

ВОЗМОЖНОСТИ ПРОФИЛАКТИКИ ПРЕЭКЛАМПСИИ

Медведев Б.И., Сяндюкова Е.Г., Сашенков С.Л.

ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Челябинск, e-mail: seg269@mail.ru

Цель исследования: оценка эффективности монопрофилактики преэклампсии с использованием низких доз ацетилсалициловой кислоты и комплексной профилактики преэклампсии с применением аспирина, кальция и медицинского озона. В исследовании участвовали 110 беременных группы высокого риска развития преэклампсии, не получавших ее профилактику с использованием аспирина; 32 женщины, получавшие аспирин 75–100 мг/сутки (исследование «случай-контроль»); 22 пациентки с комплексной профилактикой преэклампсии – аспирин (75–100 мг/сутки) с 12 до 36 недель, препараты кальция (500–600 мг/сутки), медицинский озон методом «комбинезон терапевтический» (2 курса на сроках 12–14 и 20–24 недели, время экспозиции 30 минут, 4–5 степени насыщения озона). В результате исследования, несмотря на статистически значимо более высокие риски развития преэклампсии на этапе включения в исследование в первом триместре, применение комплексной профилактики развития преэклампсии с использованием низких доз аспирина, кальция и медицинского озона позволило достоверно снизить частоту и тяжесть преэклампсии, уменьшить риски формирования суб- и декомпенсированной плацентарной недостаточности, что повысило частоту и сроки доношивания беременности и дало возможность достоверно улучшить перинатальные исходы.

Ключевые слова: преэклампсия, профилактика преэклампсии, аспирин, кальций, медицинский озон.

POSSIBILITIES OF PREECLAMPSIA PREVENTION

Medvedev B.I., Syundyukova E.G., Sashenkov S.L.

FSBEI of Higher Education “South-Ural state medical university” of Ministry of Health of the Russian Federation, Chelyabinsk, e-mail: seg269@mail.ru

Goal of research: to estimate the effectiveness of preeclampsia monoprovention using low doses of acetylsalicylic acid and preeclampsia combined prevention with the use of aspirin, calcium and medical ozon. In the investigation there were 110 pregnant women from high risk group of preeclampsia development who didn't receive its prevention through aspirin using; 32 women who received aspirin 75–100 mg/d (“case-control” investigation); 22 patients with preeclampsia combined prevention – aspirin (75–100 mg/d) from 12 weeks till 36 weeks, calcium preparations (500–600 mg/d), medical ozon through the method “therapeutic overall” (2 courses at the terms of 12–14 and 20–24 weeks, exposure time 30 minutes, 4–5 steps of ozon saturation). Although the higher risks of preeclampsia development were statistically significant at the stage of inclusion into investigation in the first trimester as the result of our study it was established that the usage of combined prevention of preeclampsia development with the use of aspirin, calcium and medical ozon allowed to reduce accurately frequency and severity of preeclampsia, to decrease the formation risks of sub- and decompensated placental insufficiency and this increased the frequency and terms of pregnancy carrying to full term and gave the opportunities to make perinatal outcomes reliably better.

Keywords: preeclampsia, prevention of preeclampsia, aspirin, calcium, medical ozon.

На сегодняшний день одним из основных направлений персонализированной медицины в акушерстве остается поиск эффективных предикторов развития преэклампсии (ПЭ), что позволит принять превентивные меры от коррекции образа жизни до специфической терапии для уменьшения риска ПЭ или снижения тяжести ее течения [3, 4, 7, 8]. Клинический протокол «Гипертензивные расстройства во время беременности, в родах и послеродовом периоде. Преэклампсия. Эклампсия» 2016 года в группе высокого риска развития ПЭ регламентирует применение аспирина в низких дозах 75–162 мг/сутки с 12 недель до родоразрешения (улучшает глубину плацентации и кровотоков в спиральных

артериях). Дополнительно рекомендуется использование препаратов кальция (в дозе не менее 1 грамма/сутки) в непрерывном режиме с этапа прегравидарной подготовки и до завершения грудного вскармливания [4]. Однако Alzate A. et al. (2015) не установили профилактического воздействия препаратов кальция во время беременности на развитие ПЭ [9]. De-Regil L.M. et al. (2016) указывают на снижение частоты развития ПЭ при использовании препаратов кальция в сочетании с витамином D или самостоятельно витамина D [10]. Таким образом, в настоящее время поиск эффективных методов профилактики развития ПЭ остается актуальной проблемой современного акушерства. Перспективным является использование медицинского озона для профилактики развития ПЭ в группе высокого риска. При системном применении (в том числе реторбтивном трансдермальном) озон восстанавливает кислородный транспорт, высвобождает кислород, нормализует обмен веществ, гормональный фон, снимает интоксикацию, расширяет сосуды, улучшает микроциркуляцию и реологию крови, обладает противовоспалительным и иммуномодулирующим действием. Введение даже очень низких доз озона сопровождается повышением содержания в крови свободного и растворенного кислорода. Установлено, что применение медицинского озона на ранних сроках гестации позволяет значительно снизить в дальнейшем риск развития преэклампсии у пациенток, перенесших угрозу прерывания беременности, и женщин с ожирением I и II степени [1, 5, 6].

Целью исследования явилось изучение эффективности монопрофилактики ПЭ с использованием низких доз ацетилсалициловой кислоты и комплексной профилактики ПЭ с применением аспирина, кальция и медицинского озона.

Материалы и методы исследования. В исследовании (сочетание проспективного и «случай-контроль») приняли участие 517 беременных женщин, состоявших на учете в женской консультации и / или родоразрешенных в родильном доме Клиники ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России в 2014–2016 гг. Критерии включения в исследование: срок гестации менее 12 недель (при проспективном исследовании) или 22 недели и более (исследование «случай-контроль»), согласие женщины на участие в исследовании. Критерии исключения: наличие онкозаболеваний, туберкулеза, тяжелой соматической патологии, ментальных расстройств и психических заболеваний, хронического алкоголизма, наркомании. Из когорты беременных женщин (446 человек) методом анкетирования (сплошная слепая выборка) с использованием разработанной нами анамнестической математической прогностической модели ПЭ [2] выделены 142 пациентки, отнесенные к группе высокого риска развития ПЭ. В зависимости от отсутствия / наличия во время беременности мероприятий по профилактике ПЭ с использованием низких доз ацетилсалициловой кислоты (75–100 мг/сутки) выделены:

1 группа – 110 женщин группы высокого риска ПЭ [2], не получавших во время беременности с целью профилактики ПЭ низкие дозы аспирина (75–100 мг/сутки).

2 группа – 32 беременные группы высокого риска ПЭ [2], получавших во время беременности профилактику ПЭ (аспирин 75–100 мг/сутки).

Дополнительно в 2015–2016 годах методом анкетирования [2] из когорты беременных женщин (71 человек), встававших в первом триместре на диспансерный учет в женскую консультацию Клиники ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России (проспективное когортное интервенционное исследование методом сплошной слепой выборки), выделена:

3 группа – 22 беременные женщины, которые с целью профилактики развития ПЭ получали аспирин в низких дозах (75–100 мг/сутки) с 12 недель до 36 недель, препараты кальция (500–600 мг/сутки) в непрерывном режиме с ранних сроков гестации, медицинский озон методом «комбинезон терапевтический» (2 курса на сроках 12–14 и 20–24 недели, время экспозиции 30 минут, 4–5 ступени насыщения озона).

Возраст пациенток 1 группы составил $31,06 \pm 0,50$ г., 2 - $33,19 \pm 0,93$ г., 3 - $31,00 \pm 1,06$ г. В результате исследования изучены семейный и личный анамнез женщин, исходы беременности и родов, состояние новорожденных (результаты получены методом анкетирования и анализа медицинской документации: индивидуальная карта и диспансерная книжка беременной, история родов). Диагноз и степень тяжести ПЭ устанавливались согласно клиническим рекомендациям «Гипертензивные расстройства во время беременности, в родах и послеродовом периоде. Преэклампсия. Эклампсия» 2013 г. [3] (протокол, действительный на момент проведения исследования). В зависимости от степени гемодинамических нарушений в системе мать – плацента – плод (НМПК) и синдрома задержки роста плода (СЗРП) выделены компенсированная (НМПК 1 степени и / или СЗРП 1 степени), субкомпенсированная (НМПК 2 степени и / или СЗРП 2 степени), декомпенсированная (НМПК 3 степени и / или СЗРП 3 степени) формы хронической плацентарной недостаточности (ХПН). В зависимости от сопутствующей соматической патологии (хроническая артериальная гипертензия (ХАГ), гипотиреоз, железодефицитная анемия) и акушерских осложнений (синдром гиперстимуляции яичников, угроза прерывания беременности, гестационный сахарный диабет, ПЭ, холестатический гепатоз беременных, ХПН) все пациентки, участвовавшие в исследовании, получали терапию, регламентированную нормативными документами (приказ 572 н, федеральные клинические протоколы и рекомендации, протоколы лечения, принятые в Челябинской области и Клинике ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России).

Статистические расчеты (SPSSStatistica for Windows 17.0): критерии Манна – Уитни, Хи-квадрат Пирсона, отношение правдоподобия, линейно-линейная связь. Значимость различий определялась при $p \leq 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение. В результате оценки статистической сопоставимости групп на этапе включения в исследование оценен бальный рейтинг согласно прогностической модели ПЭ [2] в каждой из групп (таблица 1), однако различий не обнаружено.

Таблица 1

Бальный рейтинг согласно анамнестической прогностической модели ПЭ, $M \pm m$, 95 % ДИ

	1 группа (n=110)	2 группа (n=32)	3 группа (n=22)
Уравнение прогноза развития ПЭ			
баллы	-0,396±0,113 -0,621-(-0,172)	-0,209±0,1821 -0,58-0,163	-0,171±0,130 -0,442-0,099
Уравнение прогноза развития тяжелой ПЭ			
баллы	0,983±0,142 0,702-1,264	1,312±0,221 0,862-1,762	1,413±0,20 1,000-1,827

Примечание. Для сравнительного анализа показателей между группами использован критерий Манна – Уитни $p \leq 0,05$.

Значимые особенности акушерско-гинекологического анамнеза и структура соматической патологии представлены в таблице 2.

Таблица 2

Структура соматической патологии, особенности акушерско-гинекологического анамнеза беременных женщин, n (%)

	1 группа (n = 110)	2 группа (n = 32)	3 группа (n = 22)
Избыточная масса тела / ожирение	52 (47,3)	16 (50,0)	11 (50,0)
ХАГ	27 (24,5)	6 (18,8)	5 (22,7)
Хронические заболевания мочевыделительной системы	21 (19,1)	11 (34,4)	4 (18,2)
Варикозная болезнь нижних конечностей	14 (12,7)	5 (15,6)	7 (31,8) Линейно-линейная связь $p=0,039$
ПЭ в анамнезе	5 (4,5)	6 (18,8)	5 (22,7) Хи-квадрат Пирсона $p=0,005$ Отн-е правдоподобия $p=0,008$ Линейно-линейная связь $p=0,002$
Преждевременные роды в анамнезе	5 (4,5)	6 (18,8)	1 (4,5) Хи-квадрат Пирсона $p=0,022$ Отн-е правдоподобия $p=0,046$

ВЗОМТ	21 (19,1)	8 (25,0)	10 (45,5) Хи-квадрат Пирсона $p=0,029$ Отн-е правдоподобия $p=0,042$ Линейно-линейная связь $p=0,012$
Бесплодие	13 (11,8)	6 (18,8)	13 (59,1) Хи-квадрат Пирсона $p<0,001$ Отн-е правдоподобия $p<0,001$ Линейно-линейная связь $p<0,001$

При изучении структуры соматической патологии выявлена достоверно более высокая частота варикозной болезни у пациенток 3 группы, что отнесено к факторам риска развития ПЭ [3]. ХАГ и избыточная масса тела / ожирение как общепризнанные значимые предикторы ПЭ [3, 4] встречались одинаково часто у женщин исследуемой когорты. В результате анализа особенностей акушерско-гинекологического анамнеза оказалось, что преждевременные роды статистически значимо чаще зарегистрированы в анамнезе женщин 2 группы, случаи ПЭ и воспалительных заболеваний органов малого таза (ВЗОМТ) – 3 группы. В 3 группе значимо часто регистрировалось бесплодие, что обусловило достоверно более высокий процент индуцированных вспомогательными репродуктивными технологиями (ВРТ) настоящих беременностей (1 группа – 8,2 %; 2 группа – 25,0 %; 3 группа – 45,5 %; Хи-квадрат Пирсона, отношение правдоподобия, линейно-линейная связь $p<0,001$).

У всех пациенток, которые участвовали в исследовании, установлена одинаково высокая частота регистрации факторов риска, предложенных клиническими рекомендациями 2013 года [3] (1 группа – 90,0 %; 2 группа – 87,5 %; 3 группа – 100,0 %). Дополнительно проанализированы факторы риска ПЭ, предложенные клиническими рекомендациями 2016 года [4], которые позволяют отнести женщину к группе высокого риска развития ПЭ и рекомендовать ей использование во время беременности низких доз аспирина. Оказалось, что у беременных женщин 3 группы указанные предикторы (90,9 %) регистрировались достоверно чаще (Хи-квадрат Пирсона $p=0,004$; отношение правдоподобия $p=0,001$; линейно-линейная связь $p=0,001$) в сравнении с пациентками 1 (52,7 %) и 2 (62,5 %) групп.

При анализе структуры акушерской патологии (таблица 3) установлено достоверное снижение частоты и тяжести ПЭ у пациенток, которые получали комплексную профилактику ПЭ (аспирин, кальций, медицинский озон). Отмечена тенденция к снижению частоты ПЭ, в том числе ее тяжелых и ранних форм, среди женщин, получавших профилактику ПЭ с использованием низких доз аспирина. Во всех группах вне связи с наличием/отсутствием профилактических мероприятий по поводу ПЭ зарегистрирована одинаково высокая частота ХПН, однако в 3 группе все случаи данной патологии были в компенсированной форме, проявлениями которой являлись СЗРП 1 степени и НМПК 1А степени. Случаев антенатальной гибели плода не зарегистрировано.

Таблица 3

Структура акушерской патологии беременных женщин, $M \pm m$, 95 % ДИ, n (%)

	1 группа (n = 110)	2 группа (n = 32)	3 группа (n = 22)
Многоплодие	14 (12,7)	1 (3,1)	2 (9,1)
ПЭ	60 (54,5)	15 (46,9)	5 (22,7) Хи-квадрат Пирсона $p=0,024$ Отн-е правдоподобия $p=0,020$ Линейно-линейная связь $p=0,009$
ПЭ умеренная	37 (33,6)	10 (31,3)	4 (18,2)
ПЭ тяжелая	23 (20,9)	5 (15,6)	1 (4,5) Линейно-линейная связь $p=0,068$
	Хи-квадрат Пирсона $p=0,094$ Отн-е правдоподобия $p=0,071$ Линейно-линейная связь $p=0,008$		
ХПН	40 (36,4)	10 (31,3)	7 (31,8)
ХПН компенсированная	29 (26,4)	8 (25,0)	7 (31,8)
ХПН субкомпенсированная	2 (1,8)	0	0
ХПН декомпенсированная	9 (8,2)	2 (6,3)	0
Аntenатальная гибель плода	0	0	0

Частота преждевременных родов в группе женщин, не получавших профилактику ПЭ (27,3 %), была достоверно (отношение правдоподобия $p=0,043$; линейно-линейная связь $p=0,044$) более высокая в сравнении со 2 (9,4 %) и 3 (13,6 %) группами. Более половины преждевременных родов в 1 группе оказались ранними (9,1 %) и очень ранними (5,5 %), что значимо (Хи-квадрат Пирсона $p=0,040$; отношение правдоподобия $p=0,011$; линейно-линейная связь $p=0,015$) отличалось от других групп. У пациенток, которым проводились комплексные профилактические мероприятия с использованием аспирина, кальция и медицинского озона, зарегистрировано только 3 случая преждевременных родов, все на сроке более 34 недель, в том числе один из них по поводу тяжелой ПЭ (на сроке 36 недель 6 дней).

Среднегрупповые росто-весовые показатели и балльная оценка по шкале Апгар новорожденных от матерей разных групп достоверно не отличались, однако отмечена устойчивая тенденция к увеличению указанных параметров в группах женщин, получавших профилактику ПЭ (таблица 4).

Таблица 4

Морфофункциональные показатели новорожденных, $M \pm m$, 95 % ДИ, n (%)

	1 группа (n = 123)	2 группа (n = 33)	3 группа (n = 24)
Масса плода, грамм	2870,81 \pm 85,72 2701,13-3040,50	3100,91 \pm 133,97 2828,03-3373,79	3165,00 \pm 112,97 2931,31-3398,70
Рост плода, см	48,64 \pm 0,55 47,56-49,72	49,76 \pm 0,79 48,14-51,38	50,29 \pm 0,66 48,93-51,65

Оценка по Апгар на 1 мин, баллы	6,54±0,17 6,19-6,88	7,24±0,23 6,76-7,72	7,25±0,19 6,85-7,65
Оценка по Апгар на 5 мин, баллы	7,38±0,16 7,07-7,69	8,00±0,23 7,54-8,46	7,92±0,16 7,59-8,24
Гипотрофия новорожденного	27 (22,0)	6 (18,2)	0 Хи-квадрат Пирсона p=0,039 Отн-е правдоподобия p=0,005 Линейно-линейная связь p=0,018
Асфиксия новорожденного	42 (34,1)	4 (12,1)	3 (12,5) Хи-квадрат Пирсона p=0,009 Отн-е правдоподобия p=0,006 Линейно-линейная связь p=0,005
	умеренная	30 (24,4)	3 (9,1)
	тяжелая	12 (9,8)	1 (3,0)
			3 (12,5) 0 Отн-е правдоподобия p=0,056 Линейно-линейная связь p=0,049
Ранняя неонатальная смертность, ‰	1 (8,0)	1 (30,0)	0

Частота асфиксии новорожденных во 2 и 3 группах оказалась достоверно ниже аналогичных параметров 1 группы. Случаев тяжелой асфиксии и гипотрофии у новорожденных от матерей, получавших комплексную профилактику ПЭ, не зафиксировано, что имело значимые отличия от других групп. Следует отметить, что в сравнении с 1 и 2 группами случаев перинатальной смертности в 3 группе не зарегистрировано.

Заключение. Несмотря на статистически значимо более высокие риски развития ПЭ при первичном обследовании беременных в первом триместре, применение комплексной профилактики развития ПЭ с использованием низких доз аспирина, кальция и медицинского озона по предложенной схеме позволило достоверно снизить частоту и тяжесть ПЭ, уменьшить риски формирования суб- и декомпенсированной плацентарной недостаточности, что повысило частоту и сроки доношивания беременности и дало возможность достоверно улучшить перинатальные исходы.

Список литературы

1. Гурьева В.А. Оценка эффективности озонотерапии на этапе предгравидарной подготовки и при угрозе прерывания беременности в I триместре / В.А. Гурьева, Ю.А. Дударева // Журн. акушерства и жен. болезней. – 2006. – Т. 55. – № 3. – С. 17–24.
2. Долгушина В.Ф. Преэклампсия. Эклампсия. Учебное пособие для слушателей дополнительного профессионального образования врачей по специальности 14.01.01 – акушерство и гинекология / В.Ф. Долгушина, Е.Г. Сундюкова, Б.И. Медведев, С.Л.

- Сашенков, Э.А. Казачкова, Т.В. Узлова, Л.Ф. Зайнетдинова, С.А. Востренкова, Ю.А. Яковлева, Л.Б. Тарасова, И.В. Курносенко. – Челябинск, 2017. – 47 с.
3. Клинические рекомендации (протокол лечения) «Гипертензивные расстройства во время беременности, в родах и послеродовом периоде. Преэклампсия. Эклампсия». – М., 2013. – 57 с.
 4. Клинические рекомендации (протокол лечения) «Гипертензивные расстройства во время беременности, в родах и послеродовом периоде. Преэклампсия. Эклампсия». – М., 2016. – 72 с.
 5. Куценко С.А. Основы токсикологии / С.А. Куценко. – СПб., 2002. – 395 с.
 6. Сошников А.В. Влияние медицинского озона на течение беременности и родов у пациенток с экзогенно-конституциональным ожирением: автореф. дис. ... канд. мед. наук. / А.В. Сошников. – Нижний Новгород, 2000. – 17 с.
 7. Сюдюкова Е.Г. Значение соматической и акушерско-гинекологической патологии в развитии преэклампсии / Е.Г. Сюдюкова, Б.И. Медведев, С.Л. Сашенков, Ю.А. Яковлева, А.Ю. Канайкина, В.Н. Яковлев, Е.Ю. Камалова // Вестн. ЮУрГУ. – 2013. – Т. 13. – № 1. – С. 102-107.
 8. Чулков В.С. Тактика ведения беременных с артериальной гипертензией. Учебное пособие предназначено для слушателей послевузовского и дополнительного профессионального образования врачей по специальностям 14.01.05 – кардиология и 14.01.01 – акушерство и гинекология / В.С. Чулков, С.П. Сеницын, В.Ф. Долгушина, Н.К. Вереина. – Челябинск, 2015. – 36 с.
 9. Alzate A. Preeclampsia prevention: a case-control study nested in a cohort / A. Alzate, R. Herrera-Medina, L.M. Pineda // Colomb Med (Cali). 2015. Vol. 46, № 4. P. 156-161.
 10. De-Regil L.M. Vitamin D supplementation for women during pregnancy / L.M. De-Regil, C. Palacios, L.K. Lombardo, J.P. Peña-Rosas // Sao Paulo Med J. 2016. Vol. 134, № 3. P. 274-275.