МИНИСТЕРСТВО ОБРАЗОВАНИЯ И НАУКИ КЫРГЫЗСКОЙ РЕСПУБЛИКИ
ОШСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ
ЦЕНТРАЛЬНОАЗИАТСКИЙ ФИЛИАЛ МЕЖДУНАРОДНОЙ АКАДЕМИИ НАУК И ОБРАЗОВАНИЯ

На правах рукописи
УДК 618.2-071.1.

Бегматова Дамира Шарабидиновна

Антенатальный уход за беременными женщинами с риском развития преэклампсии

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени доктора наук (PhD).
Специальность- «Акушерство и гинекология»

КАЛИФОРНИЯ-БИШКЕК-2016

Работа выполнена на медицинском факультете Ошского государственного университета Министерства образования и науки Кыргызской Республики

Научный руководитель: доктор медицинских наук, доцент Аскеров А.А.

Официальные оппоненты: доктор наук (PhD) Уметалиева Д.Ю.
кандидат медицинских наук, доцент Субанова Г.А.

Ведущая организация: Южный филаилКыргызского государственного медицинского института переподготовки и повышения квалификации

Защита состоится «9» июля 2016г. в 10.00 часов на Диссертационном Совете Центрально-Азиатского филиала Международной Академии наук, образования, индустрии и искусств. г.Бишкек

Ученый секретарь
диссертационного
Совета
доктор наук (PhD) Уметалиева Д.Ю.

Общая характеристика работы

Актуальность работы. Ежегодно в мире у 200 млн. женщин наступает беременность, и из них, в связи с ее осложнениями, погибает более 50 тысяч больных, т.е. каждую минуту на земле

умирает 1 женщина [98], желавшая испытать счастье материнства. В последние годы в Кыргызстане предприняты определенные меры, направленные на улучшение репродуктивного здоровья населения. Несмотря на предпринятые меры, многие проблемы в области охраны репродуктивного здоровья (РЗ) остаются нерешенными. Улучшенный антенатальный уход беременных женщин с риском развития преэклампсии является одним из приоритетных задач национальной программы «Ден соолук». Недостаточно глубокое понимание работниками государственных структур, общественностью оптимальных подходов к этой проблеме, этот фактор продолжает оставаться одним из причин, препятствующих достижению прогресса. Предоставляемые медицинские услуги по антенатальному уходу находятся еще ниже уровня возможностей и актуальных требований, особенно для малообеспеченных слоев населения.

Преэклампсия – основная причина смертности среди беременных и новорожденных по всему миру. Преждевременные роды (до 37 недель) также часто вызваны высоким артериальным давлением (АД) и являются главной причиной смерти новорожденных, особенно в странах с низким уровнем социально–экономического развития. Препараты кальция помогают предотвратить преэклампсию, снижают риск летального исхода или возникновения серьезных проблем у женщин.

Нами при проведении исследований выявлено, что обеспечение кальцием во время беременности является безопасным и относительно дешевым методом снижения развития преэклампсии у женщин с высоким риском, а также у женщин из сообществ с недостаточным пищевым потреблением кальция. У женщин также снижается вероятность смертности или появления серьезных проблем, вызванных преэклампсией. Не было обнаружено побочных эффектов, но необходимы дальнейшие испытания для определения идеальной дозировки обеспечения. Высокое АД с протеинурией или без нее – главные причины материнской смертности и серьезных заболеваний по всему миру (HMSO 1994; NHMRC 1993), а также перинатальной заболеваемости и смертности. Подсчитано, что гипертензия осложняет 5% всех беременностей и 11% первых беременностей, половина из которых ассоциирована с преэклампсией; насчитывается до 40 тыс. случаев материнской смертности ежегодно [Villar, 2004]. Преждевременные роды, часто сочетающиеся с гипертензионными нарушениями, являются лидирующей причиной ранней неонатальной смерти и детской смертности, главным образом в странах с низким уровнем социально–экономического развития [Villar, 1994]. По этой причине стратегии по

снижению риска гипертензионных заболеваний при беременности привлекают большое внимание. Последствия высокого АД более серьезны, если сопровождаются протеинурией. Гипертензия и значительная протеинурия обычно указывают на развитие преэклампсии. Предвестниками плохого исхода служат малый гестационный возраст и высокие уровни протеинурии. Использовавшееся в прошлом деление на группы риска станет ненужным, если все женщины будут охвачены постоянным и внимательным медицинским обслуживанием. Низкое потребление кальция может стимулировать рост АД путем стимуляции секреции паратгормона или ренина, таким образом, увеличивая количество внутриклеточного кальция в гладкомышечной оболочке сосудов и приводя к вазоконстрикции. Возможный механизм действия кальция – снижение секреции паратгормона и уровня внутриклеточного кальция, снижающее сократимость гладких мышц сосудов. С помощью подобного механизма обеспечение кальцием может снижать тонус гладкомышечных элементов матки и предотвращать преждевременные роды и выкидыши. Кальций может также оказывать непрямой эффект на функции гладкой мускулатуры, увеличивая уровень магния. Первые систематические обзоры освещали необходимость более масштабных исследований с целью оценки эффектов от применяемых препаратов кальция и их влияния на клинические исходы, сопровождающие преэклампсию и преждевременные роды, такие как перинатальная смертность. Однозначно назрела необходимость в обновленном систематическом обзоре текущих доказательств эффективности кальциевой поддержки беременности.

Таким образом, частота встречаемости преэклампсии беременных, его тяжелых форм - высокая летальность при них, несмотря на успехи в лечении, отсутствие систематизированных данных о характере гемодинамических и метаболических нарушений, включая метаболизм кальция, динамики их восстановления; неясность механизмов развития эклампсии, а также недостаточная эффективность и отсутствие патогенетически обоснованного лечения на основе изучения особенностей метаболических нарушений - определяют актуальность вышеуказанной проблемы и цель настоящего исследования.

Цель исследования

Оптимизация качества оказания помощи по дородовому наблюдению беременных женщин с риском развития преэклампсии в южных регионах Кыргызской Республики, путем обоснования, разработки и внедрения новых алгоритмов коррекции системных

гемодинамических, метаболических нарушений по антенатальному уходу основанных на доказательствах.

Задачи исследования:

1. Изучить состояние антенатального здоровья у беременных женщин, жительниц южных регионов Кыргызской Республики с риском развития преэклампсии с определением ранговую информационную ценность значимых факторов.
2. Провести экспертную оценку качества оказания дородового наблюдения и ухода беременных женщин в зависимости от воздействия неблагоприятных факторов на течение беременности.
3. Разработать программу по улучшению антенатального ухода и внедрить новый алгоритм профилактики преэклампсии у беременных женщин в зависимости от степени риска.

Научная новизна полученных результатов

Представлены новые сведения по исследованию частоты и ведущих факторов риска, дана оценка их значимости в развитии преэклампсии у беременных женщин южных регионов Кыргызстана (юная или возрастная первородящая, хроническая анемия смешанного генеза, отягощенный семейный или репродуктивный анамнез по преэклампсии, многоплодие, хроническая гипертензия, гломерулонефриты с гипертензией).

Установлены особенности корреляционных связей между применением аспирина и препаратов кальция на антенатальном периоде с риском развития преэклампсии или тяжести гипертензивного нарушения во время беременности при регулярном и длительном приеме лекарственных препаратов.

На основании проведенных исследований автором научно обосновано целесообразность дородовой медикаментозной профилактики развития преэклампсии путем использования комплекса медикаментозных средств, в том числе препаратов кальция.

На основании многофакторного анализа колебаний клинико-лабораторных и инструментальных параметров на течение гестационного процесса предложены новые модели прогнозирования и профилактики преэклампсии, имеющие высокую информационно-диагностическую ценность.

Теоретическая и практическая значимость

- Расширены представления о факторах рисках и особенностях течения беременности при преэклампсии у женщин, проживающих в южных регионах Кыргызстана, на основе оценки специфичности и

чувствительности прогностической значимости тестов. Данные, полученные при проведении исследования, могут быть использованы и внедрены в лечебно-профилактических учреждениях.

- Разработанная программа медикаментозной профилактики развития преэклампсии во время антенатального ухода показала свою достаточную эффективность и может быть использована при выборе метода дородовой помощи в лечебно-профилактических учреждениях.

-На основе полученных данных разработаны алгоритм наблюдения и новые методы лечения, позволяющие усовершенствовать прогнозирование и профилактику преэклампсии без дополнительных затрат, и улучшить перинатальные исходы у беременных женщин с отягощенным анамнезом по преэклампсии.

Внедрение полученных результатовре

Основные положения диссертационной работы внедрены в практику работы лечебно-профилактических учреждений (Центров семейной медицины и репродуктивного здоровья)..

Основные положения диссетации внедрены в учебные программы кафедр акушерства и гинекологии в Кыргызской государственной медицинской академии им. И.К.Ахунбаева, Кыргызском государственной медицинском институте переподготовки и повышения квалификации, Ошского государственного университета и Кыргызско-Российского Славянского университета.

Основные положения диссертации, выносимые на защиту

- Значимыми факторами риска развития преэклампсии в порядке убывания информационной ценности являются: преэклампсия в анамнезе (ОР 1,35; 95% ДИ от 1,11 до 1,65), юная до 18 лет и возрастная старше 35 лет первородящая (ОР 1,24; 95% ДИ от 1,01 до 1,53),прибавка массы тела во время беременности ≥14 кг (ОР 1,42; 95% ДИ от 1,17 до 1,74), и многоплодие (ОР 1,1; 95% ДИ от 1,01 до 1,45).

- Симпатовагальный баланс является важным биофизическим предикт-фактором риска развития преэклампсии, а его применение позволяет увеличить диагностическую и прогностическую ценность традиционного скрининга на преэклампсию во II триместре беременности.

- Применения препаратов кальция с целью предупреждения формирования гестационной артериальной гипертензии и ее осложнений, в терапевтической дозе до 1 г в сутки связано со снижением вдвое относительного риска преэклампсии с колебаниями величины эффекта от –31% до –67%.

- По структуре возникновения гипертензивных нарушений у беременных женщин, проживающих в условиях жаркого климата южного региона существует отличие в сторону уменьшения доли гипертензии (57,7% в 2013 году и 45,9% в 2015 году соответственно). Однако по распространенности всех гипертензивных нарушений в течение трех лет отмечен тренд уменьшения с 3,4% до 1,5% , т.е. снижение частоты гипертензивных нарушений в 2,3 раза

- Проведение комплексной медикаментозной профилактики позволило не только снизить уровень преэклампсии у контингента группы риска, но позволило нивелировать ее развитие. Во IIB подгруппе не было зарегистрировано случаев преэклампсии с ранним началом. Во второй А подгруппе преэклампсия с ранним началом составляла 55,5%, а преэклампсия с поздним началом – 19,5%. Эти данные также свидетельствовали о возникновении преимущественно преэклампсии тяжелой степени до 30 недель беременности.

- Назначение препаратов кальция целесообразно в первом триместре беременности для достижения полного терапевтического эффекта.

Личный вклад соискателя

Набор клинического материала, рандомизация по клиническим группам, формулировка основных положений и выводов, статистическая обработка клинического материала и последующий анализ выполнены лично автором.

Апробация материалов диссертации.

Результаты исследований доложены на VI и VII республиканском Форуме Кыргызской ассоциации акушер-гинекологов и неонатологов (Бишкек, 2015-2016г.); на международной научно-практической конференции молодых ученых и специалистов Кыргызской государственной медицинской академии (Бишкек, 2014); на заседании кафедры акушерства и гинекологии Ошского государственного университета.

Объем и структура диссертации.

Диссертационная работа изложена на 85 страницах компьютерного набора на русском языке. Работа состоит из введения, главы обзора литературы, главы материалов и методов исследования, главы собственных исследований, обсуждения результатов исследования,

выводов и практических рекомендаций, списка использованной литературы.
Диссертация иллюстрирована 3 таблицами, 8 рисунками. Библиография включает 168 источников, в том числе из них 154 зарубежных.

ОБЪЕКТЫ, ОБЪЕМ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Объекты и программа исследования

Объектом исследования послужили женщины с нормальным течением беременности, беременные с отягощенным анамнезом по преэклампсии и беременные женщины с преэклампсией. Исследование было нацелено на установление не только факторов риска развития преэклампсии, но и на оценку эффективности медикаментозной профилактики развития или уменьшение тяжести преэклампсии у беременных женщин южных регионов Кыргызской Республики. Проведен общий ситуационный анализ состояния антенатального здоровья женщин в субэкстремальных климато-географических условиях южных регионов Кыргызской Республики.
В соответствии с целью и задачами, набор материала проводился в два этапа. На первом этапе проводилось ретроспективное исследование по типу случай-контроль беременных женщин южного региона. Из 6166 случаев антенатального наблюдения, произошедших в центрах семейной медицины южных областей Кыргызстана в период с 2010 по 2016гг, после исключения беременных женщин с экстрагенитальной патологией до и во время беременности были отобраны 771 индивидуальных карт с отягощенным анамнезом по преэклампсии.

Основную группу на ретроспективном этапе исследования составила 179 беременных женщин, которые имели отягощенный анамнез по преэклампсии и получали препараты кальция без соблюдения суточной нагрузочной дозы до 1000мг в сутки (рис. №1).

Для выполнения второго этапа было проведено проспективное когортное исследование в центрах семейной медицины Кара-Суйского района (рис.№1-2).

6166 случаев антенатального наблюдения
771 беременных с отяг. анамнезом по преэклампсии
Исключены 5395 беременные с низким риском и различными
Исключены 592 беременные не получившие

Ретроспект. исследование за **179** беременными с ОА

Оценка эффективности медикаментозной профилактики
Использование медикаментозной профилактики, прогностических тестов
292 разделенные на 3 группы: №1 -72 без факторов риска, №2-66 с факторами риска, №3- 154
Проспек. исследование эффективности профилактики преэклампсии

Рис. 1. Дизайн ретроспективного исследования беременных женщин южного региона и проспективного этапов исследования женщин южного региона на примере Кара-Суйского района.

Сформированы 3 проспективные группы в зависимости от медико-социальных характеристик (уровни бедности, проф.деятельности, возраста и.т.д.) для сравнительного исследования особенностей антенатального здоровья женщин.

Рис.№2. Дизайн проспективного исследования оценки эффективности прогностических тестов и медикаментозной профилактики беременных южного региона на примере Кара-Суйского района.

Все беременные наблюдались в соответствии с «Национальными стандартами по антенатальному уходу при физиологической беременности», утверждёнными приказом Министерства здравоохранения Кыргызской Республики №660 от 2013 г.

Всего было проспективно обследовано 292 беременные. Основную группу (III) составили 154 беременных с (преэклампсия)ПЭ, которая возникла в конце II или в III триместре беременности. Эта группа была разделена на подгруппы. В III А было 56 женщин с ПЭ легкой степени. В III В под наблюдением находилось 53 пациентки с гестационной гипертензией. Подгруппу III С составили 45 обследованных беременных с ПЭ тяжелой степени. Группа II насчитывала 66 пациенток, которые во II триместре имели биофизические и биохимические факторы риска ПЭ. Эта группа была разделена на 2 подгруппы. Пациентки II А подгруппы – 36 беременных, которым не назначали фармакологических средств для профилактики ПЭ. Во II В подгруппе 30 женщинам назначали комплекс медикаментозной профилактики (КМП) ПЭ. В контрольной группе было 72 практически здоровые женщины с физиологической гестацией, которые были распределены на подгруппы в соответствии со сроком беременности. В I А подгруппе под наблюдением находилось 20 женщин в I триместре беременности. Подгруппа II В насчитывала 26 пациенток в сроках около 20 недель беременности. А в I С подгруппе было 26 женщин в конце II и в III триместре беременности.

Для проверки прогностических возможностей использования исследованных в работе показателей как предикторов ПЭ были разработаны определенные модели биофизического и

биохимического скрининга. В проспективном исследовании приняли участие 66 пациенток II группы с положительными традиционными биофизическими и биохимическими маркерами ПЭ во II триместре беременности: ПИ в маточных артериях> 2,25; PAPP-A <0,69 МоМ; β-ХГЧ> 3,0 МоМ; АФП> 2,5 МоМ. Этот перечень показателей считали базовым. Во II А подгруппе 36 пациенткам не назначали никаких фармакологических средств, а во II В подгруппе 30 беременных получали КМП ПЭ. Последний включал в себя прием препаратов кальция до 1000мг в сутки, малые дозы ацетилсалициловой кислоты (75 мг) по 1 табл. 1 раз в сутки, и витаминно-микроэлементный комплекс по 1 таблетке 1 раз в сутки. Для контроля использовали 26 женщин I В подгруппы.

2.2. Методы исследования и реализация программы

Для реализации программы исследования была разработана специальная карта беременной женщины, в которой учитывались более 50 факторов и их градации.

Объективное исследование беременных включало общий осмотр, наружное акушерское исследование и измерение антропометрических показателей.

Инструментальные методы исследования включали в себя комплексное ультразвуковое исследование (УЗИ) фетоплацентарной системы и допплерометрию маточно-плодово-плацентарного кровотока. Трансабдоминальное ультразвуковое сканирование проводилось на аппарате «AlokaProsoundSSD-3500SX» (Япония), в масштабе реального времени конвенсными, близкофокусными, высокочастотными датчиками с частотой 3,5 МГц. Для проведения допплерометрии использовался допплеровский блок пульсирующей волны и секторного датчика с частотой 3,5 МГц. Регистрировались амплитуда, частота, скорость кровотока исследуемых сосудов с последующим расчётом систоло-диастолического отношения. Исследование проводилось двумя врачами ультразвуковой диагностики с участием диссертанта.

При проведении эхографической фетометрии измерялись следующие показатели: бипариетальный и лобно-затылочный размеры, диаметр живота, окружность живота, диаметр груди, длина бедренной кости. Всего было выполнено 534 УЗИ для 179 женщин.

Изучение ВСР матери проводили с помощью компьютерно-диагностической системы «Кардиолаб Бэби-Кард» (НТЦ «ХАИ Медика», Украина). Ультразвуковую допплерометрию кровотока в маточных артериях осуществляли с помощью аппарата "Voluson" (GE Healhcare, США). Изучение биохимических показателей было проведено на анализаторе Human (Германия). Исследовали

агрегационные свойства тромбоцитов с использованием компьютеризированного агрегометра АР2110 «Солар» (Беларусь).

Полученные результаты обработаны методами параметрической статистики (среднее - М, погрешность - m) с помощью пакета программ Excel, адаптированных для медико-биологических исследований. Для сравнения данных между группами обследованных использовали тест ANOVA. Для изучения корреляции был использован тест Спирмена. Было проведено вычисление отношения шансов (ОШ). Для ОШ рассчитывался 95 % доверительный интервал. Достоверными ($p<0,05$) признавались значения при нижней границе доверительного интервала более 1. Также были определены показатели чувствительности, специфичности, прогностической ценности положительного результата (ПЦПР), прогностической ценности негативного результата (ПЦНР) и индекса точности (ИТ).

Оценка значимости различий количественных признаков в группах, при условии нормального распределения данных, проводилась с использованием критерия Стьюдента. В случае, если выборки не подчинялись закону нормального распределения, для оценки значимости статистических различий проводили сравнение групп по непараметрическому U-критерию Манна-Уитни. Значимость различий качественных признаков в группах наблюдения оценивали при помощи критерия χ^2 с поправкой Йеитса.

Наличие связи между факторами риска и развитием преэклампсии оценивалось после построения четырехпольной таблицы сопряжённости и расчета относительного риска (ОР) для каждого из факторов. Изучение частоты и доли избыточной заболеваемости, обусловленной влиянием фактора риска не только в изучаемой группе, но и во всей популяции, проводилась с использованием показателя атрибутивного риска (АР). Оценка статистической значимости осуществлялась с помощью критерия χ^2 и 95% доверительного интервала (ДИ).

Для оценки и сравнения информативности диагностической ценности различных формул и показателей в прогнозировании преэклампсии проводили построение четырехпольной таблицы с последующим расчётом следующих показателей: чувствительность, специфичность, прогностическая ценность положительного и отрицательного результатов. Статистически значимыми во всех случаях считали различия, при которых вероятность ошибки (p) равнялась 0,05 или ниже.

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Преэклампсия (ПЭ) – заболевание, которое возникает во время беременности только у человека и характеризуется развитием полиорганной недостаточности. В основе ПЭ лежит недостаточная трансформация спиральных сосудов матки, что приводит к ишемии плацентыи повышенной выработке провоспалительных цитокинов [1, 4, 5, 11]. Появлению инфрактов и «немых зон» в плаценте способствуют микротромбозы. Это сопровождается развитием эндотелиальной дисфункции,оксидативного стресса и нарушением системной гемодинамики с ухудшением перфузии в периферических органах [6, 13, 15].

Учитывая сложные патогенетические звенья и частое развитие осложнений необходимы эффективные мероприятия по профилактике и прогнозированию преэклампсии, поэтому и были поставлены необходимые задачи в нашей научной работе.

3.1. Медико-социальная характеристика беременных женщин с отягощенным анамнезом по преэклампсии.

По клинической и медико-социальной характеристике беременные женщины с отягощенным анамнезом по преэклампсии значимо не отличались.

Проведенное нами исследование выявило, что возраст обследованных в общем, основной и контрольной группы, был от 18 до 44 лет, и в среднем составил 23+\-2,9 года. Большинство женщин сравниваемых групп находились в возрасте считающемся оптимальным для деторождения, но данные по анамнезу дебюта преэклампсии указывают на 1\4 удельного веса в юном возрасте, т.е. каждая четвертая женщина с отягощенным анамнезом по преэклампсии имела более юный возраст и 10% пациенток находились в возрасте старше 35 лет.

Национальный состав женщин сравниваемых групп выглядел следующим образом: подавляющее большинство из них, 84,4% и 83% соответственно, были кыргызками, 13,5% и 7,8% - узбечки, остальные были представительницами других национальностей. По антропометрическим данным беременные женщины значимо не отличались.

Нами проведена по ретроспективным данным оценка существующих факторов риска по преэклампсии. Было установлено, что значимыми факторами риска преэклампсии являются: преэклампсия тяжелая в анамнезе (ОР 1,35; 95% ДИ от 1,11 до 1,65), юная или возрастная первородящая (ОР 1,24; 95% ДИ от 1,01 до 1,53), прибавка массы тела во время беременности ≥14 кг (ОР 1,42; 95% ДИ от 1,17 до 1,74), и многоплодие (ОР 1,1; 95% ДИ от 1,01 до 1,45)

3.2. Обзор эффективности профилактики преэклампсии у беременных южного региона на примере Кара-Суйского района Ошской области.

Оценка отдаленных результатов рутинного использования препаратов кальция у беременных с отягощенным анамнезом по развитию преэклампсии показала эффективность предупреждения развития преэклампсии в большой популяции беременных Кара-Суйского района (рис.3.)

Рис. №3. Частота развития тяжелой преэклампсии в течение трех лет (2013-2015) и прогноз среди беременных женщин южного региона на примере Кара-Суйского района Ошской области при приеме препаратов кальция.

Как видно из рисунка №3. в Кара-Суйском районе за период 3 года (2013-2015гг.) отмечено уменьшение частоты развития преэклампсии, в том числе уменьшение тяжести заболевания на 2,5 раза за счет профилактических мероприятий среди женщин группы риска.

Рис.№ 4.Структура гипертензивных нарушений у беременных женщин южного региона на примере Кара-Суйского района в течение 3-х лет (2013-2015гг.).

Как видно на рисунке № 4, по структуре возникновения гипертензивных нарушений у беременных женщин Кара-Суйского района есть незначимые отличия в сторону уменьшения доли гипертензии (57,7% в 2013 году и 45,9% в 2015 году соответственно). Однако по распространенности всех гипертензивных нарушений в течение трех лет отмечен тренд уменьшения с 3,4% до 1,5% , т.е. снижение частоты гипертензивных нарушений в 2,3 раза (Рис.№5).

Рис.5. Распространенность гипертензивных нарушений в течение трех лет среди беременных женщин южного региона на примере Кара-Суйского района Ошской области.

Как видно из рисунка №5, отмечается тенденция снижения распространенности гипертензивных нарушений среди беременных женщин Кара-Суйского района Ошской области. Это является результатом улучшенного антенатального ухода среди беременных

женщин с факторами риска развития преэклампсии, при котором рутинно для большинства пациенток назначали препараты кальция с суточной дозой до 1000мг в течение беременности.

Рис. №6. Эффективные результаты улучшенного антенатального ухода беременных женщин южного региона на примере Кара-Суйского района за 4 года (2012-2015)

Как видно из рисунка №6. в Кара-Суйском районе в течение 4 лет в Центрах семейной медицины внедряют улучшенный антенатальный уход с применением диагностических и профилактических мероприятий, в том числе медикаментозную методику предупреждения преэклампсии, который позволил не только снизить частоту врожденных пороков развития плода, но в 2,5 раза риск развития преэклампсии.

3.3. Сравнительная оценка эффективности методов прогноза и профилактики преэклампсии

Целью исследовательской работы как было показано это изучение возможностей медикаментозной профилактики преэклампсии. В настоящий момент ведущими представлениями о патогенезе преэклампсии являются нарушения соотношения ангиогенных и антиангиогенных факторов роста в сторону последних [2, 4, 10]. Это нашло воплощение в разработанных подходах к прогнозированию ПЭ. Вариабельность сердечного ритма (ВСР) – «окно» в состояние регуляторных систем человека. Изучение ВСР позволяет оценить осцилляции сердечно-сосудистой системы, которые отражают активность центрального и периферического контуров управления [6]. ПЭ рассматривается как результат нарушений внутриорганной гемодинамики на фоне абдоминальной компартментализации[12]. Повышение внутрибрюшного давления приводит к прогрессированию явлений хронической венозной недостаточности, что усугубляет тканевую гипоксию. Поэтому вызывают интерес возможности профилактического использования

дезагрегантных, эндотелиопротекторных и венотонических препаратов.

Всего было проспективно обследовано 292 беременные. Основную группу (III) составили 154 беременных с ПЭ, которая возникла в конце II или в III триместре беременности. Эта группа была разделена на подгруппы. В III А было 56 женщин с ПЭ легкой степени. В III В под наблюдением находилось 53 пациентки с гестационной гипертензией. Подгруппу III С составили 45 обследованных беременных с ПЭ тяжелой степени. Группа II насчитывала 66 пациенток, которые во II триместре имели биофизические и биохимические факторы риска ПЭ. Эта группа была разделена на 2 подгруппы. Пациентки II А подгруппы – 36 беременных, которым не назначали фармакологических средств для профилактики ПЭ. Во II В подгруппе 30 женщинам назначали комплекс медикаментозной профилактики (КМП) ПЭ. В контрольной группе было 72 практически здоровые женщины с физиологической гестацией, которые были распределены на подгруппы в соответствии со сроком беременности. В I А подгруппе под наблюдением находилось 20 женщин в I триместре беременности. Подгруппа II В насчитывала 26 пациенток в сроках около 20 недель беременности. А в I С подгруппе было 26 женщин в конце II и в III триместре беременности.

Для проверки прогностических возможностей использования исследованных в работе показателей как предикторов ПЭ были разработаны определенные модели биофизического и биохимического скрининга. В проспективном исследовании приняли участие 66 пациенток II группы с положительными традиционными биофизическими и биохимическими маркерами ПЭ во II триместре беременности: ПИ в маточных артериях> 2,25; PAPP-A <0,69 MoM; β-ХГЧ> 3,0 MoM; АФП> 2,5 MoM. Этот перечень показателей считали базовым.

Во II А подгруппе 36 пациенткам не назначали никаких фармакологических средств, а во II В подгруппе 30 беременных получали КМП ПЭ. Последний включал в себя прием препаратов кальция до 1000мг в сутки, малые дозы ацетилсалициловой кислоты (75 мг) по 1 табл. 1 раз в сутки, и витаминно-микроэлементный комплекс по 1 таблетке 1 раз в сутки. Для контроля использовали 26 женщин I В подгруппы.

Проведенные исследования позволили считать, что преэклампсия развивается на фоне гиповолемии, генерализованного сосудистого спазма и гиперсимпатикотонии. Эти патологические изменения происходили на фоне нарушений маточно-плацентарного кровотока, синдрома системного воспалительного ответа (ССВО), тромбофилии, оксидативного стресса, эндотелиальной дисфункции и

биоелементоза [1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 10, 11, 14, 15]. Было проанализировано наличие корреляции между наиболее показательными характеристиками указанных выше процессов и основными диагностическими критериями преэклампсии: систолическим АД, диастолическим АД и протеинурией.

Значение симпатовагального баланса в положении лежа на правом боку демонстрировало умеренную положительную корреляцию с систолическим АД ($R=0,41$; $p<0,05$), умеренную положительную корреляционную связь с диастолическим АД ($R=0,52$; $p<0,05$) и слабую корреляцию с протеинурией ($R=0,16$; $p<0,05$). Можно считать, что увеличение симпатовагального баланса у женщин с преэклампсией демонстрировало патогенетически обусловленные регуляторные механизмы повышения сосудистого тонуса. Также установленное ранее несоответствие роста симпатовагального баланса степени аортокавальной компрессии было отражением роста внутрибрюшного давления на фоне ПЭ[6, 12]. Это приводило к гиповолемии и дополнительной активации симпатических центров. Подобную корреляцию демонстрировал симпатовагальный баланс и в активной ортостатической пробе с систолическим АД ($R=0,44$; $p<0,05$), диастолическим АД ($R=0,58$; $p<0,05$) и протеинурией ($R=0,12$; $p<0,05$). Таким образом, чрезмерная адренергическая стимуляция сосудистого тонуса имела место уже на этапе прегестоза. То есть моделирование пониженного венозного возврата в условиях изменения положения тела на вертикальное позволило выявить патологическое повышение активности центрального контура управления гемодинамикой вследствие абдоминальной компартментализации. Учитывая установленную корреляционную взаимосвязь между показателями симпатовагального баланса в положении лежа и активном ортостазе с уровнем АД можно считать симпатовагальный баланс в вышеназванных пробах биофизическим маркером ПЭ.

Было установлено наличие корреляционной связи между ПИ в маточных артериях и систолическим АД ($R=0,56$; $p<0,05$), ПИ в маточных артериях и диастолическим АД ($R=0,61$; $p<0,05$), а также ПИ в маточных артериях и протеинурией ($R=0,30$; $p<0,05$). Поэтому повышение резистентности в маточных артериях вследствие несостоятельности механизмов гестационной трансформации маточно-плацентарных сосудов инициировало каскад вазоконстикторных реакций, приводило к системным изменениям материнской гемодинамики, а также нарушало деятельность почек[4].

Гестационный дисморфоз спиральных сосудов матки зависел от действия ангиогенных факторов, к числу которых можно отнести PAPP-A[10, 11]. PAPP-A имел умеренную отрицательную корреляцию

с систолическим АД (R=-0,38; p<0,05) и диастолическим АД (R=-0,50;p<0,05), а также слабую отрицательную корреляцию с протеинурией (R=-0,26;p<0,05). Это подтверждало значение PAPP-A как биохимического предиктора ПЭ. В свою очередь, β-ХГЧ демонстрировал положительную умеренную корреляцию с систолическим АД (R=0,30; p<0,05), слабую корреляцию с диастолическим АД (R=0,28; p<0,05) и слабую корреляцию с протеинурией (R=0,12; p<0,05). Установленные особенности указывали на вероятное отсутствие самостоятельного значения β-ХГЧ в патогенезе ПЭ и слабую перспективу изолированного использования β-ХГЧ с прогностической целью. АФП имел умеренную положительную корреляцию с систолическим АД (R= 0,42; p<0,05), диастолическим АД (R= 0,55; p<0,05) и протеинурией (R=0,41; p<0,05). Поэтому у АФП были обнаружены антиангиогенные свойства. Поскольку этот белок синтезировался в печени плода, то повышение АФП в крови матери было отражением повышения проницаемости плацентарного барьера[4]. ПЭ развивалась на фоне ухудшения маточно-плацентарной гемодинамики, а возрастание уровня АФП было следствием компенсаторных изменений, необходимых для сохранения трофической функции плода. Таким образом, дисфункция плаценты была патогенетическим звеном ПЭ.

Универсальный маркер воспаления С-РБ имел прямую взаимосвязь с систолическим АД (R=0,48; p<0,05), диастолическим АД (R=0,54; p<0,05) и протеинурией (R =0, 40, p<0,05). Это отражало значение ССВО в патогенезе ПЭ. Поскольку С-РБ мог связывать ацетилхолин, то становится понятной его роль в возникновении артериальной гипертензии благодаря преобладанию эффекта симпатомиметичних веществ[4, 5, 6]. Наличие умеренной положительной корреляции между агрегацией тромбоцитов с коллагеном и систолическим АД (R=0,30; p<0,05) свидетельствовало об участии тромбофилии в снижении уровня маточно-плацентарной гемодинамики. Это инициировало синтез плацентарных вазоконстрикторов и эндотелиальную дисфункцию [4, 5, 13]. Не установлено взаимосвязи между агрегацией тромбоцитов с коллагеном и диастолическим АД (R=0,26; p<0,05), агрегацией тромбоцитов с коллагеном и протеинурией (R=0,12; p<0,05). Коэффициент атерогенности имел прямую взаимосвязь с систолическим АД (R=0,51; p<0,05), диастолическим АД (R=0,62; p<0,05) и протеинурией (R=0,45; p<0,05). По-видимому, поражение эндотелия атерогенными фракциями липидов приводило к артериальной гипертензии и нарушению функции почек. Указанным процессам способствовал оксидативный стресс, который нарушал обмен липидов в печени[3, 14]. МДА сыворотки

демонстрировал взаимосвязь с систолическим АД (R=0,46; p<0,05), диастолическим АД (R=0,55; p<0,05) и протеинурией (R=0,38; p<0,05). Поэтому повышение уровня свободных радикалов вызывало тканевую гипоксию на фоне повышения активности мембранодеструктивных процессов в клетках плаценты, эндотелия сосудов и форменных элементах крови[8, 14]. Мочевая кислота имела положительную умеренную корреляцию с систолическим АД (R=0,60; p<0,05), диастолическим АД (R=0,62;p<0,05) и протеинурией (R=0,56; p<0 , 05). Этот факт указывал на присутствие нарушений белкового обмена и наличие гиповолемии у женщин с ПЭ. Магний находился в обратной взаимосвязи с систолическим АД (R=-0,52; p<0,05), диастолическим АД (R=-0,54; p<0,05) и протеинурией (R=-0,40; p<0,05). Это указывало на обоснованность лечебного использования препаратов магния у женщин с ПЭ с позиций противовоспалительного, антиоксидантного и эндотелиопротекторного эффектов. Поскольку накопление меди оказывало негативное влияние на гепатоциты и способствовало прогрессированию оксидативного стресса, то логичным было наличие положительной корреляции с систолическим АД (R=0,36; p<0,05) и диастолическим АД (R=0,32; p<0,05). Полученные результаты подтвердили целесообразность изучения прогностической значимости некоторых из указанных биофизических и биохимических показателей в качестве возможных предикторов ПЭ (таблица 1).

Таблица №1. Показатели статистически значимой(p<0,05) корреляции Спирмена между биофизическими, биохимическими маркерами и основными диагностическими критериями ПЭ.

Показатель	СистолическоеАД	Диастолическое АД	Протеинурия
Симпатовагальный баланс в положении лежа	R=0,41	R=0,52	R=0,16
Симпатовагальный баланс в активной ортостатической пробе	R=0,44	R=0,58	R=0,12
ПИв маточных артериях	R=0,56	R=0,61	R=0,30
PAPP-A	R=-0,38	R=-0,50	R=-0,26
β-ХГЧ	R=0,30	R=0,28	R=0,12

АФП	R=0,42	R=0,55	R=0,41
С-РБ	R=0,48	R=0,54	R=0,40
Агрегация з коллагеном	R=0,30	R= 0,26	R=0,12
Коэффициент атерогенности	R=0,51	R=0,62	R=0,45
МДА сыворотки	R=0,46	R=0,55	R=0,38
Мочевая кислота	R=0,60	R=0,62	R=0,56
Магний	R=-0,52	R=-0,54	R=-0,40

Полученные результаты указывали, что у 4 пациенток I B подгруппы в дальнейшем возникла ПЭ легкой степени. В ходе проспективного наблюдения за пациентками IIA группы было установлено, что ПЭ была диагностирована у 27 (75,0%) респондентов. ОШ было 16,5. Доверительный интервал был 95,0%. Таким образом, у пациенток, которые были положительными по указанным биофизическим и биохимическим маркерам частота возникновения ПЭ увеличивалась в 16,5 раза.

Чувствительность данного метода составила 87,1%, специфичность – 71,0%, ПЦПР – 75,0%, ПЦНР – 84,6%, ИТ – 79,0%. Достаточно высокая прогностическая ценность метода была обусловлена использованием показателей, которые характеризовали неудачную плацентацию.

Рис. №7. Сравнение чувствительности и специфичности биофизического предиктора преэклампсии «простого и комбинированного симпатавагального теста» - усиление чувствительности и специфичности

Таким образом, из всех тестов более доступным для прогнозирования преэклампсии является использование показателей симпатовагального баланса. Повышение показателей симпатовагального баланса в положении лежа на правом боку (> 2,1) и в активном ортостазе (> 7,2) было установлено в 2 наблюдениях в I B подгруппе и у 31 пациентки во II A подгруппе. ОШ было 74,4. Это демонстрировало, что частота выявления повышенного

симпатовагального баланса и положительных базовых скрининговых тестов на фоне ПЭ выше в 74,4 раза. Доверительный интервал – 95,0%. Изменения автономного баланса в положении лежа на правом боку и при активной ортостатической пробе повышали прогностическое значение стандартных биофизических и биохимических тестов, характеризовавших пониженную маточно-плацентарной гемодинамику, дефицит ангиогенных факторов и повышение проницаемости плацентарного барьера. Чувствительность метода для данной комбинации исследований была 90,3%, а специфичность – 84,3%. ПЦПР составила 84,8%. ПЦНР имела максимальное значение – 100,0%. ИТ – 92,3%. Таким образом, симпатовагальный баланс можно считать важным биофизическим предиктором ПЭ, а его применение позволило увеличить прогностическую ценность традиционного скрининга на ПЭ во II триместре беременности.

В ходе наблюдения за обследованными женщинами II группы были установлены определенные различия между показателями частоты и сроков возникновения ПЭ в подгруппах IIA и II B (табл. 2). Общая частота ПЭ во II A подгруппе была 75,0%, а на фоне КМП воIIB подгруппе – 26,6%. Это свидетельствовало о существенном снижении частоты ПЭ под влиянием дезагрегантных и ангиопротекторных лекарств [7, 9, 10]. При этом частота ПЭ легкой, гестационной гипертензии и ПЭ тяжелой степени у женщин II A и II B подгрупп соответственно составила: 11,1%, 27,8%, 36,1% и 13,3%, 10,0%, 3, 3%. Таким образом, под влиянием КМП у пациенток II B подгруппы установлено наличие преимущественно легкой ПЭ. А во II A подгруппе, наоборот, преобладала ПЭ тяжелой степени. Нужно иметь в виду, что отбор пациенток во II группу по данным биохимических тестов и допплерометрии маточных артерий, нацеливал именно на развитие тяжелой ПЭ с ранним началом. Срок манифестации ПЭ у обследованных пациенток был 29,6±2,5 недели и 35,8±4,8 недели соответственно во IIA и II B подгруппах. Таким образом, проведение КМП позволило не только снизить уровень ПЭ у контингента группы риска, но и отсрочить ее развитие. Во IIB подгруппе не было зарегистрировано случаев ПЭ с ранним началом. Во второй А подгруппе ПЭ с ранним началом составляла 55,5%, а ПЭ с поздним началом – 19,5%. Эти данные также свидетельствовали о возникновении преимущественно ПЭ тяжелой степени до 30 недель беременности.

Таблица 2. Показатели частоты возникновения ПЭ у женщин IIгруппы и их характеристики.

Показатель	II А подгруппа
Общее количество случаев ПЭ	27 (75,0 %)
ПЭ легкой степени	4 (11,1 %)
Гестационная гипертензия	10 (27,8 %)
ПЕ тяжелой степени	13 (36,1 %)
Срок манифестации ПЭ (недели)	29,6±2,5
ПЭ с ранним началом	20 (55,5%)
ПЭ с поздним началом	7 (19,5 %)

Шанс найти пациентку с ПЭ среди женщин II В подгруппы был 2,0, а в контроле – 1,0. ОШ составило 2,0. Доверительный интервал – 95,0%. По сравнению с установленным ранее ОШ во II А подгруппе, которое было равным 16,5, отмечено снижение этого показателя в 8,3 раза. Таким образом, проведение КМП снижало риск манифестации ПЭ в 8,3 раза. Эти данные подтверждали предположение о положительном вазотропном, дезагрегантном и метаболическом эффектах использованного метода КМП. Предложенный вариант КМП ПЭ у контингента группы высокого риска имеет значительную клинически доказанную эффективность и может быть внедрен в практику учреждений акушерско-гинекологического профиля.

Таким образом, проведенная исследовательская работа позволила разработать патогенетически обоснованный протокол скрининга с использованием биохимических и биофизических тестов, а также действенный метод медикаментозной профилактики преэклампсии.

Прогнозирование преэклампсии (ПЭ) остается очень важной проблемой современного акушерства. В ходе работы были использованы комбинацию традиционных и биохимических и биофизических тестов для отбора пациенток, которые составили II группу и имели высокий риск возникновения ПЭ (ПИ в маточных артериях> 2,25; PAPP-A <0,69 MoM; β-ХГЧ> 3, 0 MoM; АФП> 2,5 MoM). Пациентки II группы были разделены на подгруппу II А и подгруппу II В. Это было сделано для оценки комплексной медицинской

профилактики (КМП) ПЭ, которую назначали во II В подгруппе. В ходе проспективного наблюдения были установлены следующие показатели диагностической ценности положительного результата проведенного скрининга ПЭ во II А подгруппе. ОШ было 16,5. Чувствительность данного метода составила 87,1%, специфичность – 71,0%, ПЦПР – 75,0%, ПЦНР – 84,6%, ИТ – 79,0%. Дополнительное использование показателей симпатовагального баланса в положении лежа на правом боку и в активном ортостазе повышало прогностическую ценность скрининга на ПЭ в 4,5 раза. Чувствительность метода для данной комбинации исследований была 90,3%, а специфичность – 84,3%. ПЦПР составила 84,8%. ПЦНР имела максимальное значение – 100,0%. ИТ – 92,3%. Предложенный КМП ПЭ снижал частоту возникновения ПЭ в 8,3 раза. Проведенная работа позволила разработать патогенетически обоснованный протокол скрининга с использованием биохимических и биофизических тестов, а также действенный метод профилактики ПЭ.

Выводы

1. Значимыми факторами риска преэклампсии в порядке убывания информационной ценности являются: преэклампсия в анамнезе(ОР 1,35; 95% ДИ от 1,11 до 1,65), юная или возрастная первородящая (ОР 1,24; 95% ДИ от 1,01 до 1,53), прибавка массы тела во время беременности ≥14 кг (ОР 1,42; 95% ДИ от 1,17 до 1,74), и многоплодие (ОР 1,1; 95% ДИ от 1,01 до 1,45)

2. Установленная корреляционная взаимосвязь между показателями симпатовагального баланса в положении лежа и активном ортостазе с уровнем АД позволяет считать симпатовагальный баланс биофизическим маркером преэклампсии.

3. Гестационный дисморфоз спиральных сосудов матки зависел от действия ангиогенных факторов, к числу которых можно отнести PAPP-A. PAPP-A имел умеренную отрицательную корреляцию с систолическим АД ($R=-0,38$; $p<0,05$) и диастолическим АД ($R=-0,50$;$p<0,05$), а также слабую отрицательную корреляцию с протеинурией ($R=-0,26$;$p<0,05$). Это подтверждало значение PAPP-A как биохимического предиктора ПЭ

4. Частота повторного развития преэклампсии при профилактическом приеме препаратов кальция составила в среднем 6%.Проведение комплексной медикаментозной профилактики снижало риск манифестации преэклампсии в 8,3 раза. Эти данные подтверждали предположение о положительном вазотропном,

дезагрегантном и метаболическом эффектах использованного метода КМП. Предложенный вариант КМП ПЭ у контингента группы высокого риска имеет значительную клинически доказанную эффективность и может быть внедрен в практику учреждений акушерско-гинекологического профиля

5. Проведенная исследовательская работа позволила разработать патогенетически обоснованный протокол скрининга с использованием биохимических и биофизических тестов, а также действенный метод медикаментозной профилактики преэклампсии

6. По структуре возникновения гипертензивных нарушений у беременных женщин южного региона на примере Кара-Суйского района есть незначимые отличия в сторону уменьшения доли гипертензии (57,7% в 2013 году и 45,9% в 2015 году соответственно). Однако по распространенности всех гипертензивных нарушений в течение трех лет отмечен тренд уменьшения с 3,4% до 1,5% , т.е. снижение частоты гипертензивных нарушений в 2,3 раза за счет профилактических мероприятий среди женщин группы риска.

Практические рекомендации

Мероприятия в отношении возможного развития преэклампсии беременных складываются из ряда мер, осуществляемых главным образом в Центрах Семейной Медицины : 1) правильное ведение всех беременных, находящихся под ее наблюдением; 2) взятие на особый учет женщин, составляющих группу повышенного риска развития преэклампсии; 3) выявление и взятие на особый учет женщин с преморбидными состояниями и предотвращение у них развития преэклампсии путем назначения соответствующего режима и своевременной терапевтической коррекции; 4) ранняя диагностика клинически выраженных форм гипертензивных нарушений во время беременности (ГНБ) с обязательной госпитализацией больных для проведения соответствующего обследования и лечения и, соответственно, предупреждения перехода ГНБ из одной формы в другую, более тяжелую.

В *группу повышенного риска* включаются:

1) первобеременные до 18 лет, с половым инфантилизмом, беременные с многоводием, многоплодием, крупным плодом, с резус-несовместимостью крови матери и плода, беременные старше 35 лет;

2) беременные с гипертонической болезнью, артериальной гипотонией, заболеваниями сердца, почек, эндокринопатиями;
3) беременные с наличием преэклампсии в наследственном анамнезе

Главный принцип дородового наблюдения беременных женщин с отягощенным анамнезом по преэклампсии это заботливый подход ко всем женщинам и протоколы индивидуального ухода. Разработанная нами технология предусматривает назначения препаратов кальция в первом триместре беременности для достижения полного терапевтического эффекта.

Список опубликованных работ:

1. Структура сопутствующих заболеваний и осложнений во время беременности у женщин, проживающих в Ошской области. Центрально-Азиатский медицинский журнал. Т.XVI, приложение3.-Ош 2010.-128-130стр. Соавторы: Тойчуев Р.М., Бегматова Д.Ш. Ниязова В.А.
2.Структура сопутствующих заболеваний и осложнений во время беременности и родов у женщин проживающих в хлопкосеющей зоне в зависимости от количества родов. Научные труды II международной

телеконференции «Проблемы и перспективы современной медицины, биологии и экологии.» Сибирский Государственный Медицинский Университет, г. Томск, 25 октября- 6ноября, 2010г.240-242стр.,Тойчуев Р.М.,Бегматова Д.Ш., Ниязова В. А.

3.Учебно-методическое руководство по диагностике и лечению бактериального вагиноза у беременных женщин .-Б.:2013.-25с. И.В. Лахно, Ф.И. Иманказиева, Р.К. Осмоналиева.,Д.Ш. Бегматова.

4.Учебное пособие для специалистов первичной амбулаторно-стационарной помощи по антенатальному уходу. Бишкек. – 2014.-100с. А.А.Аскеров,Р.Керимкулова, Д.Ш.Бегматова.

5.Учебное пособие для специалистов первичной амбулаторно-стационарной помощи по перинатальному уходу. (соавторы А.А**.** Аскеров, Ф.И. Иманказиева, Д. Бегматова, К. Абдышев, А. Джумадилов**,**)– Бишкек. – 2014. – 112с.

6.Перинатальные исходы у беременных с отягощенным анамнезом по поводу неразвивающейся беременности. – Вестник КРСУ, - Бишкек, - Т.15, №11. – 2015 – С.23-25 соавторы Аскеров А.А., Аманова А.М.

7.Акушерский практикум. Учебное пособие медицинских работников для самоподготовки акушерству. Составители: Аскеров А.А., Исакова Ж.К., Осмоналиева Р.К., Иманказиева Ф.И., Бегматова Д.Ш.

8.Вопросы стратегии по антенатальному уходу и регионализации акушерской и неонатальной помощи в Кыргызской Республике – Известия вузов Кыргызстана, - Бишкек, - Т.1,№6. – 2016 – С. 27-29.

9.Комплексная медикаментозная профилактика преэклампсии. – Медицинский консилиум, - Бишкек, - №1.-2016 – С.11-14.