

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
АЗЕРБАЙДЖАНСКОЙ РЕСПУБЛИКИ
АЗЕРБАЙДЖАНСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ**

На правах рукописи

НАИЛЯ АКИФ кызы ШАХБАЗОВА

**РАННЯЯ ДИАГНОСТИКА, ПРОГНОЗ И
ПРОФИЛАКТИКА ГИПЕРТЕНЗИВНЫХ РАССТРОЙСТВ
ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ**

3215.01 – Акушерство и гинекология

А В Т О Р Е Ф Е Р А Т

диссертации на соискание ученой степени
доктора наук по медицине

БАКУ-2018

Диссертационная работа выполнена на кафедре акушерства и гинекологии Азербайджанского Государственного Института Усовершенствования Врачей им.А.Алиева

Научный консультант:

Доктор наук по медицине,
профессор

Джамиля Фазиль кызы Курбанова

Официальные оппоненты:

Доктор наук по медицине,
профессор

Эльмира Микаил кызы Алиева

Доктор наук по медицине

Захра Фархад кызы Аббасова

Доктор наук по медицине

Рафиали Машалла оглы Новрузов

Ведущее учреждение: Дагестанский Государственный Медицинский Университет Министерства Здравоохранения Российской Федерации, кафедра акушерства и гинекологии факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов

Защита состоится « ___ » _____ 20__ года в « ___ » часов на заседании Диссертационного Совета Д. 03.011 при Азербайджанском Медицинском Университете

Адрес: AZ 1022, г. Баку, ул. А.Гасымзаде 14 (административный корпус АМУ, 2 этаж, актовый зал заседания Ученого Совета)

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Азербайджанского Медицинского Университета

Автореферат разослан « ___ » « _____ » 2018 года

Ученый секретарь

Диссертационного Совета Д.03.011

доктор наук по медицине,
доцент

Эльдар Аллахверди оглы Алиев

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы. Проблема гипертензивных расстройств при беременности (ГРБ) на сегодняшний день является одной из наиболее важных и сложных в практическом акушерстве. Актуальность ее определяется рядом факторов, среди которых прежде всего следует отметить высокую частоту развития данного осложнения беременности. Частота ГРБ колеблется в широком диапазоне - от 5% до 22%. Этот показатель зависит от многих факторов, прежде всего от уровня социально-экономического развития страны, этнической принадлежности, а также качества и доступности оказываемой медицинской помощи. Так, в России гипертензивные нарушения развиваются примерно у каждой четвертой-пятой беременной (в 5-30%), в США частота этой патологии составляет 5-10%, в специализированных учреждениях высокого риска, перинатальных центрах частота гипертензивных расстройств достигает 28-30% и выше [Callaghan W.M., Syverson C. et al., 2010, Сухих Г.Т., 2013, ACOG, 2013, Berg C.J., Сидорова И.С., 2016].

Растет также доля гипертензивных нарушений на фоне экстрагенитальной патологии с ранними клиническими проявлениями и более тяжелым течением [Hutcheon J.A., Lisonkova S., Joseph K.S., 2011, Bramham K, Parnell B, Nelson-Piercy C, 2014, Ходжаева З.С., 2015].

Гипертензивные расстройства при беременности до сих пор занимают одно из ведущих мест в структуре как материнской (второе-третье место), так и перинатальной смертности (от 15 до 30%) [Ghulmiyah L, Sibai B., 2012, Lo J.O., Mission J.F., Caughey A.B., 2013, Say L et al., 2014, Сидорова И. С., Никитина Н.А., Филиппов О.С., 2015, WHO, 2015]. Недооценка степени тяжести патологии, и в результате, неадекватное лечение, запоздалое родоразрешение являются основными причинами материнской смертности при данном осложнении беременности. Преэклампсия (ПЭ) - причина смертности почти 100 тыс. женщин-матерей в мире ежегодно. Несмотря на современные успехи в профилактике, диагностике и лечении акушерских осложнений, а также достижения в развитии неонатальной службы, перинатальная смертность при гипертензивных нарушениях в 3-4 раза превышает среднепопуляционные данные и составляет от 18 до 30% [Chen X.K., Wen S.W., Smith G. et al., 2007, WHO, 2012, Меликова

У.Ф., Алиева Э.М. и др., 2014, Williams PJ, 2014]. Перинатальная заболеваемость также не имеет устойчивой тенденции к снижению.

Актуальность проблемы обусловлена и тяжелыми последствиями этого заболевания. У женщин, перенесших преэклампсию, формируются в будущем сердечно-сосудистые заболевания, гипертоническая болезнь, хронические заболевания почек, а у детей (каждый четвертый ребенок) вследствие последствий перенесенной гипоксии имеются нарушения физического и психоэмоционального развития, а также высоки показатели заболеваемости в младенческом и раннем детском возрасте [McDonald S.D., Han Z., Walsh M.W. et al., 2010, Powe C.E., Levine R.J., Karumanchi S.A., 2011, Romundstad PR, Yu XD, Branch DW, 2012, Martin Christensen, Camilla Skovhus Kronborg, Nikolaj Eldrup et al., 2016].

На сегодняшний день имеется ряд нерешенных вопросов в отношении ранней диагностики и прогноза развития ГРБ. Повсеместно проводятся многочисленные исследования для определения значимости различных факторов риска развития данного осложнения беременности. Однако исследования показали, что у пациенток с наличием факторов риска преэклампсия развивается не всегда, а при их отсутствии возможно развитие ПЭ, что не позволяет определить истинный прогноз развития этой патологии.

Приведен целый ряд аргументов в пользу участия в развитии этого осложнения отдельных иммунных механизмов [Xia Y., Kellems R.E., 2009, Harrison D.G., Guzik T.J., Lob H.E. et al., 2011, Laresgoiti-Servitje E., 2013, Redman C., 2014, Lampe R., Kover A., Szucs S. et al., 2015]. Поиск ранних диагностических критериев ПЭ, в том числе иммунологических, пригодных как вне беременности, так и во время беременности, позволит направить усилия акушеров в сторону профилактики этой проблемы.

Сегодня активно изучается роль естественных аутоантител в формировании гипертензии беременных. Исследована взаимосвязь между возникновением ПЭ и уровнем аутоантител к кардиолипину, В-2-гликопротеину-1, к ангиотензину, к ДНК, фосфатидилсерину, протромбину, ангиотензину-II, к белкам S-100 и т.д. [Shamshirsaz AA, Paidas M, Krikun G., 2012, Vettorazzi J, Torres FV, De Avila TT et al., 2012, Осипова Н.А., 2014, Erkan D., Aguiar C.L., Andrade D. et al., 2014, Nakan Timur, Halil Korkut Daglar, Ozgur Kara et al., 2016, Зиганшина М.М., Шилова Н.В., Хасбиуллина Н.Р. и др., 2016]. Российские уче-

ные под руководством проф. А.Б.Полетаева (2008) уже создали и применяют в клинических условиях тесты для диагностического определения множества аутоантител с целью оценки репродуктивного здоровья женщин. Эффективность их доказана целым рядом преclinical и клинических исследований. Эти тесты получили название ЭЛИП-комплекс-12. Благодаря им сегодня стало возможным оценивать и прогнозировать изменения в состоянии как общего, так и репродуктивного здоровья женщин. Данная методика в последние 10 лет успешно применяется во многих медицинских учреждениях Москвы, Казани, Санкт-Петербурга, Магнитогорска и др. городов России. Тесты прошли успешные предварительные испытания также за пределами России - в Италии, Греции, Иране и на Украине.

В доступной нам литературе мы не обнаружили данных о наиболее информативных аутоантителах как в отношении патогенеза, так и прогноза гипертензивных состояний у беременных. Отсутствуют данные об использовании специального комплекса аутоантител для оценки риска возникновения этой патологии. Принимая во внимание такое положение данной проблемы, мы предполагаем, что проведение теста ЭЛИП-комплекс-12 у беременных женщин позволит выявить иммунологические маркеры гипертензивных расстройств, которые возможно будут иметь прогностическое значение. Поэтому для подтверждения и уточнения данной версии необходимо проведение дальнейших клинических исследований.

Данные о патогенезе ПЭ свидетельствуют о сложнейших нарушениях в жизненно важных органах и системах регуляции и не позволяют возлагать большие надежды на эффективность лечения. Клинические наблюдения подтверждают, что на современном этапе развития медицины вылечить тяжелую ПЭ практически невозможно. И только своевременное родоразрешение (удаление плода и плаценты как основной причины развития патологии), нередко производимое при недоношенной беременности, позволяет сохранить жизнь женщине и ее ребенку. Если лечение преэклампсии практически неэффективно, то профилактика дает хорошие результаты, особенно в группе беременных с высоким риском гипертензивных расстройств. Американскими и европейскими обществами акушер-гинекологов и ВОЗ разработаны рекомендации по профилактике ПЭ у женщин с низким и высоким риском этой патологии, основанными на многочисленных рандомизированных исследованиях [RCOG, 2010, ВОЗ, 2014, Gustaaf Albert Dek-

ker, 2014, SONG CLINICAL PRACTICE GUIDELINE, 2014]. Несмотря на большое количество рекомендаций по профилактике гипертензивных расстройств, индуцированных беременностью, частота этой патологии не имеет тенденции к снижению. Поэтому поиск новых патогенетически обоснованных и эффективных методов профилактики ПЭ по сей день продолжается во всем мире.

Все вышеизложенное позволило обоснованно поставить цель и сформулировать задачи для ее выполнения.

Целью исследования является профилактика гипертензивных состояний, снижение тяжелых форм преэклампсии и репродуктивных потерь посредством разработки ранних прогностических иммунологических маркеров диагностики и оптимизации методов профилактики при беременности.

Задачи исследования:

1. Изучить характер течения гестационного процесса и исходы родов для матери и плода при гипертензивных состояниях беременности.

2. Выявить клинико-anamnestические факторы высокого и низкого риска развития преэклампсии у беременных.

3. Выявить ранние иммунологические доклинические маркеры гипертензивных расстройств и провести их клиническое подтверждение.

4. Изучить уровень плацентарного фактора роста (ПФР) и определить его прогностическую роль в развитии фетоплацентарной недостаточности при гипертензивных нарушениях различной степени тяжести.

5. Изучить прогностическую значимость клинико-anamnestических факторов риска, ЭЛИП теста и плацентарного фактора роста в диагностике гипертензивных состояний беременности.

6. Выявить ранние ультразвуковые критерии нарушения фетоплацентарного комплекса у беременных с гипертензивными расстройствами и доплерометрические параметры тяжелой преэклампсии.

7. Изучить морфологические особенности плаценты у пациенток с гипертензивными нарушениями.

8. Изучить эффективность профилактических мер гипертензивных расстройств у беременных с клинико-anamnestическими факторами риска гипертензивных расстройств при нормальном иммунотесте.

9. Оценить эффективность профилактических мероприятий у беременных с иммунологическими маркерами гипертензивных расстройств при отсутствии у них клинико-анамнестических факторов риска.

10. Разработать алгоритм ведения беременных с различными факторами риска гипертензивных расстройств и учетом иммунного статуса женщин.

Научная новизна. Изучена частота и значимость различных факторов риска развития гипертензии у пациенток с гипертензивными расстройствами в зависимости от формы и степени тяжести патологии. Установлена частота развития гипертензивных нарушений у беременных при отсутствии общепризнанных клинико-анамнестических факторов риска этой патологии.

Проведены исследования по выявлению роли и значимости ряда аутоантител методами ЭЛИП-тестов в диагностике ГРБ.

В крови беременных с гипертензивными нарушениями изучена связь между уровнем плацентарного фактора роста и развитием фетоплацентарной недостаточности (ФПН) при этой патологии.

Выявлены новые иммунологические прогностические маркеры ГРБ, что позволяет выделить категории беременных для проведения профилактических мероприятий с первого триместра беременности как среди женщин группы риска, так и пациенток без факторов риска развития преэклампсии.

Предложен новый подход профилактики гипертензивных нарушений при беременности с позиций изучения состояния общей иммунологической реактивности организма.

Разработан новый алгоритм ведения беременных с гипертензивными расстройствами с учетом параметров иммунного статуса женщин.

Практическая значимость. Определение ранних иммунологических маркеров методами ЭЛИП-тестов позволит с первого триместра беременности определить контингент пациенток, относящихся к группе риска по развитию гипертензивных расстройств, вызванных беременностью. Детальный анализ факторов риска позволит более точно прогнозировать возможность развития тяжелых форм ПЭ. Доклиническое определение плацентарного фактора роста у беременных из группы риска даст возможность оценить состояние фетоплацентар-

ного комплекса и при необходимости своевременно начать лечебные мероприятия.

У беременных с хронической гипертензией (ХГ) неясного генеза иммунотест поможет раскрыть причины заболевания и проводить этиопатогенетическое лечение как на этапе прегравидарной подготовки, так и во время беременности.

Разработка и внедрение новых подходов ранней диагностики, профилактики и лечения с учетом состояния иммунного статуса беременных позволит улучшить исходы беременности для матери, плода и снизить частоту тяжелых форм этого осложнения беременности. Предложенный новый алгоритм ведения беременных при повышенном риске и без факторов риска развития гипертензивных расстройств с учетом параметров иммунного ЭЛИП-теста поможет вести профилактику этой патологии врачами женских консультаций и акушерами стационаров с первого триместра беременности.

Основные положения, выносимые на защиту.

1. Гипертензивные расстройства при беременности характеризуются высокой частотой досрочного (71,8%) и оперативного (72,7%) родоразрешения, репродуктивных потерь (17,2%), задержки внутриутробного развития (ЗВУР) плода (27,7%), общей заболеваемости новорожденных (64,8%) и перинатальной смертности (142,3%), которые напрямую зависят от степени тяжести патологии.

2. Наиболее значимыми клинико-anamnestическими факторами риска ГРБ являются первая беременность, наличие ХГ, экстрагениальной патологии, ПЭ и эклампсии в анамнезе беременных; в 30% случаев гипертензивные нарушения отмечаются у женщин не относящихся к группе риска по развитию этой патологии.

3. Доклиническими иммунологическими маркерами ГРБ является сочетанное повышение в крови уровня аутоантител к белкам S-100, антигенам эндотелия сосудов ANCA и В-2гликопротеину на фоне иммуносупрессии организма, а также низкий уровень ПФР.

4. Прогностическая ценность клинико-anamnestических маркеров при определении риска развития ГРБ составляет 84,0%, ЭЛИП-теста – 84,8%, ПФР - 95,9%. Все эти методики характеризуются высокой чувствительностью и специфичностью (в пределах 72,4% - 96,6%), что важно для практического применения их в клинике.

5. Применение традиционного комплекса профилактических мероприятий у беременных с отсутствием иммунологических марке-

ров преэклампсии даже при наличии клинико-анамнестических факторов риска этой патологии не обязательно, поскольку данная терапия не оказывает существенного влияния на исходы беременности как со стороны матери, так и плода.

6. Применение общепринятой комплексной профилактики ПЭ у беременных без клинико-анамнестических факторов риска, но при наличии иммунологических маркеров гипертензивных расстройств является целесообразным и эффективным, так как приводит к снижению частоты ГРБ почти в 2 раза, оперативных родов - в 1,6 раза, увеличению частоты своевременных родов в 2,3 раза, улучшению показателей общей заболеваемости новорожденных в 1,4 раза и перинатальной смертности в 3 раза.

7. Применение комплексной патогенетически обоснованной превентивной терапии ПЭ с использованием иммуноглобулинов у беременных с иммунологическими маркерами гипертензивных расстройств является наиболее эффективным, поскольку позволяет улучшить результаты традиционного профилактического лечения и добиться отсутствия у них тяжелых форм ПЭ и перинатальной смертности, а также снизить рождение недоношенных детей в 3 раза, частоту кесарева сечения – в 2,8 раза, общую заболеваемость новорожденных – в 2 раза.

Внедрение результатов работы. Основные результаты настоящего исследования используются в работе акушер-гинекологов НИИ Акушерства и Гинекологии МЗ Азербайджанской Республики, Центра Планирования Семьи г. Баку и в учебном процессе на кафедре «Акушерство и гинекология» Азербайджанского Государственного Института Усовершенствования Врачей им.А.Алиева.

Апробация работы. Основные положения диссертации представлены на республиканской научной конференции, посвященной 110-летию проф. Гусейнова А.Н. (Баку, 2010), на 14-ом Международном Конгрессе «Противоречия в акушерстве? Гинекология и бесплодие» (Франция, Париж, 2011), на IX Международной научно-практической конференции «Современные проблемы гуманитарных и естественных наук» (Москва, 2011), на республиканской научно-практической конференции, посвященной 75-летию кафедры Акушерства и Гинекологии Института Усовершенствования Врачей им. А.Алиева, на VI Международном конгрессе по репродуктивной медицине (Москва, 2012), на Международном Конгрессе «Построение кон-

сенсуса из противоречий в гинекологии, бесплодие и перинатология» (Турция, Стамбул, 2013), на XVII Международной Конференции «Здоровье нации – XXI век (Испания, Эльче-Аликанте, 2013), на научно-практической конференции, посвященной 100-летию академика В.Ю.Ахундова (Баку, 2016), на научно-практической конференции, посвященной 90-летию юбилею Н.М. Шамсаддинской (Баку, 2016). Первичное обсуждение диссертации было проведено на межкафедральном заседании кафедр акушерства и гинекологии, нефрологии и терапии Азербайджанского Государственного Института Усовершенствования Врачей им. А.Алиева (27.11.2017, протокол №5). Аprobация диссертации состоялась на аprobационном семинаре в Азербайджанском медицинском университете (21 июня 2018 г, протокол №1).

Публикации. По теме диссертации опубликовано 37 научных трудов: 26 статей (10 из них за рубежом), 2 методические рекомендации и 9 тезисов (5 из них за пределами республики).

Структура и объем диссертации. Диссертация состоит из введения, обзора литературы (I глава), материалов и методов исследования (II глава), 5 глав (III-VII) результатов собственных наблюдений, заключения, выводов, практических рекомендаций и библиографического списка, включающего 357 источника. Диссертация изложена на 298 страницах, иллюстрирована 46 рисунками и 77 таблицами.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Настоящее исследование проведено на базе НИИ Акушерства и Гинекологии МЗ Азербайджанской Республики и Республиканского Лечебно-Диагностического Центра г. Баку (2010-2017гг.). В клинические обследования были включены 500 женщин, из которых первую основную группу составили 220 беременных с гипертензивными расстройствами при настоящей беременности, контрольную группу ей составили 50 беременных с нормально протекающей беременностью без гипертензии в те же сроки гестации. Вторую основную группу составили 230 беременных в первом триместре с различными факторами риска развития гипертензивных расстройств. Исследование проводилось проспективно в три этапа.

На первом этапе исследования у 220-и беременных с различными гипертензивными расстройствами были изучены особенности течения беременности по триместрам, ее исходы для матери и плода, выявлена значимость клинико-anamnestических факторов риска ги-

пертензии, установлены иммунологические маркеры гипертензивных нарушений, вызванных беременностью и инструментальные критерии риска преэклампсии.

На втором этапе исследования была проведена клиническая проверка выявленных нами иммунологических маркеров гипертензивных расстройств и установлена прогностическая роль их в доклинической диагностике. Для решения этой задачи нами было обследовано и изучено течение беременности и ее исходы у 100 беременных с первого триместра беременности с различными факторами риска гипертензивных нарушений.

На третьем этапе работы мы изучили эффективность различных методов профилактических мероприятий у 230-и беременных с первого триместра беременности в зависимости от наличия или отсутствия тех или иных факторов риска преэклампсии.

Диагноз гипертензии беременных выставлялся согласно МКБ 10-го пересмотра, применяемой в Азербайджанской Республике с 2009 года. Оценка степени тяжести и формы ГРБ проводилась на основании следующих диагностических критериев:

ХГ беременных - повышение АД ≥ 140 мм.рт.ст. до 20 недели беременности и сохраняющееся на протяжении 6 недель после родов, отсутствие протеинурии.

ГГ - стойкое повышение САД ≥ 140 мм.рт.ст. и/или ДАД ≥ 90 мм.рт.ст. при двухкратном измерении или ≥ 110 мм.рт.ст. при однократном измерении после 20 недели беременности у женщин с нормальным АД до беременности.

Диагноз тяжелая гипертензия ставился при показателях САД ≥ 160 мм.рт.ст. и/или ДАД при однократном измерении ≥ 120 мм.рт.ст., при двухкратном измерении ≥ 110 мм.рт.ст.

ПЭ - развитие гипертензии беременных с протеинурией \pm отеки после 20 недели беременности. ПЭ по степени тяжести делилась на тяжелую и средней степени тяжести.

Тяжелая ПЭ выставлялась при сочетании тяжелой гипертензии с выраженной протеинурией либо при наличии гипертензии беременных любой степени, протеинурии в сочетании с нижеперечисленными состояниями: мозговые симптомы (головная боль, нарушение зрения), боли в эпигастральной области, боли в правом подреберье, тошнота и/или рвота, внезапно возникшие генерализованные отеки (в области лица и поясницы), гиперрефлексия, прогрессирующая протеинурия и

гипопротеинемия, снижение диуреза (менее 400мл/сут), гемолиз, желтуха, отек легких, тромбоцитопения (менее 100×10^9), ЗВУР плода. При отсутствии вышеперечисленных симптомов при сочетании умеренной протеинурии с АД преэклампсия оценивалась как ПЭ средней тяжести.

HELLP синдром диагностировался при наличии следующих симптомов:

H - гемолиз, повышение билирубина в 2-3 раза, ЛДГ - более 600МЕ/л,

EL - повышение активности печеночных ферментов АЛТ, АСТ в 2-3 раза, LP - снижение тромбоцитов менее 100×10^9 .

Эклампсия – развитие приступа судорог у пациенток с ПЭ при исключении других неврологических нарушений (эпилепсии и др.).

В процессе выполнения работы проводилось динамическое изучение общего анализа крови, мочи, биохимическое обследование крови (глюкозы, общего белка, альбумина, билирубина, АЛТ, АСТ, креатинина), коагулограмма по общепринятым методикам. При ХГ с целью выяснения этиологии заболевания дополнительно изучались наследственные факторы тромбофилии, кардиолипидные антитела, д-димер, волчаночный антикоагулянт, глюкозо-толерантный тест, гормоны щитовидной железы (ТТГ, свободный Т4, антитела к тиреоидной пероксидазе) и т.д. По мере необходимости проводилась консультация врачей смежных специальностей - эндокринолога, гематолога, окулиста, терапевта, невропатолога и др.

В работе помимо общеклинических исследований применялись также иммунологические, инструментальные (ультразвуковые, доплерометрические, кардиотокография), морфологические методы исследования. При обследовании тщательно изучался соматический, акушерский анамнез и жалобы беременных. Особое внимание обращалось на возраст (до 18 и выше 35 лет), паритет (первобеременные или повторнбеременные), временной интервал между родами при повторных беременностях (до 2-х лет или свыше 10 лет), преморбидный фон (заболевания сердечно-сосудистой системы, почек, эндокринопатии, варикозная болезнь, антифосфолипидный синдром и др.), репродуктивные потери в прошлом (наличие трофобластной болезни, антенатальная гибель плода, задержка внутриутробного развития, неразвивающаяся беременность и т.д.), семейный анамнез (наличие гипертонии, инфаркта, инсульта, тромбофилических расстройств, са-

харного диабета у ближайших родственников, случаи ПЭ, эклампсии, бесплодия у матери, сестер и т.д.), подробному анализу подвергалась генеративная функция обследованных (наличие бесплодия, поликистоз яичников, применение вспомогательных репродуктивных технологий в лечении бесплодия и др.). Объективное обследование включало общий осмотр (рост, вес, индекс массы тела), оценивалось наличие, локализация и степень выраженности отеков, измерялось артериальное давление, определялись наличие и степень протеинурии.

Иммунный статус у обследованных беременных оценивался на основании изучения общей иммунологической реактивности организма и определения уровня регуляторных аутоантител в сыворотке крови набором ЭЛИП Комплекс-12 методом твердофазного иммуноферментного анализа. Он позволяет определять сывороточное содержание аутоантител класса IgG, взаимодействующих со следующими антигенами: с ХГЧ, двуспиральной ДНК, В2-гликопротеином, Fc-фрагментом иммуноглобулинов (ревматоидный фактор), коллагеном, антигеном сперматозоидов SPR-06, белками S100, антигеном тромбоцитов TrM-03, антигеном эндотелия сосудов ANCA, инсулином, тироглобулином и антигеном почек KiM-05. Оценка состояния эндотелиальной дисфункции плаценты проводилась по уровню в крови плацентарного фактора роста методом твердофазного иммуноферментного анализа. Эти исследования проводились на базе лаборатории «Мед Лаб» при центре «Планирования семьи» г. Баку.

Для оценки внутриутробного состояния плода и морфофункционального состояния фетоплацентарного комплекса в работе применялись ультразвуковое и доплерометрическое исследования, которые проводились на аппарате Voluson E8, 3,5МГц конвексный с датчиком RAB 4Д, а также кардиотокографическое исследование для уточнения биофизического профиля плода на фетальном мониторе Bionet FC-700. Оценивались следующие ультразвуковые параметры: бипариетальный размер и лобно-затылочный размер головки плода, продольный и поперечный размеры живота плода, длина бедренной кости плода, их соответствие гестационному сроку, амниотический индекс, толщина и структурные изменения в плаценте.

Допплерометрическое исследование проводилось в обеих маточных артериях, в пуповинной артерии и в средней мозговой артерии с оценкой следующих параметров: индекса резистентности, пульсационного индекса и систолидиастолического отношения.

Для подтверждения патогенетических особенностей преэклампсии в настоящей работе у 60 пациенток после их родоразрешения проводилось патоморфологическое исследование плацент. Были изучены макроскопические и микроскопические гистологические особенности плацент. Для исследования проводился забор плацентарной ткани с центральных и периферических участков материнской и плодовой поверхностей плаценты, полученный материал фиксировался в 10% -ном растворе формалина и покрывался парафином. Гистологическое исследование выполнялось на парафиновых срезах, окрашенных гематоксилином и эозином, с помощью окулярной измерительной сетки в 10 случайно отобранных полях зрения при увеличении в 400 раз. Просмотр и фотосъемку микропрепаратов осуществляли на микроскопе «Leica» (Germany) с использованием цифровой фотокамеры «Carl Zeiss Jena» (Germany). Результаты патоморфологического исследования плаценты каждой пациентки фиксировались в протоколе патогистологического анализа.

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с помощью непараметрического критерия Уайта (W) и критерия Пирсона χ^2 . С целью уточнения прогностической значимости различных признаков для исхода беременности были определены показатели прогностической характеристики: чувствительность (Se), специфичность (Sp), прогностическая ценность отсутствия признака (PV-) и прогностическая ценность присутствия или ассоциации признака (PV+).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В рамках исследования первого этапа было установлено, что гестационная гипертензия (ГГ) в структуре гипертензивных нарушений составила 47,3%, ПЭ - 40,4%, а частота ХГ у беременных составила 12,3%. Т.е. гестационная гипертензия встречается примерно у каждой второй беременной, преэклампсия – у каждой 2-3 пациентки, а хроническая гипертензия – у каждой 8-ой обследованной. Эти данные несколько отличаются от литературных данных, согласно которым частота ПЭ в структуре гипертензивных расстройств при беременности не превышает 5% . Полученные результаты мы связываем с тем, что сбор клинического материала проводился на базе НИИ Акушерства и Гинекологии Азербайджанской Республики – учреждения третьего уровня родовспоможения (согласно принципам регионализации), т.е.

центра, куда стекается тяжелая патология беременности со всех регионов республики.

Анализ клинического течения гестационного процесса у обследованных по триместрам показал, что раннее начало гипертензивных расстройств при беременности характеризуется более тяжелым течением заболевания. У женщин с гипертензивными нарушениями первый триместр беременности сопровождается различными осложнениями (63,2%), наиболее частыми из которых являются угрожающий и начавшийся выкидыши. Вторым триместр беременности при гипертензивных состояниях примерно у каждой второй беременной (45,9%) протекает с осложнениями, из которых следует отметить угрожающий поздний выкидыш, частичную отслойку нормально расположенной плаценты и бессимптомную бактериурию. Третий триместр беременности при гипертензивных нарушениях осложняется в 58,2 % случаев, причем у каждой третьей беременной имеет место фетоплацентарная недостаточность и задержка внутриутробного развития (ЗВУР) плода. Известно, что ГРБ отягощают течение беременности в конце второго и с началом третьего триместра беременности, однако это вовсе не означает, что до 20 недели гестационный процесс при этом протекает без осложнений. Начиная с первого триместра, примерно у половины обследованных женщин беременность сопровождается различными осложнениями, часто связанными с нарушением плацентации и вагинальным кровотечением. Поэтому такие неспецифические показатели как вагинальное кровотечение и бессимптомная бактериурия в первом и втором триместре беременности можно также рассматривать как ранние клинические маркеры риска развития гипертензивных расстройств.

При разборе лечебных мероприятий и исходов беременности мы установили, что при ГРБ беременность завершается своевременными родами только у 15,5% обследованных, преждевременными родами в сроки 28-34 недели у 71,8% пациенток и прерыванием беременности до 28 недель – в 12,7% случаев. ГГ характеризуется поздним началом заболевания (с 32 до 37 недель в 72,1%), относительно высокой частотой своевременных родов (25,0%) и достаточно высоким процентом естественных родов (83,3%). Умеренная ПЭ характеризуется более ранним началом заболевания (до 34 недель в 73,7%), низкой частотой своевременных родов (10,5%) и превалированием оперативных родов над естественным родоразрешением в 2,5 раза. Тяжелая ПЭ характе-

ризуется ранним началом заболевания (до 28 недель – в 33,3%), высоким процентом преждевременных родов (96,1%) и превалированием оперативного родоразрешения над естественным родоразрешением в 6 раз. Особенности хронической гипертензии было наличие гипертензивного синдрома у 44,4% беременных до беременности, причем почти у каждой третьей беременной – неясного генеза. Она характеризуется более тяжелым течением с присоединением в различные сроки гестации ПЭ, высокой частотой преждевременного и оперативного родоразрешения (92,6%).

В целом, гипертензивные расстройства характеризуются высоким процентом (72,7%) оперативного родоразрешения. Срок гестации влияет на частоту способа родоразрешения – чаще всего оперативные роды имеют место до 34 недель беременности. Частота кесарева сечения при гипертензивных состояниях зависит от степени тяжести заболевания и значительно возрастает (в 5,5 раз) при тяжелых ее формах.

Изучение состояния новорожденных от матерей с гипертензивными расстройствами в период гестации показало, что гипертензивные нарушения при беременности приводят к мертворождению в 2,1%, поздним выкидышам - в 12,1%, недоношенности в 72,8% и ЗВУР плода – в 27,7% случаев. Заболеваемость новорожденных, рожденных от матерей с гипертензивным синдромом в 6,6 раза выше по сравнению с детьми, родившимися от здоровых матерей. Наиболее частыми нозологическими формами заболеваний среди новорожденных являются внутричерепные кровоизлияния - 29,3%, синдром дыхательных расстройств - 20,1%, гипоксически-ишемическое повреждение ЦНС - 22,6%, полицитемия (8,4%) и гипербилирубинемия (8,8%). Репродуктивные потери при гипертензивных расстройствах составляют 17,2% и в 70,7% случаев они приходятся на ранний постнатальный период, перинатальная смертность - 142,3‰. Уровень заболеваемости и смертности новорожденных при гипертензивном синдроме напрямую зависит от степени тяжести гипертензивных расстройств и гестационного возраста детей при рождении – тяжелые формы патологии и малый срок при рождении ведет к наиболее высоким показателям заболеваемости и смертности среди новорожденных.

Сложные патогенетические особенности преэклампсии нашли свое подтверждение и в патогистологической структуре плаценты. В настоящей работе для оценки состояния фетоплацентарного комплекса у 42 беременных с гипертензивными расстройствами различной

степени тяжести и 18 пациенток контрольной группы (с нормально протекающей беременностью) после их родоразрешения проводилось патоморфологическое исследование плацент. В результате проведенного исследования было установлено, что данная патология сопровождается различными макро- и микроскопическими патоморфологическими изменениями в структуре плаценты.

Макроскопическими особенностями плацент при гипертензивных нарушениях были: снижение ее веса (массы, размеров, толщины), формы - в 3 раза чаще отмечается наличие добавочных долей и эксцентричное прикрепление пуповины, а также структуры – в 4 раза чаще обнаруживается наличие кальцинатов, уплотнений, зон инфаркта и кровоизлияний по сравнению с плацентами здоровых беременных. Микроскопическими особенностями плацент при гипертензивных нарушениях были различные как инволютивно-дистрофические, так и компенсаторно-приспособительные изменения в ворсинах, строме и сосудах. Так, стромальный фиброз, среднее число кальцинированных и гиалинизированных зон в межворсинчатом пространстве, а также количество участков с тромбозом сосудов, кровоизлияниями и инфарктами стромы в основной группе обследованных более чем в 3 раза выше аналогичных показателей контрольной группы ($p < 0,05$). Практически у всех пациенток основной группы в отличие от группы контроля в межворсинчатом пространстве отмечается различной степени выраженности отек. Наряду с перечисленными дистрофическими изменениями, в строме отмечается и развитие компенсаторно-приспособительных процессов, проявляющихся в виде увеличения числа участков с пролиферацией среднего слоя стенки кровеносных сосудов среднего калибра (в основной группе в 3,5 раза больше, чем в группе контроля). Значительные изменения претерпевают и ворсины хориона, в частности, у женщин с гипертензивными расстройствами увеличивается число ворсин с участками фибриноидного некроза (в 2 раза, $p < 0,05$), с гиалинизированными зонами (в 3,5 раза, $p < 0,05$), статистически достоверно растет число ворсин с цитотрофобластической клеточной пролиферацией (в 2,3 раза), с участками формирования синцитиальных узлов (в 2 раза).

Характер патогистологических изменений в плаценте напрямую зависит от формы и степени тяжести гипертензивных расстройств: ГГ характеризуется минимальными дистрофическими изменениями и преобладанием компенсаторных процессов в структуре плаценты; при

ХГ намечается тенденция к росту инволютивно-дистрофических изменений и снижению компенсаторно-приспособительных реакций в плаценте; преэклампсия сопровождается статистически достоверными максимально выраженными дистрофическими и некротическими нарушениями на фоне снижения и истощения компенсаторных реакций и резервов плацентарной ткани.

Таким образом, проведенное исследование еще раз доказывает, что гипертензивные расстройства довольно часто ведут к неблагоприятным исходам как для матери, так и для плода, повышают показатели перинатальной заболеваемости и смертности. Лечение этой патологии малоэффективно, особенно ее тяжелых форм. Единственно правильным и эффективным способом преодоления этой проблемы является своевременное родоразрешение и предупреждение развития тяжелых форм заболевания, поскольку наиболее сложная ситуация складывается для детей, рожденных от матерей с тяжелыми формами гипертензивных расстройств на ранних сроках гестации. Поэтому одной из поставленных перед нами задач было изыскание ранних доклинических как клиничко-anamnestических, так и лабораторных и инструментальных диагностических критериев этой патологии.

Мы подробно изучили клиничко-anamnestические факторы риска ГРБ. Оценка этих факторов риска ГРБ показала, что наиболее значимыми из них являются первая беременность, наличие хронической гипертензии, экстрагенитальной патологии у беременной, а также наличие ПЭ и эклампсии в анамнезе. Изучение соматического статуса выявило статистически достоверную высокую частоту сопутствующей патологии у пациенток основной группы: ожирение различной степени тяжести (ИМТ>35) – 48 (21,8%, $p<0,01$), заболевания почек и мочевыделительных путей – 22 (10%), гипертоническая болезнь и сердечно-сосудистая патология – 14 (6,4%), эндокринные заболевания – 18 (8,2%), болезни желудочно-кишечного тракта – 9 (4,1%). Установлена связь между числом факторов риска и степенью тяжести патологии. Так, при сочетании трех и более факторов риска статистически достоверно ПЭ почти в 3 раза превалирует над ГГ и почти в 2 раза – над ХГ. Поэтому сочетание трех и более факторов риска развития гипертензивных нарушений можно считать анамnestическим маркером повышенного риска развития тяжелых форм заболевания. Результаты проведенных исследований позволили нам по наличию факторов риска гипертензивных расстройств выделить анамnestиче-

ские критерии повышенного и низкого риска развития ПЭ уже в первом триместре беременности. Вместе с тем, в ходе исследования нами было установлено, что в 30 % случаев гипертензивные нарушения отмечаются у женщин не относящихся к группе риска по развитию этой патологии. Поскольку примерно у каждой третьей беременной ГРБ развивались при отсутствии анамнестических факторов риска, следующей задачей нашего исследования было выявление ранних маркеров ПЭ лабораторными тестами.

В последние годы широко дискутируется вопрос о значимости и возможности применения ряда аутоантител в доклинической диагностике различных патологических состояний, в том числе и в акушерстве. В этой связи мы изучили состояние иммунной системы и роль 12 аутоантител методом ЭЛИП-тест комплекса у беременных с гипертензивными расстройствами. Количественная оценка сывороточного содержания аутоантител показала (табл. 1.), что при ГРБ наблюдалось статистически достоверное увеличение уровня антител к В-2 гликопротеину, к белкам S-100 и антигенам эндотелия сосудов ANCA по сравнению со здоровыми беременными: ANCA почти в 6 раз выше, уровень антител к S-100 и В-2гликопротеину превосходил аналогичные параметры в контрольной группе примерно в 5 и 4 раз соответственно. Уровень других аутоантител практически не менялся и не отличается от показателей контрольной группы. В основной группе обследованных отмечалось снижение иммунологической реактивности организма – иммуносупрессия - почти в 3 раза чаще по сравнению с группой контроля. В работе нами было изучено также изменение иммунологических показателей у беременных с ГРБ в зависимости от степени тяжести патологии. В результате проведенных исследований была выявлена прямая зависимость между степенью тяжести ГРБ и количественным содержанием аутоантител. Оказалось, что у беременных с ГГ уровень аутоантител не выходил за пределы диапазона от -30 до +30 усл.ед., в то время как средняя и тяжелая ПЭ сопровождалась значительным изменением количества этих аутоантител (от -65 до +94 усл.ед.). У беременных с ПЭ уровень аутоантител к S-100, В-2 гликопротеину и ANCA почти в 1,5 раза выше при сравнении с пациентками с ГГ ($p < 0,05$). Таким образом, на основе полученных данных мы пришли к выводу, что при ГРБ имеются признаки нарушения иммунологического гомеостаза, которые проявляются формированием иммунодефицитного состояния, что согласуется с мнением других

авторов. Эти нарушения выражаются в изменении и дисбалансе количественного содержания ряда аутоантител, которые имеют более выраженный характер и еще больше усугубляются при тяжелых формах патологии.

Таблица 1.

Количественное содержание аутоантител у беременных с ГРБ
(М и пределы колебаний)

№	Естественные аутоантитела	Количественный уровень антител (усл. ед.)		
		Основная группа (n=220)	Контрольная группа (n=50)	P
1	АТ к В-2 гликопротеину	36,2 (-65 - +84)	8,5 (-12 - +10)	<0,01
2	АНСА АТ к эндотелию сосудов	39,6 (-58 - +76)	6,7 (-13 - +8)	<0,01
3	АТ к почкам КiM-05	3,4 (-12 - +10)	3,1 (-16 - +8)	>0,05
4	АТ к Тиреоглобулину	7,8 (-16 - +7)	5,1 (-18 - +6)	>0,05
5	АТ к ХГЧ	25,2 (-31 - +44)	17,7 (-25 - +31)	>0,05
6	АТ к ДНК	11,8 (-21 - +14)	10,2 (-16 - +18)	>0,05
7	К ревматоидному фактору	8,6 (-20 - +14)	9,1 (-19 - +12)	>0,05
8	АТ к Коллагену	20,7 (-24 - +26)	17,1 (-19 - +22)	>0,05
9	АТ к белкам S-100	27,5 (-47 - +94)	5,1 (-16 - +9)	<0,01
10	Спермальные АТ	18,1 (-28 - +34)	15,1 (-26 - +29)	>0,05
11	АТ к тромбоцитам ТгМ-03	5,8 (-22 - +18)	5,1 (-24 - +19)	>0,05
12	АТ к инсулину	19,5 (-33 - +26)	20,1(-28 - +26)	>0,05

Одной из наиболее распространенных гипотез является теория возникновения ПЭ в результате поверхностной инвазии вневорсинчатого трофобласта с последующим неполным ремоделированием сосудистых структур матери, что ведет к маточно-плацентарной недостаточности и внутриутробной задержке роста плода. Неполная инвазия, в свою очередь, ведет к изменению плацентарного ангиогенеза и, таким образом, играет значительную роль в формировании ПЭ. Дисбаланс ангиогенных факторов, таких, как эндотелиальный фактор роста, и факторов, препятствующих ангиогенезу, таких, как растворимая ФМС-подобная тирозинкиназа 1, играет фундаментальную роль в патогенезе ПЭ. В настоящем исследовании мы изучили роль ПФР в генезе преэклампсии и ЗВУР плода. При анализе уровня ПФР в сыворотке крови беременных с гипертензивными расстройствами установлено его достоверное снижение в 4 раза по сравнению со здоровыми беременными (табл. 2). Причем степень тяжести гипертензивных нарушений обратно пропорциональна уровню ПФР в крови беременных.

Таблица 2.

Уровень плацентарного фактора роста в крови у здоровых беременных и пациенток с гипертензивными расстройствами

Показатель	Группы обследованных беременных		
	Основная группа (n=220)	Контрольная группа (50)	P
Уровень ПФР крови (пг/мл)	109,8(22-357)	442,7(264-540)	<0,01

Так, при ГГ уровень ПФР находится в пределах 100-150 пг/мл, при ПЭ он находится в пределах 50-100 пг/мл, а при ЗВУР плода на фоне преэклампсии значения ПФР минимальны - до 50 пг/мл. Таким образом, уровень ПФР может служить ранним и высокоинформативным маркером преэклампсии и ЗВУР плода, связанной с этой патологией. Он характеризует начальные признаки нарушений в фетоплацентарном комплексе, возникающие задолго до клинической манифестации.

станции плацентарной недостаточности. Своевременная диагностика и прогнозирование синдрома гипертензии и фетоплацентарной недостаточности у беременных группы высокого риска послужит реальным резервом снижения материнской и перинатальной заболеваемости и смертности.

В рамках проведения второго этапа исследования диссертационной работы нами была выполнена клиническая проверка полученных данных о возможной прогностической значимости выявленных нами клиничко-анамнестических и иммунологических маркеров ГРБ. С этой целью мы изучили клиничко-анамнестические факторы риска, иммунограммы и уровень ПФР у 100 беременных из второй основной группы в первом триместре (до 16 недели). Далее мы проанализировали у них исходы беременности и с целью уточнения прогностической значимости каждого признака для исхода беременности были определены показатели прогностической характеристики: чувствительность, специфичность, прогностическая ценность отсутствия признака и прогностическая ценность присутствия признака.

Анализ полученных данных позволил сделать заключение о том, что клиничко-анамнестическими прогностическими маркерами преэклампсии являются следующие: наличие хронической гипертензии (PV+ 100%), наличие ПЭ и эклампсии в анамнезе (PV+ 83,3%), вагинальное кровотечение при настоящей беременности (PV+ 83,3%), первая беременность (PV+ 76,9%), экстрагенитальные заболевания матери (PV+ 76,2%), а также сочетание трех и более факторов риска (PV+85,2). Причем отсутствие клиничко-анамнестических факторов риска не исключает возможности развития гипертензивных расстройств беременности (PV+ 64%).

Доклиническими иммунологическими маркерами гестационной гипертензии являются изолированное или сочетанное повышение уровня двух видов аутоантител к S-100, ANCA или B-2 гликопротеину на фоне нормальной иммунологической реактивности организма либо иммуноактивации, а также значение уровня ПФР в крови в пределах 100-150пг/мл.

Доклиническими иммунологическими маркерами преэклампсии оказались следующие: сочетанное повышение уровня трех видов аутоантител к S-100, ANCA и B-2 гликопротеину на фоне иммуносупрессии организма, а также значение уровня ПФР в крови в преде-

лах 50-100 пг/мл и менее 50 пг/мл – при ЗВУР плода на фоне преэклампсии.

Наиболее важными в прогностическом отношении гипертензивных нарушений являются аутоантитела к S-100 (PV+ 100%). Количественная величина уровня аутоантител напрямую зависит от степени тяжести гипертензивных расстройств. В целом, прогностическая ценность клиничко-анамнестических маркеров при определении риска развития гипертензивных расстройств беременности составила 84,0%. Прогностическая значимость ЭЛИП-теста составила – 84,8%, что свидетельствует о его высокой значимости и участии иммунологических механизмов в генезе ГРБ. Прогностическая ценность определения риска ГРБ по уровню ПФР является наиболее высокой и составляет 95,9%. Все эти методики характеризуются высокой чувствительностью и специфичностью (в пределах 72,4% - 96,6%), что важно для практического применения их в клинике (рис.1).

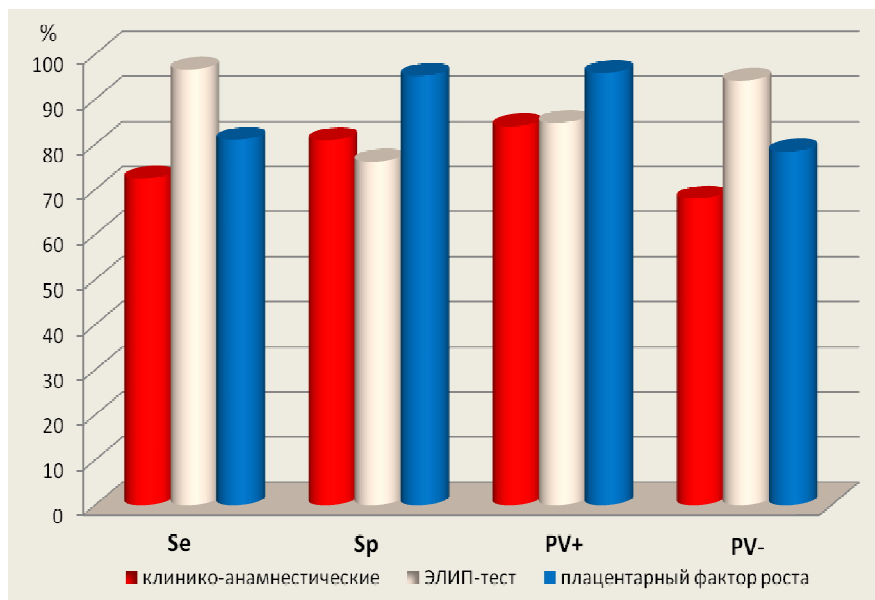


Рис. 1. Прогностическая значимость различных методов диагностики гипертензивных расстройств беременности.

Одной из поставленных нами задач исследования было выявление ранних ультразвуковых и доплерометрических критериев диагностики нарушения фетоплацентарного комплекса у беременных с гипертензивными расстройствами беременности. Собственные исследования показали, что ГРБ сопровождаются фетоплацентарной недостаточностью в 27,3% случаев, причем наиболее выраженные изменения характерны для ПЭ. Изучение ультразвуковой картины в различные сроки гестации позволило нам выявить ультразвуковые признаки ФПН при гипертензивных нарушениях по времени их возникновения. Ранними ультразвуковыми признаками ФПН, которые носят компенсаторный характер, являются изменения в плаценте в виде ее утолщения – у 75% и кистозных расширений – у 71,4% пациенток, на стадии субкомпенсации - уменьшение толщины плаценты (18,0%) и преждевременное ее старение (51,4%). И наконец, поздними ультразвуковыми критериями гипертензивных расстройств беременности являются снижение амниотического индекса (67,5%) и задержка внутриутробного развития плода по данным биометрии (48,1%) что говорит о декомпенсации фетоплацентарного комплекса и необратимости патологического процесса. Следовательно, ультразвуковые критерии при гипертензивных расстройствах беременности нельзя отнести к ранним доклиническим параметрам, позволяющим предотвратить развитие фетоплацентарной недостаточности и повлиять на улучшение течения гестационного процесса.

Прогностические возможности же доплерометрии маточных сосудов в диагностике гипертензивных расстройств беременности описываются целым рядом авторов. Неполноценная инвазия трофобласта в спиральные артерии приводит к снижению плацентарного кровотока и повышению резистентности маточных артерий. Увеличение скорости кровотока в маточных артериях, определяемое с помощью доплерометрии в первом или втором триместре, является косвенным доказательством этого процесса и, таким образом, может служить в качестве прогностического теста для преэклампсии. Результаты собственных исследований выявили при ГРБ снижение маточно-плацентарного кровотока в 100% случаев с более выраженными изменениями в левой маточной артерии и наличием дикротической выемки у 55,9% беременных. Снижение фетоплацентарного кровотока при гипертензивных нарушениях отмечается в 65,5% случаев, причем с критическими значениями у 5,5% пациенток. Наиболее выраженные

изменения в маточно-плацентарном и фетоплацентарном кровотоках наблюдаются при тяжелых формах гипертензивных расстройств. Была изучена зависимость между величиной индекса резистентности (ИР) и наличием дикротической выемки у беременных с тяжелой преэклампсией. Оказалось, что при тяжелой преэклампсии отмечаются следующие изменения: повышение ИР до 0,60 и наличие дикротической выемки в обеих маточных артериях, либо повышение ИР в пределах 0,61- 0,70 при наличии дикротической выемки только в одной маточной артерии, а также повышение ИР более 0,70 при отсутствии дикротической выемки в маточных артериях. Результаты исследования позволили нам рассматривать полученные данные как прогностические доплерометрические маркеры тяжелой преэклампсии.

Таким образом, комплексное обследование беременных с гипертензивными нарушениями и результаты клинической проверки полученных данных позволили нам обоснованно выделить клинико-анамнестические, иммунологические и клинико-инструментальные маркеры высокого и низкого риска развития преэклампсии. Так, к факторам высокого риска развития преэклампсии и тяжелых форм патологии нами были отнесены следующие:

клинико-анамнестические прогностические маркеры (I триместр) - первая беременность, наличие хронической гипертензии, наличие экстрагенитальной патологии у беременной, наличие преэклампсии и эклампсии в анамнезе, сочетание трех и более клинико-анамнестических факторов риска развития гипертензивных нарушений, вагинальное кровотечение в первом триместре при настоящей беременности;

иммунологические прогностические маркеры (I триместр) - высокий титр аутоантител к S-100, B-2 гликопротеина, ANCA (в диапазоне от -65 до + 94 усл.ед.), сочетанное повышение всех трех видов аутоантител (S-100, B-2гликопротеину, ANCA), либо двух видов аутоантител с обязательным повышением аутоантител к S-100, иммуносупрессивное состояние общей иммунореактивности организма, уровень плацентарного фактора роста в крови в пределах 50-100 пг/мл – для преэклампсии, для задержки внутриутробного развития плода на фоне преэклампсии - уровень плацентарного фактора роста в крови до 50 пг/мл.

К факторам низкого риска развития преэклампсии и тяжелых форм патологии нами были отнесены следующие:

клинико-anamнестические прогностические маркеры (I триместр) - интервал между родами до 2-х лет и свыше 10 лет, бесплодие в анамнезе, возраст беременной свыше 35 лет, отягощенный по преэклампсии семейный анамнез, индекс массы тела более 35, многоплодная беременность, наличие одного или сочетание двух, но не более клинико-anamнестических факторов риска развития гипертензивных нарушений;

иммунологические прогностические маркеры (I триместр)- низкий и средний титр аутоантител к S-100, В-2гликопротеину, ANCA (в диапазоне от -30 до +30 усл.ед.), наличие одного или сочетание двух (В-2 гликопротеину и ANCA) иммунологических маркеров, нормальная иммунореактивность организма или активация общей иммунологической реактивности организма беременной, уровень плацентарного фактора роста в крови свыше 100 пг/мл.

Обследование всех беременных должно проводиться в 10-15 недель беременности для того, чтобы выявить пациенток с высоким риском развития гипертензии, индуцированной беременностью и предложить им оптимальный протокол лечения на ранних сроках беременности, поскольку доказана эффективность терапии только при раннем ее начале - до 16 недель.

Заключительным этапом настоящего исследования была разработка и внедрение в практику новых, наиболее эффективных и обоснованных методов профилактики преэклампсии и тяжелых форм патологии, воздействующих на ее патогенетические механизмы. С этой целью мы вначале изучили течение гестационного процесса на фоне общепринятых методов профилактики преэклампсии у беременных с клинико-anamнестическими факторами риска гипертензивных расстройств беременности при отсутствии иммунологических маркеров патологии (100 беременных в сроки гестации 10-15 недель).

На сегодняшний день считается доказанной эффективностью применения для предотвращения преэклампсии и ее осложнений у женщин с низким риском: препаратов кальция (1 г/сут, внутрь) женщинам с низким содержанием кальция в еде (<600 мг/сут), воздержание от алкоголя, отказ от курения, физических нагрузок, прием мультивитаминов с фолиевой кислотой. Для профилактики преэклампсии и ее осложнений у женщин с повышенным риском рекомендуются: низкие дозы аспирина и препараты кальция (по крайней мере, 1 г/сут) для женщин с низким потреблением кальция. Аспирин назначается в

низкой дозе (75-162 мг/сут), принимается перед сном, прием начинается после 12 недель беременности, но до 16 недели, и продолжается до 32 недели. Кроме того, при высоком риске преэклампсии могут назначаться профилактические дозы низкомолекулярных гепаринов женщинам с плацентарными осложнениями (в том числе, преэклампсией) в анамнезе, чтобы не допустить повторения тяжелой преэклампсии или преэклампсии с ранним началом, преждевременных родов, и/или рождения маленьких для гестационного возраста детей. Также считается полезным применение L-аргинина, увеличение домашнего отдыха в третьем триместре, уменьшение нагрузок и стресса, воздержание от алкоголя и курения, прием мультивитаминов с фолиевой кислотой. Эти рекомендации легли в основу лечебно-профилактических мероприятий, примененных в нашей работе. Лечение предложенным методом были подвергнуты 50 беременных с первого ее триместра, а контролем им служили 50 беременных, не получивших данной профилактики.

С целью оценки эффективности данных лечебно-профилактических мер у всех беременных этой группы проводилось динамическое наблюдение за течением беременности: частота осложнений по триместрам, оценивались лабораторно-инструментальные показатели и исходы настоящей беременности для матери и плода. В результате проведенных исследований оказалось, что при нормальном иммунном статусе и отсутствии иммунологических маркеров гипертензивных расстройств у беременных с клинико-анамнестическими факторами риска проведение комплекса профилактических мероприятий приводит лишь к незначительному улучшению ряда клинических и лабораторных показателей и практически не оказывает существенного влияния на исходы беременности как со стороны матери, так и плода. У данного контингента беременных отсутствовали тяжелые формы гипертензивных расстройств (тяжелая преэклампсия, эклампсия, HELLP и др.) и репродуктивные потери плода (рис.2).

Поэтому мы считаем, что эти беременные не нуждаются в обязательном проведении профилактики гипертензивных расстройств с первого триместра беременности (т.е. длительное назначение медикаментозных препаратов на протяжении практически всего гестационного периода), поскольку эффективность назначенной терапии не получила статистически достоверного клинического подтверждения.

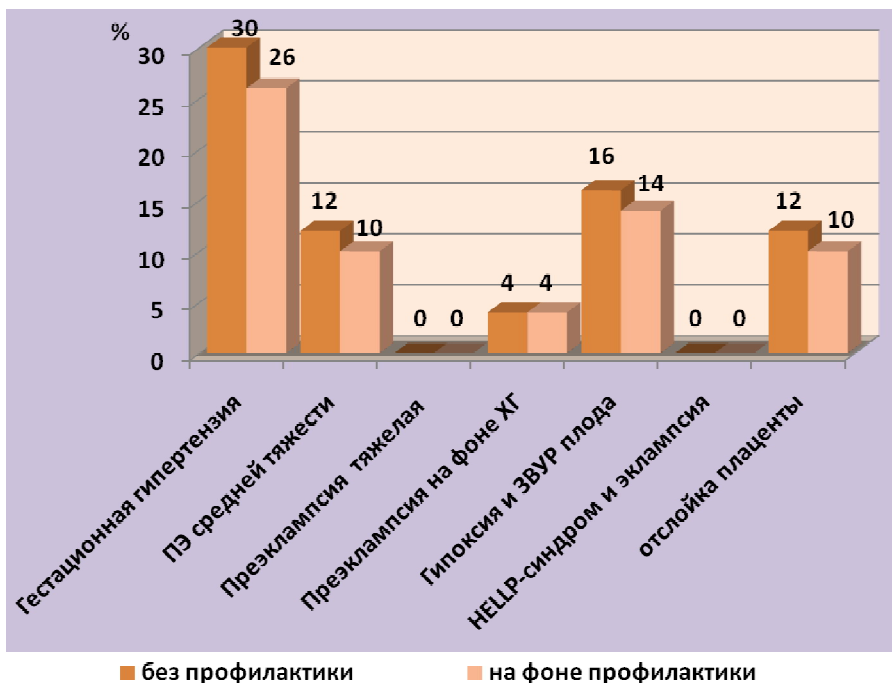


Рис.2. Осложнения III триместра у беременных с клинико-анамнестическими факторами риска с нормальным иммунитетом на фоне профилактики ПЭ.

Далее мы изучили течение гестационного процесса на фоне профилактических мероприятий преэклампсии у беременных с иммунологическими маркерами гипертензивных расстройств беременности при отсутствии клинико-анамнестических факторов риска.

Нами было изучено течение гестационного процесса у 130 беременных, начиная с первого триместра беременности, с иммунологическими маркерами гипертензивных нарушений при отсутствии у них клинико-анамнестических факторов риска. Исходя из полученных данных, свидетельствующих о том, что иммунная система беременных с гипертензивными расстройствами претерпевает определенные изменения, нами была предпринята попытка сочетанного применения общепринятой традиционной и иммунокорректирующей терапии в

комплексной профилактике гипертензивных расстройств беременности.

В нашей работе выбор медикаментозных иммуномодулирующих средств проводился с учетом рационального, физиологического и безопасного воздействия их на организм беременной женщины и ее плод. Поэтому в качестве иммунокорректирующего средства мы использовали иммуноглобулины. Препарат «Имуноглобулин человека нормальный» назначался нами беременным с иммуносупрессией в дозе 25-50мл внутривенно, капельно на физиологическом растворе до 4 вливаний в течение 2 недель (2 раза в неделю) в первом, втором и третьем триместрах беременности. Беременные с иммунологическими маркерами преэклампсии в зависимости от проводимой профилактики распределились в 3 подгруппы: 1 подгруппа - 50 беременных, которые не получили медикаментозной профилактики возможных гипертензивных нарушений при беременности; 2 подгруппа - 40 беременных, которые получили общепринятые традиционные методы профилактики гипертензивных нарушений; 3 подгруппа - 40 беременных, которые получили наряду с традиционными методами профилактики гипертензивных нарушений разработанную нами иммунокорректирующую терапию. Нами проведен также сравнительный анализ клинических, лабораторно-инструментальных показателей и исходов беременности для матери и плода в ходе лечения по всем трем подгруппам.

На основании проведенных исследований было установлено, что при наличии у беременных иммунологических маркеров преэклампсии даже при отсутствии клинико-анамнестических факторов риска гипертензивных расстройств беременности проведение комплекса общепринятых профилактических мероприятий приводит к значительному улучшению ряда клинических и лабораторных показателей и оказывает существенное влияние на исходы беременности как со стороны матери, так и плода.

Так, традиционная профилактика снижала развитие гипертензивных расстройств почти в 2 раза ($p < 0,05$), а разработанная нами профилактическая терапия оказалась эффективной в 4 раза ($p < 0,01$) при сравнении с беременными не получившими превентивного лечения. Причем наилучшие результаты по всем осложнениям третьего триместра отмечались у пациенток получивших профилактику по предложенной нами методике: ни у одной из обследованных беремен-

ных не было таких осложнений как тяжелая преэклампсия, гипоксия, задержка внутриутробного развития плода и антенатальная гибель плода, HELLP синдром и эклампсия.



Рис.3. Частота оперативных родов у беременных с иммунологическими факторами преэклампсии на фоне различных мер профилактики.

Анализ сроков и методов родоразрешения также отмечает положительную динамику при лечении по новой методике. Так, частота оперативных родов снижается в 1,6 раза на фоне традиционной профилактической терапии и в 4,4 раза – на фоне предложенной нами терапии (рис.3); частота своевременных родов увеличивается соответственно в 2,3 и в 12,5 раз по сравнению с беременными не получившими профилактические мероприятия в период гестации. У данного контингента беременных наблюдается также статистически значимое снижение показателей перинатальной смертности и заболеваемости новорожденных (рис.4). Оказалось, что предложенная нами методика профилактики гипертензии позволила снизить частоту рождения недоношенных детей на фоне разработанной нами методики в 3,3 раза по сравнению с пациентками I подгруппы и в 3 раза при сравнении с беременными получившими общепринятые методы профилактики. Показатели общей заболеваемости новорожденных снизились в 2,9

раза у обследованных III подгруппы и в 1,4 раза – у пациенток II подгруппы по сравнению с беременными I подгруппы.



Рис. 4. Перинатальная смертность у беременных с иммунологическими факторами риска ПЭ на фоне различных методов профилактики.

Перинатальная смертность на фоне предложенной нами методики не отмечалась ни у одной пациентки, а на фоне традиционной терапии она снизилась почти в 3 раза по сравнению с беременными не получившими превентивных мер.

Таким образом, разработанная нами методика превентивной терапии преэклампсии с первого триместра беременности с учетом состояния иммунной реактивности организма матери позволила улучшить результаты традиционного профилактического лечения гипертензивных расстройств в этой группе беременных и добиться отсутствия у них тяжелых форм преэклампсии, других осложнений гестационного процесса и перинатальной смертности.

Поэтому беременным несмотря на отсутствие клинико-анамнестических факторов риска развития преэклампсии, но при наличии установленных нами новых иммунологических маркеров гипертензивных нарушений при беременности необходимо обязательное проведение лечебно-профилактических мероприятий с конца первого

триместра гестации в сочетании с иммунокорректирующей терапией на протяжении практически всего гестационного периода, поскольку эффективность назначенной терапии получила статистически достоверное клиническое подтверждение.

Итак, настоящее исследование показало, что выявленные новые иммунологические прогностические маркеры гипертензивных расстройств позволили нам относить беременных при первом осмотре (до 15 недель) независимо от наличия или отсутствия общеизвестных клиничко-анамнестических факторов риска в группы высокого и низкого риска развития преэклампсии. Своевременное начало и внедрение разработанного нами метода комплексной профилактики гипертензивных нарушений при беременности позволяет значительно снизить тяжелые формы преэклампсии и репродуктивные потери при этой патологии.

ВЫВОДЫ

1. Гипертензивные расстройства при беременности развиваются на фоне осложненного ее течения, начиная с первого триместра, среди которых ведущие позиции занимают угрожающий и начавшийся выкидыши, бессимптомная бактериурия, фетоплацентарная недостаточность и характеризуются высокой частотой досрочного (71,8%) и оперативного (72,7%) родоразрешения, репродуктивных потерь (17,2%), ЗВУР плода (27,7%), общей заболеваемости новорожденных (64,8%) и перинатальной смертности (142,3‰), которые напрямую зависят от степени тяжести патологии.

2. Клиничко-анамнестическими факторами высокого риска развития ПЭ являются первая беременность, наличие ХГ и экстрагенитальной патологии у беременной, наличие ПЭ и эклампсии в анамнезе, а также сочетание трех и более различных клиничко-анамнестических факторов риска и вагинальное кровотечение в первом триместре при настоящей беременности; низкого риска - интервал между родами до 2-х лет и свыше 10 лет, бесплодие в анамнезе, возраст беременной свыше 35 лет, отягощенный по ПЭ семейный анамнез, ИМТ более 35, многоплодная беременность, а также наличие одного или сочетание не более двух клиничко-анамнестических факторов риска. В 30 % случаев гипертензивные нарушения отмечаются у женщин не относящихся к группе риска по развитию этой патологии.

3. Доклинические иммунологические прогностические маркеры ПЭ - высокий титр аутоантител к белкам S-100, B-2 гликопротеину, антигенам эндотелия сосудов (ANCA) - в диапазоне от -65 до+ 94 усл.ед., сочетанное повышение всех трех видов аутоантител, либо двух видов аутоантител с обязательным повышением аутоантител к S-100 и иммуносупрессивное состояние общей иммунореактивности организма; маркеры гестационной гипертензии - низкий и средний титр аутоантител к S-100, B-2 гликопротеину, антигенам эндотелия сосудов ANCA - в диапазоне от -30 до+ 30 усл.ед., наличие одного или сочетание двух (B-2гликопротеина и ANCA) иммунологических маркеров, нормальное состояние или активация общей иммунологической реактивности организма беременной.

4. Плацентарный фактор роста является высокоинформативным ранним предиктором гипертензивных расстройств и связанной с ними фетоплацентарной недостаточности. Уровень плацентарного фактора роста в крови в пределах 100-150 пг/мл является маркером гестационной гипертензии, в диапазоне 50-100 пг/мл - преэклампсии, при значениях до 50 пг/мл - ЗВУР плода на фоне преэклампсии.

5. Прогностическая ценность клинико-анамнестических маркеров при определении риска развития гипертензивных нарушений при беременности составляет 84,0%, ЭЛИП-теста - 84,8%, плацентарного фактора роста - 95,9%. Все эти методики характеризуются высокой чувствительностью и специфичностью (в пределах 72,4% - 96,6%), что важно для практического применения их в клинике.

6. Ранними ультразвуковыми признаками фетоплацентарной недостаточности при ГРБ являются изменения в плаценте в виде ее утолщения (75%) и кистозных расширений (71,4%). Допплерометрические доклинические параметры тяжелой ПЭ: повышение ИР до 0,60 и наличие дикротической выемки в обеих маточных артериях, либо повышение ИР в пределах 0,61- 0,70 при наличии дикротической выемки только в одной маточной артерии, а также повышение ИР более 0,70 при отсутствии дикротической выемки в маточных артериях.

7. Гипертензивные нарушения при беременности сопровождаются различными макро- (снижение массы, размеров, толщины, изменение формы и структуры с наличием кальцинатов, уплотнений, зон инфаркта и кровоизлияний) и микроскопическими патоморфологическими изменениями (развитие инволютивно-дистрофических изменений в ворсинах, строме и сосудах, а также наличие признаков интен-

сификации компенсаторных реакций) в структуре плаценты, выраженность которых напрямую зависит от степени тяжести патологии.

8. Проведение комплекса профилактических мероприятий при нормальном иммунном статусе и отсутствии иммунологических маркеров у беременных с клинико-anamnestическими факторами риска гипертензии приводит лишь к незначительному улучшению ряда клинических и лабораторных показателей и практически не оказывает существенного влияния на исходы беременности как со стороны матери, так и плода.

9. Общепринятая комплексная профилактика ПЭ у беременных с иммунологическими маркерами гипертензии при отсутствии клинико-anamnestических факторов риска позволила снизить развитие гипертензивных расстройств почти в 2 раза, частоту оперативных родов - в 1,6 раза, увеличить частоту своевременных родов в 2,3 раза, улучшить показатели общей заболеваемости новорожденных в 1,4 раза и перинатальной смертности в 3 раза. Комплексная патогенетически обоснованная превентивная терапия ПЭ с использованием иммуноглобулинов позволила улучшить результаты традиционного профилактического лечения и добиться отсутствия у них тяжелых форм ПЭ и перинатальной смертности, а также снизить ряд других показателей: рождение недоношенных детей в 3 раза, частоту кесарева сечения – в 2,8 раза, общую заболеваемость новорожденных – в 2 раза, что свидетельствует о высокой эффективности разработанной нами методики.

10. При разработке алгоритма ведения беременных наиболее полезными в плане предупреждения развития ПЭ выступают клинико-anamnestические и иммунологические прогностические предикторы, выполняемые в первом триместре беременности до 15 недель. Клинико-инструментальные прогностические маркеры, выполняемые после 20 недели беременности, полезны для подтверждения прогноза возможного развития ПЭ, мониторинга состояния беременной женщины и внутриутробного плода с целью выбора времени и метода своевременного родоразрешения.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При первичном обследовании беременных, которое желательно проводить до 13 недель беременности, необходимо наряду с общепринятыми методами исследования оценить наличие клинико-

анамнестических маркеров ПЭ и исследовать показатели иммунной системы методами ЭЛИП-тестов с целью выявления у них иммунологических прогностических маркеров гипертензивных расстройств.

2. При выявлении иммунологических прогностических маркеров гипертензии, независимо от наличия или отсутствия общеизвестных клинико-анамнестических факторов риска, рекомендуется включать этих беременных в группы высокого и низкого риска по развитию гипертензивных нарушений в период гестации.

3. В сроки гестации 10-15 недель у данного контингента беременных необходимо исследование уровня ПФР в крови с целью прогноза возможности развития преэклампсии и ЗВУР плода.

4. Для профилактики ГРБ предложен комплекс лечебных мероприятий, который следует начинать до 16 недели беременности и продолжать вплоть до родов: препараты кальция (1г/сут) для женщин с низким потреблением кальция (всем беременным из группы высокого и низкого риска), низкие дозы аспирина - 75-162 мг/сут (беременным только из группы высокого риска, после 12 недели до 32 недели), профилактические дозы НМГ - клексан 0,2-0,4/сут, фраксипарин 0,3-0,6 /сут - беременным с тромбофилическими нарушениями, при уровне ПФР в крови до 50 пг/мл и с плацентарными осложнениями в прошлом (беременным из группы высокого риска), мультивитаминные препараты с фолиевой кислотой (всем беременным), воздержание от алкоголя, отказ от курения, уменьшение физической нагрузки и стресса, при хронической гипертензии – при АД выше 140/90 мм.рт.ст. назначение метилдопы в дозе 250-500мг- 2-4 раза/сут, мак. 2г/сут и/или нифедипина 20-60мг/сут, мак. 120мг/сут.

5. При нормальном иммунном статусе и отсутствии иммунологических маркеров гипертензии беременные с клинико-анамнестическими факторами риска не нуждаются в обязательном проведении профилактических мероприятий гипертензивных расстройств с первого триместра беременности.

6. При наличии иммунологических маркеров ПЭ беременным необходимо даже при отсутствии клинико-анамнестических факторов риска гипертензии проведение комплекса общепринятых профилактических мер с конца первого триместра беременности в связи с улучшением исходов беременности для матери и плода.

7. При наличии иммунологических и клинико-анамнестических маркеров ПЭ необходимо в комплекс общепринятых профилактические

ских мероприятий включать иммуноглобулины. Иммуноглобулин человека нормальный назначается беременным с иммуносупрессией в дозе 25-50мл внутривенно, капельно на физиологическом растворе до 4 вливаний в течение 2 недель (2 раза в неделю) в первом, втором и третьем триместрах беременности.

8. Все беременные относящиеся к группе повышенного риска развития ПЭ подлежат тщательному наблюдению в женской консультации (мониторинг клинических, биохимических показателей, системы гемостаза, УЗИ, доплерометрических и КТГ параметров) с целью выявления осложнений гестации для матери и плода, своевременной госпитализации, выбора оптимального времени и метода родоразрешения.

Список научных трудов, опубликованных по теме диссертации

1. Применение антигипертензивной терапии во время беременности: за и против // Azərbaycan təbabətinin müasir nailiyyətləri jurnalı, Bakı, 2009, №4, 20-24.

2. Hestasiya prosesinin pozulmalarının erkən immunoloji diaqnostikası // Prof. Ə.H.Hüseynovun 110 illik yubileyinə həsr olunmuş “Mamalıq, ginekologiya, perinatologiya patologiyaların bəzi məsələləri” mövzusunda məqalələr toplusu, 2010, 136-138.

3. Hipertenziv vəziyyətlərin və hamiləliyin vərdişi düşüklərinin erkən diaqnostikasının immunoloji aspektləri // Azərbaycan təbabətinin müasir nailiyyətləri jurnalı, Bakı, 2011, №1, 128-132 (həmmüəlliflər - X.M.Təhməzi).

4. Hamiləliyin hipertenziv vəziyyətlərinin erkən diaqnostikasında autoantitellərin kliniki əhəmiyyəti // Azərbaycan təbabətinin müasir nailiyyətləri jurnalı, Bakı, 2011, №2, 108-111 (həmmüəlliflər - M.K.Həsənova, X.M.Təhməzi, K.A.Heydərova, G.K. Ramazanova).

5. Determination of the early immunological changes in patients with pregnancy loss // 14th World Congress on controversies in obstetrics? Gynecology and infertility (Cogi), France, Paris, 2011, 17-20 november, 91-94 (həmmüəlliflər - F.K.Aliyeva, A.B.Poletayev, A.F.Amirova, X.M.Taxmazi).

6. Иммунологические аспекты гипертензивных состояний при беременности // Современные проблемы гуманитарных и естественных наук. Материалы IX Международной научно-практической кон-

ференции, Москва, 30-31 дек., 2011, 440-442 (соавторы: Алиева Ф.К., А.Ф.Амирова, Идрисова Х.С.).

7. Изменения иммунологической картины у беременных с гипертензивными нарушениями // Проблемы репродукции, Москва, VI Международный конгресс по репродуктивной медицине, 17-20 янв., 2012, 53-54 (соавторы: Ф.К. Алиева, А.Б.Полетаев, Д.Ф.Курбанова).

8. Сравнительное значение ЭЛИП-теста 12 и доплерометрического исследования в диагностике гипертензивных состояний беременности // Ə.Əliyev adına ADHTİ-nun Məmə ginekologiya kafedrasının 75 illik yubileyinə həsr olunmuş “Məməliq ginekologiya patologiyalarının bəzi məsələləri” mövzusunda Respublika elmi-praktik konfransının məqalələr toplusu. Bakı, 2012, 54-56 (соавторы: X.M. Тахмази, Ф.К. Алиева, А.Н. Мамедова, З.Ш. Мурадова).

9. Hamiləliyin hipertenziv vəziyyətlərində ELİP-test-12 və doppler müayinəsi nəticələrinin müqayisəli təhlili // Azərbaycan təbabətinin müasir nailiyyətləri jurnalı, Bakı, 2012, №2, 150-154 (həmmüəlliflər: F.K. Əliyeva, X.M. Təhməzi, A.N. Məmmədova, Ş.Ə. Rəsulova).

10. The clinical significance of 12 autoantibodies in blood for early determination of preeclampsia // The World Congress on Building consensus out of controversies in gynecology, infertility and perinatology, Istanbul, Turkey, may30-yune2, 2013, 42 (həmmüəlliflər: A. Amirova, F. Aliyeva, M. Hasanova).

11. Особенности иммунологических изменений у беременных с гипертензивными нарушениями // Oncology- XXI Century, materials of XVII International Conference “Oncology – XXI Century”, III Italian-Russian-Spanish Conference in Oncology and Endocrine Surgery, XVII International Conference “Health of the Nation – XXI Century”. Elche-Alicante, Spain, 2013, 64-66. (соавторы: F.K. Aliyeva, A.F. Amirova, V. Guseinova).

12. Клинико-прогностическая значимость некоторых аутоантител в развитии гестационной гипертензии и преэклампсии // Проблемы репродукции, Москва, 2013, №4, 99-102.

13. Роль плацентарного фактора роста в развитии фетоплацентарной недостаточности при гипертензивных нарушениях в период гестации // Проблемы репродукции, Москва, 2014, №1, 87-91.

14. Роль некоторых аутоантител в диагностике хронической гипертензии при беременности // Российский вестник акушера-гинеколога, Москва, 2014, №2, 4-8.

15. Иммунологические аспекты гипертензивных состояний при беременности // *Müasir ginekologiya və perinatologiyanın aktual məsələləri*, Bakı, 2014, №2, 49-55.

16. Clinical course of gestation during pregnancy induced hypertension // *Sərrahiyyə jurnalı*, Bakı, 2014, №2, 36-40.

17. Hamiləlik zamanı hipertenziv vəziyyətlərin profilaktikası və erkən diaqnostikasının immunoloji aspektləri // *Metodik tövsiyə*, Bakı, 2014, 31s. (həmmüəlliflər: F.K.Əliyeva, M.K.Həsənova).

18. Клинико-иммунологические особенности течения беременности при гипертензивных состояниях, вызванных беременностью // *Акушерство, Гинекология и Репродукция*, Москва, 2014, №3, 11-17.

19. Оценка значимости факторов риска гипертензивных состояний, вызванных беременностью // *Российский кардиологический журнал*, Москва, 2014, №5, 97-100.

20. Состояние новорожденных, рожденных от женщин с гипертензивными расстройствами // *Российский вестник перинатологии и педиатрии*, Москва, 2014, №5, 36-38.

21. Исходы беременности при гипертензивных расстройствах, вызванных гестационным процессом // *Акушерство и Гинекология*, Москва, 2015, №2, 20-26.

22. Пути снижения осложнений у недоношенных, рожденных от матерей, перенесших операцию кесарево сечение // *Müasir ginekologiya və perinatologiyanın aktual məsələləri*, Bakı, 2015, №1, 48-50 (соавторы - Г.Д. Алиева, З.С. Мурадова, Р.М. Мамедова).

23. Ультразвуковые критерии диагностики гипертензивных расстройств, вызванных беременностью // *Sərrahiyyə jurnalı*, Bakı, 2015, №4, 27-32.

24. Особенности морфологических изменений в плаценте у беременных с гипертензивными расстройствами // *Müasir ginekologiya və perinatologiyanın aktual məsələləri*, Bakı, 2016, №1, 37-43.

25. Исходы беременности при гипертензивных расстройствах беременности // *Научно-практическая конференция посвященная 90- летию юбилею Назии Шамсадинской*, Баку, 2016, 109-112.

26. Биофизический профиль плода при гипертензивных расстройствах, вызванных беременностью // *Sərrahiyə jurnalı*, Bakı, 2016, №1, 13-17.

27. Данные доплерометрического обследования у беременных с гипертензивными расстройствами // *Azərbaycan təbabətinin müasir nailiyyətləri jurnalı*, Bakı, 2016, №1, 219-224.

28. Плацентарный фактор роста как прогностический маркер развития преэклампсии и фетоплацентарной недостаточности // *V.Y.Axundovun 100 illik yubileyinə həsr edilmiş elmi-praktik konfransın tezislər toplusu*, Bakı, 2016, 159-160.

29. Эффективность профилактики преэклампсии у беременных с клинико-анамнестическими факторами риска гипертензивных расстройств при нормальном иммунотесте // *Müasir ginekologiya və perinatologiyanın aktual məsələləri*, Bakı, 2017, №1, 43-51.

30. Hamiləliklə bağlı hipertenziv vəziyyətlərin klinikaönü diaqnostik meyarları və profilaktika üsulları // *Metodik tövsiyə*, Bakı, 2017, 29s. (həmmüəlliflər: C.F.Qurbanova, A.V. Həmidova).

31. Современные методы профилактики гипертензивных расстройств при беременности // *Sağlamlıq jurnalı*, Bakı, 2017, №2, 192-195.

32. Эффективность комплексной профилактики преэклампсии с учетом состояния иммунного статуса беременных. // *Müasir ginekologiya və perinatologiyanın aktual məsələləri*, Bakı, 2017, №2, 40-49.

33. Возможности применения иммуноглобулинов в комплексной профилактике преэклампсии // *Müasir ginekologiya və perinatologiyanın aktual məsələləri*, Bakı, 2017, №3, 48-52.

34. Группы высокого и низкого риска развития гипертензивных расстройств при беременности // *Российский кардиологический журнал*, Москва, 2018, №4, 19-24.

35. Прогностическая значимость различных маркеров гипертензии при беременности // *Российский вестник акушера-гинеколога*, Москва, 2018, №2, 27-33.

36. Прогностические предикторы преэклампсии и их эффективность // *Müasir ginekologiya və perinatologiyanın aktual məsələləri*, Bakı, 2018, №3, 30-35.

37. Перинатальные исходы на фоне различных методов профилактики гипертензивных расстройств при беременности // Российский вестник перинатологии и педиатрии, Москва, 2018, №3, 45-50.

XÜLASƏ

**HAMILƏLİK VAXTI HIPERTENZİV VƏZİYYƏTLƏRİN ERKƏN
DİAQNOSTİKA, PROQNOZ VƏ PROFİLAKTİKASI**

Hamiləliyin hipertenziv vəziyyətləri, ana və döldə xəstələnmə və ölüm hallarına səbəb olan patologiyalardan biridir. Mamalıq və perinatologiyanın əldə etdiyi böyük nailiyyətlərə baxmayaraq, bu patologiyada ana və döl üçün ağırlaşma faizi hələ də artmaqda davam edir.

Tədqiqatın məqsədi erkən proqnostik immunoloji meyarların tətbiqi və profilaktik üsulların optimallaşdırılması ilə hamiləlik zamanı hipertenziv pozğunluqların profilaktikası, ağır preeklampsianın və reproduktiv itkilərin azaldılması olmuşdur. Məqsədəuyğun olaraq prospektiv müayinə və müalicəyə 500 hamilə qadın daxil edilmişdir. Tədqiqat zamanı müasir klinik, immunoloji, morfoloji və instrumental müayinələr (USM, dopplerometriya, kardiotoqografiya) aparılmışdır.

Müəyyən olunmuşdur ki, hamiləliklə bağlı hipertenziv vəziyyətlər hamiləliyin ilk üçaylığından fəsadların fonunda inkişaf edirlər və 71,8%-də vaxtıdan qabaq doğuş, 72,7% hallarda - cərrahi doğuş, 27,7%-də dölün bətdaxili inkişaf ləngiməsi, 17,2% -də reproduktiv itkilər və 142,3%-də perinatal ölümə nəticələnmişdir. Bu fəsadlar hipertenziyanın ağırlıq dərəcəsi və formasından asılı olmuşdur.

Aparılan müayinələrin nəticəsində hamiləlik zamanı hipertenziv pozulmaların yaranmasının müxtəlif proqnostik klinik, anamnestic, laborator, immunoloji və instrumental risk meyarları seçilmiş və onların olub-olmamasından və müştərək bir neçə amillərin olmasından asılı olaraq hamilələri ilk trimestrdən başlayaraq hipertenziyanın inkişafı üzrə yüksək və aşağı risk qrupuna aid etmək mümkün olmuşdur.

Aparılan tədqiqatlar nəticəsində hamiləlik vaxtı hipertenziyanın ən önəmli kliniko-anamnestic risk amilləri aşkarlanmışdır. Məlum olmuşdur ki, 30% hallarda hipertenziv pozğunluqlar risk qrupuna daxil olmayan hamilələrdə yaranmışdır. Yeni immunoloji testlər sınaqdan keçirilmişdir və preeklampsianın bir sıra klinikaönü proqnostik immunoloji markerləri müəyyən edilmişdir. Preeklampsiya zamanı plasental böyümə amilinin fetoplasental çatmamazlığın inkişafında rolu öyrənilmiş və sübut

olunmuşdur ki, bu marker preeklampsianın və fetoplasentar çatmamazlığın erkən prediktoru kimi istifadə oluna bilər.

Tədqiqat işində preeklampsianın immunoqlobulinlərlə birgə kompleks profilaktika üsulu tətbiq olunmuşdur və metodikanın yüksək effektivliyi sübut olunmuşdur. Təklif olunan müalicə-profilaktik tədbirlər preeklampsianın ağır formaları və perinatal ölümün qarşısını almış və eyni zamanda yarımçıq uşaqların doğulmasının 3 dəfə, yenidoğulmuşların ümumi xəstələnmə faizinin 2 dəfə, cərrahi doğuşların tezliyinin isə 2,8 dəfəyə qədər azaldılmasına imkan vermişdir.

Alınan nəticələrə əsaslanaraq hipertenziya üzrə yüksək və aşağı risk qrupları və trimestrlər üzrə müayinə və müalicə alqoritmi tərtib edilmişdir.

SUMMARY

**EARLY DIAGNOSIS, PROGNOSIS AND PREVENTION
HYPERTENSIVE DISORDERS IN PREGNANCY**

Preeclampsia remains one of the most important causes of maternal and perinatal mortality throughout the world. Today, despite the great achievements in the field of obstetrics and perinatology, the rate of complications for the mother and fetus continues to grow in this pathology.

The purpose of this study is to prevent hypertensive conditions, to reduce severe forms of preeclampsia and reproductive losses through the development of early prognostic immunological markers for diagnosis and optimization of prevention methods in pregnancy.

It was found that the hypertensive disorder in pregnancy develops against the backdrop of the complicated pregnancy starting from the first trimester among which is dominated by the threatened and started miscarriages, asymptomatic bacteriuria, fetoplacental insufficiency and characterized by a high rate of early (71,8%) and operative (72,7%) delivery, reproductive losses (17,2%), intrauterine growth restriction (27,7%), overall neonatal morbidity (64,8%) and perinatal mortality (142,3 ‰) which directly depend on the severity of the pathology .

Various clinical, anamnestic, immunological and instrumental prognostic markers of hypertensive disorders were identified during the study, and it was possible to select pregnant women in the first trimester of pregnancy in high and low-risk groups with the development of the pathology depending on the implication of certain markers and their combination. The results of the study revealed leading clinical and anamnestic risk factors for hypertensive pregnancy disorders. Moreover, it was found that in 30% of cases, hypertensive disorders developed in pregnant women who are not at risk group of hypertension. New immunological tests have been carried out, and several prognostic immunological pre-clinical markers of pre-eclampsia have been identified. The role of the placental growth factor was studied in the development of fetoplacental insufficiency, and it has been proved that this indicator can act as an early predictor of fetoplacental insufficiency in hypertensive disorders of pregnancy.

The method of complex preeclampsia prophylaxis was proposed in combination with immunoglobulins, and high effectiveness of this method was proved. The proposed set of therapeutic and preventive measures made possible the achievement of the absence of severe forms of preeclampsia and perinatal mortality as well as the reduction of several other indicators: the birth of premature babies by 3 times, the rate of cesarean section by 2.8 times, and the overall neonatal morbidity by 2 times.

Based on the conducted studies and the obtained results, an algorithm for the examination and management of each trimester pregnancy was developed for patients with high and low-risk factors for the development of hypertensive disorders.

СПИСОК УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ

- АД - артериальное давление
- ГГ - гестационная гипертензия
- ГРБ - гипертензивные расстройства при беременности
- ЗВУР - задержка внутриутробного развития
- ИР - индекс резистентности
- КТГ - кардиотокография
- НМГ - низкомолекулярные гепарины
- ПФР - плацентарный фактор роста
- ПЭ - преэклампсия
- САД - систолическое артериальное давление
- ДАД - диастолическое артериальное давление
- УЗИ - ультразвуковое исследование
- ФПН - фетоплацентарная недостаточность
- ХГ - хроническая гипертензия
- ХГЧ - хорионический гонадотропин человека

Формат бумаги 60x84 1/16
Заказ 875. Тираж 100 экз.
Напечатано в типографии Азербайджанского медицинского университета
Тел.: 595-55-76

**AZƏRBAYCAN RESPUBLİKASI
SƏHIYYƏ NAZİRLİYİ
AZƏRBAYCAN TİBB UNIVERSİTETİ**

Əlyazması hüququnda

NAİLƏ AKİF qızı ŞAHBAZOVA

**HAMİLƏLİK VAXTI HİPERTENZİV
VƏZİYYƏTLƏRİN ERKƏN DİAQNOSTİKA,
PROQNOZ VƏ PROFİLAKTİKASI**

3215.01 – Mamalıq və ginekologiya

Tibb üzrə elmlər doktoru elmi dərəcəsi almaq üçün
təqdim olunmuş dissertasiyanın

A V T O R E F E R A T I

BAKİ – 2018