

Олина А.А., Садыкова Г.К., Матвеева А.В., Семягин И.А.

Прогноз и профилактика преэклампсии в первом триместре беременности

ГБОУ ВПО «Пермская государственная медицинская академия им. ак. Е.А.Вагнера Минздрава РФ», г. Пермь

Olina A.A., Sadykova G.K., Matveeva A.V., Semjagin I.A.

Forecast and prevention of preeclampsia in the first trimester of pregnancy

Резюме

Преэклампсия остается одной из важнейших причин материнской и перинатальной смертности во всем мире. В настоящее время акцент прогнозирования этого осложнения беременности сместился на I триместр беременности, поскольку именно на ранних сроках происходит формирование, закладка органов и систем плода, основополагающие процессы плацентации и развития фето-плацентарного кровообращения, что, в большинстве случаев, определяет течение беременности и ее исход. Данная работа посвящена выявлению и оценке факторов риска развития преэклампсии на ранних сроках гестации, исходя из данных анамнеза и объективного статуса.

Ключевые слова: преэклампсия, факторы риска, I триместр беременности

Summary

Preeclampsia is a major cause of maternal and perinatal mortality worldwide. Currently, the focus of this prediction of pregnancy complications has shifted to the I trimester of pregnancy, as it is in the early stages is the formation, laying organs and systems of the fetus, the fundamental processes of placentation and development of fetoplacental circulation, which, in most cases, determines the course of pregnancy and its outcome. This work is devoted to the identification and assessment of risk factors for preeclampsia in the early stages of gestation, based on the history and objective status.

Keywords: preeclampsia risk factors, I trimester of pregnancy

Введение

В настоящее время преэклампсия остается одной из актуальных проблем акушерства. Частота этого осложнения беременности практически не снижается на протяжении последних двадцати лет и составляет по данным разных авторов 7-26,4%. [1].

Несмотря на многочисленные исследования, посвященные этой проблеме, преэклампсия является наиболее тяжелым осложнением беременности, родов и послеродового периода, занимая ведущее место в структуре материнской и перинатальной заболеваемости и смертности, с недостаточно изученным патогенезом и отсутствием достоверных методов прогнозирования.

В связи с этим, наиболее важной задачей является поиск ранних предикторов развития данного осложнения беременности и разработка профилактических мероприятий на основании полученных результатов.

В настоящее время акцент прогнозирования преэклампсии и эклампсии сместился на I триместр беременности, поскольку именно на ранних сроках происходят процессы имплантации и плацентации, закладка, формирование органов и систем плода, а также развитие фетоплацентарного кровообращения, что в боль-

шинстве случаев определяет течение беременности и ее исход.

Ранняя информация о возможных осложнениях течения беременности на основании показателей, отражающих нарушение процессов плацентации, может способствовать их ранней диагностике, разработке профилактических мероприятий, а, следовательно, и снижению развития тяжелых форм преэклампсии, улучшению перинатальных исходов.

Цель исследования: совершенствование методов профилактики преэклампсии в ранние сроки беременности

Материалы и методы

Исследование выполнялось на базе Центра планирования семьи и пренатальной диагностики (далее Центр) ГБОУ ВПО «Пермская государственная медицинская академия им. ак. Е.А.Вагнера Минздрава РФ» города Перми. Проведено анкетирование (авторами исследования разработана анкета для данного исследования), консультирование 764 беременных в сроке гестации 10-13 недель, что соответствовало сроку первого комплексного скрининга.

Результаты и обсуждение

С целью разработки системы профилактики акушерских осложнений в первом триместре беременности и понимания "болевых точек" проведен анализ карт беременных, которые обратились для проведения ультразвукового скрининга в Центр. Следует отметить, что к сроку 10-13 недель только 46,1% пациенток имеют на руках диспансерные книжки беременных (621 чел. из 1346, пришедших в Центр в течение 2 мес., 2013г.) и только 14,3% имели некоторые результаты лабораторного обследования и консультаций специалистов. При этом срок первого обращения в женскую консультацию составил $8,6 \pm 0,08$. При изучении анамнестических данных по данным женской консультации (621 карта) мы отметили, что ни одна пациентка не была ВИЧ-инфицированной, не выявлено случаев семейного анамнеза по сахарному диабету, артериальной гипертензии, инфарктам и инсультам, 10,3% отметили курение во время настоящей беременности. По результатам обследования ни у одной пациентки не был рассчитан индекс массы тела и, соответственно, нуждающимся не была проведена консультация эндокринолога. Не было пациенток с отягощенным акушерским анамнезом по преэклампсии.

Только на основании такого усеченного анализа мы уже можем говорить о серьезных проблемах в оказании помощи беременным в ранние сроки, несоблюдении Порядка оказания медицинской помощи по профилю "акушерство и гинекология (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)", который регламентирован Приказом Минздрава России от 01.11.2012 N572Н. В большинстве случаев при первом обращении в женскую консультацию беременные получают рекомендации о проведении лабораторного обследования, консультаций смежных специалистов, сроках выполнения первого УЗИ, повторное обращение к врачу женской консультации с результатами обследования происходит уже во втором триместре. Сложившаяся практика исключает проведение профилактики первичной фетоплацентарной недостаточности, осложненного течения беременности и родов.

Полученные результаты стали основанием для проведения консультирования перед проведением комплексного скрининга первого триместра, а также поиску мер повышения эффективности консультирования по выявлению факторов риска осложненного течения беременности, в условиях дефицита времени, отведенного на прием пациентки. Авторами разработана анкета, которая направлена на выявление максимального числа факторов риска акушерских осложнений (преэклампсия, преждевременных родов, фетоплацентарной недостаточности, гестационного сахарного диабета, акушерских кровотечений). Пациентки самостоятельно заполняют анкеты перед первичным приемом, затем врач анализирует данные, собирает уточняющую информацию и выявляет факторы риска, что является основой для составления индивидуального плана ведения беременности.

Количество опрошенных составило 764 человека. Средний возраст пациенток $24,6 \pm 12,2$ (min - 17 лет; max

- 44 года). Как известно, одним из доказанных факторов риска преэклампсии является возраст матери старше 33 лет [2]. Установлено, что 125 (16,4%) наших пациенток относились к данной категории.

Отрицательное влияние курения на состояние сердечно-сосудистой, дыхательной системы, свертывающей активности крови, в целом организм матери и плода не вызывает сомнений. Отказавшись от курения, пациентка еще в течение года будет находиться в группе риска тромботических осложнений. Понимание того момента, что курение является доказанным фактором риска многих, если не всех, акушерских осложнений (повышает частоту преждевременных родов, фетоплацентарной недостаточности и др.) мы уделили пристальное внимание данному фактору. Курили до беременности - 136 пациенток (17,8%), из них продолжали курить на момент консультирования - 79 (10,3%), отказались за 1-3 месяца до беременности - 21 (2,7%), отказались в ранние сроки - 19 (2,4%). Известно, что курение приводит к развитию гипергомоцистемии, что является причиной тромбозов, невынашивания беременности и др. осложнений. Их профилактика заключается в применении повышенных доз фолиевой кислоты (5 мг в сутки), причем, как на этапе преемконцепционной подготовки, так и в течение беременности. При изучении данного аспекта выяснено, что только 77,2% (105 чел.) от курящих, принимали фолиевую кислоту в виде моно препарата или в составе витаминно-минеральных комплексов. Дозы фолиевой кислоты колебались 400-800 мкг в сутки и ни одна пациентка не принимала препарат в требуемой дозировке 5 мг в сутки.

Полученные результаты вызвали наш интерес и послужили поводом для дальнейшей проработки проблемы фолиевой профилактики, которая, как известно, является важной составляющей не только профилактики врожденных пороков развития плода, но и преждевременных родов.

При изучении данного аспекта выяснено, что только 7,8% женщин принимали фолиевую кислоту за 1 месяц до беременности, и никто из них не принимал препарат совместно с супругом, что является обязательным условием качественной профилактики возникновения дефектов нервной трубки плода. После первого обращения в женскую консультацию, прием фолиевой кислоты начали 79,2% пациенток, в остальных случаях рекомендации врачей по поводу приема препарата отсутствуют. Интересные результаты получены при изучении доз, принимаемой фолиевой кислоты: 400 мкг в сутки - 52,4%, 800 мкг - 30,5%, 1 мг - 17,1%. Кроме того, встречаются случаи некорректного сочетания препаратов, содержащих фолиевую кислоту, и суммарные дозы составляют 3мг, 1,4мг, 2,5мг, 1,2мг и т.д.

Данные международных исследований показывают, что женщины, страдающие преэклампсией, в два раза чаще оказывались первородящими [1]. Среди наших пациенток 48% были первородящими.

Все беременности были одноплодными, преэклампсию у матери отметили 4 пациентки (1,3%), преэклампсия

в предыдущие беременности - 6 (1,9%). По данным 5-ти когортных исследований у женщин, имевших преэклампсию во время первой беременности, в 7 раз повышается риск повторения. А наличие данного осложнения в анамнезе у матери увеличивает риск у дочери в 3 раза [1].

Среди всех опрошенных пациенток у 237 (31,0%) была выявлена экстрагенитальная патология. В аспекте риска развития преэклампсии наиболее важное значение имеют метаболические нарушения. Так, нарушение жирового обмена (при ИМТ \geq 25) повышает риск развития преэклампсии в 4 раза [3], по нашим данным нарушение жирового обмена отмечено у 272 пациенток (35,6%), причем ИМТ 25-29 был у 222 (29,1% от общего числа опрошенных); 30-34 - 38 (5,0%); более 35 - 12 (1,6%). Следует отметить, что нарушение жирового обмена является еще и риском для развития гестационного сахарного диабета. Так же как и при курении, пациентки с ИМТ более 30 должны принимать фолиевую кислоту 5 мг в сутки, но ни одна из обследованных не получала необходимые дозы препарата.

Достоверно значимым прогностическим критерием является наличие в анамнезе артериальной гипертензии, а также эпизодов повышения АД, что обозначается как ВСД по гипертоническому типу. Среди обследованных пациенток до наступления беременности у 8 (1,1%) было диагностировано стойкое повышение АД, проводилась постоянная коррекция антигипертензивными препаратами. У 10 (1,3%) был выставлен диагноз ВСД по гипертоническому типу.

Суммарно факторы риска преэклампсии отмечены у 483 беременных (63,2%), из них один фактор риска - 312 (64,6%); два фактора (у 136 чел. одним из агентов было курение до и во время беременности) - 140 (29,0%); три и более факторов - 31 (6,4%). Пациентки, имеющие два и более фактора риска были отнесены к высокой группе риска. Для данной категории разработан базовый профилактический комплекс, включающий:

1. Фолиевая кислота в дозе 800 мкг/сут на протяжении всей беременности, при наличии показаний (курение, ИМТ более 30 и др.) повышение дозы до 5 мг/сут;
2. Дидрогестерон (дюфастон) по 10 мг два раза в день до 22 недель беременности с последующим постепенным снижением дозы и полной отменой к 24 нед.

Основанием для включения дидрогестерона в комплекс профилактических мероприятий в группе риска по преэклампсии служат рандомизированные контролируемые исследования, в которых показано, что применение препарата улучшает исход с высокой частотой пролонгирования беременности. Так, по данным Omar M.H. et al. [4] положительный эффект достигается в 95,6%, а согласно El-Zibdeh M.Y. et al. [5] - 86,6%.

Дидрогестерон - ретрогестерон с хорошей пероральной биоактивностью, являющийся активным метаболитом прогестерона без андрогенных свойств. Его применение с целью профилактики первичной фетоплацентарной недостаточности основывается на механизме действия. Дидрогестерон играет важную роль в установлении и адекватности иммунного ответа в ранние сроки

беременности. В присутствии дидрогестерона лимфоциты беременных женщин выделяют белок, который называется прогестерон-индуцируемый блокирующий фактор (ПИБФ). Этот белок обеспечивает иммуномодуляторный и антиабортный эффект за счет позитивного влияния на иммунный ответ Th2 цитокинов, которые "защищают беременность" [3, 6]. Кроме того, дидрогестерон и его метаболиты существенно отличаются от прогестерона за счет изменения уровня молекулярных сигналов в эндотелии сосудов человека, что оказывает влияние на сосудистый кровоток [7].

Результаты рандомизированного исследования, в котором приняли участие 1339 пациенток с угрозой преждевременных родов, свидетельствуют о том, что применение прогестагенов значительно снижает риск данной патологии, а также задержки внутриутробного развития плода при наличии преждевременных родов в анамнезе [8].

Неоспорим тот факт, что адекватная закладка и функционирование плаценты является основой для благоприятного течения беременности, а плацентарная недостаточность лежит в основе большинства осложнений: угроза прерывания и привычная потеря беременности, преждевременные роды, преэклампсия, задержка развития плода и т.д.

3. Дипиридамол (курантил) 225 мг на ночь ежедневно до 22 недель.

Как известно, патогенез преэклампсии включает генерализованный ангиоспазм, активацию системы гемостаза, нарушения системы гемостаза, повреждение клеток эндотелия, изменение соотношения тромбоса/простаглицлин, снижение маточно-плацентарного кровотока. Эффективность применения препаратов аспирина и дипиридамола с ранних сроков беременности широко обсуждается в мировой литературе.

Мы отдали предпочтение препарату Курантил в связи с отсутствием ограничений по применению препарата в течение всей беременности.

Дипиридамол вазодилатор миотропного действия. Оказывает тормозящее влияние на агрегацию тромбоцитов, улучшает микроциркуляцию. Как производное пиримидина, дипиридамол является индуктором интерферона и оказывает модулирующее действие на функциональную активность системы интерферона повышает неспецифическую резистентность к вирусным инфекциям [3].

Дискутабельным является вопрос применяемых доз препарата. В рекомендациях практических врачей мы часто встречаем назначения по 25 мг три раза в день, однако международные рекомендации говорят о применении с целью профилактики преэклампсии в дозе 225-300 мг в день [9], что не противоречит инструкции.

Коррекция терапии проводилась после проведения УЗИ с доплерометрией маточных артерий и измерением длины шейки матки, получения результатов биохимического скрининга.

В настоящее время наблюдение за пациентами продолжается, по исходам родов будет оценена эффективность предложенных методов профилактики преэклампсии.

Заключение

Таким образом, качественный сбор анамнестических данных при первом обращении пациентки к врачу акушеру-гинекологу позволяет выявить факторы риска осложненного течения беременности, в том числе таких грозных как преэклампсия, эклампсия. Выявление этих агентов должно проводиться в женской консультации при первой явке, а желательны и на прегравидарном этапе.

Предложенные мероприятия не требуют дополнительных финансовых или временных затрат со стороны врача и лечебного учреждения, при этом эффективность профилактических мер оценивается такими показателями, как материнская и перинатальная смертность. ■

Анна Александровна Олина – д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии ГБОУ ВПО «Перм-

ская государственная медицинская академия им. ак. Е.А.Вагнера Минздрава РФ», г. Пермь; Гульнара Камилевна Садыкова – к.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии ГБОУ ВПО «Пермская государственная медицинская академия им. ак. Е.А.Вагнера Минздрава РФ», г. Пермь; Анна Владимировна Матвеева - врач акушер-гинеколог Центра планирования семьи и пренатальной диагностики ГБОУ ВПО «Пермская государственная медицинская академия им. ак. Е.А.Вагнера Минздрава РФ», г. Пермь; Игорь Александрович Семягин – врач акушер-гинеколог Пермского краевого Перинатального центра, аспирант кафедры акушерства и гинекологии ГБОУ ВПО «Пермская государственная медицинская академия им. ак. Е.А.Вагнера Минздрава РФ», г. Пермь; Автор, ответственный за переписку - Олина Анна Александровна, e-mail:olina29@mail.ru, 89223295362, 614002 г. Пермь, ул. Чернышевского 13-91

Литература:

1. Иванец Т.Ю., Алексеева М.Л., Гончарова Е.А., Ходжаева З.С., Вавина О.В. Маркеры преэклампсии в I и II триместрах беременности. Проблемы репродукции. 2012; 3: 83-7.
2. Rolv Skirven et al. Recurrence of pre-eclampsia across generations: exploring fetal and maternal genetic components in a population based cohort. *BMJ*. 2005; 331: 877.
3. Сухих Г.Т., Ванько Л.В. Иммунология беременности. М.: Издательство РАМН, 2003: 400с.
4. Omar M.H., Mashita M.K., Lim P.S., Jamil M.A. Dydosterone in threatened abortion: Pregnancy outcome. *J. Steroid Biochem. Molec. Biology*. 2005; 97 (5): 421-5.
5. El-Zibdeh M.Y. Dydosterone in the reduction of recurrent spontaneous abortion. *J. Steroid Biochem. Molec. Biology*. 2005; 97 (5): 431-4.
6. Гуменюк Е.Г., Власова Т.А., Кормакова Т.Л. Акушерские и перинатальные исходы у женщин, получавших Дюфастон® во время беременности. *Гинекология*. 2008; 10 (4): 67-71.
7. Levine R., Maynard S., Qian C., Lim K., England H. Circulating angiogenic factors and the risk of preeclampsia. *N Engl J Med*. 2004; 350: 672—83.
8. Sanchez-Ramos L., Kaunitz A.M., Delke I., 2005 Progestational agents to prevent preterm birht. A meta-analysis of randomized controlled trials. *Obstetrics and Gynecology* 10(5): 273-9.
9. Coppage K., Sibai B. Preeclampsia and Eclampsia. *Glob. libr. women's med.*, (ISSN: 1756-2228) 2008; DOI 10.3843/GLOWM.10158