# **МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ’Я УКРАЇНИ**

## **ДОНЕЦЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ**

## **ім. М. ГОРЬКОГО**

**НАУКОВО-ДОСЛІДНИЙ ІНСТИТУТ МЕДИЧНИХ ПРОБЛЕМ СІМ’Ї**

#### Лоскутова Тетяна Олександрівна

### УДК 618.3-008.6:616.12-008.331.1:616.61-037-084

**ПРОГНОЗУВАННЯ І ПРОФІЛАКТИКА**

**ГЕСТАЦІЙНОЇ АРТЕРІАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ ТА ПРЕЕКЛАМПСІЇ**

**У ВАГІТНИХ ІЗ ВИСОКИМ РИЗИКОМ ЇХ РОЗВИТКУ**

14.01.01 – акушерство та гінекологія

Автореферат

дисертації на здобуття наукового ступеня

кандидата медичних наук

#### Донецьк − 2004

# Дисертацією

# є рукопис

Робота виконана

на кафедрі акушерства та гінекології Дніпропетровської державної медичної академії МОЗ України

**Науковий керівник:**

доктор медичних наук, професор

##### Воронін Корнелій Валентинович,

Дніпропетровська державна медична академія МОЗ України, професор кафедри акушерства та гінекології

**Офіційні опоненти:**

доктор медичних наук, професор **Яковлева Ельвіра Борисівна,**

Донецький державний медичний університет МОЗ України, професор кафедри акушерства, гінекології та перинатології факультету післядипломної освіти

доктор медичних наук, професор **Коломійцева Антоніна Георгіївна,**

Інститут педіатрії, акушерства та гінекології АМН України, завідувач відділення патології вагітності та пологів

###### Провідна

###### установа Київська медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика МОЗ України, кафедра акушерства, гінекології та перинатології, м. Київ

Захист дисертації відбудеться “ 6 ” жовтня 2004 року о 12 00 годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 11.600.03 при Науково-дослідному інституті медичних проблем сім’ї Донецького державного медичного університету ім. М. Горького МОЗ України (83114, м. Донецьк, пр. Панфілова, 3)

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці Донецького державного медичного університету ім. М. Горького МОЗ України (83003, м. Донецьк, пр. Ілліча, 16)

Автореферат розісланий “ 12 ” серпня 2004 р.

Учений секретар

спеціалізованої вченої ради,

кандидат медичних наук, доцент О.М. Рогова

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

**Актуальність теми.** Проблема прееклампсії вагітних залишається однією з актуальних у сучасному акушерстві, що пов'язано з її частотою, яка, за даними різних авторів, коливається від 2,3 до 16% і не має тенденції до зниження (Г.К. Степанківська, Б.М. Венцківський, 1994, В.І. Грищенко, 1996, В.І. Кулаков, Л.Є. Мурашко, 1998, А.Г. Коломійцева, 1999, Б.М. Венцківський, В.М. Запорожан, А.Я. Сенчук, 2002). Одним із найбільш важких проявів прееклампсії є розвиток гестаційної артеріальної гіпертензії, що зустрічається у 11-21% вагітних (Є.М. Шифман, 2002) і займає третє місце (10-23%) у структурі причин материнської смертності. Актуальність проблеми зумовлена також серйозними наслідками прееклампсії. При прееклампсії можливі такі ускладнення: крововилив у головний мозок, набряк легень, порушення функції нирок, печінки, дисеміноване внутрішньосудинне згортання крові, відшарування плаценти (Доповідь дослідницької групи ВООЗ, 1989, S.G. Kitter et al., 1996). При важкій формі можливий розвиток такого загрозливого ускладнення як HELLP-синдром (4-12%), який визначає високу материнську (до 75%) і перинатальну (79‰) смертність (Г.М. Савельєва, Р.І. Шаліна, Г.Ю. Белякова, 1997). У 12-13% жінок, що перенесли прееклампсію формується хронічна патологія нирок, розвивається гіпертонічна хвороба, ендокринні порушення (А.Г. Коломійцева, Л.Б. Гутман, Ю.В. Мельник, І.М. Мелліна, 1988, Г.М. Савельєва, Р.І. Шаліна, 1998, 2000).

За даними Всесвітньої організації охорони здоров’я (1989), прееклампсія є основною причиною перинатальної захворюваності і смертності. Перинатальна смертність коливається від 10,0 до 30,0‰, а захворюваність – від 463,0 до 780,0‰. Одними з найбільш несприятливих ускладнень прееклампсії залишаються хронічна плацентарна недостатність, хронічна гіпоксія плода (55%), затримка внутрішньоутробного розвитку плода (56%), недоношеність (30%), а у 11,5-27,2% спостережень, у залежності від тяжкості прееклампсії, діагностуються церебральні ускладнення, наслідки яких просліджуються надалі. У 60,8% дітей, що народилися від матерів із прееклампсією різного ступеня тяжкості, протягом перших трьох років життя визначалися різноманітні неврологічні порушення і відхилення в розвитку (Г.М. Савельєва, Р.І. Шаліна, 1998).

При сучасному розвитку медицини прееклампсію вилікувати неможливо, а при інтенсивному лікуванні можна лише запобігти її переходу у більш важку форму, тому надзвичайно важливою є розробка профілактичних заходів. Реальна профілактика базується на діагностиці субклінічних порушень, установці прогностичних критеріїв і превентивній корекції, що попереджує розвиток важких форм захворювання, визначає зниження материнської і перинатальної захворюваності й смертності. Традиційні способи дослідження гемодинаміки не завжди дають об'єктивну інформацію з урахуванням вегето-судинної нестабільності притаманної прееклампсії. Тому актуальним у наш час є застосування сучасних методик оцінки добових коливань артеріального тиску, магній-кальцієвого співвідношення і мікроциркуляторного кровотоку. Дана дисертаційна робота пов'язана з вирішенням частини цих актуальних питань акушерства.

**Зв'язок із науковими програмами, планами, темами.** Дисертація є фрагментом науково-дослідної роботи кафедри акушерства і гінекології Дніпропетровської державної медичної академії “Розробка нових підходів до прогнозування, діагностики, профілактики та лікування прееклампсії у вагітних” (номер державної реєстрації 0103U003667, шифр ІН.02.03.). Автор є співвиконавцем.

**Мета дослідження −** розробити науково обгрунтовані методи прогнозування гестаційної артеріальної гіпертензії та прееклампсії шляхом вивчення центральної гемодинаміки, магній-кальцієвого обміну, матково-плацентарного кровообігу, мікроциркуляції судин кон’юнктиви для покращення перебігу і профілактики цієї патології у вагітних групи високого ризику.

**Завдання дослідження:**

1. Встановити критерії прогнозу розвитку гестаційної артеріальної гіпертензії та прееклампсії на основі вивчення стану магній-кальцієвого обміну, циркадних ритмів центральної гемодинаміки, матково-плацентарного кровообігу, мікроциркуляції судин кон’юнктиви.
2. Розробити модель прогнозу гестаційної артеріальної гіпертензії при вагітності та оцінити її ефективність.
3. Розробити патогенетично обґрунтовані принципи превентивної корекції гестаційної артеріальної гіпертензії та прееклампсії у вагітних із високим ризиком їх розвитку.
4. Оцінити ефективність запропонованого методу превентивної корекції за даними клініко-лабораторних досліджень.
5. Вивчити подальший перебіг та результати вагітності для матері та новонароджених у вагітних групи високого ризику розвитку гестаційної артеральної гіпертензії та прееклампсії після превентивної корекції.

*Об'єкт дослідження* – гестаційна артеріальна гіпертензія і прееклампсія.

*Предмет дослідження –* стан магній-кальцієвого метаболізму, стан циркадних ритмів центральної гемодинаміки, стан плода, матково-плацентарного і мікроциркуляторного кровообігу у вагітних групи високого ризику розвитку гестаційної артеріальної гіпертензії та прееклампсії.

*Методи дослідження –* клінічні, біохімічні, добовий моніторинг артеріального тиску, доплерометрія, кардіотокографія, біомікроскопічні, статистичні, метод математичного прогнозування.

**Наукова новизна отриманих результатів.** 1. Вперше на підставі проведеного комплексного дослідження встановлені порушення магній-кальцієвого обміну, визначені циркадні зміни артеріального тиску, стан матково-плацентарного і мікроциркуляторного кровообігу у вагітних групи високого ризику розвитку гестаційної артеріальної гіпертензії та прееклампсії.

2. На підставі отриманих даних за допомогою математичних технологій установлені предиктори виникнення і розвитку гестаційної артеріальної гіпертензії та прееклампсії у вагітних, що дозволило патогенетично обґрунтувати принципи превентивної терапії.

Практичне значення отриманих результатів. Дане дослідження визначило можливість прогнозування і превентивної терапії гестаційної артеріальної гіпертензії, що складає основну ланку патогенетичних порушень при прееклампсії вагітних.

Подано рекомендації практичній охороні здоров'я для прогнозування і профілактики гестаційної артеріальної гіпертензії, впровадження яких дозволить поліпшити якість диспансеризації вагітних з високим ризиком її розвитку і результати розродження для матері і плода.

Основні наукові положення що містяться в дисертації були впроваджені в роботу жіночої консультації та відділення патології вагітних міської клінічної лікарні №9 м. Дніпропетровська.

Особистий внесок здобувача. Дисертантом самостійно розроблена методологія дослідження, проведений патентний пошук, вивчення літератури. Безпосередньо автором проведене клініко-лабораторне і функціональне спостереження за станом центральної гемодинаміки, оцінка мікроциркуляції в судинах кон'юнктиви, кардіотокографічне дослідження стану плода, набір і підготовка біологічного матеріалу, контроль за ефективністю лікування вагітних. Аналіз отриманих результатів, їх статистична обробка, розробка методу прогнозування, оформлення дисертаційної роботи здійснені самостійно.

Апробація результатів дисертації відбулася на сумісному засіданні кафедри акушерства і гінекології та кафедри акушерства, гінекології і перинатології ФПО Дніпропетровської державної медичної академії (2004). Матеріали дисертації повідомлені на науково-практичній конференції „Актуальнi питання сучасного акушерства” (Тернопiль, 2003), IV Мiжнароднiй науковiй медичнiй конференцiї студентiв та молодих вчених “Медицина – здоров’я – XXI сторiччя” (Днiпропетровськ, 2003).

Публікації. За матеріалами дисертації опубліковано 8 наукових праць в журналах та збірниках, затверджених ВАК України, серед них у журналах − 3, у збірниках − 4, отриманий деклараційний патент України на винахід (№52080А).

Обсяг і структура дисертації. Дисертація викладена на 141 сторінці друкованого тексту, ілюстрована 25 таблицями, 23 малюнками і складається зі вступу, огляду літератури, п’яти розділів власних досліджень, аналізу отриманих даних та їх обговорення, висновків, практичних рекомендацій та списку використаних джерел, який містить 191 назву, зокрема 136 слов’яномовних та 55 зарубіжних.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

**Об’єкт, методи та методологія дослідження.** Обстеження і діагностичне спостереження вагітних проводилося на базі жіночої консультації, відділення патології вагітних і пологового будинку клінічної лікарні № 9 м. Дніпропетровська.

Для досягнення поставленої мети і вирішення задач була розроблена програма дослідження, яка складалася з п’яти етапів. На першому етапі проведено відбіркове тестування, що дозволило сформувати клінічні групи і розробити протокол обстеження вагітної. Відбіркове тестування, яке включало в себе пробу Мак-Клюра-Олдрича (В.І. Грищенко зі співавт., 1986) та пробу з поворотом тіла (N.F. Gant 1974), було проведено 500 вагітним жінкам зі строком 28-30 тижнів вагітності, що знаходилися під диспансерним наглядом в жіночій консультації. Позитивні результати тестування свідчили про лабільність серцево-судинної системи, підвищену гідрофільність тканин, що дозволило віднести вагітних у групу високого ризику з розвитку гестаційної артеріальної гіпертензії та прееклампсії. Ці вагітні, 77 жінок (15,4%), склали основну групу дослідження. Негативні результати відбіркового тестування і відсутність супутньої екстрагенітальної патології (хронічних захворювань нирок, серця, печінки) дозволили віднести вагітних до контрольної групи, яку склали 36 здорових вагітних. У 2 вагітних цієї групи в подальшому виникли гестаційні набряки з протеїнурією, тому вони були вилучені із обстеження, і контрольну групу склали 34 вагітні. Групу порівняння склали 50 вагітних із гестаційною гіпертензією без значної протеїнурії. Вагітним групи порівняння діагностичні проби не проводилися, тому що в них мали місце клінічно виражені ознаки захворювання.

На другому етапі були з’ясовані анамнестичні дані, проведений аналіз перебігу даної вагітності, загальноклінічні та додаткові методи дослідження, які включали визначення стану магній-кальцієвого обміну, центральної і периферійної гемодинаміки, стану плода. На третьому етапі на базі отриманих на попередньому етапі даних були розроблені прогностичні критерії, створений метод прогнозування гестаційної артеріальної гіпертензії та оцінена його ефективність.

На четвертому етапі розроблений метод превентивної корекції гестаційної артеріальної гіпертензії та прееклампсії у вагітних групи високого ризику їх розвитку. Для цього основна група була поділена на підгрупи: першу склали 47 вагітних, що знаходились під звичайним диспансерним спостереженням, а другу підгрупу – 30 жінок, що отримували розроблений комплекс превентивної корекції. Терапія проводилась при терміні вагітності 28-30 тижнів і передбачала, крім раціонального і збалансованого харчування (магнієва дієта), полівітамінів (“Вітрум-пренатал”, “Матерна”, “Прегнавіт”), призначення препарату “Магне В6” по дві таблетки чи по одній ампулі питного розчину о 6.00 та о 22.00 годині і препарату “Фітосед” по одній десертній ложці о 16.00 годині протягом 3-4 тижнів (21-28 днів). Призначення магнієвої дієти і препарату “Магне В6” базується на здатності солей магнію знижувати підвищену збудливість центральної нервової системи, пригнічувати збудливість судиннорухового центру, здійснювати седативний ефект, нормалізовувати гемодинамічні характеристики (зниження швидкості ранкового підйому артеріального тиску, підвищення добового індексу). Вибір препарату “Фітосед” зумовлений його седативним ефектом, здатністю впливати на кору і підкіркові центри великих півкуль і вегетативні центри довгастого мозку та забезпечувати вегето-судинну стабільність, а також його рослинним походженням.

На п’ятому етапі досліджена ефективність запропонованого способу превентивної терапії.

Визначення рівня натрію і калію проводилося на аналізаторі електролітів крові AVL 984-5 виробництва Австрії з використанням реагентів фірми AVL. Визначення концентрації іонізованого кальцію в сироватці крові проводилось методом капілярного електрофорезу з використанням системи капілярного електрофорезу “Капєль”, розробленого НПФ “ЛЮМЕКС” м. Санкт-Петербург. Дослідження магнію і загального кальцію виконувались на біохімічному аналізаторі “Клінічна система – 700” фірми “Beckman”, США. Для визначення кальцію використовувався фотометричний тест із 0-крезофталеїновим-комплексоном фірми “Cormay”, визначення вмісту магнію − за допомогою фотометричного колориметричного тесту з фактором очищення ліпідів, реагентами фірми “Anman”. Для визначення магнію і кальцію в сечі проводили перерахунок мікроелементів з урахуванням добового об’єму сечі.

Оцінку центральної гемодинаміки проводили за допомогою системи добового моніторингу артеріального тиску (ДМАТ) “Солвейг - АВР-01” (Україна) і ABPM – 2 (“Meditech”, Угорщина) через кожні 15 хвилин удень і 30 хвилин уночі. Автоматично визначався систолічний (САТ), діастолічний (ДАТ), середній артеріальний тиск (СрАТ), пульсовий АТ, частота серцевих скорочень (ЧСС), мінімальні, максимальні, середні значення за денний, нічний проміжки часу і добу, індекс навантаження тиском (ІНТ), варіабельність артеріального тиску. На підставі середньоденного і середньонічного САТ і ДАТ розраховували добовий індекс (ДІ) (В.М. Горбунов, 1997, Є.П. Свищенко, В.М. Коваленко, 2002), амплітуду САТ, ДАТ, СрАТ, ЧСС (В.І. Маколкін, В.І. Подзолков, М.Ю. Гіляров, 1997), швидкість ранкового підвищення САТ і ДАТ (В.Б. Симоненко, Є.Ю. Ареф’єв, 1998, Ю.М. Сіренко, В.М. Гранич, 1999, Є.П. Свищенко, В.М. Коваленко, 2002).

Для оцінки матково-плодового кровотоку проводили дослідження швидкостей кровотоку в маткових артеріях і артеріях пуповини на апараті складного сканування “Combizone-250” (Австрія), обладнаного дуплексним імпульсним доплерівським блоком “Doppler-300” та визначали систоло-діастолічне співвідношення, пульсаційний індекс та індекс резистентності. Оцінку внутрішньоутробного стану плода проводили за допомогою фетального монітора ВАТ-9141 (Німеччина) і FM-7 (Англія) в 32-34 тижні вагітності й оцінювали за шкалою W. Fisher (1976).

Для дослідження мікроциркуляції на відрізку артеріола-капіляр-венула використовували біомікроскопію судин кон’юнктиви (Н.Б. Шульпіна, 1974). Біомікроскопію і фотореєстрацію проводили фотощілинною лампою “Carl Cells” на фотоплівку “Kodak” із чутливістю 400 і оцінювали за шкалою градації мікроциркуляції за Блохом-Дитцелем.

Для прогнозування гестаційної артеріальної гіпертензії використовували послідовний аналіз А.Вальда (1960), а саме − одну з модифікацій класичного послідовного аналізу – метод неоднорідного послідовного аналізу, запропонований А.А. Генкіним і Є.В. Гублером (1964). Для характеристики ефективності прогнозування розраховували: чутливість, специфічність, позитивну прогностичну значимість, негативну прогностичну значимість і діагностичну точність запропонованого методу (М.М. Шехтман, Т.Б. Єлохіна, 1996).

Результати дослідження обробляли методами медичної статистики (Г.Ф. Лакін, 1990) із використанням програмного забезпечення Microsoft Excel 97 (С.М. Лопач, А.В. Чубенко, П.М. Бабич, 2001).

**Результати дослідження та їх обговорення.** Аналіз результатів проби з поворотом тіла показав, що у вагітних основної групи при зміні положення тіла спостерігався більш високий підйом САТ, який відрізнявся від початкового рівня на 18% в основній групі і на 10% в групі здорових. При повороті на спину САТ знижувався на 16,6%, наближаючись до значень контролю. Значення ДАТ піддавалися більш вираженим змінам: при повороті на спину відбувалося підвищення на 33,8%, на бік − на 27,5%, вірогідно (p<0,05) відрізняючись від здорових вагітних. У результаті проведення проби Мак-Клюра-Олдрича встановлено, що у вагітних основної групи час зникнення папули менший в 3,4 рази щодо здорових вагітних (p<0,05), що пов'язано з підвищеною гідрофільністю тканин унаслідок підвищеного капілярного тиску (В.І. Грищенко зі співавт., 1986).

Клінічна характеристика груп дослідження показала, що за віком та кількістю пологів, групи були репрезентативні. Середній вік жінок основної групи склав 25,4±0,55 років, із них першороділь було 62 (80,5%). Дана вагітність була першою у 44 (57,0%) жінок, інші мали в анамнезі штучні чи самовільні аборти. У більшості обстежених вагітних основної групи (54,5%) анамнез був ускладнений гінекологічними захворюваннями. Найбільшу питому вагу займала патологія шийки матки (24,7%) і запальні захворювання придатків матки (19,5%). Аналіз екстрагенітальної патології виявив ряд патологічних станів, які займали істотну питому вагу у вагітних основної групи, таких як дифузний нетоксичний зоб, ожиріння, інші з однаковою частотою зустрічалися в усіх трьох групах. У 32,5% жінок основної групи перебіг вагітності ускладнився блюванням вагітних, у 54,5% спостерігалась загроза переривання вагітності, у 48% – гестаційна анемія.

Результат дослідження рівнів магнію, загального й іонізованого кальцію в сироватці крові, магнію та кальцію в добовій сечі показав достовірне зниження рівня магнію у вагітних основної та групи порівняння. Рівень магнію в сироватці крові основної групи був знижений на 21,5%, а у вагітних групи порівняння на 26,2% відносно значень контрольної групи (p<0,05). Виділення його із сечею у вагітних основної групи істотно не відрізнялося від показників здорових вагітних (p>0,05), що свідчить про існуючий прихований дефіцит магнію. Втрата магнію із сечею у вагітних групи порівняння була нижча в 2,1 рази, ніж у здорових (p<0,05), що свідчить про явний магнієвий дефіцит. Аналіз гомеостазу кальцію показав, що вміст загального кальцію в основній групі знижений на 11,4%, у вагітних групи порівняння − на 15,5% у порівнянні зі здоровими вагітними (p<0,05). Кількість іонізованого кальцію у здорових вагітних вища, ніж в інших групах, однак його вміст у відсотковому відношенні до загального кальцію вищий у вагітних із прееклампсією і складає 63,5±1,78%, в основній групі – 59,1±1,5%, у порівнянні зі здоровими вагітними 53,9±1,5%. Отримані дані дозволили віднести магній-кальцієве співвідношення до предикторів у вагітних групи підвищеного ризику з розвитку гестаційної артеріальної гіпертензії та прееклампсії.

При добовому моніторингу артеріального тиску виявлені такі предиктори: САТ у вагітних основної групи за добу був на 7%, за денний період −на 6,4%, за нічний період −на 9,9% вищий від показників здорових вагітних (р<0,05) (табл.1). Показники ДАТ основної групи були вищі на 8,8%, 6,7%, 10,4% за добу, денний і нічний періоди відповідно (р<0,05). Амплітуда САТ за денний, нічний період часу, а ДАТ за нічний період була підвищеною, її значення вірогідно не відрізнялися від значень групи порівняння (табл.1). Подібні зміни стосувалися показників СрАТ, що були на 8% протягом доби, на 7,3% – вдень, на 10,2% – вночі вищі, ніж показники здорових вагітних (p<0,05). Вищеописані зміни артеріального тиску у вагітних основної групи свідчать про підвищену лабільність артеріального тиску і вказують на прихований розвиток артеріальної гіпертензії. Оцінка варіабельності засвідчила більш високі значення варіабельності САТ і ДАТ за добу, денний і нічний періоди у вагітних основної групи. Дослідження механізмів формування варіабельності підтверджує провідну роль у цьому нервової регуляції – впливу ЦНС і барорецепторних рефлексів, а також вплив гуморальних вазоактивних факторів (ангіотензину ІІ, ендотеліну, інсуліну, оксиду азоту) (Є.П. Свищенко, В.М. Коваленко, 2002): порушення їхнього вмісту впливають на підвищену варіабельність у вагітних групи ризику. Вивчення індексу навантаження тиском (ІНТ) показало (табл. 1), що в групі здорових вагітних не було епізодів підвищення систолічного і діастолічного АТ, а у вагітних основної групи вже до реєстрації підвищеного артеріального тиску звичайними методами відзначалися

Таблиця 1

**Основні показники добового моніторингу артеріального тиску у вагітних різних клінічних груп (М±m)**

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Показники ДМАТ | | Клінічні групи | | | | |
| контрольна | порівняння | ∆ % | основна | ∆ % |
| САТ | доба | 102,3±2 | 122,5±2,47\* | +19,7 | 109,5±0,95\*,\*\* | +7 |
| день | 105,3±2,4 | 124,3±2,4\* | +18 | 112,0±1,1\*,\*\* | +6,4 |
| ніч | 91,9±3,2 | 115,2±2,9\* | +25,3 | 101,0±1\*,\*\* | +9,9 |
| АСАТ | доба | 47,2±1,9 | 61,0±3,4\* | +29,2 | 51,1±2,5\*\* | +8,3 |
| день | 39,0±2,5 | 55,0±3,8\* | +41 | 49,8±2,7\* | +27,6 |
| ніч | 26,3±2,7 | 34,2±2,4\* | +30 | 36,2±1,4\* | +37,6 |
| ДАТ | доба | 60,5±1,5 | 80,5±1,7\* | +33,3 | 65,8±0,9\*,\*\* | +8,8 |
| день | 64,0±1,6 | 81,8±1,78\* | +27,8 | 68,3±0,87\*,\*\* | +6,7 |
| ніч | 57,0±1,56 | 78,8±1,7\* | +38,2 | 62,9±1,29\*,\*\* | +10,4 |
| АДАТ | доба | 37,0±2,4 | 48,9±2,85\* | +16,1 | 42,9±2,7 | +15,9 |
| день | 34,2±2,1 | 46,3±3,1\* | +35,4 | 39,1±2,58 | +14,3 |
| ніч | 19,3±2,8 | 30,3±1,4\* | +57 | 33,7±1,25\*,\*\* | +74,6 |
| СрАТ | доба | 74,4±1,47 | 94,4±1,84\* | +26,9 | 80,4±0,7\*,\*\* | +8 |
| день | 77,2±1,25 | 95,6±1,93\* | +23,8 | 82,8±0,82\*,\*\* | +7,3 |
| ніч | 68,6±1,8 | 90,8±2\* | +32,5 | 75,6±1\*,\*\* | +10,2 |
| АСрАТ | доба | 35,6±1,7 | 44,2±2,3\* | +24 | 43,4±2,6\* | +21,9 |
| день | 31,5±1,7 | 41,2±2,5\* | +30,8 | 38,5±1,2\* | +22,2 |
| ніч | 17,3±2,8 | 29,8±1,2\* | +72,3 | 28,1±1,3\* | +62,4 |
| ЧСС | доба | 88,7±1 | 87,0±1,4 | -2 | 91,0±1,1 | +2,6 |
| день | 90,9±1,1 | 89,0±1,5 | -2,1 | 95,0±1,1 | +4,5 |
| ніч | 81,0±1,5 | 78,6±1,4 | -3 | 84,4±1,6 | +4,2 |
| АЧСС | доба | 38,3±3,8 | 52±1,9\* | +35,7 | 56,1±2,6\* | +46,5 |
| день | 36,5±3,9 | 50,2±2\* | +37,5 | 51,4±3,2\* | +40,8 |
| ніч | 15,5±1,6 | 21,7±2\* | +40 | 26,8±1,6\* | +72,9 |
| ВАТ доба, мм рт. ст. | САТ | 8,6±0,53 | 13,5±0,7\* | +57 | 11,9±0,4\* | +38,4 |
| ДАТ | 7,32±0,76 | 10,0±0,4\* | +36,6 | 9,9±0,45\* | +35,2 |
| ЧСС | 7,6±1,25 | 10,5±0,36\* | +34,2 | 13,0±0,53\*,\*\* | +71 |
| ВАТ день, мм рт ст. | САТ | 9,83±0,4 | 13,8±0,87\* | +40,8 | 12,2±0,6\* | +24 |
| ДАТ | 7,47±0,62 | 9,3±0,5\* | +25,7 | 9,1±0,44\* | +21,8 |
| ЧСС | 6,78±0,84 | 10,4±0,35\* | +52,9 | 12,3±0,62\*,\*\* | +81,4 |
| ВАТ ніч,  мм рт ст. | САТ | 6,78±0,35 | 12,8±0,8\* | +76,5 | 9,77±0,4\* | +44 |
| ДАТ | 5,76±0,66 | 8,8±0,65 | +52,8 | 8,41±0,45\* | +46 |
| ЧСС | 4,8±0,59 | 6,4±0,64 | +33,3 | 7,8±0,3\* | +62,5 |
| ІНТ доба, % | САТ | - | 24,2±4,5 | +100 | 3,74±0,7\*\* | +100 |
| ДАТ | - | 27,0±5,3 | +100 | 6,0±0,27\*\* | +100 |
| СрАТ | - | 37,1±5,85 | +100 | 2,8±0,27\*\* | +100 |
| ІНТ день, % | САТ | - | 21,7±4,2 | +100 | 2,0±0,53\*\* | +100 |
| ДАТ | - | 27,6±5,3 | +100 | 2,15±0,36\*\* | +100 |
| СрАТ | - | 35,5±5,76 | +100 | 1,9±0,47\*\* | +100 |
| ІНТ ніч, % | САТ | - | 34,6±6,4 | +100 | 5,6±1,4\*\* | +100 |
| ДАТ | - | 31,2±5,8 | +100 | 7,85±0,36\*\* | +100 |
| СрАТ | - | 38,4±6,2 | +100 | 3,3±0,58\*\* | +100 |

Примітки: 1.\*- вірогідні відмінності у порівнянні з контрольною групою (p < 0,05);

2. \*\* - вірогідні відмінності з групою порівняння (p < 0,05),

3. ∆ - різниця відносно контрольної групи,%.

епізоди його підвищення, причому їх найбільша кількість припадала на нічні години (табл.1). Результати добового моніторингу артеріального тиску показали вірогідно більш високу швидкість ранкового підйому артеріального тиску (ШРПАТ) у вагітних основної групи. Так ШРПСАТ в основній групі склала 16,4±2 мм рт. ст./годину і вірогідно не відрізнялась від значень вагітних групи порівняння, а ШРПДАТ складала 14,5±2,4 мм рт. ст./годину і перевищувала значення вагітних групи порівняння в 1,3 рази. ШРПСАТ була в 2,1 рази, а ШРПДАТ в 2,6 рази вища цих значень у здорових вагітних (р<0,05). Ранковий пік артеріального тиску поряд із підвищенням судинного тонусу, агрегаційною здатністю тромбоцитів і зниженням фібринолітичної активності крові в ранні ранкові години відносять до пускових факторів судинних катастроф у цей час (Є.П. Свищенко, В.М. Коваленко, 2002). На підставі отриманих даних установлено, що добовий індекс САТ у групі високого ризику (9,8±0,64%) в 1,3 раза менший, а ДАТ (7,7±1%) в 1,4 раза менший, ніж у здорових (p<0,05). Ці зміни пов'язані з тим, що провідну роль у формуванні добового ритму АТ відіграють циркадні коливання функціональної активності ЦНС (Ю.М. Сіренко, В.М. Гранич, 1999, Є.П. Свищенко, В.М. Коваленко, 2002). Регуляторна роль симпато-адреналової системи, максимум активності якої припадає на період спостереження, підтверджується наявністю прямого зв'язку між артеріальним тиском і концентрацією адреналіну і норадреналіну в крові протягом доби (Свищенко Є.П., Коваленко В.М., 2002). Добовий профіль АТ формується під впливом циркадних ритмів ренін-ангіотензин-альдостеронової системи, кортизолу, опіоїдів, вазоактивних пептидів. Отримані дані (С.О. Герзанич із співавт, 2000) про порушення ритму добової динаміки іонів магнію при прееклампсії зі зниженням його концентрації в крові в період з 10-13 і 0-6 годин може також пояснювати недостатнє зниження артеріального тиску в нічні години.

Результати добового моніторингу підтверджуються доплерометрією матково-плодового кровотоку і наявністю кореляційного зв'язку між показниками добового моніторингу артеріального тиску і систоло-діастолічним співвідношенням у матковій артерії та артерії пуповини. На показники СДС найбільше впливають ті показники ДМАТ, які характеризують рівень і тривалість впливу підвищеного артеріального тиску на судинну систему. В основній групі між ДАТ і СДС маткової артерії r=0,57 (р<0,05), СрАТ і СДС r=0,36 (р<0,05), між ІНСАТ і СДС r=0,49 (р<0,05), між ІНДАТ і СДС 0,52 (р<0,05). У фетоплацентарній системі вагітних групи порівняння і в основній групі так само, як і у всій системі кровообігу, відбувається підвищення периферічного опору. Пульсаційний індекс групи підвищеного ризику в матковій артерії перевищував показники здорових вагітних на 25,6 %, індекс резистентності − на 17%, систоло-діастолічне співвідношення − на 9,5%, в артерії пуповини СДС на 7,7% (р<0,05).

Початкові мікроциркуляторні внутрішньосудинні зміни в системі артеріола-капіляр-венула відзначалися в 28-30 тижнів вагітності і проявлялися повнокров’ям, уповільненням кровотоку, появою стазу і руху крові порціями. Редукція кровообігу з агрегацією в артеріолах діаметром до 15 мкм і у венулах до 30 мкм, у капілярах − “намистоподібний” кровотік (1.1. К1) були виявлені у 68,8 % досліджуваних. У 31,2% мали місце невизначені порушення кровообігу з початковою агрегацією еритроцитів (+.+. К0).

Оцінка внутрішньоутробного стану плода засвідчила, що відхилення базального ритму від середніх значень (120-160 скорочень на хвилину) найбільш часто зустрічалися у вагітних групи порівняння, а у вагітних основної групи дане відхилення зустрічалось у 2 (4,3%) жінок. В основній і групі порівняння змінювався характер акцелерацій і децелерацій базального ритму, що відображає ступінь компенсаторних можливостей серцево-судинної системи плода. Зниження кількості акцелерацій у цих же групах є несприятливою прогностичною ознакою.

Результати проведених досліджень у вагітних обстежених груп дозволили визначити предиктори прогнозу можливості розвитку гестаційної артеріальної гіпертензії. Оцінку впливу факторів ризику на розвиток гестаційної артеріальної гіпертензії проводили шляхом обчислення тетрахоричного показника зв'язку. Оскільки багато факторів ризику і симптомів є взаємозалежними, враховувати при прогнозі кожний із них некоректно, тому деякі з ознак були об'єднані. Для комплексної оцінки прогнозу використовували математичний метод послідовного аналізу А.Вальда (1960). При визначенні прогнозу, тобто імовірності настання стану А і Б у кожної конкретної хворої, необхідно розрахувати суму логарифмів відносин імовірності появи всіх відібраних показників. Якщо Σlg >1,2788, то на підставі теорії Вальда з імовірністю більшою ніж 95% можна прогнозувати розвиток гестаційної артеріальної гіпертензії, а при Σlg <-1,301 – з тією ж імовірністю − відсутність розвитку артеріальної гіпертензії, при -1,301 < Σlg < 1,2788 прогноз не визначений і вимагає подальшого спостереження і обстеження хворої. Для зручності практичного використання даного математичного методу його піддали значному спрощенню, замінивши дробові значення логарифмів еквівалентними цілими числами умовних одиниць (ум.од.), так що lg=0,1 відповідає 1 ум. од., при цьому величини > 0,05 дорівнювали до 1 ум. од., а величинами < 0,05 зневажали (прирівнювали до 0) (табл. 2). Сума умовних одиниць за всіма показниками обчислена в кожному конкретному випадку захворювання, складає прогностичний індекс гестаційної артеріальної гіпертензії (ПІГАГ). При ПІГАГ > +13 з імовірністю більше, ніж 95% прогнозується несприятливий перебіг вагітності, при ПІГАГ < -13 – неускладнений перебіг вагітності, а при -13 < ПІГАГ < +13 прогноз залишається невизначеним.

Для перевірки ефективності прогнозування програма була випробувана на 81 вагітній, з яких 34 − здорові вагітні та 47 − з групи високого ризику розвитку гестаційної артеріальної гіпертензії. Було визначено, що чутливість даного методу

*Таблиця 2*

Шкала для обчислення прогностичного індексу гестаційної артеріальної гіпертензії (ПІГАГ)

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Прогностичний показник | Характеристика показника | ум. од. | | Прогностичний показник | Характеристика показника | ум. од. |
| Дані анамнезу | | | | | | |
| Самоаборт | був | +3 | | Ерозія шийки матки | є | +1 |
| не було | -1 | | немає | 0 |
| Сальпінгоофорит | був | +1 | | Ожиріння | є | +9 |
| не було | 0 | | Немає | -1 |
| Медичний  аборт | не було | -1 | | Дифузний нетоксичний зоб | є | +1 |
| 1 | +3 | | немає | 0 |
| 2 і більше | +4 | |
| Перебіг дійсної вагітності | | | | | | |
| Блювання вагітних | було | +4 | | Загроза переривання вагітності | була | +4 |
| не було | -1 | |
| Гестаційна анемія | була | +1 | | не було | -2 |
| не було | -1 | |
| Вміст кальцію та магнію в крові й добовій сечі: | | | | | | |
| Рівень магнию в крові, ммоль/л | до 0,48 | +7 | | Рівень магнію в добовій сечі, ммоль/л\*доб | до 2,87 | +3 |
| 0,49 – 0,64 | +8 | | 2,88 – 3,99 | -1 |
| 0,65 – 0,8 | -3 | | 4 – 5,11 | -6 |
| 0,81 – 0,96 | -4 | | 5,12 – 6,23 | -4 |
| більше 0,97 | -8 | | більше 6,23 | +2 |
| Рівень кальцію в крові, ммоль/л: | до 1,82 | +5 | | Рівень кальцію в добовій сечі, ммоль/л\*доб | До 3,9 | +5 |
| 1,83 – 2,1 | +2 | | 4 – 6 | -3 |
| 2,2 – 2,39 | 0 | | більше 6 | -7 |
| більше 2,4 | -7 | |
| Показники добового моніторингу артеріального тиску | | | | | | |
| Систолічний артеріальний тиск, доба, мм рт. ст. | до 100 | -6 | Добовий індекс ДАТ, % | | до 7 | +8 |
| 101-110 | -4 | 7 – 12 | +1 |
| 110 – 120 | +6 | більше 12 | -6 |
| більше 121 | +8 | Варіабельність САТ доба | | до 12 | -1 |
| Діастолічний артеріальний тиск, доба, мм рт. ст. | до 60 | -6 | більше 12 | +1 |
| 60 – 80 | +1 | Варіабельність ДАТ доба | | до 9 | -1 |
| більше 80 | +7 | більше 9 | +1 |
| Швидкість ранкового підйому САТ, мм рт. ст./год | до 8 | -5 | Індекс навантаження САТ, % | | не підвищений | -9 |
| 8 – 16 | +2 | до 10% | +1 |
| більше 16 | +8 | більше 10% | +7 |
| Швидкість ранкового підйому ДАТ, мм рт. ст./год | до 6 | -3 | Індекс навантаження ДАТ, % | | не підвищений | -10 |
| 6 – 12 | +1 | до 10% | +2 |
| більше 12 | +7 | більше 10% | +7 |
| Добовий індекс САТ, % | до 7,5 | +8 | Стан  мікроциркуляції судин кон’юнктиви | | 0.0 | -4 |
| 7,6 – 12,5 | +1 | +.+ | +4 |
| більше 12,5 | -5 |
| СДС маткової артерії | до 2,3 | -3 | 1.1 | +5 |
| більше 2,3 | +2 |
| СДС артерії пуповини | до 3,2 | -1 | більше 2.2 | +8 |
| більше 3,2 | +1 |

складає 85,7%, специфічність − 83,7%, позитивна прогностична значимість − 78,9%, негативна прогностична значимість − 89%, діагностична точність − 89%.

Проведена превентивна терапія дозволила підвищити вміст магнію в сироватці крові на 18,2% (р<0,05), знизити його втрату із сечею на 8,7% (р<0,05), знизити процентний вміст іонізованого кальцію щодо кількості загального кальцію до 50,7±1,2%, підвищити екскрецію кальцію із сечею на 13,8% (р<0,05). Превентивна терапія дозволила достовірно знизити величини САТ, ДАТ, СрАТ за всі періоди часу, а також стабілізувати АСАТ, АДАТ, АСрАТ у нічний період у вагітних групи високого ризику розвитку прееклампсії. У результаті профілактичного лікування відзначене достовірне зниження показника варіабельності: за добу зниження варіабельності САТ відбувалося на 24,4% відносно значень до лікування, зниження ДАТ − на 21,4%; за день варіабельність САТ знизилася на 16,4%, ДАТ на − 5,5%, за нічний період САТ − на 19,8%, ДАТ на − 16,6%. Здійснений ефект від призначення “Магне В6” і “Фітоседу” можна пояснити їх седативним впливом. Після проведеного лікування було відзначене зниження епізодів підвищення САТ, а епізодів підйому ДАТ у нічний час не було, що можна пояснити спазмолітичною і гіпотензивною дією магнію, який входить до складу препарату “Магне В6”. Проведене лікування дозволило збільшити ДІСАТ у 1,24 раза, ДІДАТ − у 2,2 рази, ДІСрАТ − у 1,65 раза (р<0,05). У результаті проведеного профілактичного лікування відбулася нормалізація швидкості ранкового підйому АТ, значення якого наблизилися до значень у здорових вагітних.

Дані динамічного спостереження біомікроскопічної картини внутрішньосудинних змін у системі артеріола-капіляр-венула свідчили про повне відновлення мікроциркуляторного кровообігу у 12 (40%) вагітних, у 11 (36,6%) досліджуваних із позитивним ефектом терапії внутрішньосудинні зміни носили невизначений характер, переважно відзначалися в дрібних артеріолах і венулах (+.+. К1). У 7 (32,4%) жінок, незважаючи на позитивну динаміку всіх інших показників, ознаки агрегації еритроцитів відзначалися в артеріолах і венулах дрібного калібру (І.І.) і “штрихпунктирний”, переривчастий кровообіг у капілярах (КІ). Після лікування спостерігалося поліпшення показників кровообігу в маткових, артеріях пуповини, однак жоден із них не досяг рівня здорових вагітних. Таким чином, у результаті проведеної превентивної терапії був досягнутий бажаний ефект: знизилася лабільність серцево-судинної системи, зменшився спазм, збільшився регіонарний кровообіг, що забезпечило належний рівень обмінно-трофічної функції органа й життєдіяльності організму в цілому, відбулося відновлення функції порушеного периферічного кровообігу на всіх рівнях дослідження.

Установлено наступні результати використання вищеописаної превентивної терапії: у 27 (90%) жінок вона виявилася спроможною та дозволила запобігти розвитку гестаційної артеріальної гіпертензії та прееклампсії; у 3 (10%) − профілактичні заходи виявилися неефективними, та у терміні 34 – 36 тижнів вагітності у 2 (6,7%) жінок розвинулися гестаційні набряки з протеїнурією, а в 1 (3,3%) – гестаційна гіпертензія зі значною протеїнурією. З 47 вагітних основної групи, які знаходилися під звичайним диспансерним наглядом лікаря жіночої консультації без превентивної терапії у 16 (34%) з них прееклампсія і гестаційна артеріальна гіпертензія не розвинулися. У 31 (66%) з них через 2-4 тижні в терміни 32-35 тижнів діагностували моно- і полісимптомний перебіг прееклампсії. Гестаційні набряки відзначені у 5 (10,6%) вагітних, гестаційна протеїнурія − у 2 (4,3%), гестаційні набряки з протеїнурією − у 1 (2,1%), гестаційна гіпертензія без значної протеїнурії − у 20 (43,6%) пацієнток, гестаційна гіпертензія зі значною протеїнурією − у 3 (6,4%) жінок, серед яких: прееклампсія середнього ступеня тяжкості – у 2 (4,3%), прееклампсія тяжкого ступеня − у 1 (2,1%) вагітної. Подальший перебіг вагітності у групі порівняння показав, що зі збільшенням тривалості перебігу прееклампсії наростала тяжкість захворювання, про що свідчить розвиток гестаційної гіпертензії зі значною протеїнурією у 12 (24%) вагітних, серед яких: прееклампсію середнього ступеня тяжкості мали 7 (14%), а тяжку прееклампсію – 5 (10%) жінок, що підкреслює необхідність прогнозування гестаційної артеріальної гіпертензії й прееклампсії та необхідність проведення превентивної терапії на доклінічному етапі.

Основним підтвердженням ефективності запропонованої превентивної корекції є результати розродження. Оцінка результатів розродження показала, що в групі порівняння відзначені два випадки передчасних пологів і відшарування нормально розташованої плаценти, які були пов'язані з розвитком важкої прееклампсії. Звертає на себе увагу висока частота оперативного розродження в цій групі, причому у 5 (10%) жінок − у зв’язку з тяжкою прееклампсією. В основній групі 1 (2,1%) вагітна була розроджена шляхом кесаревого розтину також у зв'язку з тяжкою прееклампсією. Після профілактичного лікування кількість кесаревих розтинів знизилася в 2,6 рази, а кесаревих розтинів через прееклампсію чи її ускладнення в цій групі не було.

В групі порівняння 4% немовлят народилися недоношеними, 6% − мали дефіцит маси тіла, 20% − ознаки гіпоксії, що вірогідно більше, ніж в групі контролю (p<0,05). В результаті превентивної корекції кількість внутрішньоутробної гіпоксії плода знизилася з 12,8% до 6,6%. Хоча антропометричні показники вірогідно не відрізнялися між підгрупами, але оцінка немовлят за шкалою Апгар була вірогідно вищою у групі, що одержувала превентивне лікування, і складала на 1-й хв – 7,06±0,08, на 5-й хв – 8,88±0,09 балів.

Таким чином, проведена превентивна терапія дозволила зменшити частоту прееклампсії в 2,6 рази, число ускладнень для матері − в 1,6 рази й поліпшити перинатальний стан плода, що дозволяє рекомендувати жіночим консультаціям і денним стаціонарам використовувати встановлені предиктори та принципи превентивної терапії в повсякденній практиці.

ВИСНОВКИ

У дисертації наведено дані щодо прогнозування і профілактики гестаційної артеріальної гіпертензії та прееклампсії на підставі вивчення магній-кальцієвого обміну, добового профілю артеріального тиску, внутрішньоутробного стану плода, матково-плодового кровообігу, біомікроскопії судин кон’юнктиви.

1. Критеріями прогнозу виникнення гестаційної артеріальної гіпертензії у вагітних є: зниження рівня магнію в сироватці крові при незміненій екскреції його із сечею; зниження концентрації загального кальцію при збільшенні долі іонізованого кальцію і нормальному кальційурезі; підвищення систолічного, діастолічного, середнього артеріального тиску та їхньої амплітуди, підвищення швидкості ранкового підйому та варіабельності артеріального тиску, зниження добового індексу систолічного і діастолічного артеріального тиску, поява епізодів підвищеного артеріального тиску в денний і нічний проміжок; порушення мікроциркуляції в артеріолах і венулах дрібного калібру судин кон’юнктиви; підвищення в матковій артерії пульсаційного індексу, індексу резистентності та систоло-діастолічного співвідношення.
2. Розроблений метод прогнозування гестаційної артеріальної гіпертензії, заснований на комплексному обстеженні вагітних (даних анамнезу, визначенні рівня магнію і кальцію в крові і добовій сечі, добового моніторингу артеріального тиску, доплерометрії матково-плодового кровообігу, біомікроскопії судин кон’юнктиви) має специфічність 83,7% та чутливість − 85,7%.
3. Розроблені принципи превентивної терапії гестаційної артеріальної гіпертензії та прееклампсії включали: урахування часу призначення препаратів у відповідності з добовим ритмом артеріального тиску, досягнення вегето-судинної стабільності (призначення препарату “Фітосед”), підвищення вмісту магнію в плазмі крові і зниження його екскреції із сечею (призначення магнієвої дієти, препарату “Магне - В6”).
4. Доведено, що превентивна терапія дозволила одержати наступні результати: підвищити вміст магнію в сироватці крові на 18,2% (p<0,05), знизити його втрату із сечею на 8,7% та відсотковий вміст іонізованого кальцію щодо кількості загального кальцію до 50,7±1,2% (p<0,05), підвищити екскрецію кальцію із сечею на 13,8% (p<0,05); достовірно знизити величини систолічного, діастолічного і середнього артеріального тиску за всі періоди часу та стабілізувати їх амплітуди у нічний період у вагітних групи високого ризику розвитку гестаційної артеріальної гіпертензії та прееклампсії, знизити варіабельність систолічного артеріального тиску за добу на 24,4% та діастолічного артеріального тиску на 21,4% (p<0,05), достовірно збільшити добовий індекс систолічного артеріального тиску у 1,24 рази, добовий індекс діастолічного артеріального тиску − у 2,2 рази та добовий індекс середнього артеріального тиску − у 1,65 рази, зменшити швидкість ранкового підйому систолічного і діастолічного артеріального тиску у 2,67 рази (p<0,05) і повністю відновити мікроциркуляторний кровообіг у 40% вагітних.
5. Встановлено, що проведення превентивної терапії сприяє зниженню частоти прееклампсії вагітних в 2,6 рази, ускладнень вагітності й пологів – у 1,6 рази, підвищенню оцінки новонароджених за шкалою Апгар на 1-й хвилині до 7,06±0,08 балів, на 5-й хвилині −до 8,88±0,09 балів.

**ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ**

1. При складанні плану диспансерного спостереження за вагітними слід додатково враховувати показники магній-кальцієвого обміну, добового моніторингу артеріального тиску, доплерометрії матково-плодового кровообігу, біомікроскопії судин кон’юнктиви, що дозволить визначити предиктори гестаційної артеріальної гіпертензії.
2. Формування груп ризику з розвитку гестаційної артеріальної гіпертензії проводити шляхом обчислення прогностичного індексу на основі розробленої прогностичної моделі. При прогностичному індексі більшому, ніж +13 ум. од., з імовірністю більше 95% прогнозується несприятливий перебіг вагітності, при прогностичному індексі меншому, ніж -13 ум.од. – неускладнений перебіг вагітності, а при прогностичному індексі від -13 до +13 прогноз залишається невизначеним.

Шкала для обчислення прогностичного індексу гестаційної артеріальної гіпертензії (ПІГАГ)

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Прогностичний показник | Характеристика показника | ум. од. | Прогностичний показник | Характеристика показника | ум. од. |
| Дані анамнезу | | | | | |
| Самоаборт | був | +3 | Ерозія шийки матки | є | +1 |
| не було | -1 | немає | 0 |
| Сальпінгоофорит | був | +1 | Ожиріння | є | +9 |
| не було | 0 | немає | -1 |
| Медичний  аборт | не було | -1 | Дифузний нетоксичний зоб | є | +1 |
| 1 | +3 | немає | 0 |
| 2 і більше | +4 |
| Перебіг даної вагітності | | | | | |
| Блювання вагітних | було | +4 | Загроза переривання вагітності | була | +4 |
| не було | -1 |
| Гестаційна анемія | була | +1 | не було | -2 |
| не було | -1 |
| Вміст кальцію та магнію в крові й добовій сечі: | | | | | |
| Рівень магнію в крові, ммоль/л | до 0,48 | +7 | Рівень магнію в добовій сечі, ммоль/л\*доб | до 2,87 | +3 |
| 0,49 – 0,64 | +8 | 2,88 – 3,99 | -1 |
| 0,65 – 0,8 | -3 | 4 – 5,11 | -6 |
| 0,81 – 0,96 | -4 | 5,12 – 6,23 | -4 |
| більше 0,97 | -8 | більше 6,23 | +2 |
| Рівень кальцію в крові, ммоль/л: | до 1,82 | +5 | Рівень кальцію в добовій сечі, ммоль/л\*доб | до 3,9 | +5 |
| 1,83 – 2,1 | +2 | 4 – 6 | -3 |
| 2,2 – 2,39 | 0 | більше 6 | -7 |
| більше 2,4 | -7 |
| Показники добового моніторингу артеріального тиску | | | | | |
| Систолічний артеріальний тиск, доба, мм рт. ст. | до 100 | -6 | Добовий індекс ДАТ, % | до 7 | +8 |
| 101-110 | -4 | 7 – 12 | +1 |
| 110 – 120 | +6 | більше 12 | -6 |
| більше 121 | +8 | Варіабельність САТ доба | до 12 | -1 |
| Діастолічний артеріальний тиск,доба, мм рт. ст. | до 60 | -6 | більше 12 | +1 |
| 60 – 80 | +1 | Варіабельність ДАТ доба | до 9 | -1 |
| більше 80 | +7 | більше 9 | +1 |
| Швидкість ранкового підйому САТ, мм рт. ст./год | до 8 | -5 | Індекс навантаження САТ, % | не підвищений | -9 |
| 8 – 16 | +2 | до 10% | +1 |
| більше 16 | +8 | більше 10% | +7 |
| Швидкість ранкового підйому ДАТ, мм рт. ст./год | до 6 | -3 | Індекс навантаження ДАТ, % | не підвищений | -10 |
| 6 – 12 | +1 | до 10% | +2 |
| більше 12 | +7 | більше 10% | +7 |
| Добовий індекс САТ, % | до 7,5 | +8 | Стан  мікроциркуляції судин кон’юнктиви | 0.0 | -4 |
| 7,6 – 12,5 | +1 | +.+ | +4 |
| більше 12,5 | -5 |
| СДС маткової артерії | до 2,3 | -3 | 1.1 | +5 |
| більше 2,3 | +2 |
| СДС артерії пуповини | до 3,2 | -1 | більше 2.2 | +8 |
| більше 3,2 | +1 |

1. Жінкам групи ризику розвитку гестаційної артеріальної гіпертензії та прееклампсії в 28 – 30 тижнів вагітності проводити курс превентивної корекції протягом 21-28 днів, який включає магнієву дієту, вітамінотерапію, препарат “Фітосед” – о 16.00 годині, “Магне В6” по 2 таблетки чи одній ампулі питного розчину о 6.00 і о 22.00 годині, що дозволяє поліпшити клінічні результати і підтверджується даними обстеження.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Воронін К.В., Лоскутова Т.О. Стан гемодиниміки у вагітних із прееклампсією легкого ступеня тяжкості // Вісник наукових досліджень.−2003.−№1.− С. 22-23. (Збір та аналіз даних, підготовка до друку).
2. Лоскутова Т.О. Профілактика гестаційної артеріальної гіпертензії і прееклампсії у вагітних високого ризику їх розвитку // Медичні перспективи.–2004.−№1.−С. 29-39. (Написана самостійно).
3. Воронін К.В., Лоскутова Т.О. Прогнозування гестаційної артеріальної гіпертензії // Вісник наукових досліджень.– 2004.−№ 2.−С. 146-149. (Розробка ідеї методу прогнозування, аналіз отриманих даних, підготовка до друку).
4. Воронин.К.В., Лоскутова Т.А. Прогнозирование, ранняя диагностика и превентивная терапия позднего гестоза // Зб. наук. праць Асоціації акушерів-гінекологів України – Київ: Абрис, 2000.–С.136-139. (Обгрунтування проведення превентивної корекції пізднього гестозу, підготовка статті до друку).
5. Воронин К.В., Лоскутова Т.А. Прогнозирование позднего гестоза у беременных высокого риска развития с учетом магний-кальциевого соотношения в сыворотке крови // Зб. наук. праць “Актуальні проблеми акушерства і гінекології, клінічної імунології та медичної генетики”. – Вип.9. – Київ-Луганськ.– 2003.– С. 13-17. (Розробка прогностичних критеріїв розвитку гестаційної артеріальної гіпертензії та їх оцінка).
6. Воронін К.В., Лоскутова Т.О. Вплив порушення магній-кальцієвого гомеостазу на стан гемодинаміки у вагітних з прееклампсією легкого ступеня тяжкості // Зб. наук. праць Асоціації акушерів-гінекологів України. – Київ: Абрис, 2003.– С. 410-415. (Набір, аналіз матеріалу, підготовка до друку).
7. Воронін К.В., Лоскутова Т.О. Патогенетичне обгрунтування застосування добового моніторингу артеріального тиску в комплексному дослідженні гемодинаміки у вагітних із високим ризиком прееклампсії // Зб. наук. праць “Актуальні проблеми акушерства і гінекології, клінічної імунології та медичної генетики”.– Вип.11. – Київ-Луганськ. – 2004.– С. 21-31. (Забір матеріалу, аналіз даних, підготовка до друку).
8. Патент №52080А України МКИ А 61 В 5/00. Спосіб прогнозування НПГ - гестозу у вагітних: Патент №52080А України МКИ А 61 В 5/00 / Лоскутова Т.О., Потапов В.О., Воронін К.В., Пономаренко І.А. - №2002021231; Заявл. 14.02.2002; Опубл. 16.12.2002; Бюл. №12. (Особистий внесок здобувача полягає в розробці методу, оформленні патентних документів).

АНОТАЦІЯ

**Лоскутова Т.О. Прогнозування і профілактика гестаційної артеріальної гіпертензії та прееклампсії у вагітних із високим ризиком їх розвитку. –** Рукопис**.**

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.01 – акушерство та гінекологія. – Науково-дослідний інститут медичних проблем сім’ї Донецького державного медичного університету ім. М. Горького МОЗ України, Донецьк, 2004.

На підставі клініко-лабораторних та функціональних методів дослідження вивчені особливості магній-кальцієвого обміну, визначені циркадні зміни артеріального тиску, особливості матково-плодового кровообігу й периферічної мікроциркуляції у вагітних із високим ризиком розвитку гестаційної артеріальної гіпертензії та прееклампсії. Отримані результати дозволили встановити прогностичні критерії розвитку гестаційної артеріальної гіпертензії та розробити метод прогнозування, який дозволяє на доклінічному етапі діагностувати можливість розвитку гестаційної артеріальної гіпертензії. Установлені критерії дозволили патогенетично обґрунтувати превентивну терапію, яка спрямована на досягнення вегето-судинної стабільності (призначення препарату “Фітосед”), підвищення вмісту магнію в плазмі крові й зниження його екскреції із сечею (магнієвий стіл за Певзнером, препарат “Магне В6”). Превентивна терапія дозволила нормалізувати вміст магнію, знизити лабільність серцево-судинної системи і стабілізувати показники гемодинаміки. Успішність запропонованого методу превентивної терапії підтверджується спостереженнями за подальшим перебігом вагітності та результатами розродження для матері й немовляти у вагітних групи високого ризику з розвитку гестаційной артеріальної гіпертензії та прееклампсії.

Ключові слова: вагітність, гестаційна артеріальна гіпертензія, прееклампсія, прогнозування, профілактика, магній, кальцій, добовий моніторинг артеріального тиску, біомікроскопія судин кон’юнктиви.

АННОТАЦИЯ

Лоскутова Т.А. Прогнозирование и профилактика гестационной артериальной гипертензии и преэклампсии у беременных группы высокого риска их развития. – Рукопись.

Диссертация на соискание научной степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.01 – акушерство и гинекология. – Научно-исследовательский институт медицинских проблем семьи Донецкого государственного медицинского университета им М. Горького МОЗ Украины, Донецк, 2004.

Цель работы состояла в разработке научно обоснованных методов прогнозирования гестационной артериальной гипертензии и преэклампсии, путем изучения центральной гемодинамики, магний-кальциевого обмена, маточно-плацентарного кровообращения и микроциркуляции сосудов конъюнктивы для улучшения течения и профилактики этой патологии у беременных группы высокого риска.

Впервые на основании проведенного комплексного исследования были установлены нарушения магний-кальциевого обмена, определены циркадные изменения артериального давления, состояние маточно-плацентарного и микроциркуляторного кровотока в сосудах конъюнктивы у беременных с высоким риском развития гестационной артериальной гипертензии. На основании полученных данных с помощью математических методов установлены предикторы и разработана шкала прогнозирования развития гестационной артериальной гипертензии и преэклампсии. Обоснованы принципы превентивной коррекции выявленных нарушений магний-кальциевого обмена, суточных колебаний артериального давления, микроциркуляторных нарушений у беременных с высоким риском развития гестационной артериальной гипертензии и преэклампсии.

Выявлено, что критериями прогноза возникновения гестационной артериальной гипертензии у беременных с высоким риском ее развития являются: снижение уровня магния в сыворотке крови при неизмененной экскреции его с мочой; снижение концентрации общего кальция, на фоне относительной гиперкальциемии ионизированного кальция, при нормальном кальцийурезе; повышение САД, ДАД, СрАД и их амплитуды, повышение скорости утреннего подъема САД, недостаточное снижение артериального давления в ночные часы, повышенная вариабельность АД, появление эпизодов повышенного артериального давления в дневной и ночной промежуток времени, нарушение микроциркуляции в артериолах и венулах мелкого калибра, повышение резистентности в маточной артерии. Разработана прогностическая модель развития гестационной артериальной гипертензии, которая позволяет формировать группы риска ее развития путем вычисления прогностического индекса. Разработанный метод прогнозирования гестационной артериальной гипертензии, основанный на комплексном обследовании беременных (данных анамнеза, определения уровня магния и кальция в крови и суточной моче, суточного мониторинга артериального давления, допплерометрии маточно-плодового кровотока и биомикроскопии сосудов конъюнктивы) имеет специфичность − 83,7% и чувствительность − 85,7%.

Показано, что с целью коррекции изменений магний-кальциевого обмена, центральной и периферической гемодинамики целесообразно использовать средства, направленные на достижение вегето-сосудистой стабильности (“Фитосед”), нормализацию содержания магния (магниевая диета, “Магне В6”). Указанная превентивная терапия нормализует содержание магния в крови и суточной моче, снижает лабильность сердечно-сосудистой системы и стабилизирует показатели гемодинамики.

Проведение превентивной терапии на основе разработанного комплекса способствует улучшению клинических результатов, в сравнении с традиционным диспансерным ведением беременных с риском развития гестационной артериальной гипертензии, частота преэклампсии беременных снижается в 2,6 раза, осложнений беременности и родов – в 1,6 раза, улучшается перинатальное состояние плода.

Ключевые слова: беременность, гестационная артериальная гипертензия, преэклампсия, прогнозирование, профилактика, магний, кальций, суточный мониторинг артериального давления, биомикроскопия сосудов конъюнктивы.

SUMMARY

**Loskutova T.O. Prognostication and preventive measures on gestational arterial hypertension and preeclampsia in pregnant women with high risk of development. −** Manuscript.

Thesis to be registered for Higher Medical Degree in a specialty 14.01.01 – Obstetrics and Gynecology.− Scientific-research institute of family medical care problems Donetsk State Medical University named by M. Gorkiy, Ukrainian Ministry of Health Protection, Donetsk, 2004.

Peculiarities of magnesium - calcium homeostasis were investigated, certain circadian changes of arterial pressure, peculiarities of uterine-fetus blood-groove and peripheral microcirculation in pregnant women with high risk of development gestational arterial hypertension and preeclampsia were determined on the basis of clinical-laboratory and functional studies. The received results had allowed to establish prognostication criteria of gestational arterial hypertension development and to develop a method of forecasting which allows to diagnosing an opportunity of development of an arterial hypertension during preclinical period. The established criteria had allowed to prove preventive measures therapy which is directed to achievement of vegeto-vascular stability (with preparation "Phytosedum"), increase of magnesium content in blood plasma and reduction its excretion with urine (by magnesium diet and preparation “Magne В6”). Preventive measures therapy had led to normalization of the contents of magnesium, reduction in liability of cardiovascular system and stabilization of hemodynamic parameters. Success of the offered preventive method proves to be true supervision over the further course of pregnancy and delivery results for mother and newborns in pregnant women group with high risk of gestational arterial hypertension and preeclampsia development.

Key words: pregnancy, gestational arterial hypertension, preeclampsia, prognostication, preventive measures, magnesium, calcium, 24-hour monitoring of arterial pressure, biomicroscopy of conjunctiva vessels.

**ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ**

|  |  |
| --- | --- |
| АДАТ | амплітуда діастолічного артеріального тиску |
| АСАТ | амплітуда систолічного артеріального тиску |
| АСрАТ | амплітуда середнього артеріального тиску |
| АЧСС | амплітуда частоти серцевих скорочень |
| ВДАТ | варіабельність діастолічного артеріального тиску |
| ВСАТ | варіабельність систолічного артеріального тиску |
| ВCрАТ | варіабельність середнього артеріального тиску |
| ДАТ | діастолічний артеріальний тиск |
| ДМАТ | добовий моніторинг артеріального тиску |
| ІНСАТ | індекс навантаження систолічного артеріального тиску |
| ІНСрАТ | індекс навантаження середнього артеріального тиску |
| ІР | індекс резистентності |
| ПІ | пульсаційний індекс |
| ПІГАГ | прогностичний індекс гестаційної артеріальної гіпертензії |
| САТ | систолічний артеріальний тиск |
| СДС | систоло-діастолічне співвідношення |
| СрАТ | середній артеріальний тиск |
| ШРПДАТ | швидкість ранкового підйому діастолічного артеріального тиску |
| ШРПСАТ | швидкість ранкового підйому систолічного артеріального тиску |
| ЧСС | частота серцевих скорочень |

Підписано до друку 30.06.2004. Формат 60х90/16. Папір офсетний.

Гарнітура Times. Ум. друк. арк. 0,9. Обл. вид. арк. 0,9.

Тираж 100. Зам. 45.

Друковано у поліграфічному центрі “Офис-Люкс”, ТОВ “Бюро М”.

Пр. К. Маркса, 21