

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
АЗЕРБАЙДЖАНСКОЙ РЕСПУБЛИКИ**

**АЗЕРБАЙДЖАНСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ**

На правах рукописи

КЁНУЛЬ ДЖАБИР кызы АЛИЕВА

**РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ, ПРИЧИНЫ, ИСХОДЫ И
ПРОФИЛАКТИКА УГРОЗ ПРЕРЫВАНИЯ
БЕРЕМЕННОСТИ И ИХ ПРЕДИКТОРЫ В СРОКАХ
ГЕСТАЦИИ 12-27 ПОЛНЫХ НЕДЕЛЬ**

Специальность: 3215.01 – Акушерство и гинекология

А В Т О Р Е Ф Е Р А Т

диссертации на соискание ученой степени
доктора философии по медицине

БАКУ – 2016

Работа выполнена в Азербайджанском Государственном Институте Усовершенствования Врачей им. А.Алиева

Научный руководитель:

Л.М.Рзакулиева

доктор наук по медицине

Официальные оппоненты:

И.Ш.Магалов

доктор наук по медицине, профессор

Н.Н.Ахундова

доктор философии по медицине

Ведущее учреждение:

Научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии
Министерства Здравоохранения
Азербайджанской Республики,
отделение акушерства

Защита состоится 21 сентября 2016 года в 16⁰⁰ часов на заседании Диссертационного Совета D 03.011 при Азербайджанском Медицинском Университете.

Адрес: AZ 1022, г. Баку, ул. Бакиханова 23.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Азербайджанского Медицинского Университета.

Автореферат разослан «___» июня 2016 года.

Ученый секретарь

Диссертационного совета

D 03.011, д.м.н., проф.

Ш.Ф.Ибрагимли

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы. Современная тенденция гуманизации социальной политики обуславливает профилактику всех видов репродуктивных потерь. Женщине, решившей не прерывать беременность до 12 недельного срока гестации, необходимо, представить медицинскую помощь в таком объеме и качестве, которая гарантирует безопасность для матери, плода и новорожденного. Для привлечения внимания правительств и общественности к проблеме охраны репродуктивного здоровья ВОЗ установила дефиницию живорождения как процесс изгнания или извлечения продукта зачатия с признаками жизни из организма матери вне зависимости от продолжительности беременности [ВОЗ. Женева. 1995]. Устарело советское определение живорождения и современная Азербайджанская Республика достойна применения международных стандартов в области репродуктивного здоровья. В этой связи особое внимание требует беременная женщина в сроке гестации 12-27 полных недель. В этом периоде профилактика прерывания беременности (поздний выкидыш и очень ранние преждевременные роды) обеспечит существенное снижение репродуктивных потерь [Cramer D.W., Wise L.A., 2000; Rees S, Harding R., 2004; Сидельникова В.М., Кирющенко П.А., 2004; Макацария А.Д., Бицадзе В.О., 2010; Гусякова О.А., Спиридонова Н.В., 2011; Cresswell J.A., Campbell O.M.R., De Silva M.J., 2012 и др.]. Ученые разных стран мира занимаются углубленным изучением медицинских проблем невынашивания беременности в I и III триместре [Brugh V.M., Maduro M.R., Lamb D.J., 2003; Абрамченко В.В., 2004; Chaouat G., Dubanchet S. et al., 2004; Орлов А.В., Друккер Н.А., Крушер И.И., 2005; Velez D.R., Fortunato S.J., Williams S.M. et al., 2008; Рамазанова О.Г., 2009; Новиков Е.И., Глуховец Б.И., Кравченко П.Б., 2010; Галина Т.В., 2011; Буданова М.В., 2011; Conde-Agudelo A., Rosas-Bermudez A., 2012; Vaaren G., Vis J., Grobman W., 2013 и др.]. Известно много показателей состояния здоровья и осложнения беременности, которые ассоциируются с риском выкидышей и преждевременных родов. Проблемы невынашивания беременности были изучены также и азербайджанскими учеными [Алиева С.А., 1999; Рзакулиева Л.М., 1999; Исрафилбейли С.Г., 2004; Шамсаддинская Н.М., 2008; Оруджева Ф.Г., 2010; Сирачли У.М., 2012].

Но в этих работах недостаточно отражены проблемы угрозы прерывания беременности в сроках гестации 12-27 полных недель. Кроме того, отсутствуют полноценные сведения о предикторах негативного исхода лечения угрозы прерывания беременности и данные о характеристике прогностической ценности этих предикторов. Отмеченные обуславливают актуальность темы диссертации.

Цель исследования. Исследование проблемы угрозы прерывания беременности, выявление ее распространенности, причин, исходов, предикторов и профилактики в сроках гестации 12-27 полных недель.

Задачи исследования:

- Получить характеристику факторов риска невынашивания и исходов беременности в разных периодах гестации;
- Определить статистически значимые маркеры невынашивания беременности при сроке гестации 12-27 полных недель и установить их прогностическую ценность;
- Обосновать тактику ведения беременных с учетом роли факторов риска.

Научная новизна. Впервые установлена общность факторов риска угрозы ранних и поздних выкидышей, очень ранних и ранних преждевременных родов и выявлены различия между ними по степени риска. Обоснована методология выявления факторов риска негативного исхода лечения невынашивания беременности на основе ретроспективного наблюдения.

Определена роль маркеров воспаления, метаболического статуса, показателей периферической крови, параметров шейки матки, состояния плаценты и урогенитальных инфекций в формировании риска негативного исхода лечения угрозы прерывания беременности. Дана комплексная характеристика прогностической значимости предикторов негативного исхода лечения угрожающих аборт.

Основные положения диссертации, выносимые на защиту:

- Уровень риска прерывания беременности при невынашивании высок и зависит от срока гестации, и это порождает необходимость применения в стране международного критерия «живорождения», что в свою очередь играет важную роль в процессе стимулирования системы охраны материнства и детства по борьбе с репродуктивными потерями;

– Существует широкая перечень критериев функционального состояния организма матери во время беременности и акушерского анамнеза, которые ассоциируются как с угрозой прерывания беременности, так и с риском негативного исхода лечения невынашивания беременности в стационарных условиях;

– Предикторы негативного исхода лечения угрозы прерывания беременности в сроках гестации 12-27 полных недель друг от друга отличаются по степени чувствительности, специфичности и прогностической ценности, которые имеют разные назначения при выборе тактики ведения беременных с признаками невынашивания.

Практическая значимость. Впервые обоснована необходимость госпитализации всех женщин с угрозой прерывания беременности в сроке гестации 12-27 полных недель в акушерских стационарах III уровня для полноценного обследования, определения причин невынашивания и проведения комплексного лечения. Установлена чувствительность и специфичность предикторов негативного исхода лечения угрозы прерывания беременности которые могут быть применены при планировании индивидуальной программы ведения беременной женщины с признаками невынашивания. Прогностические характеристики факторов риска дают возможность определить плановые заданные и оценочные критерии по вероятности исхода лечения невынашивания беременности в акушерских стационарах. Предикторы и факторы риска угрожающих аборт и их негативных исходов могут быть полезными при организации мер по первичной профилактике невынашивания беременности.

Внедрение результатов исследования. Основные результаты данного исследования используются в работе отделений гинекологии и патологии беременности Республиканской Клинической Больницы им. Академика М.Миргасымова и в учебном процессе акушер-гинекологов в Азербайджанском Государственном Институте Усовершенствования Врачей им. А. Алиева.

Апробация работы. Основные результаты исследования были доложены на общереспубликанской научной конференции к 85-летию академика М. Д. Джавадзаде (2012), на всероссийской научно-практической конференции и «Общественное здоровье и здравоохранение XXI века: проблемы, пути решения, подготовка кадров» (2012). Первичное обсуждение диссертации было проведено

10 июня 2014 года на Научном совете хирургического факультета Азербайджанского Государственного Института Усовершенствования Врачей им. А. Алиева. Апробация диссертации было проведена 14 октября 2014 года на заседании апробационной комиссии Диссертационного Совета D 03.011 при Азербайджанском Медицинском Университете.

Публикации. По теме диссертации опубликовано 10 научных работ, в том числе два из них опубликованы за рубежом.

Структура и объем диссертации. Диссертация состоит из введения, литературного обзора (I глава), материалов и методов исследования (II глава), и 3 глав (III-V) из результатов собственных наблюдений, выводов, практических рекомендаций и библиографического списка, включающего 284 источника. Диссертация изложена на 165 страницах, иллюстрирована 5 рисунками, 22 таблицами.

Материалы и методы исследования

Исследование проводилось на базе Республиканской Клинической больницы им. М. Миркасимова. Основываясь на рекомендации ВОЗ, выделили 5 групп (вариантов) беременных с угрозой преждевременного прерывания беременности:

- Угроза раннего выкидыша, когда признаки невынашивания возникают до 12 недельного срока гестации;
- Угроза позднего выкидыша, когда признаки невынашивания имеют место в сроке гестации 12-21 полных недель;
- Угроза очень ранних преждевременных родов, когда признаки невынашивания продолжаются или возникают в сроке гестации 22-27 полных недель;
- Угроза ранних преждевременных родов, когда признаки невынашивания отмечаются в сроке гестации 28-33 полных недель;
- Угроза преждевременных родов, когда признаки невынашивания появляются в сроке гестации 34-37 полных недель.

Объем единиц наблюдения составлял 200 случаев госпитализации по поводу угрозы прерывания беременности в каждом периоде гестации.

В соответствии с задачей работы проводилось проспективное наблюдение, где программа обследования включала получение информации об известных общепризнанных и сомнительных

механизмах невынашивания беременности. Для характеристики воспалительного процесса в организме матери определялось в крови содержание гомоцистеина и с-реактивного белка, которые являются по данным разных авторов предикторами системной воспалительной реакции организма. Анализ крови на гомоцистеин и СРБ проводился при помощи «Иммуноферментного анализатора».

Оценка состояния метаболического статуса организма беременных женщин проводилась по широко используемым критериям (общий белок, мочевины, щелочная фосфатаза, билирубин и холестерин в крови). Лабораторное исследование крови проводилось на анализаторе «Hitachi-902» с помощью реактивов фирмы «Roche».

Изучались основные характеристики периферической крови при угрозе прерывания беременности в сроке гестации 12-27 полных недель (количество эритроцитов, лейкоцитов, лимфоцитов, тромбоцитов, гемоглобина, фибриногена, лейкоформула, протромбиновый индекс и прочее).

При помощи УЗИ были определены параметры шейки матки, которые часто изменяются при невынашивании беременности. Этим методом также была получена характеристика состояния плаценты. Методом ПЦР диагностики определялась серопозитивность (либо серонегативность) всех инфекций, передаваемых половым путем (*Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma genitalium*, *Ureaplasma urealyticum*, *Gardnerella vaginalis*, *Trichomonas vaginalis*, *Herpes simplex 1* и *2* типа, *CMV*, *Neisseria gonorrhoea*).

Вся совокупность в объеме 32 единиц наблюдения была распределена на 4 группы с учетом квартильного распределения по изучаемым параметрам. В каждой группе были выделены 2 подгруппы с учетом исхода лечения. В одну подгруппу вошли случаи прерывания, а в другую – пролонгирования беременности. Одна из групп квартильного распределения была принята в качестве условно контрольной группы, а остальные 3 - в качестве опытной группы. Каждая опытная группа в отдельности сравнивалась с контрольной группой. При этом в таблицах сопряженности 2×2 во многих клетках количество наблюдений было меньше 5. Поэтому достоверность различия между контрольной и опытной группами определялась точным критерием Фишера.

Современная характеристика исходов и факторов риска невынашивания беременности в разных периодах гестации (ретроспективное наблюдение)

Возрастной состав госпитализированных по поводу невынашивания беременности отличается при разных сроках гестации, когда возникает угроза преждевременного прерывания беременности. При угрозе раннего и позднего выкидыша, а также при угрозе очень ранних преждевременных родов в составе пациенток выше доля лиц моложе 20 лет ($>14,0 \pm 2,45\%$), чем таковая при угрозе ранних преждевременных и преждевременных родов ($9,5 \pm 2,07\%$).

Состав госпитализированных по поводу невынашивания по порядковому номеру беременности в группах с разным сроком гестации практически одинаков. Во всех группах меньше доля женщин со второй беременностью ($14,5 \pm 2,49 - 16,0 \pm 2,59\%$), а доля первобеременных ($39,3 \pm 3,45 - 45,0 \pm 3,52\%$), а также женщин с третьей беременностью и более ($40,0 \pm 3,46 - 45,0 \pm 3,52\%$) практически одинакова.

Доля женщин с отягощенным акушерским анамнезом среди пациенток с угрозой прерывания беременности изменчива, она максимальна при угрозе раннего выкидыша ($60,0 \pm 3,46\%$) и минимальна при преждевременных родах ($9,0 \pm 2,02\%$), что обусловлено высоким риском прерывания беременности на фоне отягощенного акушерского анамнеза на ранних сроках гестации.

Доля женщин с рубцом на матке в сравниваемых группах (соответственно: $14,0 \pm 2,45\%$ в I, $10,0 \pm 2,12\%$ во II, $9,0 \pm 2,02\%$ в III и $6,0 \pm 1,68\%$ в IV группах) также друг от друга достоверно отличалась, но величина ее была относительно не высока. Аномалия шейки матки была диагностирована соответственно у $24,0 \pm 3,21\%$ (I группа), $18,0 \pm 2,72\%$ (II группа), $14,0 \pm 2,45\%$ (III группа) и $8,0 \pm 1,92\%$ (IV группа) беременных женщин. Очевидно, что при угрозе ранних и поздних выкидышей беременность относительно часто ассоциируется с аномалией шейки матки (по сравнению с угрозой преждевременных родов).

В I группе у $35,0 \pm 3,37\%$ беременных были отмечены болезни мочевой системы. Эта патология во II и III группах (соответственно: $33,5 \pm 3,34\%$ и $27,5 \pm 3,16\%$ $P > 0,05$) отмечалась практически с одинаковой частотой. В IV группе частота болезней мочеполовых

органов составляла $7,5 \pm 1,86\%$. Очевидно, что угроза ранних и поздних выкидышей более чем в 4 раза чаще ассоциируется с патологиями мочеполовой системы у беременных женщин.

Инфекции мочеполовых путей отмечались в $28,0 \pm 3,17\%$ случаев при угрозе ранних выкидышей. При угрозе поздних выкидышей $19,0 \pm 2,77\%$ случаев ассоциировалось с инфекциями мочеполовых путей. При угрозе очень ранних и ранних преждевременных родов частота инфекций мочеполовых путей соответственно составляла $12,0 \pm 2,29$ и $4,5 \pm 1,47\%$, и была значительно меньше, чем таковая при угрозе выкидышей.

По выборочным данным частота прерывания беременности в сроках гестации до 12, 12-21, 22-27, 28-37 недель соответственно составляла $39,0 \pm 3,44$; $21,0 \pm 2,88$; $19,0 \pm 2,77$ и $16,0 \pm 2,59\%$. При этом в соответствующих сроках гестации частота гибели плода и новорожденного составляли: $39,0 \pm 3,44$; $21,0 \pm 2,88$; $16,0 \pm 2,59$ и $8,0 \pm 1,88$ в расчете на 100 госпитализированных беременных. Очевидно, что по срокам гестации, когда появляются признаки невынашивания беременности, существенно различается исход лечения. Невынашивание в ранних сроках гестации часто завершается прерыванием беременности и сопровождается гибелью плода. Угроза прерывания беременности в сроках гестации 22-27 недель в стационаре сравнительно успешно ликвидируется, только у $19,0 \pm 2,77\%$ женщин беременность прерывается.

Дородовая госпитализация женщин с угрозой преждевременных родов в большинстве случаев завершается пролонгированием беременности, в $16,0 \pm 2,59\%$ случаях беременность прерывается в сроках гестации 28-37 недель. Из этих данных, очевидно, что исход лечения изменяется в зависимости от срока гестации, когда возникает угроза прерывания беременности. Пролонгирование беременности относительно чаще удается при сроках гестации 28-37 недель. С увеличением срока гестации, когда возникает угроза прерывания беременности уменьшается частота выкидышей и преждевременных родов.

Высокий риск abortивного исхода был отмечен при возникновении угрозы прерывания первой ($46,6 \pm 5,3\%$) и повторной (3-й и выше) беременности ($45,0 \pm 5,6\%$) до 12 недель гестации. В остальных сроках гестации частота преждевременного прерывания беременности при госпитализации по поводу невынашивания

колебалась в широких пределах (6,3-24,4%), но в большинстве случаев друг от друга достоверно не отличалась.

Отягощенный акушерский анамнез при невынашивании беременности часто ассоциируется с преждевременным ее прерыванием. И при госпитализации этих женщин по поводу невынашивания беременности в сроках гестации до 12, 12-21, 22-27, 28-37 недель соответственно в 55,0±4,5; 36,4±4,8; 25,0±4,6 и 66,7±11,1% случаев не удавалось пролонгировать беременность.

Вероятность материнской смертности при угрозе прерывания беременности в сроках гестации 22-27 недель было статистически значимо ($\chi^2=4,0$; $\nu=1,0$; $P<0,05$) выше таковой при угрожающих ранних и поздних абортах (срок гестации до 22 недель). Относительно часто материнская смертность (5 случаев) наблюдалась при угрожающих ранних преждевременных родах и преждевременных родах (срок гестации 28-37 недель). При этом по сравнению с группой женщин с угрожающим ранним и поздним абортами вероятность материнской смертности была достоверно выше ($\chi^2=5,0$; $\nu=1,0$; $P<0,05$).

Сравнение вероятности материнской смертности при угрожающих ранних и поздних абортах (срок гестации до 22 недель) с таковой при угрожающих ранних преждевременных и преждевременных родах (срок гестации 28-37 недель) не подтверждает справедливость нулевой гипотезы ($P<0,05$).

В тоже время при сравнении вероятности материнской смертности при угрожающих очень ранних преждевременных родах (срок гестации 22-27 полных недель), ранних преждевременных (срок гестации 28-33 полных недель) и преждевременных родах (срок гестации 34-37 полных недель) справедливость нулевой гипотезы подтверждается ($P>0,05$).

После выписки из стационара вероятность повторного возникновения угрозы прерывания беременности с неблагоприятным исходом в последующих этапах гестации сохраняется. По нашим данным доля пациенток с однократным, двукратным, трехкратным и более частым лечением в стационаре в группах с угрожающим ранним (80,0; 19,5 и 0,5%) и поздним (65,0; 28,5 и 6,5%) абортom, угрожающими очень ранними (54,5; 32,6 и 12,9%) и ранним преждевременными и преждевременными родами (50,0; 36,5 и 13,5%) существенно отличались друг от друга.

Степень относительного риска (соотношение частот по сравнению с группой женщин со срочными родами) угрозы прерывания беременности в 12-21 и 22-27 недель составляла соответственно: 3,0 и 2,7 при анемии, 2,9 и 2,5 при болезнях системы кровообращения, 24 и 21 при сахарном диабете, 16,8 и 13,8 при болезнях мочеполовой системы, 8,0 и 7,6 при отеках, протеинурии и гипертензивных расстройствах, 9,5 и 6,0 при инфекциях, передаваемым половым путем, 24,8 и 22,0 при отягощенности акушерского анамнеза, 5,0 и 4,5 при рубцах на матке, 9 и 7 при патологиях шейки матки.

Вероятность угрозы прерывания беременности в 12-21 и 22-27 недель гестации при выраженности отмеченных факторов риска (прогностическая ценность) отличается друг от друга, и составляет соответственно: 75,0 и 73,2% при анемии, 74,2 и 71,4% при болезнях системы кровообращения, 96,0 и 95,5% при сахарном диабете, 88,9 и 88,3% при отеках, протеинурии и гипертензивных расстройствах, 73,1 и 63,2% при инфекциях, передаваемых половым путем, 92,2 и 95,6% при отягощенности акушерского анамнеза, 83,3 и 81,8% при рубце на матке, 94,7 и 93,3% при патологиях шейки матки.

В группах женщин с угрожающими абортми при сроке беременности 12-21, 22-27 недель, с угрозой преждевременных родов и со срочными родами сочетанность признаков преэклампсии и инфекций, передаваемых половым путем, встречалась соответственно в 15,0; 10,0; 2,0 и 0,5% случаев. При этом прогностическая ценность сочетанности этих факторов риска составляла для угрозы абортов при сроке беременности 12-21 недель - 96,8%, 22-27 недель - 95,2%, а для преждевременных родов - 80%.

Сочетанность двух, трех, четырех, пяти и более факторов риска отмечалась соответственно в 18; 34; 21 и 27% случаев в группе женщин с угрозой аборта при сроке беременности 12-21 недель, в 28; 27; 36 и 9% случаев в группе женщин с угрозой аборта при сроке беременности 22-27 недель. В группе женщин с угрозой преждевременных родов в 35% случаев отмечался один фактор риска, а сочетанность двух, трех, четырех, пяти и более факторов риска отмечалась соответственно в 20; 17; 18 и 10% случаев. У женщин со срочными родами в основном не отмечались какие-либо факторы риска (70%), лишь у 25% были единичные, а в 5% случаев имело место сочетание двух факторов риска.

Прогностическая ценность маркеров невынашивания беременности (проспективное наблюдение при сроке гестации 12-27 полных недель)

У госпитализированных с угрожающим абортom в крови концентрация гомоцистеина колебалась в интервале от 8,5 до 35,5 ммоль/л, и её средняя величина составляла $20,4 \pm 1,09$ ммоль/л.

Подгруппы беременных женщин, у которых концентрация гомоцистеина была меньше 14,2 ммоль/л (до 25-й перцентили – 1-й квартиль) и колебалась в интервале 14,3 – 20,3 ммоль/л (25 – 50-й перцентили – 2-й квартиль), друг от друга статистически значимо не отличались по риску неблагоприятного исхода лечения (точный критерий Фишера составлял 0,29). Остальные подгруппы (3-й и 4-й квартиль по концентрации гомоцистеина в крови) достоверно отличались от условно контрольной подгруппы ($P \leq 0,05$). Эта дает основание считать, что в подгруппе женщин с угрожающим абортom исход стационарного лечения изменяется в зависимости от концентрации гомоцистеина в крови. Гипергомоцистеинемия (концентрация выше 20,4 ммоль/л) ассоциируется с достоверным увеличением риска выкидышей у женщин с угрожающим абортom.

Концентрация СРБ в крови в наблюдаемой группе колебалась в интервале 3,5 – 52,4 мг/л и в среднем составляла $26,8 \pm 1,35$ мг/л. Концентрация СРБ в крови выше 26,9 мг/л ассоциируется с высоким риском неблагоприятного результата лечения у беременных с угрожающим абортom.

В последние годы обращается внимание на метаболические нарушения у женщин с угрожающим абортom.

Результаты исследования показали, что концентрация общего белка в крови колебалась в интервале от 60 до 78 г/л в группе женщин с угрожающим абортom и 72-88 г/л в группе женщин с нормальным течением беременности.

Низкая концентрация общего белка в крови характерна для беременных с угрожающим абортom, у которых беременность завершается выкидышем.

Чувствительность низкой концентрации общего белка в крови, как диагностического теста при угрожающем абортe, составляла 83,6%, а как предиктора неблагоприятного исхода (выкидыша) угрожающего аборта – 88,9%.

Концентрация мочевины в крови колебалась в интервале от 3,3 до 8,2 ммоль/г женщин с угрожающим абортom и 4,5-7,8 в группе женщин с нормальным течением беременности.

В подгруппе женщин с низкой концентрацией мочевины в крови беременность у всех завершилась выкидышем, а в подгруппе – с нормальным содержанием мочевины в крови удалось пролонгировать беременность. При этом нулевая гипотеза опровергнута точным критерием Фишера ($P=0,001$).

В группе наблюдаемых беременных с угрожающим абортom средний уровень гемоглобина в периферической крови ($115,4 \pm 0,8$ г/л) также был ниже нормы. Очень низкое содержание гемоглобина в крови ($<100,5$ г/л, ниже верхней границы первого квартильного деления) отмечалось у 7 беременных, лечение которых не было эффективным (у всех наблюдался выкидыш).

По нашим данным среднее содержание лейкоцитов в периферической крови при угрожающих абортах составляло $12,8 \pm 0,5 \times 10^9/\text{л}$, что существенно выше нормы. Лейкоцитоз является одним из частых признаков угрозы прерывания беременности.

При выраженной лимфоцитопении очень высок риск прерывания беременности (87,5%). Сравнение подгруппы пациенток, у которых содержание лимфоцитов в крови находилось в интервале 8,6 – 12,8% (II квартильное распределение), с условной контрольной подгруппой по вероятности спонтанных абортom также подтверждает несправедливость нулевой гипотезы.

При угрожающих абортах уровень лейкоцитарного индекса интоксикации колебался в широком интервале (2,5 – 10,5 ед.) и в среднем составлял $6,2 \pm 0,4$ ед. При высоком уровне показателя ($>8,8$ ед.) у всех пациенток исход лечения был неблагоприятный, и беременность завершилась спонтанным абортom. При низком уровне лейкоцитарного индекса интоксикации ($<3,2$ ед.) в 50% случаев беременность пролонгировалась, а у 50% пациенток отмечался выкидыш.

В наблюдаемой совокупности среднее количество тромбоцитов составляло $192,5 \pm 2,0 \times 10^9/\text{л}$ и колебалось в интервале от 168,5 до $211,5 \times 10^9/\text{л}$. Ниже нормы величина этого показателя отмечалась у 8 беременных из числа, которых у 7 лечение завершилось выкидышем. У 10 беременных количество тромбоцитов было больше $206,5 \times 10^9/\text{л}$ среди которых частота спонтанных абортom составляла 40%.

Сравнение вероятности спонтанных аборт в отмеченных подгруппах подтверждает несправедливость нулевой гипотезы (точный критерий Фишера – 0,05), что дает основание считать тромбоцитопению предиктором неблагоприятного исхода лечения угрожающих аборт в сроке гестации 12-27 недель.

Длина шейки матки у беременных с угрозой прерывания беременности в сроке гестации 12-27 недель колебалась в пределах от 17,8 до 23,7 мм и в среднем составляла 21,2±0,5 мм. Достоверное различие вероятности спонтанного прерывания беременности было выявлено при сравнении пациенток, у которых длина шейки матки колебалась в интервале 18,1-20,4 мм.

В случаях, когда ширина цервикального канала выше 8,5 мм возрастает вероятность неблагоприятного исхода беременности при угрожающих абортах в сроках гестации 12-27 недель.

Сравнение вероятности спонтанных аборт при плацентарных нарушениях и без них позволило опровергнуть справедливость нулевой гипотезы ($\chi^2 = 7,64$; $\nu = 1,0$; $P < 0,01$). Очевидно, что плацентарное нарушение у беременных с угрожающим аборт является предиктором неблагоприятного исхода лечения.

В подгруппе беременных с диагнозом плацентарная недостаточность (9 пациенток) у 8 отмечался спонтанный аборт. При сравнении с контрольной группой вероятность спонтанных аборт была существенно выше ($\chi^2 = 4,4$; $\nu = 1,0$; $P < 0,05$). В подгруппе беременных с низкой плацентацией и предлежанием плаценты из 8 наблюдаемых у 7 беременность завершилась выкидышем. При этом вероятность спонтанных аборт была достоверно выше по сравнению с контрольной группой ($\chi^2 = 4,2$; $\nu = 1,0$; $P < 0,05$).

Сравнение двух подгрупп (серопозитивных и серонегативных на ИППП) по вероятности неблагоприятного исхода лечения угрожающих аборт показало, что между ними равенство риска спонтанных аборт статистически значима ($\chi^2 = 3,8$; $\nu = 1,0$; $P < 0,05$).

Чувствительность рассмотренных маркеров колебалась в интервале от 36,4 до 100%. Ширина колебания показателя позволяет классифицировать рассмотренные маркеры по степени чувствительности:

– высокочувствительные маркеры ($Sc \geq 80\%$): содержание гомоцистеина в крови $\geq 20,4$ ммоль/л, СРБ $\geq 26,9$ г/л, общего белка меньше нормы, фибриногена > 7 г/л количество лимфоцитов в

периферической крови $< 12,8\%$, длина шейки матки $< 20,4$ мм, ширина цервикального канала $> 8,5$ мм;

– малочувствительные маркеры (Sc $< 50\%$): плацентарная недостаточность и урогенитальные инфекции.

Специфичность изученных маркеров колебалась в интервале от 60 до 100%. К высокоспецифичным маркерам относятся (Sp ≥ 80): содержание гомоцистеина в крови $\leq 14,2$ ммоль/л, общего белка в норме, щелочной фосфатазы в норме, фибриногена $\leq 3,9$ г/л, количество эритроцитов $> 3,58 \times 10^{12}$ /л, гемоглобин $> 118,4$ г/л, лейкоцитов $< 9,7 \times 10^9$ /л, лимфоцитов $> 16,5\%$, тромбоцитов $> 206,5 \times 10^9$ /л, лейкоцитарный индекс интоксикации $< 3,2$ ед., отсутствие плацентарного нарушения и плацентарной недостаточности, а также урогенитальной инфекции.

Обоснование тактики ведения беременных при угрозе прерывания беременности в сроках гестации 12-27 полных недель (обсуждение полученных результатов)

Главным условием ведения беременных при угрозе прерывания беременности в сроках гестации 12-27 недель является их своевременная госпитализация в родовспомогательных учреждениях республиканского уровня. Первичная госпитализация на третьем уровне акушерских стационаров должна быть обязательной для всех беременных с угрозой прерывания беременности в сроках гестации 12-27 полных недель. Поэтому необходимым является включение в перечень показаний для госпитализации в перинатальных центрах пациенток с угрозой прерывания беременности в этом сроке гестации.

Выявленные нарушения в организме беременных с угрозой прерывания беременности являются неспецифическими признаками невынашивания беременности и отражают тяжесть состояния пациенток на фоне патологического течения беременности.

Следовательно, признаки нарушения в организме матери во время угрожающих аборт из-за неспецифичности не могут определять направление программы обследования пациенток (как было выше отмечено эта программа должна быть комплексной и максимально стандартной). Эти признаки, скорее всего, являются предикторами тяжести состояния беременной женщины и вероятного

исхода беременности. При угрожающих абортах исход медицинского вмешательства (госпитализация и лечение) может привести либо к пролонгированию беременности, либо к ее прерыванию. При этом велика опасность для жизни беременной женщины.

Риск неблагоприятного исхода лечения (преждевременного прерывания беременности) зависит от многих факторов. В нашей работе показаны факторы, повышающие риск неблагоприятного исхода лечения и пределы колебания вероятности преждевременного прерывания беременности при разных сроках гестации.

Полученная научная информация может быть использована для формирования тактики ведения беременных до возникновения признаков угрозы прерывания беременности и для ранней коррекции выше отмеченных нарушений в организме у беременных женщин, которые являются предикторами вероятности невынашивания и негативного исхода лечения. Следовательно, выявленные предикторы (маркеры) угрожающих абортов и преждевременных родов могут быть использованы, как при планировании мер первичной, так и при проведении вторичной профилактики невынашивания беременности. Однако, ресурсы служб охраны материнства повсеместно ограничены. Поэтому необходимо направить усилия этих служб на те предикторы, которые высокочувствительны, высокоспецифичны и прогностически высокосignимы.

Выводы

1. Относительно высокий уровень прерывания беременности при невынашивании в сроках гестации до 12 ($39,0 \pm 3,44\%$), 12-21 ($21,0 \pm 2,88\%$), 22-27 ($19,0 \pm 2,77\%$) и 28-37 ($16,0 \pm 2,59\%$) полных недель подтверждало необходимость перехода в Азербайджане на применение международного определения «живорождения» и «мертворождения», что было нами предложено в процессе диссертационного исследования. Согласно указу Президента Азербайджанской Республики с 1 января 2015 года в Азербайджане был осуществлен переход на применение критериев живорождения, рекомендованные ВОЗ, что обеспечивает правовую и медицинскую защищенность женщин и плодов.

2. Факторы риска преждевременного прерывания беременности в сроках гестации до 12, 12-21, 22-27, 28-37 полных недель в основном общие, существенные различия имеют место по степени риска.

3. Высокое содержание фибриногена ($>7,0$ г/л), гомоцистеина ($>20,4$ ммоль/л), С-реактивного белка ($>26,9$ мг/л) в крови, лейкоцитоз ($>14,5 \times 10^9$ /л), низкое содержание общего белка, мочевины, щелочной фосфатазы ($<$ нормы), эритроцитов ($<3,15 \times 10^{12}$ /л), лимфоцитов ($<12,8\%$), тромбоцитов ($<179,5 \times 10^9$ /л) в крови, а также длина шейки матки $<20,4$ мм, ширина цервикального канала $>8,5$ мм, плацентарные нарушения, преэклампсия, экстрагенитальные заболевания и инфекции урогенитальной сферы являются предикторами негативного исхода лечения беременных с угрозой прерывания беременности.

4. Чувствительность, специфичность и прогностическая ценность предикторов негативного исхода лечения угрозы прерывания беременности в сроке гестации 12-27 полных недель друг от друга отличаются. Высокочувствительные ($>80\%$) и специфичные ($>80\%$) предикторы пригодны для оценки адекватности и эффективности лечения, прогностические их характеристики позволяют планировать заданную эффективность исхода лечения.

Практические рекомендации

1. Угрозу прерывания беременности в сроках гестации 12-27 полных недель целесообразно включить в перечень показаний для обязательной госпитализации в акушерских стационарах III уровня.

2. При угрозе прерывания беременности в сроках гестации 12-27 полных недель женщину целесообразно привлекать к комплексному обследованию, включающее общие клинические, генетические, иммунологические, гормональные и метаболические показатели, УЗИ и прочие методы.

3. Целесообразно использовать предикторы исхода лечения угрожающих аборт и преждевременных родов при планировании нормативных заданий для акушерских стационаров.

Список работ автора, опубликованных по теме диссертации:

1. Факторы риска угрожающих абортов и преждевременных родов // Sağlamlıq. Elmi-praktik jurnal. Bakı. 2012, № 2, s. 90-94 (соавтор - Л.М.Рзакулиева).

2. Исходы невынашивания беременности и его предикторы при стационарном лечении женщин в разных сроках гестации // Azərbaycan Təbabətinin Müasir Nailiyyətləri. Rüblik elmi-praktik jurnal. 2012, № 3, s. 52-54.

3. Прогностическое значение маркеров воспаления при угрожающих абортах // «Azərbaycan Tibb Jurnalı». Rüblik elmi-praktik jurnal. 2012, № 3, s. 40-43.

4. Некоторые показатели метаболического статуса беременных с угрожающим абортom // Sağlamlıq. Elmi-praktik jurnal. Bakı. 2012, № 4, s. 51-55.

5. Некоторые характеристики абортивного исхода беременности / Azərbaycan Respublikası Səhiyyə Nazirliyi. Ə.Əliyev adına Həkimləri Təkmilləşdirmə İnstitutu. Akademik Mir-Məmməd Cavad oğlu Cavadzadənin 85 illik yubileyinə həsr olunmuş elmi əsərlərin məcmuəsi. Bakı, 2012, s. 97-104 (соавтор - Л.М.Рзакулиева).

6. Сравнение перинатальной смертности при альтернативных вариантах группировки плодов по массе тела при рождении / Сборник тезисов Всероссийская научно-практическая конференция «ОБЩЕСТВЕННОЕ ЗДОРОВЬЕ И ЗДРАВООХРАНЕНИЕ XXI ВЕКА: ПРОБЛЕМЫ, ПУТИ РЕШЕНИЯ, ПОДГОТОВКА КАДРОВ». Конференция посвящена 90-летию кафедры общественного здоровья и здравоохранения Первого МГМУ им. И.М. Сеченова. 3–4 октября 2012 года. Издательство Первого МГМУ им. И.М. Сеченова. Москва. 2012, с. 33-35 (соавторы - Ф.Б.Агаев; А.С. Нагдалиев).

7. Критериальная значимость перинатальных потерь при оценке эффективности медицинской помощи // Журнал «Общественное здоровье и здравоохранение. 2013, № 1. Казань, с. 29-32 (соавторы - Ф.Б.Агаев, А.С.Нагдалиев.).

8. Методические аспекты выявления изменений крови при угрожающих абортах / Azərbaycan mama-ginekoloqların IV qurultayının məqalələr toplusu. I hissə. Bakı, «Səda» nəşriyyatı, 2014, s. 146-155 (соавтор - Л.М.Рзакулиева).

9. 22-28 həftəlik hamiləlik daxil olmaqla, vaxtından əvvəl doğuşların idarə olunması üzrə klinik protokol (metodik vəsait). Bakı, "Zaman Stat" MMC, 2014, 28 s. (həmmüəlliflər - F.Qurbanova, F.Abbasova, H.İdrisova, S.Qızıyeva).

10. Некоторые характеристики исходов и факторов риска невынашивания беременности в разных периодах гестации // Azərbaycan Təbabətinin Müasir Nailiyyətləri. Rüblik elmi-praktik jurnal. 2016, № 1, s. 128-131.

Hamiləliyin 12-27 tam həftəliyində pozulma təhlükəsinin yayılması, səbəbləri, nəticələri, profilaktikası və prediktorları

Xülasə

Sosial siyasətin humanistləşdirilməsi istiqamətində müasir meyillər bütün növ reproduktiv itgilərin profilaktikasını şərtləndirir. Odur ki, hestasiyanın 12-27 tam həftəliyində hamilə qadınların sağlamlığı xüsusi diqqət tələb edir.

Hestasiyanın 12-27 tam həftəliyində hamiləliyin pozulmasının prediktorları, yayılması, səbəbləri, nəticələri və profilaktikası probleminin araşdırılması tədqiqatın məqsədini təşkil etmişdir.

Tədqiqat zamanı hestasiyanın müxtəlif dövrlərində hamiləliyin pozulmasının risk amilləri səciyyələndirilmiş, hamiləliyin pozulmasının statistik əhəmiyyətli markerləri müəyyənləşdirilmiş, onların proqnostik əhəmiyyəti öyrənilmiş, risk amilləri nəzərə alınmaqla hamilə qadınların aparılması taktikası əsaslandırılmışdır. Müşahidə hamilə qadınlar üzərində prospektiv və retrospektiv variantlarda aparılmışdır. Prospektiv müşahidə zamanı hamiləliyin pozulma riskini assosiasiya edən klinik səciyyələr öyrənilmişdir.

Müəyyən olunmuşdur ki, hestasiyanın 12 həftəliyinə qədər, 12-21, 22-27 və 28-37-ci həftəliyində hamiləliyin pozulma ehtimalı yüksəkdir (müvafiq olaraq: $39,0 \pm 3,44$; $21,0 \pm 2,88$; $19,0 \pm 2,77$ və $16,0 \pm 2,59\%$). Hamiləliyin pozulması riskini artıran aşağıdakı amillər aşkar edilmişdir: fibrinogenin, homosisteinin, C-reaktiv zülalın qanda çoxluğu, leykositoz, hipoalbuminemiya, sidik çövhərinin, qələvi turşusunun, limfositlərin, trombositlərin, eritrositlərin qanda azlığı, uşaqlıq boynunun qısalması və servikal kanalın genişlənməsi, plasental çatışmazlıq, preeklampsiya, ekstragenital xəstəliklər və urogenital infeksiyalar. Bu amillərin proqnostik əhəmiyyəti aşkar olunaraq, onların hamilə qadınların aparılma taktikasına təsiri müəyyən edilmişdir.

K.J.Aliyeva

Determiners, prevalence, causes, consequences and prevention of miscarriage in 12-27 weeks of gestation

SUMMARY

In humanitarian direction of social policy modern trends preconditioned the prevention of all kinds of reproductive losses. Thus, during 12-27th weeks of gestation healthy of pregnant women require special attention.

The purpose of the study: the role and attribution of determiners of miscarriage on grounding the tactics of the way pregnant women are being carried out during 12-27th weeks of gestation.

Resolved issues were being characterizing the risk factors of miscarriage in different periods of gestation, identifying statistically significant markers of miscarriage and studying its prognostic importance, reasoning the tactics of carrying out in pregnant women considering risk factors. The survey has been conducted on pregnant women in prospective and retrospective ways. It is has to studied the associated clinical characteristics the risk of violations of pregnancy during the observing prospectively. During prospective observation clinical characterizations affecting the risk of miscarriage has been studied.

It was detected that the risk of miscarriage is higher in first 12 weeks and 12-21, 22-27 and 28-37th weeks of gestation (respectively: 39.0 ± 3.44 , 21.0 ± 2.88 ; $19,0 \pm 2.77$ and $16.0 \pm 2.59\%$) and it is necessary to change to international standards in registration of losses. These factors increasing the risk of miscarriage has been detected : high level of fibrinogen, homocysteine, C-reactive protein in blood, leukocytosis, hypoalbuminemia; lack of blood urea nitrogen, alkaline phosphatase, lymphocytes, platelets, erythrocytes in blood; lingering of cervix and dilation of cervical canal, placental insufficiency, pre-eclampsia, extragenital diseases and urogenital infections. The impact of these factors on carrying of pregnant women has been determined by indentifying their prognostic importance.

AMEA-nın mətbəəsində çap olunub
Tiraj-100

**AZƏRBAYCAN RESPUBLİKASI SƏHIYYƏ NAZİRLİYİ
AZƏRBAYCAN TİBB UNİVERSİTETİ**

Əlyazması hüququnda

KÖNÜL CABİR QIZI ƏLİYEVƏ

**HAMİLƏLİYİN 12-27 TAM HƏFTƏLİYİNDƏ POZULMA
TƏHLÜKƏSİNİN YAYILMASI, SƏBƏBLƏRİ,
NƏTİCƏLƏRİ, PROFİLAKTİKASI VƏ PREDİKTORLARI**

İxtisas: 3215.01 – Mamalıq və ginekologiya

Tibb üzrə fəlsəfə doktoru elmi dərəcəsi
almaq üçün təqdim olunmuş dissertasiyanın

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

BAKİ – 2016