

На правах рукописи

ГАНЕЕВА АЛЬБИНА ВАЛЕРЬЕВНА

**ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ВАРИАБЕЛЬНОСТИ
АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ У БЕРЕМЕННЫХ ГРУППЫ РИСКА
ПО РАЗВИТИЮ ПРЕЭКЛАМПСИИ**

14.01.01 – Акушерство и гинекология

**Автореферат диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук**

Москва – 2019 год

Работа выполнена на кафедре акушерства и гинекологии имени профессора В.С. Груздева Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации.

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор **Габидуллина Рушанья Исмагиловна**

Официальные оппоненты:

Шмаков Роман Георгиевич – доктор медицинских наук, профессор РАН, федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, директор института акушерства;

Замалеева Розалия Семеновна – доктор медицинских наук, профессор, Казанская государственная медицинская академия – филиал Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, профессор кафедры акушерства и гинекологии

Ведущая организация – Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита состоится “___” _____ 2020 г. в “___” часов на заседании диссертационного совета Д.208.048.01 при Государственном бюджетном учреждении здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии» (101000, Москва, ул. Покровка, д.22а).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте (<http://moniiag.ru>) Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии».

Автореферат разослан “___” _____ 20___ г.

Ученый секретарь

диссертационного совета

доктор медицинских наук, профессор

Зайдиева Янсият Зайдилаевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Преэклампсия (ПЭ) является наиболее тяжелым осложнением беременности. Она отнесена в группу больших акушерских синдромов, в основе которых лежит неполная инвазия трофобласта (Brosens I., Pijnenborg R., Vercruyssen L., Romero R., 2011). И хотя ПЭ встречается в популяции с частотой 2–8% (Адамян Л.В., Артымюк Н.В., Башмакова Н.В., 2016), она продолжает оставаться на лидирующих позициях в структуре материнской смертности (Оленев А.С., Новикова В.А., Радзинский В.Е., 2018).

Приоритетной задачей современного акушерства является улучшение исходов беременности для матери и плода путем увеличения эффективности профилактики и лечения ПЭ. На передний план выходит необходимость доклинической диагностики этого состояния. Поиск предикторов ПЭ продолжается не первое десятилетие, однако ни один из предложенных тестов не обладает достаточной чувствительностью и специфичностью (Адамян Л.В., Артымюк Н.В., Башмакова Н.В., 2016), что обуславливает необходимость дальнейшего поиска. В терапевтической практике установлено, что высокая вариабельность артериального давления (АД) является предиктором коронарных и цереброваскулярных событий (P. Muntner, D. Schimbo, M. Tonelli., 2011; Rothwell P.M., Howard S.C., Dolan E., 2010). Поскольку ПЭ ассоциирована с риском развития сердечно-сосудистых заболеваний (Ying, J. Catov, P. Ouyang, 2018) и одним из ее проявлений является артериальная гипертензия (АГ), изучение вариабельности АД у женщин в период беременности является актуальным.

Степень разработанности темы

Многочисленные исследования, посвященные изучению вариабельности АД, в последние годы позволили расширить представления о ней. На сегодняшний день вариабельность артериального давления (ВАД) не рассматри-

вается в качестве случайного параметра. Доказана ее прогностическая значимость в отношении развития острого коронарного синдрома и инсульта (Muntner P., Schimbo D., Tonelli M., 2011; Rothwell P.M., Howard S.C., Dolan E., 2010; S. Stevens, S. Wood, C. Koshiaris, 2016). Также высокая ВАД ассоциирована с риском развития деменции, в том числе болезни Альцгеймера (Bohm M., Schumacher H., Yusuf S., 2015; Oishi E., Ohara T., Ninomiya T., 2017). В акушерстве данная тема является малоразработанной. В литературе имеются разрозненные данные о повышении ВАД, предшествующем манифестации гестационной артериальной гипертензии и ПЭ (Ayala D., Hermida R., Mojon A., 2003; Рунихина Н.К., Андросова Ю.М., Барт Б.Я., 2011; Kumari P., Sharma S., Kumar S., 2014). Однако количество проведенных проспективных исследований пока невелико. В текущем десятилетии активно изучается влияние антигипертензивных препаратов, применяемых в терапевтической практике, на ВАД (Rothwell P., 2010; Остроумова О.Д., 2014). Влияние на нее аспирина, применяемого для профилактики ПЭ, на сегодня остается неизученным.

Цель исследования: улучшение исходов беременности и родов для матери и плода на основании определения вариабельности артериального давления у женщин с ранних сроков беременности для прогнозирования развития преэклампсии, ее своевременной диагностики и профилактики.

Задачи исследования:

1. Изучить краткосрочную и долгосрочную вариабельность АД во время беременности и в послеродовом периоде у женщин группы риска по развитию преэклампсии при нормальном АД и при хронической артериальной гипертензии.

2. Провести сравнительную оценку вариабельности АД у беременных с исходной нормотензией в зависимости от исходов гестации.

3. Определить роль вариабельности АД в прогнозе развития преэклампсии как изолированно, так и в сочетании с доплерографией маточных артерий на сроках 11–13 недель 6 дней.

4. Оценить влияние малых доз аспирина на вариабельность АД у беременных с прогнозируемым риском развития преэклампсии по данным высокой долгосрочной вариабельности АД и резистентности маточного кровотока.

Научная новизна

Проведена комплексная оценка краткосрочной и долгосрочной ВАД у беременных группы риска по развитию ПЭ.

Установлено, что при физиологическом течении беременности на фоне нормотензии краткосрочная и долгосрочная ВАД остаются в пределах низких значений, не превышая 4 и 5 мм рт. ст. соответственно.

Выявлено, что у беременных с хронической артериальной гипертензией (ХАГ) с ранних сроков гестации определяются высокие значения краткосрочной и долгосрочной ВАД (более 4 и 5 мм рт. ст. соответственно).

Установлено, что у женщин с исходной нормотензией развитию ПЭ предшествовало увеличение долгосрочной ВАД, начиная с I триместра беременности.

Выявлено увеличение долгосрочной ВАД со II триместра у беременных с задержкой роста плода (ЗРП).

Разработана модель раннего прогнозирования ПЭ на основании комбинации показателей ВАД и резистентности кровотока в маточных артериях.

Впервые продемонстрировано изменение долгосрочной ВАД у женщин группы риска по развитию ПЭ на фоне применения малых доз аспирина.

Теоретическая и практическая значимость

Определение долгосрочной ВАД вместе с оценкой резистентности маточных артерий позволяет прогнозировать развитие ПЭ начиная с 12 недель гестации. Профилактическое назначение низких доз аспирина пациенткам с установленным прогнозом развития ПЭ (по данным вариабельности АД и резистентности маточного кровотока) уменьшает риск ее манифестации в 8,8 раз.

Разработана компьютерная программа ЭКАПП («Электронная карта ведения беременности с определением риска развития преэклампсии на основании вариабельности артериального давления и резистентности маточного кровотока», свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2018660666 от 28.08.2018), позволяющая осуществлять автоматизированную оценку риска развития ПЭ в ходе работы с пациенткой.

Методология и методы исследования

Исследование выполнено на базе женской консультации ГАУЗ «Городская поликлиника №2» города Казань в период с 2012 по 2017 год. Оно проводилось в два этапа и включало 155 участниц. Объект исследования первого этапа – 131 беременная, входившая в группу риска по развитию ПЭ в соответствии с клиническими рекомендациями «Гипертензивные расстройства во время беременности, родов и в послеродовом периоде. Преэклампсия. Эклампсия» от 12.05.2016 года. Разделение участниц на группы происходило по завершению беременности:

1 группа (n=54) – контрольная – женщины с нормотензией и неосложненным течением беременности;

2 группа (n=23) – пациентки с исходной нормотензией, чья беременность впоследствии осложнилась развитием ПЭ;

3 группа (n=30) – нормотензивные беременные с диагнозом плацентарная недостаточность (ПН);

4 группа (n=24) – пациентки, страдавшие ХАГ 1 степени, выявленной до беременности.

Критерии включения:

- 1) наличие более одного фактора риска развития ПЭ в соответствии с клиническими рекомендациями «Гипертензивные расстройства во время беременности, родов и в послеродовом периоде. Преэклампсия. Эклампсия» от 12.05.2016 года (в среднем – 2,5);

- 2) ранняя явка в женскую консультацию (до 8 недель);
- 3) возраст не моложе 18 и не старше 45 лет, а также ИМТ не более 30 кг/м²;
- 4) наличие медицинских противопоказаний или отказ от приема ацетилсалициловой кислоты (аспирина).

Критерии исключения:

- 1) нерегулярное посещение женской консультации, в том числе по причине длительных госпитализаций,
- 2) курение,
- 3) индекс массы тела более 30 кг/м²,
- 4) многоплодная беременность,
- 5) сахарный диабет,
- 6) системные заболевания соединительной ткани,
- 7) гипертиреоз.

Объект исследования на втором этапе – группа из 24 женщин, набранных *de novo*, с установленным прогнозом развития ПЭ (по данным вариабельности АД и резистентности маточного кровотока). С целью профилактики ПЭ пациенткам второго этапа исследования назначались низкие дозы аспирина с 14 до 36 недель гестации. В отличие от участниц первого этапа исследования, они не имели противопоказаний и подписали информированное согласие на его применение.

Дополнительные критерии включения на втором этапе исследования:

- 1) индекс резистентности маточных артерий (ИРМА) >0,75 при исследовании на сроке 11–13 недель 6 дней;
- 2) долгосрочная вариабельность систолического артериального давления (САД) в I триместре >5 мм рт. ст.

Дополнительные критерии исключения на втором этапе исследования:

- 1) наличие противопоказаний к применению аспирина;

- 2) отмена аспирина до 36 недель гестации или нерегулярный его прием.

Наблюдение за беременными осуществляли в соответствии с приказом МЗ РФ от 01.11.2012 № 572н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология» (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)».

При обследовании пациенток применены следующие методы:

1. Анамнестический.
2. Осмотр и общее объективное обследование.
3. Измерение АД – офисное измерение АД на визитах с определением его краткосрочной и долгосрочной variability.
4. Акушерское обследование.
5. Лабораторные методы (общеклиническое лабораторное исследование);
6. Ультразвуковое исследование – скрининговое ультразвуковое исследование I, II и III триместров беременности, а также доплерография маточных артерий на сроке 11–13 недель 6 дней.
7. Статистическая обработка данных и результатов исследования, которая проводилась с использованием программного обеспечения Microsoft Excel 2013 и Anaconda distribution.

ВАД – это амплитуда его колебаний в единицу времени. Измерение АД проводилось каждые две недели с использованием офисного тонометра Tensoval Duo Control. Производилась оценка краткосрочной и долгосрочной ВАД. Краткосрочная ВАД отражает его колебания на протяжении нескольких минут или часов, ее можно определить путем повторных измерений в ходе визита (Остроумова О.Д., 2014). В нашем исследовании производилось три последовательных измерения АД с интервалом в 1–2 минуты. Краткосрочную ВАД определяли в виде стандартного отклонения от средней арифметической трех полученных значений (отдельно для систолического и диастолического АД).

Долгосрочная ВАД – это его изменчивость между визитами, определяемая на основании повторных измерений с интервалами в несколько недель или месяцев (Остроумова О.Д., 2014). Мы производили ее оценку на основании повторных измерений АД с интервалом в две недели. Долгосрочная ВАД определялась путем вычисления стандартного отклонения от средней арифметической величины АД по триместру (также отдельно для систолического и диастолического АД).

Допплерография маточных артерий проводилась на сроке 11–13 недель 6 дней на аппарате ультразвуковой диагностики Philips HD 15 с использованием абдоминального датчика с частотой 2–5 МГц. Оценивался ИРМА.

По завершении гестации в группах производилась сравнительная оценка течения беременности и родов, характеристик новорожденных (массы тела, оценок по шкале Апгар, наличия дыхательных расстройств и поражений ЦНС).

Исходные и полученные в ходе клинического исследования данные фиксировались в специально разработанную анкету.

Положения, выносимые на защиту:

1. У женщин с нормотензией при физиологическом течении беременности ВАД находится в пределах низких значений (≤ 5 мм рт ст) и не меняется по мере прогрессирования беременности. Женщины с ХАГ демонстрируют высокую краткосрочную и долгосрочную ВАД с ранних сроков беременности.
2. Сочетание высокой долгосрочной вариабельности САД в первом и втором триместре беременности с высокой резистентностью маточного кровотока на сроке 11–13 недель 6 дней является предиктором развития ПЭ.

3. Прием низких доз аспирина на сроке 14–36 недель является эффективной мерой профилактики ПЭ у женщин с прогнозируемым риском ее развития по данным высокой долговременной ВАД и резистентности маточного кровотока.

Личное участие автора в проведенном исследовании

Автором лично проведена работа по отбору пациентов, их клиническому обследованию и ведению беременности. Автор самостоятельно осуществлял анализ клинико-лабораторных и инструментальных исследований, статистическую обработку данных, анализ полученных результатов исследования и их публикацию. Автор лично провел оформление диссертации и автореферата.

Степень достоверности и внедрение результатов исследования

Достоверность результатов исследования определяется достаточным для достижения статистической значимости объемом клинического и экспериментального материала; применением современных методов статистической обработки полученных данных.

Результаты исследования внедрены в практическую деятельность ГАУЗ ГKB №7 г. Казани, в учебный процесс на кафедрах акушерства и гинекологии им. проф. В.С. Груздева Казанского государственного медицинского университета, госпитальной терапии Казанского государственного медицинского университета, кардиологии, рентгенэндоваскулярной и сердечно-сосудистой хирургии Казанской государственной медицинской академии.

Апробация работы

Основные положения работы доложены и обсуждены на 7-й Российской научно-практической конференции «Здоровье человека в XXI веке» (Казань, 2015), Приволжской научно-практической конференции «Доказательная медицина в акушерстве и гинекологии» (Казань, 2015), 9-й Международной научно-практической конференции молодых ученых-медиков (Казань, 2015),

на заседании Общества акушеров-гинекологов РТ (Казань, 2016), 10-й Российской научно-практической конференции «Здоровье человека в XXI веке» (Казань, 2018), V Общероссийской конференции с международным участием «Пренатальная медицина: от прегравидарной подготовки к здоровому материнству и детству» (Санкт-Петербург, 2019), 18-м Всемирном конгрессе Академии репродукции человека (Дублин, 2019).

Апробация диссертационной работы была проведена на заседании Ученого совета ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России 22 декабря 2017 г.

Публикации результатов исследования

По теме диссертации опубликовано 16 научных работ, из них 4 – в журналах, рекомендованных ВАК РФ.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 158 печатных страницах и состоит из введения, обзора литературы, описания методов исследования, клинической характеристики обследованных женщин, результатов собственных исследований, обсуждения результатов, выводов, практических рекомендаций и указателя литературы. Библиография включает 200 литературных источников, из них 84 отечественных, 116 зарубежных. Работа иллюстрирована 28 рисунками и 38 таблицами.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Результаты собственных исследований и их обсуждение

На первом этапе исследования производилась оценка краткосрочной и долгосрочной ВАД у беременных группы риска по развитию ПЭ (в соответствии с клиническими рекомендациями «Гипертензивные расстройства во

время беременности, родов и в послеродовом периоде. Преэклампсия. Эклампсия» от 12.05.2016 года). Краткосрочная ВАД у женщин с неосложненным течением беременности (контрольная группа) была невысокой (≤ 4 мм рт. ст.). Медианы ее значений колебались от 2,58 (1stQu=1,58, 3rdQu=3,74) до 4,00 (1stQu=2,36, 3rdQu=5,45) мм рт. ст. на различных сроках беременности.

В группе беременных с ПЭ мы наблюдали увеличение данного показателя на сроках 36 (Me=5,19, 1stQu=4,62, 3rdQu=6,43) и 38 недель (Me=5,09, 1stQu=3,46, 3rdQu=8,5), что сопутствовало манифестации ПЭ у большинства пациенток в группе ($p < 0,05$).

Высокая краткосрочная ВАД (> 4 мм рт. ст.) была характерна для женщин с ХАГ. Максимум в 9,54 (1stQu=8,19, 3rdQu=11,34) мм рт ст медиана значений САД достигла в 24 недели гестации.

Несмотря на отсутствие гипертензивных расстройств у женщин с ПН, их показатели в 8, 14, 30 и 38 недель оказались высокими (> 4 мм рт. ст.), достоверно превышая таковые в группе контроля ($p < 0,05$).

Таким образом, при физиологическом течении беременности краткосрочная ВАД находилась в пределах низких значений, что соответствует данным литературы (Voss A, Malberg H, Schumann A et al., 2000). Было установлено, что краткосрочная ВАД возрастает преимущественно на фоне АГ, но не предшествует ее манифестации, в связи с чем не может служить фактором прогнозирования ПЭ.

Долгосрочная (межвизитовая) ВАД оценивалась отдельно для каждого триместра. В I триместре в группе контроля и у пациенток с ПН вариабельность САД была низкой – менее 5 мм рт. ст. (рис.1).

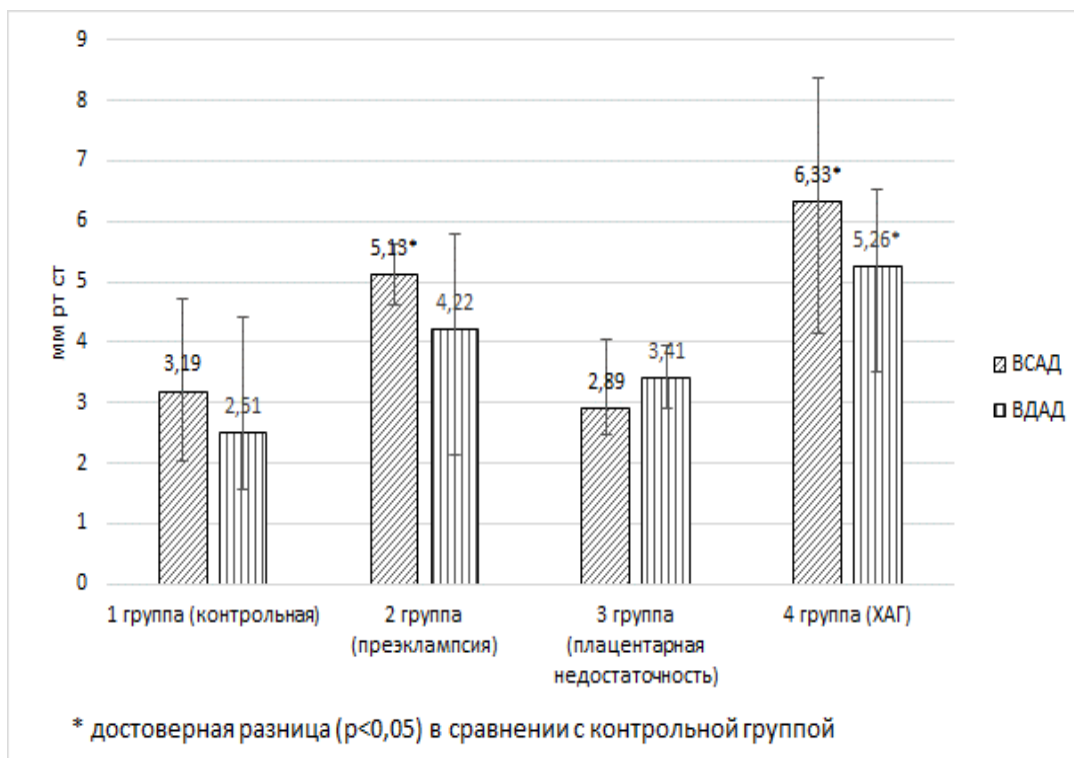


Рисунок 1. Медианы значений долгосрочной варибельности систолического (ВСАД) и диастолического (ВДАД) артериального давления в первом триместре беременности.

Достоверно выше она оказалась у женщин с ХАГ ($p=0,00001$), а также беременных с последующим развитием ПЭ ($p=0,00079$). Выходит, пациентки с гипертензивными расстройствами беременности имели повышенную лабильность АД (>5 мм рт ст) между визитами уже в I триместре. При этом у женщин с ХАГ долгосрочная варибельность САД в I триместре была на 98,4% выше, чем в группе контроля, у беременных с последующим развитием ПЭ – на 60,8%.

Долгосрочная ВАД во II триместре сохранила прежние тенденции в контрольной группе (рис. 2).

Ее показатели достоверно не отличались от показателей I триместра и были по-прежнему низкими: 3,32 (1stQu=2,64, 3rdQu=4,47) мм рт ст для систолического и 2,68 (1stQu=1,72, 3rdQu=3,4) мм рт ст для диастолического артериального давления (ДАД).

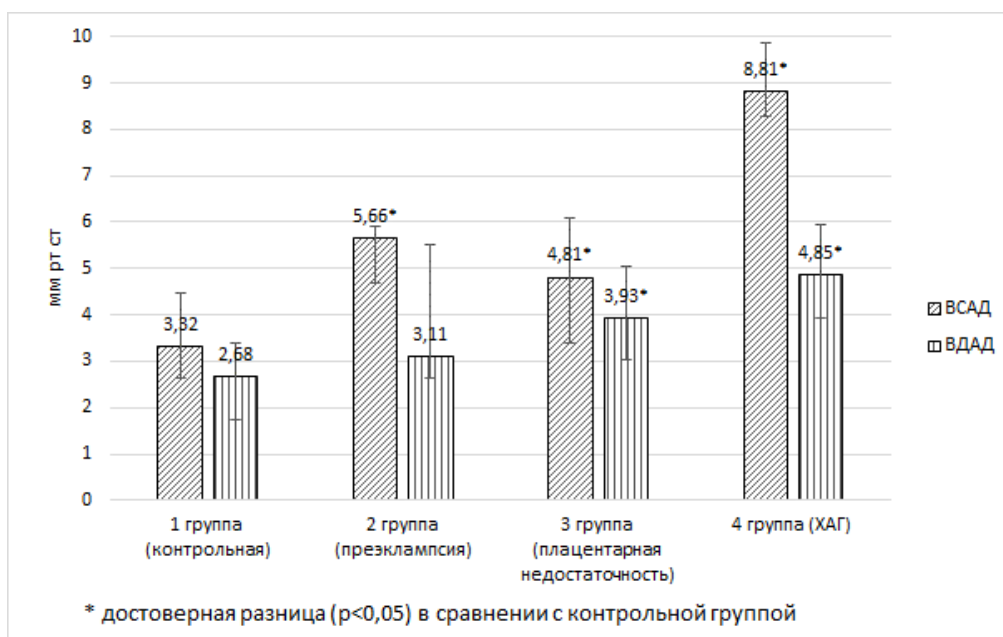


Рисунок 2. Медианы значений долгосрочной вариабельности систолического (ВСАД) и диастолического (ВДАД) артериального давления во втором триместре беременности.

Анализируя динамику АД по неделям, в группе контроля мы наблюдали постепенное снижение АД с начала второго триместра беременности, «плато» с 18 до 24 недель и начало подъема с 26 недель (Рис. 3).

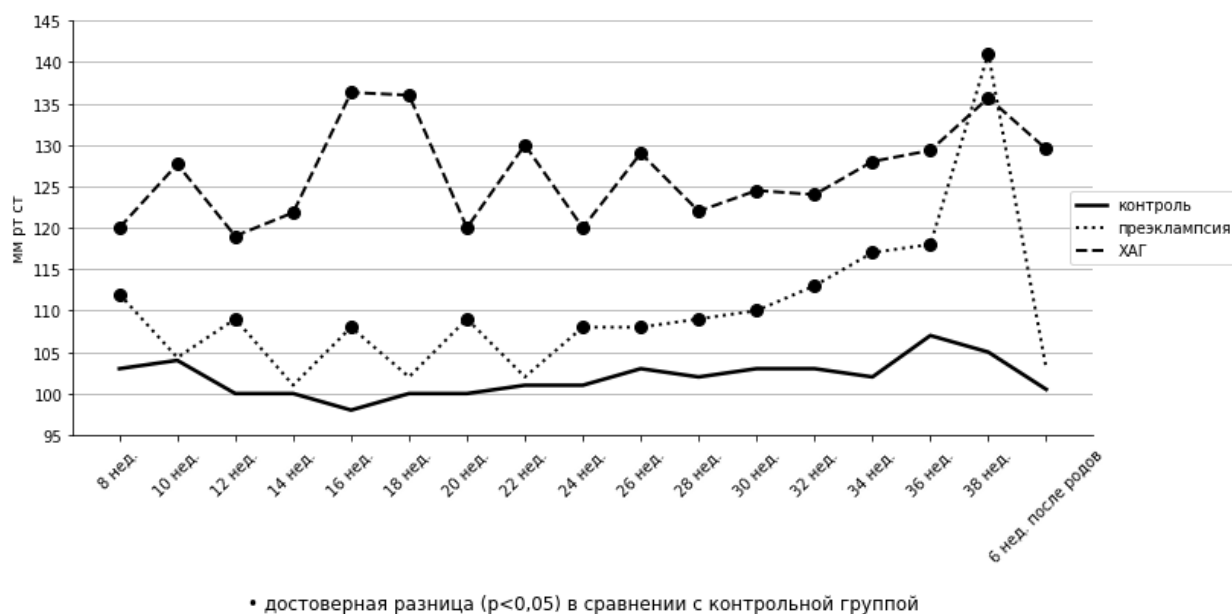


Рисунок 3. Динамика изменения систолического АД при беременности и через 6 недель после родов у беременных с гипертензивными расстройствами и в группе контроля.

Долгосрочная вариабельность САД у женщин с ХАГ, как и в I триместре оказалась значимо выше, чем в группе контроля, превысив ее на 165,4% ($p < 0,00001$), она составила 8,81 (1stQu=8,28, 3rdQu=9,86) мм рт ст. В этой группе наблюдались скачкообразные повышения и понижения медиан значений АД, что отразилось в виде характерных зубцов на графике и отсутствием «плато», которое мы наблюдали в контрольной группе. Такая же динамика во II триместре была отмечена и у беременных с последующим развитием ПЭ, однако здесь она наблюдалась на фоне нормотензии (рис. 3). Медиана значения долгосрочной вариабельности САД в группе пациенток с последующим развитием ПЭ составила 5,66 (1stQu=4,69, 3rdQu=5,89) мм рт ст и была достоверно выше чем в контрольной группе ($p = 0,00059$). Вариабельность САД превысила ее на 70,5%. Таким образом, у беременных с исходной нормотензией манифестации ПЭ предшествовала высокая долгосрочная ВАД в I и II триместрах.

Беременные с ПН также продемонстрировали высокую долгосрочную ВАД. Здесь была произведена оценка вариабельности внутри группы: отдельно для беременных с ЗРП ($n=12$) и без нее ($n=18$). Выяснилось, что показатели долгосрочной вариабельности САД у беременных без ЗРП ($Me=3,61$, 1stQu=3,02, 3rdQu=4,66) не составляют достоверной разницы с аналогичными в группе контроля ($p > 0,05$). При анализе значений АД в этой подгруппе мы вновь обнаружили «скачкообразную» динамику с 14 до 18 недель с характерным графическим отображением, которые мы наблюдали у беременных с ХАГ и беременных с последующим развитием ПЭ (рис. 4). Однако с 20 недель АД стабилизировалось и до 26 недель не подвергалось резким колебаниям. На графике это отображалось в виде «плато».

Беременные с ЗРП, наоборот, продемонстрировали высокие значения вариабельности САД во II триместре – 6,07 (1stQu=5,47, 3rdQu=8,1) мм ср ст. Значения САД оказались достоверно выше при сравнении с таковыми в группе контроля ($p = 0,00057$) и сопоставимы со значениями в группе пациенток с последующим развитием ПЭ ($p > 0,05$). «Скачкообразная» динамика изменения

АД в виде «зубцов» на графике сохранилась и в этой подгруппе, однако без тенденции к стабилизации в 20 недель как это было у беременных с ПН без ЗРП (рис.4). Таким образом, в группе ПН лишь беременные с ЗРП продемонстрировали высокие значения долгосрочной вариабельности АД (>5 мм рт. ст.) во II триместре. Показатели пациенток без ЗРП были сопоставимы с таковыми в группе контроля ($p>0,05$).

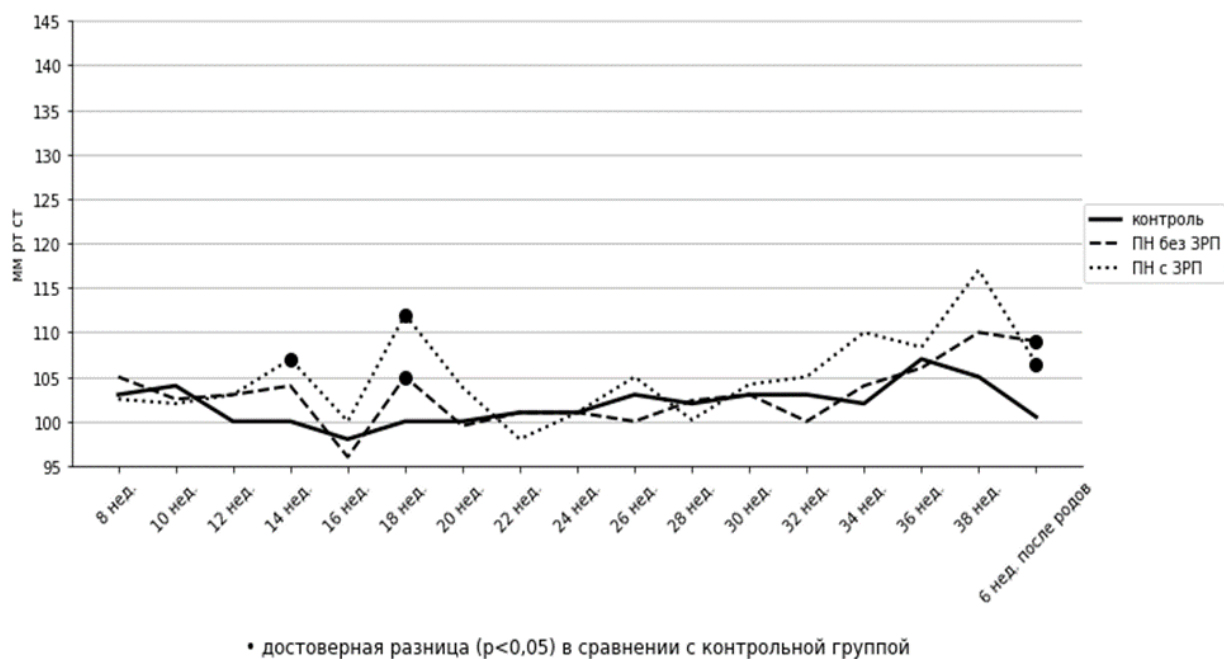


Рисунок 4. Динамика изменения систолического АД при беременности и через 6 недель после родов у беременных с ПН и в группе контроля.

Проведенный корреляционный анализ долгосрочной вариабельности АД во II триместре с возрастом беременных и их паритетом ни в одной из групп не выявил наличие значимой связи.

Таким образом, при физиологическом течении беременности у женщин высокого риска по развитию ПЭ долгосрочная ВАД остается в пределах низких значений (≤ 5 мм рт. ст.). Беременные с последующей манифестацией ПЭ уже к концу I триместра имеют высокую долгосрочную ВАД (>5 мм рт. ст.), также как женщины с ХАГ. Пациентки с ЗРП продемонстрировали высокую лабильность АД (>5 мм рт. ст.) лишь со II триместра беременности.

Механизмы, регулирующие изменения долгосрочной ВАД, до конца не изучены, однако известно, что в их основе лежит сложная система взаимодействия центральной и периферической нервной системы. Немаловажная роль отведена и системе автономной регуляции АД. Повреждение стенки сосудов, предшествующее клинике ПЭ и имеющее системный характер, может воздействовать на многие цепочки данного механизма: начиная с изменений на уровне ЦНС и почек и заканчивая повреждением баро-, хемо- и адренорецепторов периферических сосудов.

Проведенная в конце I триместра оценка маточного кровотока показала, что резистентность маточных артерий у беременных с гипертензивными расстройствами, а также у пациенток с ПН была выше, чем в контрольной группе ($p < 0,05$). Индекс резистентности по медиане составил: в контрольной группе 0,66 (1stQu=0,62, 3rdQu=0,71), в группе беременных с ПЭ – 0,78 (1stQu=0,76, 3rdQu=0,79, $p < 0,05$), в группе ПН – 0,79 (1stQu=0,7, 3rdQu=0,82, $p < 0,05$), в группе ХАГ – 0,79 (1stQu=0,77, 3rdQu=0,84, $p < 0,05$). Это подтвердило результаты многочисленных исследований, проведенных ранее (Савельева Г.М., 2013; R. Allen, J. Aquilina, 2017 и пр.).

Основываясь на полученных результатах, мы произвели оценку различных моделей прогнозирования ПЭ и ЗРП на основании долгосрочной ВАД и резистентности маточного кровотока. Выяснилось, что изолированных данных о ВАД недостаточно для полноценного прогнозирования ПЭ, чувствительность метода составила лишь 65%. Однако при сочетании трех маркеров – высокой вариабельности САД в I (> 5 мм рт. ст.) и II ($> 5,5$ мм рт. ст.) триместрах, а также высокого индекса резистентности маточных артерий ($> 0,75$), она возросла до 79%, специфичность составила 87%. Относительный риск развития ПЭ был равен 6 (95% ДИ – 1,99–18,2). При использовании двух маркеров – вариабельности САД в I триместре (> 5 мм рт. ст.) и ИРМА ($> 0,75$) – чувствительность и специфичность метода не менялись.

Беременные, имеющие низкую долгосрочную вариабельность САД в I триместре (≤ 5 мм рт. ст.) с последующим повышением во II ($> 5,5$ мм рт. ст.),

по нашему мнению, входят в группу риска по ЗРП, особенно при сочетании с высокой резистентностью маточного кровотока на сроке 11–13 недель 6 дней (ИРМА $>0,75$). Относительный риск развития ЗРП для данной комбинации маркеров составил 24 (95% ДИ 3,5–163,5).

На втором этапе исследования для проверки эффективности созданной модели прогнозирования ПЭ нами было набрано *de novo* 24 беременных (основная группа). Каждая из них имела более одного умеренного фактора риска развития ПЭ, но не имела гипертензивных расстройств до беременности и в первой ее половине. Критерием отбора в группу также служили высокая долгосрочная вариабельность САД (>5 мм рт. ст.) в I триместре и высокий индекс резистентности маточных артерий ($>0,75$) на сроке 11–13 недель 6 дней. С целью профилактики ПЭ беременным назначался препарат аспирин в дозировке 75 мг в сутки с 14 до 36 недель беременности.

Группа сравнения была сформирована из участниц первого этапа исследования, имевших высокую вариабельность САД (>5 мм рт. ст.) в I триместре и высокую резистентность маточного кровотока (ИРМА $>0,75$) при первом ультразвуковом скрининге. Пациентки из группы сравнения не получали профилактики ПЭ аспирином в связи с наличием противопоказаний или отказом от его применения. В ходе наблюдения производилась оценка долгосрочной вариабельности САД во II и III триместре, а также исходов беременности для матери и плода.

Применение аспирина у беременных с высокой долгосрочной вариабельностью САД и высокой резистентностью маточного кровотока ($n=24$) сопровождалось развитием умеренной ПЭ у 2 пациенток, что составило 8,3%. Манифестация произошла в 37 и 38 недель гестации. Среди беременных с аналогичной комбинацией маркеров, не принимавших аспирин, ПЭ развилась в 11 случаях (73,3%). Таким образом, применение аспирина с профилактической целью позволило достигнуть достоверного снижения частоты развития ПЭ у

женщин группы риска с высокой вариабельностью САД и высокой резистентностью маточного кровотока в 8,8 раз ($p=0,00003$) и отсрочить ее манифестацию до доношенного срока. Эффективность аспирина в профилактике ПЭ широко известна (D. Wright, K.H. Nicolaidis, 2019), однако выделение пациенток группы риска на основании ВАД и резистентности маточного кровотока повышает таргетность его применения.

Анализ долгосрочной вариабельности САД во II триместре позволил выявить следующее. У женщин, не принимавших аспирин, во II триместре значимых ее изменений не наблюдалось: она по-прежнему оставалась в пределах высоких значений ($Me=5,57$, $1stQu=5,33$, $3rdQu=6,37$, $p>0,05$). У беременных, принимавших аспирин, напротив, наблюдалось достоверное снижение долгосрочной вариабельности САД во II триместре ($p=0,00005$). Если в I триместре медиана значений в этой группе составила 5,13 ($1stQu=5,03$, $3rdQu=5,29$) мм рт. ст., то во II – 3,36 ($1stQu=2,85$, $3rdQu=4,56$) мм рт. ст. Таким образом, применение низких доз аспирина с 14 недели гестации сопровождалось снижением долгосрочной вариабельности САД во II триместре у пациенток с исходно высокими ее значениями. Механизм влияния аспирина на вариабельность АД неизвестен, однако можно предположить, что препарат оказывает ангиопротективное действие вследствие воздействия на продукцию цитокинов и снижение апоптоза (Wright D., Nicolaidis K.H., 2019).

Подводя итоги, отметим, что контроль АД уже не первое десятилетие является неизменной составляющей обследования беременных. Вопрос о ВАД при беременности остается малоизученным, что и послужило предметом нашего исследования. Перспективным представляется нам дальнейшее изучение долгосрочной ВАД. Ее расчет, совместно с доплерографией маточных артерий, по нашему мнению, представляется эффективным инструментом в выявлении доклинических изменений в организме, предшествующих развитию ПЭ, а также ЗРП.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Подводя итог проведенного исследования, можно заключить, что долгосрочная ВАД может служить в качестве фактора прогнозирования осложнений беременности.

ВЫВОДЫ

1. У женщин с нормотензией, относящихся к группе риска по развитию ПЭ, при физиологическом течении беременности краткосрочная и долгосрочная ВАД находятся в пределах низких значений (4 мм рт. ст. и 5 мм рт. ст. соответственно). Долгосрочная ВАД достоверно не меняется по мере прогрессирования беременности. Через 6 недель после родов отмечается рост краткосрочной ВАД в сравнении с дородовыми показателями. Женщины с ХАГ демонстрируют высокую краткосрочную (> 4 мм рт. ст.) и долгосрочную (> 5 мм рт. ст.) ВАД. В I триместре долгосрочная вариабельность САД превышает показатели нормотензивных женщин на 98,4%, во II – на 165,4%, в III – на 151,1%. Долгосрочная вариабельность ДАД в I триместре оказалась выше аналогичных показателей контроля на 109,6%, во II – на 81,0%, в III – на 92,5%. Краткосрочная ВАД не коррелирует с абсолютными значениями АД. После родов краткосрочная ВАД достоверно не меняется.

2. У беременных с исходной нормотензией, относящихся к группе риска по развитию ПЭ, высокая долгосрочная ВАД предшествует манифестации ПЭ и ЗРП, тогда как при неосложненном течении беременности она остается низкой на протяжении всего периода гестации. При последующем развитии ПЭ долгосрочная вариабельность САД уже к 12 неделям гестации превышает показатели контроля на 60,8%. Во II триместре долгосрочная вариабельность САД при нормальных значениях АД превышает показатели контроля на 70,5%. Краткосрочная ВАД возрастает лишь на фоне манифестации ПЭ и не коррелирует с абсолютными значениями АД. При ЗРП у беременных с исходной нормотензией увеличение долгосрочной ВАД начинается со II три-

местра. К концу II триместра вариабельность САД на 82,8% превышает такую при неосложненном течении беременности, вариабельность ДАД – на 61,9%.

3. Высокая долгосрочная вариабельность САД в I (>5 мм рт. ст.) и II триместрах (>5,5 мм рт. ст.) с 65% чувствительностью и 83% специфичностью может служить фактором прогнозирования ПЭ у беременных группы риска по ее развитию. В комбинации с показателем резистентности маточного кровотока на сроке 11–13 нед. 6 дней (ИРМА>0,75) чувствительность метода возрастает на 14%, специфичность – на 4%, составляя 79% и 87% соответственно. Таким образом, у женщин с исходной нормотензией при сочетании 2 маркеров: высокой долгосрочной вариабельности САД (>5 мм рт. ст. в I триместре и >5,5 мм рт. ст. во II) и высокой резистентности маточного кровотока (ИРМА>0,75) на сроке 11–13 недель 6 дней риск развития ПЭ возрастает в 6 раз (ОР=6, 95% ДИ – 2–17,9).

4. У беременных с прогнозируемым высоким риском развития ПЭ по данным ВАД и резистентности маточного кровотока ежедневный прием 75 мг аспирина на сроке 14–36 недель на 34,5% снижает долгосрочную вариабельность САД во II триместре и является эффективной мерой профилактики, позволяющей снизить частоту ПЭ в 8,8 раз и улучшить исходы беременности для матери и плода.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Рекомендуется проводить оценку долгосрочной ВАД у беременных.
2. Беременным группы риска по развитию ПЭ предлагается проводить доплерометрическое исследование маточных артерий на сроке 11–13 недель 6 дней с оценкой индекса резистентности.
3. Беременных с нормотензией и высокой ВАД в I (>5 мм рт. ст.) и II триместрах (>5,5 мм рт. ст.), а также высоким индексом ИРМА (>0,75) при

первом ультразвуковом скрининге следует относить к группе высокого риска по развитию ПЭ.

4. Беременным высокого риска по развитию ПЭ по данным ВАД и резистентности маточного кровотока рекомендуется назначать аспирин в дозировке 75 мг/сутки, начиная со II триместра.

5. При ведении беременности предлагается использовать созданную компьютерную программу «ЭКАПП» (электронную карту ведения беременности с определением риска развития ПЭ на основании ВАД и резистентности маточного кровотока).

СПИСОК НАУЧНЫХ РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Ганеева А.В. Вариабельность артериального давления и состояние маточного кровотока в первом и втором триместрах беременности / А.В. Ганеева, С.Д. Маянская. // Российский кардиологический журнал, приложение 2. Материалы 1-го Международного образовательного форума «Российские дни сердца». Москва, 2013 – С.41.

2. Ганеева А.В. Оценка краткосрочной вариабельности артериального давления и состояния маточного кровотока на различных сроках беременности / А.В. Ганеева, Р.И. Габидуллина, С.Д. Маянская // Материалы 5-го Международного молодежного медицинского конгресса «Санкт-Петербургские научные чтения – 2013». Санкт-Петербург, 2013. – С.7.

3. Ганеева А.В. Вариабельность артериального давления и состояние маточного кровотока в первом, втором и третьем триместре беременности / А.В. Ганеева, Р.И. Габидуллина, С.Д. Маянская // Справочник врача общей практики. – 2014. – №2 – С.82.

4. Ганеева А.В. Оценка долгосрочной вариабельности артериального давления при наличии и отсутствии гемодинамических нарушений во время беременности / Материалы IX Международной научно-практической конференции молодых ученых – медиков, организуемой Казанским, Воронежским и

Курским медицинскими образовательными учреждениями. Казань, 2015. – С. 51–54.

5. Габидуллина Р.И. Вариабельность артериального давления в прогнозировании осложнений беременности / Р.И. Габидуллина, С.Д. Маянская, А.В. Ганеева // Вестник современной клинической медицины. – 2015. – Т.8, Прил. 1. – С. 28 – 33 (**перечень ВАК РФ**).

6. Ганеева А.В. Вариабельность артериального давления у здоровых женщин при физиологическом течении беременности и в период лактации / А.В. Ганеева, С.Д. Маянская // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. Материалы IV международного форума кардиологов и терапевтов. Москва, 2015. – С. 49.

7. Ганеева А.В. Вариабельность артериального давления при наличии и отсутствии гемодинамических нарушений во время беременности // А.В.Ганеева, Р.И.Габидуллина, С.Д. Маянская // Журнал международной медицины. – 2015. - №1(12). – С. 35 – 38.

8. Ганеева А.В. Вариабельность артериального давления: случайная величина или предиктор жизнеугрожающих состояний? / Здоровье и образование в XXI веке. – 2017. – Т.19, №11. - С. 24 – 29 (**перечень ВАК РФ**).

9. Ганеева А.В. Вариабельность артериального давления и риск развития преэклампсии: поиск продолжается / А.В. Ганеева, Р.И. Габидуллина, С.Д. Маянская // Практическая медицина. – 2017. - №7 (108). – С. 77 – 80 (**перечень ВАК РФ**).

10. Ганеева А.В. Вариабельность артериального давления и резистентность маточного кровотока в прогнозировании задержки роста плода / А.В. Ганеева, Р.И. Габидуллина, Д.А. Хабибуллина // Трансляционная медицина. ТЕЗИСЫ Всероссийской молодежной медицинской конференции с международным участием «Алмазовские чтения – 2018» – Прил. 3, май. – 2018. – С.54.

11. Хабибуллина Д.А. Исследование маточного кровотока у беременных группы риска по развитию преэклампсии / Р.И. Габидуллина, Д.А. Хабибуллина, А.В. Ганеева // Молодежный инновационный вестник. Материалы XV Всероссийской Бурденковской научной конференции. - Том VII, Приложение 2018. - 2018. – С.118.

12. Ганеева А.В. Определение variability артериального давления и резистентности маточного кровотока: новый подход к прогнозированию преэклампсии / А.В. Ганеева, Р.И. Габидуллина, С.Д. Маянская, Д.А. Хабибуллина // Материалы V Всероссийского научного медицинского форума студентов и молодых ученых с международным участием «Белые цветы». – 2018. – С.65.

13. Габидуллина Р.И. Variability артериального давления в прогнозировании преэклампсии: новый подход и новые возможности / Р.И. Габидуллина, А.В. Ганеева // Тезисы V Общероссийской конференции «Перинатальная медицина: от прегравидарной подготовки к здоровому материнству и детству» г. Санкт-Петербург, 7–9 февраля 2019 года. – С.44.

14. Маянская С.Д. Variability артериального давления у беременных с факторами риска преэклампсии / С.Д. Маянская, А.В. Ганеева, Р.И. Габидуллина // Казанский медицинский журнал. – 2019. - №100(3). – С. 426-433.

15. Ганеева А.В. Эффективность низких доз аспирина в профилактике преэклампсии у беременных группы риска с высокой variability артериального давления / А.В. Ганеева, Р.И. Габидуллина, С.Д. Маянская // Практическая медицина. – 2019. – Т.17, №4. – С. 43-47 (**перечень ВАК РФ**).

16. Габидуллина Р.И. Variability артериального давления у беременных с плацентарной недостаточностью / Р.И. Габидуллина, А.В. Ганеева, С.Д. Маянская, М.В. Ситарская, Л.И. Сирматова // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2019. - №6. – 47–52 (**перечень ВАК РФ**).