

УДК 618.1/7-06:616.43/45-06:616.8-009.24:616-008.64-08

*Джоджуа Т.В.**Республиканский центр охраны материнства и детства**Донецкий национальный медицинский университет им. М.Горького*

ПРОФИЛАКТИКА И ИНТЕНСИВНАЯ ТЕРАПИЯ ПОЛИОРГАННЫХ НАРУШЕНИЙ ПРИ ПРЕЭКЛАМПСИИ НА ФОНЕ ЭНДОКРИННОЙ ПАТОЛОГИИ

РЕФЕРАТ. Цель. Снижение материнской и перинатальной летальности путем внедрения индивидуальной программы профилактики и интенсивной терапии полиорганного нарушения при преэклампсии и эндокринной патологии.

Материалы и методы. С 2000 по 2016 год в отделении интенсивной терапии (ОИТ) ДРЦОМД находилось 907 больных ПЭ средней и тяжелой степени. У 526 из них имела место экстрагенитальная патология (ЭГП) в том числе эндокринопатии: сахарный диабет (СД) 1 типа (n=26), гипотиреоз (ГТ) (n=57), ожирение (ОЖ) (n=26). В группе сравнения (2) (n=49) – при диагностике степени тяжести ПЭ руководствовались приказом №676 (Украина). В основной группе (1) (n=78) – в дополнение к приказу № 676 оценивали степень полиорганного нарушения (ПОН) по шкале PPDS (патент №80127, Украина) и характер ЭГП.

Для оценки влияния определенных факторов на развитие клинических событий – исход для роженицы и ее плода, исход для новорожденного были использованы расчеты отношения рисков – (RR) и шансов – (OR) развития событий, абсолютного и относительного риска развития событий в пределах 95 % доверительного интервала (ДИ). Для оценки эффективности лечения использовали вычисления снижения абсолютного риска – (ARR) развития события. Полученные результаты считали значимыми при $p < 0,05$.

Результаты. Во всех группах больных ПЭ на фоне гипотиреоза, ожирения и сахарного диабета первого типа дополнительно определяли степень тяжести полиорганного нарушения по предлагаемой шкале (PPDS) на первом и втором этапе. Мониторинг степени тяжести полиорганного нарушения позволило безопасно пролонгировать беременность и в то же время своевременно родоразрешить пациентку до того момента, пока полиорганное нарушение не усугубилось органной несостоятельностью.

Выводы. Разработка и внедрение в клиническую практику шкалы оценки полиорганного нарушения (PPDS) у пациенток с преэклампсией и эндокринной патологией с последующим своевременным родоразрешением, а также проведение интенсивной терапии и анестезии с учетом патогенетических особенностей экстрагенитальной патологии позволило снизить шансы и риски материнской и перинатальной летальности.

Ключевые слова: преэклампсия, полиорганное нарушение, профилактика.

Проблема профилактики и интенсивной терапии полиорганного нарушения остается в центре внимания медицины критических состояний уже не одно десятилетие. Это определяется высокой летальностью, трудностями диагностики, длительным регрессом полиорганного нарушения, высокой заболеваемостью, инвалидизацией, большим процентом осложнений. Синдром полиорганного нарушения является основной причиной материнских летальных исходов и характеризуется быстрым, неожиданным и иногда молниеносным развитием.

Цель. Снижение материнской и перинатальной летальности путем внедрения индивидуальной программы профилактики и интенсивной терапии полиорганного нарушения при преэклампсии и эндокринной патологии.

Материалы и методы

За период с 2000 по 2016 год в отделении интенсивной терапии (ОИТ) ДРЦОМД под наблюдением находилось 907 беременных с ПЭ средней и

тяжелой степени. У 526 из них была выявлена или имела место экстрагенитальная патология (ЭГП). Эндокринопатии были представлены следующими заболеваниями: сахарный диабет (СД) 1 типа (n=26), гипотиреоз (ГТ) (n=57), ожирение (ОЖ) (n=26). В результате проспективного анализа были сформированы группы. В группе сравнения – при диагностике степени тяжести ПЭ руководствовались приказом №676 (Украина). В основной группе (n=78) – в дополнение к приказу диагностика степени тяжести ПЭ, ИТ и анестезия проводились с оценкой степени полиорганного нарушения (ПОН) по шкале PPDS (патент №80127, Украина) и учетом особенностей ЭГП. В группе сравнения и основной группе были предусмотрены три этапа исследования: при поступлении в ОИТ, перед родоразрешением и на 3-4 сутки после родоразрешения. Для рандомизации групп сформирована контрольная группа – практически здоровые беременные (n=38).

Статистическую обработку результатов проводили с использованием пакета прикладных программ «Statistica For Windows 7.0». Для срав-

нения зависимых или независимых групп по одному признаку были использованы методы непараметрической статистики Манн-Уитни (Mann-Whitney test), Крускала-Уоллиса (Kruskal-Wallis test), Вилкоксона (Wilcoxon test). Для парного сравнения средних значений в двух независимых выборках использовали U-критерий Манна-Уитни (Mann-Whitney test). С целью установления статистической значимости различия в средних величинах изучаемых признаков в трех и более группах рассчитывали H-критерий Крускала-Уоллиса (Kruskal-Wallis test). При изучении динамики изменения средних значений в исследуемых группах использовали T-критерий Вилкоксона (Wilcoxon test) для двух зависимых (сопряженных) выборок. Для сравнения структуры групп в процентах ($P \pm m$) использовали ф-критерий Фишера.

Нулевую гипотезу о равенстве значений признаков отвергали, и различия между сравниваемыми показателями считали статистически значимыми при уровне $p < 0,05$.

Для оценки влияния определенных факторов интенсивной терапии (ИТ) на развитие клинических событий – исход для родильницы (жива, умерла), исход для плода (жив, замер), исход для новорожденного (жив, умер) были использованы расчеты отношения рисков – risk ratio (RR) и шансов – odds ratio (OR) развития событий, абсолютного и относительного риска развития событий в пределах 95 % доверительного интервала (ДИ). Для оценки эффективности лечения использованы вычисления снижения абсолютного риска – absolute risk reduction (ARR) развития события. Полученные результаты считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

В первой группе у больных ПЭ на фоне ГТ при поступлении (1 этап) диагностирована ПЭ средней степени у 15, легкой у 26, а во второй соответственно у 10 и у 6 больных. Перед родоразрешением (2 этап) у 29 пациенток ПЭ средней степени, у 12 легкой. Во второй группе на 1 этапе ПЭ средней степени имела место у 10, а легкой степени у 6 пациенток. На 2 этапе соответственно у 9 и 7 больных. В первой группе дополнительно определяли степень тяжести полиорганного нарушения по предлагаемой шкале (PPDS) как на первом этапе (компенсированная – 26, декомпенсированная – 13 и несостоятельность с частичной утратой функций – 2), так и на втором этапе (компенсированная – 13, декомпенсированная – 24 и несостоятельность с частичной утратой функций – 4).

В первой группе больных ПЭ на фоне ОЖ при поступлении имела место ПЭ средней степени

у 13, легкой степени у 10. Во второй группе ПЭ средней степени у 10, легкой степени у 11. Перед родоразрешением в первой группе ПЭ средней степени у 23, а легкой степени у 10 пациенток, во второй группе соответственно у 19 и 2 больных.

Дополнительно в первой группе определяли степень полиорганного нарушения по предлагаемой шкале (PPDS) как на первом этапе (компенсированная – 9, декомпенсированная – 14 и несостоятельность с частичной утратой функций – 0), так и на втором этапе (компенсированная – 0, декомпенсированная – 23 и несостоятельность с частичной утратой функций – 0).

В первой группе больных ПЭ на фоне СД при поступлении имела место ПЭ средней степени у 10, легкой степени у 4. Во второй группе ПЭ средней степени у 8, легкой степени у 4. Перед родоразрешением ПЭ средней степени диагностирована в первой группе у 13 и легкой степени у 1 пациентки, во второй группе у всех 12 пациенток ПЭ была средней степени тяжести. В первой группе дополнительно определяли степень полиорганного нарушения по предлагаемой шкале (PPDS) как на первом этапе (компенсированная – 6, декомпенсированная – 8 и несостоятельность с частичной утратой функций – 0), так и на втором этапе (компенсированная – 1, декомпенсированная – 13 и несостоятельность с частичной утратой функций – 0).

Мониторирование степени тяжести полиорганного нарушения позволило пролонгировать беременность и в то же время своевременно родоразрешить пациентку до того момента, пока полиорганное нарушение не усугубилось органной несостоятельностью.

Риски и шансы наступления исхода смерти плода у беременных с ПЭ и ГТ были статистически выше у пациенток 2 группы, по сравнению с беременными первой группы. Абсолютный риск вероятности того, что плод замрет во второй группе составил $3/18,8 \pm 9,8$ (95 % ДИ: 0,0 – 37,9), в первой группе $2/5,0 \pm 3,4$ (95 % ДИ: 0,0 – 11,8), $p < 0,067$. Отношение рисков составило 3,8. Шанс развития этого события во второй группе был равен 23,1, а в первой группе 5,3. Отношение шансов – 4,4.

Риски и шансы наступления исхода смерти плода у беременных с ПЭ и ОЖ были статистически выше у пациенток 2 группы, по сравнению с беременными первой группы. Абсолютный риск вероятности того, что плод замрет во второй группе составил $3/14 \pm 7,6$ (95 % ДИ: 0,0 – 29,3), в первой группе $3/13,0 \pm 7,0$ (95 % ДИ: 0,0 – 26,8), $p < 0,042$. Отношение рисков составило 1,1. Шанс развития этого события во второй группе был равен 16,7, а в первой группе 15,0. Отношение шансов – 1,1.

Таблица 1. Сравнение средних значений суммы баллов СПОН при поступлении и перед родоразрешением у пациенток 1 группы с преэклампсией и эндокринопатиями

Группа		Сумма СПОН 1	Сумма СПОН 2	Z, p
1 ГТ, n=40	<i>M±m</i>	18,8±4,0	23,0±4,0	Z=4,10 p<0,001
	<i>Me</i>	19,0	23,0	
	<i>Min–Max</i>	(12,0 – 28,0)	(14,0 – 31,0)	
1 ОЖ, n=23	<i>M±m</i>	21,4±6,1	30,4±5,0	Z=3,62 p<0,001
	<i>Me</i>	21,0	32,0	
	<i>Min–Max</i>	(11,0 – 35,0)	(21,0 – 37,0)	
1 СД, n=16	<i>M±m</i>	22,4±4,3	26,7±4,2	Z=2,27 p=0,023
	<i>Me</i>	23,5	25,5	
	<i>Min–Max</i>	(14,0 – 29,0)	(19,0 – 35,0)	

Таблица 2. Сравнение средних значений (сутки) пролонгации беременности между 1 и 2 группами у пациенток с преэклампсией и эндокринопатиями

Группа 1		Пролонгация	Группа 2		Пролонгация	Z, p
1 ГТ, n=40	<i>M±m</i>	14,0±9,0	2 ГТ, n=16	<i>M±m</i>	2,7±0,9	Z=5,42 p<0,001
	<i>Me</i>	11,0		<i>Me</i>	3,0	
	<i>Min–Max</i>	(2,0 – 36,0)		<i>Min–Max</i>	(1,0 – 4,0)	
1 ОЖ, n=23	<i>M±m</i>	3,1±2,2	2 ОЖ, n=21	<i>M±m</i>	4,3±1,2	Z=3,47 p<0,001
	<i>Me</i>	3,0		<i>Me</i>	4,0	
	<i>Min–Max</i>	(1,0 – 11,0)		<i>Min–Max</i>	(2,0 – 6,0)	
1 СД, n=16	<i>M±m</i>	2,8±1,3	2 СД, n=14	<i>M±m</i>	5,2±1,3	Z=3,87 p<0,001
	<i>Me</i>	2,5		<i>Me</i>	5,0	
	<i>Min–Max</i>	(1,0 – 6,0)		<i>Min–Max</i>	(4,0 – 8,0)	

Таблица 3. Сравнение средних значений (сутки) регресса СПОН между 1 и 2 группами у пациенток с преэклампсией и эндокринопатиями

Группа		Регресс СПОН	Группа		Регресс СПОН	Z, p
1 ГТ, n=40	<i>M±m</i>	3,5±1,6	2 ГТ, n=16	<i>M±m</i>	9,1±2,6	Z=5,50 p<0,001
	<i>Me</i>	3,0		<i>Me</i>	9,0	
	<i>Min–Max</i>	(1,0 – 8,0)		<i>Min–Max</i>	(5,0 – 14,0)	
1 ОЖ, n=23	<i>M±m</i>	4,5±0,8	2 ОЖ, n=21	<i>M±m</i>	5,8±2,0	Z=2,40 p=0,017
	<i>Me</i>	4,0		<i>Me</i>	5,0	
	<i>Min–Max</i>	(3,0 – 6,0)		<i>Min–Max</i>	(3,0 – 11,0)	
1 СД, n=16	<i>M±m</i>	5,5±0,9	2 СД, n=14	<i>M±m</i>	9,9±2,2	Z=4,57 p<0,001
	<i>Me</i>	5,5		<i>Me</i>	9,5	
	<i>Min–Max</i>	(4,0 – 7,0)		<i>Min–Max</i>	(7,0 – 14,0)	

Таблица 4. Расчет риска смерти в 1 и 2 группе у пациенток с преэклампсией и эндокринопатиями

Группа	Абсолютный риск		Z, p	CAP, %	RR	Шанс, %		OR
	в 1-й группе	во 2-й группе				в 1-й группе	во 2-й группе	
ГТ (n = 40/16)	–	–	–	–	–	–	–	–
ОЖ (n = 23/21)	–	–	–	–	–	–	–	–
СД (n = 16/14)	0	1/7, 1±6,9 (0,0–20,6)	–	–	–	–	–	–

Таблица 5. Расчет риска смерти плода в 1 и 2 группе у пациенток с преэклампсией и эндокринопатиями

Группа	Абсолютный риск		φ, ρ	ARR, %	RR	Шанс, %		OR
	в 1-й группе	во 2-й группе				в 1-й группе	во 2-й группе	
ГТ (n = 40/16)	2/5,0±3,4 (0,0 – 11,8)	3/18,8±9,8 (0,0 – 37,9)	φ = 1,50 ρ = 0,037	-13,8	3,8	5,3	23,1	4,4
ОЖ (n = 23/21)	3/13,0±7,0 (0,0 – 26,8)	3/14,3±7,6 (0,0 – 29,3)	φ = 0,12 ρ < 0,042	-1,2	1,1	15,0	16,7	1,1
СД (n = 16/14)	1/6,3±6,1 (0,0 – 18,1)	3/21,4±11,0 (0,0 – 42,9)	φ = 1,25 ρ < 0,032	-15,2	3,4	6,7	27,3	4,1

Таблица 6. Расчет риска смерти новорожденного в 1 и 2 группе у пациенток с преэклампсией и эндокринопатиями

Группа	Абсолютный риск		φ, ρ	ARR, %	RR	Шанс, %		OR
	в 1-й группе	во 2-й группе				в 1-й группе	во 2-й группе	
ГТ (n = 40/16)	10/25,0±6,8 (11,6 – 38,4)	6/37,5±12,1 (13,8 – 61,2)	φ = 0,92 ρ < 0,041	-12,5	1,5	33,3	60,0	1,8
ОЖ (n = 23/21)	7/30,4±9,6 (11,6 – 49,2)	7/33,3±10,3 (13,2 – 53,5)	φ = 0,21 ρ < 0,036	-2,9	1,1	43,8	50,0	1,1
СД (n = 16/14)	5/31,3±11,6 (8,5 – 54,0)	5/35,7±12,8 (10,6 – 60,8)	φ = 0,26 ρ < 0,05	-4,5	1,1	45,5	55,6	1,2

Риски и шансы наступления исхода смерти плода у беременных с ПЭ и СД были статистически выше у пациенток 2 группы, по сравнению с беременными первой группы. Абсолютный риск вероятности того, что плод замрет во второй группе составил 3/21,4±11,0 (95 % ДИ: 0,0 – 42,9), в первой группе 1/6,3±6,1 (95 % ДИ: 0,0 – 18,1), $p < 0,032$. Отношение рисков составило 3,4. Шанс развития этого события во второй группе был равен 27,3, а в первой группе 6,7. Отношение шансов – 4,1.

Риски и шансы наступления исхода смерти новорожденного у беременных с ПЭ и ГТ были статистически выше у пациенток 2 группы, по сравнению с беременными первой группы. Абсолютный риск вероятности того, что новорожденный умрет во второй группе составил 6/37,5±12,1 (95 % ДИ: 13,8 – 61,2), в первой группе 10/25,0±6,8 (95 % ДИ: 11,6 – 38,4), $p < 0,041$. Отношение рисков составило 1,5. Шанс развития этого события во второй группе был равен 60,0, а в первой группе 33,3. Отношение шансов – 1,8.

Риски и шансы наступления исхода смерти новорожденного у беременных с ПЭ и ОЖ были статистически выше у пациенток 2 группы, по сравнению с беременными первой группы. Абсолютный риск вероятности того, что новорожденный умрет во второй группе составил 7/33,3±10,3 (95 % ДИ: 13,2 – 53,5), в первой группе 7/30,4±9,6 (95 % ДИ: 11,6 – 49,2), $p < 0,036$. Отношение рисков составило 1,1. Шанс развития этого события во

второй группе был равен 50,0, а в первой группе 43,8. Отношение шансов – 1,1.

Риски и шансы наступления исхода смерти новорожденного у беременных с ПЭ и СД были достоверно выше у пациенток 2 группы по сравнению с беременными первой группы. Абсолютный риск вероятности того, что новорожденный умрет во второй группе составил 5/35,7±12,8 (95 % ДИ: 10,6 – 60,8), в первой группе 5/31,3±11,6 (95 % ДИ: 8,5 – 54,0), $p < 0,05$. Отношение рисков составило 1,1. Шанс развития этого события во второй группе был равен 55,6, а в первой группе 45,5. Отношение шансов – 1,2.

Выводы

Разработка и внедрение в клиническую практику шкалы оценки полиорганных нарушений у пациенток с преэклампсией и эндокринной патологией с последующим своевременным родоразрешением, а также проведение интенсивной терапии и анестезии с учетом патогенетических особенностей экстрагенитальной патологии позволило достоверно снизить шансы и риски материнской и перинатальной летальности.

Список литературы

1. An. G. Toward computational identification of multiscale tipping points in acute inflammation and multiple organ failure // *Ann. Biomed eng.* 2012. Vol. 40, №11. P. 2414-2424.

2. *Genetic Predisposition to Dyslipidemia and Risk of Preeclampsia / C. N. Spracklen [et al.] // Am. J. Hypertens. 2015. Vol. 28, N 7. P. 915-923.*
3. *International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups Recommendations on the Diagnosis and Classification of Hyperglycemia in Pregnancy // Diabetes Care. 2010. Vol. 33, N 3. P. 676-682.*
4. *McDonald E. A., Wolfe M. W. The pro-inflammatory role of adiponectin at the maternal-fetal interface // Am. J. Reprod. Immunol. 2011. Vol. 66. P. 128-136.*
5. *Obstetric nephrology: pregnancy in women with diabetic nephropathy—the role of antihypertensive treatment / E. R. Mathiesen [et al.] // Clin. J. Am. Soc. Nephrol. 2012 Vol. 7, № 12. P. 2081-2088.*
6. *Айламазян Э. К., Репина М. А. Материнская смертность вследствие эклампсии – чему можно научиться? // Журнал акушерства и женских болезней. 2013. Т. LXII, № 3. С. 3-8.*
7. *Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / Под редакцией И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. М.: УП ПРИНТ, 2017. 8 вып.*
8. *Баладжанова, А. Б., Зотова М. Д., Алиева А. Я. Структура тиреоидной патологии у беременных // Bulletin of Medical Internet Conferences. 2014. Vol. 4, Issue 5. P. 518.*
9. *Голуб И.Е., Сорокина Л.В., Нетесин Е.С. Полиорганная недостаточность: Учебное пособие. Иркутск: ИГМУ, 2011. 25 с.*
10. *Грицан Г. В. Интенсивная терапия критических состояний в акушерстве и гинекологии: вопросы методологии и организации: автореф. дис. ... д.мед. н. Новосибирск, 2009. 42 с.*
11. *Калинкина О. Б., Спиридонова Н. В. Особенности течения гестоза у женщин с избыточной массой тела и ожирением // Фундаментальные исследования. 2012. № 10, Ч. 2. С. 247-249.*
12. *Сахарный диабет типа 1: реалии и перспективы / Под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой. М.: МИА, 2016.*
13. *Шехтман М. М. Руководство по экстрагенитальной патологии у беременных. Москва: Триада-Х, 2011. 896 с.*

06.09.2017

DZHODZHUA T.V.

Donetsk National Medical University named after M. Gorky
Donetsk Republican Center of protection of maternity and childhood

PREVENTION AND INTENSIVE THERAPY OF MULTIPLE ORGAN SYSTEM DISORDERS IN PREECLAMPSIA ON THE BACKGROUND OF ENDOCRINE PATHOLOGY

SUMMARY. Aim. Reduction of maternal and perinatal mortality by introducing individual prevention programs and intensive therapy of multiple organ system disorders in patients with preeclampsia and endocrine pathology.

Materials and methods. From 2000 to year 2016 in the intensive care unit (ICU) there were 907 patients were treated in DRCOMD with PE of moderate and severe stage. 526 of them had extragenital pathology (EGP), including endocrinopathy: diabetes mellitus type 1 (DM) (n = 26), hypothyroidism (HT) (n = 57), obesity (OB) (n = 26). In the comparison group (2) (n = 49) we have diagnosed the severity of PE according to the order No. 676 (Ukraine). In the study group (1) (n = 78) – in addition to the order No. 676 we have assessed the degree of multiple organ system disorders according to the scale of PPDS (Patent No. 80127, Ukraine) and the EGP.

Statistical processing of the results was obtained and conducted using Statistica package For Windows 7.0. To assess the impact of certain factors on the development of clinical events-outcome for new mothers and its outcome for the fetus, newborn calculations we have used risk ratios (RR) and odds ratio (OR), absolute and relative risk of events within the 95% confidence intervals (CI). To assess the effectiveness of the treatment we have calculated absolute risk reduction (ARR) of events' development. The obtained results are considered statistically significant by $p < 0.05$.

Results. In all groups of patients with PE and hypothyroidism, obesity and diabetes mellitus type 1 we have additionally defined severity of multiple organ system disorders according to the proposed scale (PPDS) in the first and second stage.

Monitoring the severity of multiple organ system disorders allowed safe prolongation of pregnancy and at the same time, timely delivery, until multiple organ system disorders have not reached the stage of organ failure.

Conclusions. Development and implementation into clinical practice of the scale of evaluation of multiple organ system disorders in patients with preeclampsia and endocrine pathology followed by timely delivery, as well as conducting intensive care and anesthesia, taking into account the pathogenetic features of extragenital pathologies which have lowered the chances and risks of maternal and perinatal mortality.

Keywords: preeclampsia, multiple organ system disorders, prevention.