

Статья поступила в редакцию 7.11.2017 г.

Белинина А.А., Ремнева О.В., Фадеева Н.И., Брусенцов И.Г.
Алтайский государственный медицинский университет,
г. Барнаул, Россия

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРЕГРАВИДАРНОЙ ПОДГОТОВКИ ПРИ НАЛИЧИИ ФАКТОРОВ РИСКА ТЯЖЕЛОЙ ПРЕЭКЛАМПСИИ

Цель – оценить эффективность прегравидарной подготовки женщин с учетом выявленных факторов риска тяжелой преэклампсии.

Материалы и методы. В исследование включены 208 пациенток, имевших факторы риска развития тяжелой преэклампсии, которые были разделены на две группы. В основную группу вошли 118 женщин, не получавших прегравидарную подготовку и родоразрешенных преждевременно (до 33 недель беременности включительно) по поводу тяжелой преэклампсии. Группу сравнения составили 90 женщин, получавших прегравидарную подготовку с учетом факторов риска, беременность которых не осложнилась тяжелой преэклампсией и завершилась срочными родами.

Результаты. В процессе клинико-лабораторного обследования установлены факторы риска тяжелой преэклампсии: наличие преэклампсии в анамнезе, экстрагенитальная патология (ожирение, хронический пиелонефрит, хроническая артериальная гипертензия), комбинации полиморфизмов генов гемостаза и фолатного цикла, наследственная отягощенность по гипертонической болезни, поздний репродуктивный возраст. Среднее количество факторов риска, приходящихся на одну пациентку, составило 2,64. У женщин, получавших прегравидарную подготовку с учетом факторов риска, случаев тяжелой преэклампсии не было, но умеренная преэклампсия развилась в 60 % случаев. Это позволило завершить беременность в доношенном сроке, снизить частоту кесарева сечения в 3 раза, избежать перинатальных потерь и тяжелых поражений центральной нервной системы у новорожденных.

Заключение. Преграavidная подготовка пациенток, имеющих факторы риска тяжелой преэклампсии, позволяет уменьшить тяжесть ее клинических проявлений, частоту абдоминального родоразрешения, и избежать неблагоприятных перинатальных исходов.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: преэклампсия; факторы риска; преграavidная подготовка; родоразрешение; перинатальные исходы.

Belinina A.A., Remneva O.V., Fadeeva N.I., Brusentsov I.G.

Altai State Medical University, Barnaul, Russia

ASSESSMENT OF THE PREGRAVID PREPARATION EFFECTIVENESS IN CASE OF RISK FACTORS FOR SEVERE PRE-ECLAMPSIA

Goal – to assess the effectiveness of pregravid preparation at women, taking into account the revealed risk factors for severe preeclampsia.

Material and methods. The research refers to 208 patients with risk factors for severe pre-eclampsia who were divided into two groups. The main group included 118 women who did not get pregravid preparation and were prematurely delivered (up to 33 weeks of gestation inclusive) due to severe preeclampsia. The comparison group consisted of 90 women who got pregravid preparation in view of risk factors, whose pregnancy was not complicated by severe preeclampsia and ended with delivery in time.

Results. Risk factors for severe pre-eclampsia determined during the clinic-laboratory investigation: pre-eclampsia in anamnesis, extragenital pathology (obesity, chronic pyelonephritis, chronic arterial hypertension), combinations of polymorphisms of hemostasis and folate cycle genes, hereditary hypertension, late reproductive age. The average number of risk factors per patient was 2.64. Women who got pregravid preparation in view of risk factors did not have severe preeclampsia, but moderate pre-eclampsia developed in 60 % of cases. It allowed to deliver in time, to reduce the frequency of Cesarean section by 3 times, to avoid perinatal losses and severe damages of newborns' central nervous system.

Conclusion. Pregravid preparation of patients with risk factors for severe preeclampsia allows to reduce heaviness of its clinical manifestations, frequency of abdominal delivery and to avoid adverse perinatal outcomes.

Key words: preeclampsia; risk factors; pregravid preparation; delivery; perinatal outcomes.

О общеизвестно, что преэклампсия (ПЭ) является одним из самых тяжелых и загадочных осложнений беременности, ассоциируется с высокой частотой материнской заболеваемости и неблагоприятными перинатальными исходами. Тяжелая ПЭ, по данным статистики, развивается у 1,5-2 % беременных, когда досрочное, преимущественно абдоминальное, родоразрешение является единственным путем сохранения жизни матери и плода [1-4]. В последние годы большое внимание уделяется выявлению факторов риска развития ПЭ и методам ее ранней диагностики, что позволяет не только снизить материнскую заболеваемость и смертность, но и улучшить прогноз для потомства [2, 5, 6].

Значимую роль в снижении частоты и степени тяжести ПЭ, а также перинатальных повреждений плода и новорожденного, оказывает преграavidная подготовка [1, 6].

Главными задачами профилактических мероприятий на преграavidном этапе являются: клинко-лабораторное обследование, режим труда и отдыха, санация очагов хронической инфекции, лечение экстрагенитальной патологии, тромбофилических нарушений [1, 2, 6].

На эмбриональном этапе развития плодного яйца профилактика тяжелой ПЭ заключается в создании благоприятных условий для полноценной инвазии трофобласта и профилактике первичной плацентарной недостаточности. Это – общегигиенические ме-

роприятия, дальнейшая коррекция соматических заболеваний, гемостазиологических и гормональных нарушений [7-11].

Цель исследования – оценка эффективности преграavidной подготовки у женщин с наличием факторов риска тяжелой ПЭ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

На первом этапе исследования с целью выявления основных факторов риска осложнения беременности тяжелой ПЭ нами ретроспективно проведена сравнительная оценка клинических и параклинических характеристик у 218 женщин, которые были разделены на две группы. В основную группу вошли 118 пациенток, не получавших преграavidной подготовки и родоразрешенных до 33 недель включительно по поводу тяжелой ПЭ. Контрольную группу составили 100 женщин, завершивших в срок не осложненную ПЭ беременность.

На втором проспективном этапе исследования, для выявления эффективности преграavidной подготовки, нами путем простой рандомизации на основе выявленных факторов риска осложнения беременности тяжелой ПЭ набрана группа из 90 беременных, которым проводились лечебно-профилактические мероприятия на преграavidном и эмбриональном этапах.

Статистический анализ результатов проводился с использованием программы SigmaPlot. Оценка достоверности различий между показателями в двух выборках проводилась на основании критерия χ^2 . С целью оценки влияния различных факторов на частоту развития преэклампсии вычислялось отношение шансов (ОШ). Для отношения шансов рассчитывался 95% доверительный интервал. Достоверными ($p < 0,05$) признавались значения, если нижняя граница дове-

рительного интервала была больше 1. Остальные результаты представлены в виде количественных величин и в виде процентов (%) к группе.

Беременные сопоставляемых групп (основной, контрольной и группы сравнения) были обследованы согласно директивным документам. Женщины, включенные в исследование, дополнительно обследованы на носительство патологических аллелей полиморфизмов генов, ассоциированных с риском развития тромбофилии. Молекулярно-генетическое тестирование ДНК выполнялось методом ПЦР и включало исследование полиморфизма 4 генов: фактора V Лейден FV [Arg506Gln], протромбина FII [20210G/A], метилентетрагидрофолатредуктазы MTHFR [C677/T, Ala222Val] и ингибитор активатора плазминогена I типа SERPINE-1, PAI-1 [6754G/5G].

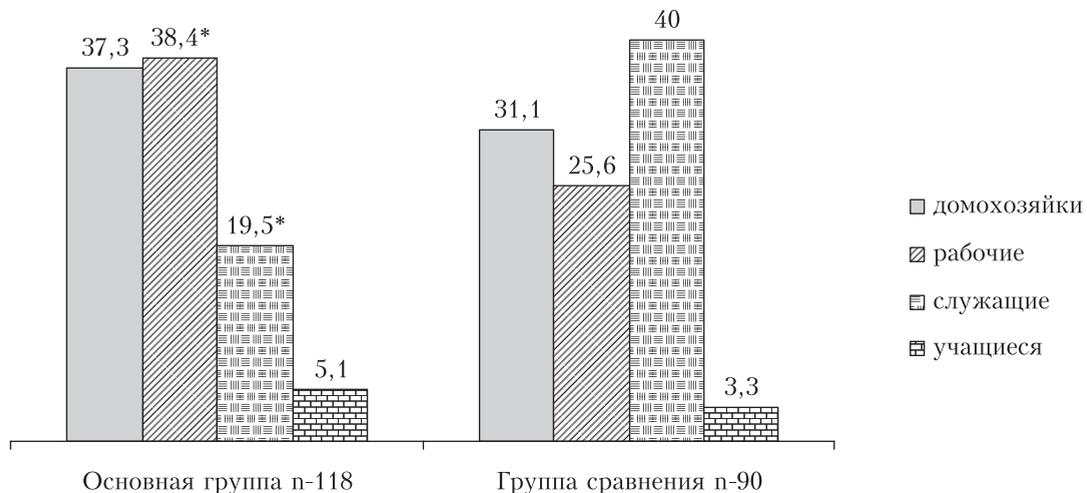
Пациенткам группы сравнения на этапе прегравидарной подготовки и в течение беременности проводилась оценка некоторых показателей гемостаза (АПТВ, уровень фибриногена, РФМК, определение Д-димера, протромбинового времени, тромбинового времени, агрегации тромбоцитов с УИА, агрегации тромбоцитов с АДФ, агрегации тромбоцитов с адреналином). Все пациентки в течение 2-3 месяцев до зачатия и в первом триместре беременности получали препараты фолиевой кислоты в дозировке 400 мкг в сутки. Пациентки с хронической артериальной ги-

пертензией (ХАГ) (76,7 %) курсами по 10-14 дней получали витаминно-минеральные комплексы, содержащие магний и пиридоксин, а также антигипертензивный препарат метилдопу в средней суточной дозе 1000 мг (68,9 %). Пациенткам с избыточной массой тела (ИМТ более 30 кг/м²) проводилась ее коррекция диетой (13,3 %) и в некоторых случаях метформином (5,6 %). Пациентки с выявленными на этапе прегравидарной подготовки патологическими аллелями полиморфизмов генов, кодирующих гемостаз и обмен хомаоцистеина, а также с отклонениями в лабораторных тестах (гиперкоагуляционный синдром) были консультированы гематологом и получали транскутантные формы низкомолекулярных гепаринов (НМГ) курсами 21 день (21,1 %), сулодексид в пероральной форме по 500 ЛЕ в день курсами 15-30 дней (27,8 %). У пациенток группы сравнения на этапе прегравидарной подготовки в каждом четвертом случае (24,9 %) был выявлен клинически и эхоскопически хронический эндометрит, по поводу чего они получали препараты, содержащие ортилию однобокую в течение 1-2 месяцев («Ортилида», «Малавит-Она»).

Наступление беременности планировали после устранения выявленных нарушений. С ранних сроков гестации (вторичная профилактика тяжелой ПЭ) все беременные группы сравнения получали препараты прогестерона в удобной для них форме и кальций. В

Рисунок 1
Социальное положение исследуемых групп
Figure 1
The social situation of the studied groups

Примечание: *p < 0,05 - по отношению к основной группе.
Note: *p < 0,05 - in relation to the main group.



Сведения об авторах:

БЕЛИНИНА Антонина Анатольевна, аспирант, кафедра акушерства и гинекологии с курсом ДПО, ФГБОУ ВО АГМУ Минздрава России, г. Барнаул, Россия. E-mail: antonina_belinina@mail.ru

РЕМНЕВА Ольга Васильевна, доктор мед. наук, доцент, зав. кафедрой акушерства и гинекологии с курсом ДПО, ФГБОУ ВО АГМУ Минздрава России, г. Барнаул, Россия. E-mail: rolmed@yandex.ru

ФАДЕЕВА Наталья Ильинична, доктор мед. наук, профессор, кафедра акушерства и гинекологии с курсом ДПО, ФГБОУ ВО АГМУ Минздрава России, г. Барнаул, Россия. E-mail: nat2fad@hotmail.com

БРУСЕНЦОВ Иван Григорьевич, канд. мед. наук, ассистент, кафедра акушерства и гинекологии с курсом ДПО, ФГБОУ ВО АГМУ Минздрава России, г. Барнаул, Россия. E-mail: surb22@mail.ru

зависимости от наличия фоновой соматической патологии, гипотензивная терапия назначалась в 68,9 % случаев, комбинированная фитотерапия, содержащая растительные препараты с экстрактом розмарина, любистока и золототысячелистника, эффективная при патологии почек и мочевыводящих путей – в 18,9 % случаев, диетотерапия – в 13,3 % случаев. Пациентки с высоким риском развития тромбофилических состояний (27,8 %) во время беременности продолжали наблюдаться гематологом и получали терапию НМГ курсами по 5-10 дней (фраксипарин) в разовой дозе от 0,3 до 0,6 мл, а также ацетилсалициловую кислоту 75 мг в сутки курсами до 30 дней (12,2 %) по поводу гиперагрегационного синдрома. Длительность применения и дозу препарата подбирали в зависимости от массы тела, клинической картины и темпа нормализации показателей системы гемостаза. Каждой четвертой пациентке по рекомендации гематолога дополнительно были проведены сеансы плазмафереза. В 5,6 % случаев при стойких изменениях в коагулограмме лечение продолжалось на протяжении почти всей беременности. В зависимости от характера трудовой деятельности (работа во вредных условиях и/или выраженные психоэмоциональные нагрузки), пациентки группы сравнения освобождались от работы на протяжении первых 10-12 недель (58,9 %).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Анализ возрастной характеристики женщин сопоставляемых групп достоверных различий не выявил: $29,2 \pm 1,7$ лет и $28,4 \pm 0,8$ лет соответственно ($p > 0,05$). В возрасте старше 31 года пациентки сопоставляемых групп рожали одинаково часто – в 34,75 % и 28,89 % случаев соответственно ($p > 0,05$).

Социальный статус пациенток представлен на рисунке 1. Как видно из рисунка, в основной группе преобладали женщины рабочих профессий, тогда как в группе сравнения – служащие ($p < 0,05$).

На первом ретроспективном этапе исследования на основе сравнительного анализа и статистической обработки результатов выявлены значимые факторы риска осложнения беременности тяжелой ПЭ (табл. 1).

На втором проспективном этапе нашего исследования проведено сопоставление частоты установленных

Таблица 1
Факторы риска развития тяжелой преэклампсии
Table 1
Risk factors for development of severe preeclampsia

Факторы риска	ОШ	95% ДИ	P
Наличие ПЭ в анамнезе	15,7	5,67-43,72	$\leq 0,001$
Хронический пиелонефрит	12,5	2,88-54,41	$\leq 0,001$
Хроническая артериальная гипертензия	6,4	3,25-12,42	$\leq 0,001$
Носительство комбинаций патологических аллелей генов, кодирующих гемостаз и обмен гомоцистеина (гомозиготные варианты)	5,8	1,93-17,44	$= 0,001$
Ожирение (ИМТ > 30 кг/м ²)	4,6	1,68-12,61	$= 0,003$
Наследственная отягощенность по ХАГ	3,9	2,2-7,16	$\leq 0,001$
Возраст старше 31 года	2,6	1,36-4,95	$= 0,005$
Незарегистрированный брак	2,3	1,21-4,25	$= 0,02$

Таблица 2
Частота выявления факторов риска развития тяжелой преэклампсии у беременных основной группы и группы сравнения
Table 2
The detection rate of risk factors for development of severe preeclampsia in pregnant women of the main group and the comparison group

Факторы риска	Основная группа n = 118		Группа контроля n = 90		P
	Абс.	%	Абс.	%	
Наличие ПЭ в анамнезе	34	65,4	13	30,23	$\leq 0,001$
Хронический пиелонефрит	24	20,3	17	18,89	$= 0,97$
ХАГ	60	50,9	69	76,67	$\leq 0,001$
Носительство комбинаций патологических аллелей генов, кодирующих гемостаз и обмен гомоцистеина (гомозиготные варианты)	25	21,2	26	28,89	$= 0,44$
Ожирение (ИМТ > 30 кг/м ²)	23	19,5	12	13,33	$= 0,5$
Наследственная отягощенность по ХАГ	64	54,2	64	71,11	$= 0,05$
Возраст старше 31 года	41	34,8	26	28,89	$= 0,67$
Нерегистрированный брак	41	34,8	24	26,67	$= 0,46$

факторов риска развития тяжелой ПЭ у пациенток основной группы и группы сравнения, набранной по принципу «случай – контроль» из тех женщин, которым проводилась ее профилактика (табл. 2).

Среднее количество факторов риска, приходящихся на одну пациентку в основной группе, составило 2,64 фактора, в группе сравнения – 2,78, что позволило провести клинико-статистические параллели. Так, частота угрожающего самопроизвольного выкидыша в первом триместре беременности у пациенток

Information about authors:

BELININA Antonina Anatolievna, postgraduate student, department of obstetrics and gynecology with the course of DPO, Altay State Medical University, Barnaul, Russia. E-mail: antonina_belinina@mail.ru

REMNEVA Olga Vasilyevna, doctor of medical sciences, docent, head of department of obstetrics and gynecology with the course of DPO, Altay State Medical University, Barnaul, Russia. E-mail: rolmed@yandex.ru

FADEEVA Natalia Iljinichna, doctor of medical sciences, professor, department of obstetrics and gynecology with the course of DPO, Altay State Medical University, Barnaul, Russia. E-mail: nat2fad@hotmail.com

BRUSENTOV Ivan Grigoryevich, candidate of medical sciences, assistant, department of obstetrics and gynecology with DPO course, Altay State Medical University, Barnaul, Russia. E-mail: surb22@mail.ru

сопоставляемых групп была идентичной (38,1 % и 28,9 %; $p = 0,34$), но во втором триместре данное акушерское осложнение превалировало у пациенток основной группы (28,8 %) по отношению к пациенткам группы сравнения (13,3 %; $p = 0,003$). Анемия в обеих исследуемых группах выявлялась с одинаковой частотой (25,4 % и 26,7 % соответственно; $p = 0,98$).

Во второй половине беременности у пациенток основной группы по отношению к пациенткам группы сравнения значимо чаще наблюдалась патологическая прибавка массы тела (47,5 % и 18,9 % соответственно; $p \leq 0,001$). Допплерометрия маточно-плацентарного кровотока в сроки 11-14 недель продемонстрировала идентичную частоту нарушений 1А степени в сопоставляемых группах (12,1 % и 10,0 % соответственно; $p > 0,05$). Во II триместре (18-21 неделя) нарушение кровотока у беременных в основной группе регистрировалось значимо чаще, чем в группе сравнения (33,9 % и 17,7 % соответственно; $p \leq 0,001$). Следует отметить, что в группе сравнения регистрировались нарушения только маточно-плацентарного кровотока IA степени, тогда как у пациенток, не получавших прегравидарной подготовки, сочетанное нарушение маточно-плацентарного и плодово-плацентарного кровотока выявлялось в 9,3 % случаев ($p > 0,05$), а нарушение кровотока IB степени – в 5,9 % случаев.

В основной группе средний срок манифестации артериальной гипертензии (САД > 140 мм рт. ст. и/или ДАД > 90 мм рт. ст.), как основного симптома ПЭ, составил 26,3 нед. В группе сравнения клинические проявления только умеренной ПЭ отмечены

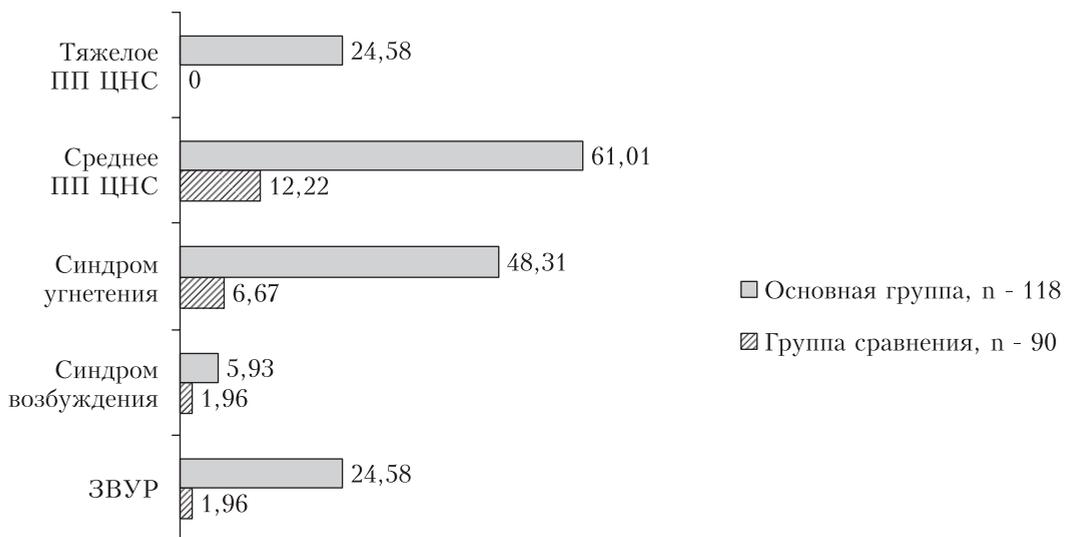
ны в 58,9 % случаев при среднем сроке манифестации артериальной гипертензии 34,8 недель ($p = 0,05$).

Перед родоразрешением критическое нарушение плодово-плацентарного кровотока в сочетании с нарушенным маточно-плацентарным кровотоком было выявлено только у беременных основной группы (16,1 %; $p > 0,05$). Средний срок родоразрешения в группах составил $31,2 \pm 1,7$ недель и $37,2 \pm 0,8$ недель соответственно ($p < 0,001$). Оперативным путем были родоразрешены все пациентки основной группы, тогда как получавшие прегравидарную подготовку беременные группы сравнения – только в каждом третьем случае ($p < 0,05$).

Перинатальная смертность встречалась только у матерей основной группы и представлена 4 случаями ранних неонатальных потерь (3,4 %). Заболеваемость среди живых новорожденных значимо чаще имела место в основной группе, чем в группе сравнения (100 % и 23,3 % соответственно; $p < 0,001$). Клиническая характеристика течения раннего неонатального периода у живых новорожденных сравниваемых групп представлена на рисунке 2.

Таким образом, индивидуальная прегравидарная подготовка пациенток группы высокого риска развития тяжелой ПЭ позволяет предупредить ее развитие в 40 % случаев, уменьшить тяжесть ее проявления в 60 % случаев при снижении частоты оперативных родоразрешений в три раза. Прегравидарная подготовка у пациенток группы риска развития тяжелой ПЭ позволяет сократить перинатальные потери и тяжелые поражения центральной нервной системы у новорожденных.

Рисунок 2
Клинические синдромы новорожденных сопоставляемых групп
Figure 2
Clinical syndromes of newborns of matched groups



ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES:

1. Obstetrics. National leadership. Short edition /ed. Eilamazyan EK, Serov VN, Radzinsky VE, Savel'yeva GM. М.: GEOTAR-Media, 2013. 608 p. Russian (Акушерство. Национальное руководство. Краткое издание /под ред. Айламазяна Э.К., Серова В.Н., Радзинского В.Е., Савельевой Г.М. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. 608 с.)

2. Dolgushina VF, Vereina NK. Inherited and acquired thrombotic risk factors in women with a history of obstetric pathology. *Obstetrics and gynecology*. 2011; (3): 27-31. Russian (Долгушина В.Ф., Вереина Н.К. Генетические и приобретенные факторы риска тромбозов у женщин с акушерской патологией в анамнезе //Акушерство и гинекология. 2011. № 3. С. 27-31.)
3. Igitova MB. High risk pregnancy (clinical and pathogenetic aspects): monograph of the territorial state institution «Regional informational center». Barnaul, 2013. 124 p. Russian (Игитова М.Б. Беременность высокого риска (клинико-патогенетические аспекты): монография – КГБУ «Краевой справочно-информационный центр», 2013. 124 с.)
4. Alanis MC, Johnson DD. Early initiation of severe preeclampsia induction of labor is versus elected cesarean delivery and newborn. *Am J Obstetrics and Gynecology*. 2008; 199(3): 262.
5. Makarov OV, Tkacheva ON, Volkova EV. Preeclampsia and chronic hypertension. Clinical aspects. М.: GEOTAR-Media, 2010. 136 p. Russian (Макаров О.В., Ткачева О.Н., Волкова Е.В. Преэклампсия и хроническая артериальная гипертензия. Клинические аспекты. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. 136 с.)
6. Pregavid preparation: clinical protocols /ed. by Radzinsky VE. М.: Editorial Board Status Praesens, 2016. 80 p. Russian (Прегравидарная подготовка: клинический протокол /под ред. В.Е. Радзинского. М.: Редакция журнала Status Praesens, 2016. 80 с.)
7. Kuznetsova IV, Konovalov VA. The value of vitamin and mineral complexes in the normal course of pregnancy and fetal development. *Gynecology*. 2015; (1): 60-64. Russian (Кузнецова И.В., Коновалов В.А. Значение витаминно-минеральных комплексов в обеспечении нормального течения беременности и развития плода //Гинекология. 2015. Т. 17, № 1. С. 60-64.)
8. Makarov IO, Borovkova EI. Nutrition of women during pregnancy. *Gynecology, Obstetrics and Perinatology*. 2011; (4): 90-94. Russian (Макаров И.О., Боровкова Е.А. Питание женщин во время беременности //Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2011. Т. 10, № 4. С. 90-94.)
9. Putilova NV. Thrombophilia and pregnancy, prediction of perinatal complications and optimization of management tactics. *Obstetrics and Gynecology*. 2011; (4): 31-35. Russian (Путилова Н.В. Тромбофилии и беременность, прогнозирование неонатальных осложнений и оптимизация тактики ведения //Акушерство и гинекология. 2011. № 4. С. 31-35.)
10. Momot AP, Molchanova IV, Batrak TA, Belozero DE, Trukhina DA, Kudina Iu et al. Reference values of hemostatic system parameters in normal pregnancy and after delivery. *Problems of reproduction*. 2015; (1): 89-97. Russian (Момот А.П., Молчанова И.В., Батрак Т.А., Белозеров Д.Е., Трухина Д.А., Кудинова И.Ю. и др. Референсные значения показателей системы гемостаза при физиологической беременности и после родоразрешения //Проблемы репродукции. 2015. Т. 21. № 1. С. 89-97.)
11. Greer IA. Low molecucl weight heparin for pregnancy complications? *Thromb Res*. 2009; 123(3): 22-25.

