

УДК 618.3-06

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ МЕТОДОВ ПРЕВЕНТИВНОЙ МОНОТЕРАПИИ ПРЕЭКЛАМПСИИ У БЕРЕМЕННЫХ ГРУППЫ ВЫСОКОГО РИСКА

© 2014 Ю.В. Тезиков¹, И.С. Липатов¹, Н.А. Фролова¹, Т.В. Табельская¹,
Р.Я. Ильяшевская², В.И. Меркулова²

¹ Самарский государственный медицинский университет

² Городская клиническая больница №2 им. Н.А. Семашко

Поступила в редакцию 20.11.2014

Проведена оценка эффективности медикаментозных и немедикаментозных методов превентивной терапии преэклампсии у беременных группы высокого риска по тяжелым формам плацентарной недостаточности с применением стандартов доказательной медицины. В основе выбора метода профилактики преэклампсии лежит персонализированный, предикторный подход, обусловленный состоянием здоровья беременной, анамнезом, исходными данными лабораторно-инструментального обследования. Доказано, что немедикаментозный метод профилактики с применением регулируемых дыхательных тренировок является высокоэффективным и может быть методом выбора у данного контингента беременных женщин.

Ключевые слова: *преэклампсия, профилактика, дыхательные тренировки, доказательная медицина*

В развивающихся странах преэклампсия (ПЭ) является ведущей причиной материнской смертности, в экономически развитых странах занимает 2-3 место в ее структуре (15-20%). По данным Росстата в последние годы отмечается отчетливая тенденция к увеличению частоты ПЭ в России (11,1% в 1991 г., 21,6% в 2005 г., 18,1% в 2010 г.). Подобный рост связан со снижением общего уровня здоровья, активным внедрением вспомогательных репродуктивных технологий, планирование беременности женщинами старшей возрастной группы, несвоевременной диагностикой, отсутствием эффективных методов терапии, а также неадекватной профилактикой [5, 8].

Известно, что механизмы развития плацентарной недостаточности (ПН) часто являются начальным этапом развития (ПЭ) [2, 3]. В связи с единством патогенеза ПН и ПЭ, актуализирован поиск единых методов профилактики данных серьезных осложнений гестации. Частота реализации ПЭ в группе высокого риска по ПЭ составляет от 30% до 80%, тем более она значительна в группе высокого риска по тяжелым формам ПН [6, 10]. В настоящее время все известные эффективные

методы профилактики ПЭ являются медикаментозными [1, 2, 5]. Поэтому считаем целесообразной разработку немедикаментозного метода профилактики ПЭ у беременных высокого риска по декомпенсации ПН.

Цель исследования: разработка нового немедикаментозного метода профилактики преэклампсии.

Материалы и методы. Проведено проспективное исследование 200 женщин группы высокого риска по декомпенсации ПН. I (основную) группу составили 150 женщин, которые в зависимости от метода профилактики ПЭ были разделены на подгруппы: Ia группа – 50 женщин, которые, в связи с нарушением сосудисто-тромбоцитарного звена с ранних сроков беременности получали 75 мг ацетилсалициловой кислоты per os 1 раз в день во время еды, 3 курсами – в сроки 12-16 нед., 22-26 нед., 32-36 нед.; Ib группа – 50 женщин с исходным магнидефицитным состоянием, которые получали превентивную монотерапию, состоящую из приема препарата Магне-В6 3 курсами по 6 недель: первый курс – в 8-13 нед. (первые 2 недели в насыщающей дозировке по 6 табл./сутки, в последующем – в поддерживающей дозировке по 2 табл./сутки, per os во время еды); второй и третий курс – в 18-23 и в 28-33 нед. (аналогично первому); Ic группа – 50 женщин с наличием факторов, предрасполагающих к снижению чувствительности дыхательного центра к эндогенному углекислому газу [12], применяли в динамике беременности 4 курса регулируемых дыхательных тренировок (карбогенопрофилактика) путём дыхания через аппарат В.Ф. Фролова ТДИ-01 в течение 30 мин. 1 раз в сутки после пробуждения, натошак, дыхание через рот: с 8 по 11 нед., с 16 по 19 нед., с 24 по 27 нед., с 32 по 35 нед. беременности. II группу (сравнения) – 50 беременных, отказавшихся

Тезиков Юрий Владимирович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии №1. E-mail: yura.75@inbox.ru

Липатов Игорь Станиславович, доктор медицинских наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии №1. E-mail: i.lipatoff2012@yandex.ru

Фролова Наталья Алексеевна, аспирантка

Табельская Татьяна Викторовна, ассистент кафедры акушерства и гинекологии №1. E-mail: tatyana.tabelskaya@mail.ru

Ильяшевская Раиса Яковлевна, заведующая родильным домом

Меркулова Валентина Ивановна, заведующая послеродовым отделением

от профилактических мероприятий. Контрольную группу составили 30 здоровых беременных.

При диагностике ПЭ учитывались критерии ВОЗ. Степень тяжести ПН определялась по оценочной шкале с расчетом интегрального показателя [7, 9]. Адгезивные свойства тромбоцитов определяли по ЛИПК (Одесская Т.А. с соавт., 1971), агрегационные – фотометрическим методом по G.V.R. Vorn (1962). Концентрация магния в сыворотке крови определялась колориметрическим способом (реактивы серии Magnesium XB, «Bio-com», Германия), внутриэритроцитарного магния – методом Holtmeiera Н.Г. (1988). Концентрацию углекислого газа в крови определяли с помощью газового анализатора «ABL-700» (Radiometer, Дания). Морфологическое исследование плацент проводилось с учетом критериев А.П. Милованова (1999). При обработке результатов применялись программа «Statistica 6.0», методы вариационной статистики и доказательной медицины для оценки эффективности профилактических мероприятий [1, 13].

Результаты и их обсуждение. Анализ осложнений беременности в I группе показал, что персонализированная превентивная терапия существенно снижает частоту осложнений по сравнению

со II группой (табл. 1). Наилучший результат отмечен в группе с применением карбогенопрофилактики. Так, в сравнении со II группой ПЭ реализовалась в 4,3 реже, тяжелая форма ПЭ отсутствовала. ПН диагностирована в 1,7 раза реже, при этом отсутствовали наблюдения её критической формы; задержка роста плода (ЗРП) проявилась в 4 раза реже, а хроническая гипоксия плода (ХГП) – реже в 10,5 раз; не было отмечено ни одного наблюдения преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты (ПОНРП); нарушение адаптации в раннем неонатальном периоде имело место лишь в 26% против 88% группы сравнения, что меньше в 3,4 раза; ни одному ребенку не понадобился перевод на второй этап лечения. Данный клинический эффект при применении карбогенопрофилактики у беременных группы высокого риска по тяжелым формам ПН, на наш взгляд, связан с нормализацией тонуса гладкой мускулатуры матки и сосудов ФПК, улучшением маточно-плацентарного и плодово-плацентарного кровообращения, увеличением степени деоксигенации оксигемоглобина, то есть снижении степени гипоксии ФПК, поддержанием нормальных значений буферной системы крови и гомеостаза в целом [9, 12].

Таблица 1. Частота реализации осложнений беременности в группах сравнения (M±δ, %; абс. ч.)

Осложнения	Ia (n=50)	Iб (n=50)	Iв (n=50)	II группа (n=50)
ПЭ:	24±2,3* (12)	28±2,6* (14)	12±1,6* (6)	52±4,5 (26)
умеренная	18±1,8* (9)	20±1,9* (10)	12±1,6* (6)	32±3,1 (16)
тяжелая	6±1,1* (3)	8±1,2* (4)	- (-)	20±1,9 (10)
ПН:	74±5,6* (37)	78±5,8* (39)	58±4,4* (29)	100 (50)
дисф. плаценты	36±3,3* (18)	32±3,1* (16)	40±3,5* (20)	14±1,6 (7)
ДПН	22±2,2 (11)	28±2,6* (14)	10±1,4* (5)	20±1,9 (10)
прогрессир ДПН	16±1,7* (8)	18±1,8* (9)	8±1,2* (4)	58±4,7 (29)
критическая ПН	- (-)	2±0,5* (1)	- (-)	8±1,8 (4)
ЗРП:	30±3,1* (15)	40±3,5* (20)	14±1,6* (7)	56±4,6 (28)
I степени	20±1,9* (10)	26±2,4* (13)	10±1,4* (5)	20±1,9 (10)
II степени	10±1,4* (5)	14±1,6* (7)	4±0,8* (2)	32±3,1 (16)
III степени	- (-)	- (-)	- (-)	4±0,8 (2)
ХГП	12±1,6* (6)	14±1,6* (7)	4±0,8* (2)	42±3,6 (21)
преждеврем роды	8±1,2* (4)	10±1,4* (5)	2±0,5* (1)	14±1,6 (7)
ПОНРП	- (-)	- (-)	- (-)	6±1,1 (3)
нарушение адаптации	56±4,6* (28)	64±5,7* (32)	26±2,4* (13)	88±7,9 (44)
перевод детей	6±1,1* (3)	10±1,4* (5)	- (-)	24±2,3 (12)

Примечание: * - различия достоверны по сравнению со II группой (p<0,05)

Данное объяснение основано на данных по содержанию в крови углекислого газа до начала применения регулируемых дыхательных тренировок и по их окончанию: исходная концентрация углекислого газа в крови беременных Iв группы составила 5,2±0,06% (в контроле – 6,6±0,04%, p<0,05), по окончанию карбогенопрофилактики – 6,7±0,07%, что превышает данные контроля (6,2±0,03%, p<0,05). В группе сравнения данный показатель составил: в конце I триместра беременности – 5,3±0,05%, в 34-36 нед. – 5,1±0,08%, что свидетельствует о нарастании исходного дефицита эндогенного углекислого газа к концу беременности при отсутствии профилактических мероприятий.

В группе женщин, применявших малые дозы ацетилсалициловой кислоты, отмечена тенденция к снижению частоты осложнений беременности относительно женщин, отказавшихся от профилактических мероприятий: ПЭ реализовалась у 24% женщин, что в 2,2 раза меньше, тяжелая форма ПЭ диагностирована в 6%, в то время как в группе сравнения в 20%; ПН проявилась в 1,4 раза реже; частота нарушений со стороны плода – в 2,3 раза меньше; преждевременные роды произошли в 8% наблюдений, а в группе сравнения – в 14%, что в 1,75 раза меньше; ПОНРП не наблюдалось ни в одном случае, а у женщин группы сравнения – в 6%; нарушение адаптации новорожденных имело место в 1,6 раза реже, а перевод детей потребовался

лишь в 6%, в то время как в группе сравнения – в 24%. Полученные положительные результаты применения малых доз ацетилсалициловой кислоты можно объяснить возрастанием интенсивности органно-тканевого кровотока в организме беременной женщины [4, 11].

Применение Магне-В6 также показало свою профилактическую эффективность: частота ПЭ и её тяжелой формы диагностировалась в 1,9 раза и 2,5 раза реже соответственно; ПН – в 1,3 раза реже; ЗРП и ХГП отмечены в 1,4 и 3 раза реже соответственно; преждевременные роды произошли в 10% против 14% группы сравнения; ПОНРП не отмечалось; нарушение адаптации новорожденных диагностировано в 1,4 раза реже; перевод детей потребовался в 10% наблюдений, в то время как в группе женщин, не применяющих профилактическое лечение, – в 24%. Эффект от проводимой превентивной терапии таблетированным препаратом

магния можно объяснить нормализацией макрогемодинамики и микроциркуляции у беременных и сдерживанием активации эндотелио-гемостазиологической системы [4, 11].

Анализ морфологического и морфометрического исследования плацент подтверждает более благоприятные исходы при проведении персонализированной превентивной монотерапии у беременных высокого риска по развитию тяжелых форм ПН. В группах 1а, 1б, 1в компенсаторные реакции в плаценте были выражены сильнее, чем в группе сравнения, – в 2,5 раза, 2,1 раза, 3,5 раза соответственно. Следует отметить, что позитивные реакции в плаценте более выражены при применении карбогенопрофилактики. Это подтверждается и показателем сосудистого индекса (СИ) в терминальных ворсинках (табл. 2). Оценка эффективности результатов превентивной терапии ПЭ в сравниваемых группах представлена в табл. 3.

Таблица 2. Результаты морфологического исследования плацент (M±δ)

Показатели компенсаторных реакций	Клинические группы			
	Ia (n=50)	Iб (n=50)	Iв (n=50)	II (n=50)
компенсаторные реакции, %	52,1±6,2*	43,4±5,3*	72,3±4,1*	20,8±5,8
СИ стволовых ворсин	0,26±0,015*	0,24±0,018*	0,31±0,018*	0,22±0,016
СИ терминальных ворсинок	0,38±0,019*	0,34±0,015*	0,42±0,018*	0,25±0,017

Примечание:* - разница достоверна по сравнению со II группой (p<0,05)

Таблица 3. Эффективность методов профилактики ПЭ в группах сравнения

Сравниваемые группы	Стандарт доказательной медицины			
	СОР 95% ДИ	САР 95% ДИ	ЧБНЛ 95% ДИ	ОШ 95% ДИ
Ia и II	58 (45-71)	28 (19-36)	3,57 (2,8-4,2)	3,45 (2,7-4,1)
Iб и II	50 (39-62)	24 (15-32)	4,16 (3,4-4,9)	2,8 (1,7-3,9)
Iв и II	83 (71-94)	40 (29-52)	2,5 (1,8-3,3)	7,97 (6,8-9,1)

Стандарты доказательной медицины подтвердили эффективность всех апробированных методов профилактики ПЭ у беременных высокого риска по тяжелым формам ПН и позволили распределить их в порядке от более эффективных к менее: на первом месте при учете персонализированного и предикторного назначения оказалась карбогенопрофилактика; на втором – применение малых доз ацетилсалициловой кислоты; на третьем – коррекция магнийдефицитного состояния.

Выводы:

1. В группе высокого риска по тяжелым формам ПН реализация ПЭ составила 52% (ПН – 100%), тяжелой ПЭ – 20% (тяжелых форм ПН – 86%), что свидетельствует в пользу патогенетической связи нарушения формирования фетоплацентарного комплекса и развития ПЭ.

2. При использовании в качестве профилактического агента малых доз ацетилсалициловой кислоты, препарата магния, регулируемых дыхательных тренировок клинические результаты показали достоверное снижение частоты развития ПЭ и ее тяжелой формы, что объясняется целенаправленным выбором метода профилактики в зависимости от индивидуальных особенностей

беременных женщин. Персонализированное профилактическое лечение позволяет снизить фармакологическую нагрузку на мать и плод, а также уменьшает материальные затраты.

3. Перспективным направлением в профилактике ПЭ является превентивная карбогенотерапия, преимущество которой – отсутствие медикаментозного воздействия во время беременности при повышении результативности профилактических мероприятий.

4. Апробированные персонализированные, предикторные, превентивные методы следует рассматривать в качестве методов выбора для профилактики осложненного течения гестации у беременных группы высокого риска.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. *Кравченко, Ю.Л.* Аспекты профилактики социальных и экологических факторов риска перинатальной смертности в условиях городской клинической больницы крупного промышленного города / Ю.Л. Кравченко, И.С. Липатов, Н.Н. Данилова и др. // Человек и Вселенная. 2006. Т. 56, №3. С. 119-132.
2. *Липатов, И.С.* Клиническая оценка иммунных проявлений повреждения сосудистой стенки при

- физиологической и осложненной гестозом беременности: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Самара, 1993. 24 с.
3. Липатов, И.С. Способ диагностики сосудистых нарушений у беременных на раннем этапе развития патологического течения гестации (патент РФ на изобретение №2061960, приоритет от 01.03.1994) / И.С. Липатов, И.А. Кунаев, С.М. Бабкин, Н.А. Якимова // Бюл. Изобретения. №16. С. 259.
 4. Липатов, И.С. Патогенез, диагностика и профилактика сосудистых нарушений на раннем этапе формирования патологической беременности: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. – М., 1996. 46 с.
 5. Липатов, И.С. Прогнозирование плацентарной недостаточности на основе маркеров эндотелиальной дисфункции, децидуализации, апоптоза и клеточной пролиферации / И.С. Липатов, Ю.В. Тезиков // Саратовский научно-медицинский журнал. 2011. Т. 7, №1. С. 52-59.
 6. Стрижаков, А.Н. Клиническое значение индуцированного трофобластом апоптоза иммунокомпетентных клеток при осложненном течении беременности / А.Н. Стрижаков, Ю.В. Тезиков, И.С. Липатов и др. // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2011. Т. 10, №6. С. 26-31.
 7. Стрижаков, А.Н. Комплексная оценка степени тяжести хронической плацентарной недостаточности / А.Н. Стрижаков, И.С. Липатов, Ю.В. Тезиков // Акушерство и гинекология. 2012. №3. С. 20-25.
 8. Стрижаков, А.Н. Патогенетическое обоснование диагностики и догестационной профилактики эмбриоплацентарной дисфункции / А.Н. Стрижаков, Ю.В. Тезиков, И.С. Липатов, М.А. Шарыпова // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2012. Т. 11, № 1. С. 5-11.
 9. Стрижаков, А.Н. Плацентарная недостаточность. Монография / А.Н. Стрижаков, И.С. Липатов, Ю.В. Тезиков. – Самара: ООО «Офорт», 2014. 239 с.
 10. Стрижаков, А.Н. Стандартизация диагностики и клиническая классификация хронической плацентарной недостаточности / А.Н. Стрижаков, Ю.В. Тезиков, И.С. Липатов и др. // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2014. Т. 13, № 3. С. 5-12.
 11. Тезиков, Ю.В. Особенности современного клинического течения гестоза у беременных / Ю.В. Тезиков, И.С. Липатов, А.Ф. Завалко // Актуальные вопросы акушерства и гинекологии. 2001. №1. С. 35.
 12. Тезиков, Ю.В. Результаты применения карбогенотерапии для профилактики плацентарной недостаточности / Ю.В. Тезиков, И.С. Липатов // Российский вестник акушера-гинеколога. 2011. Т. 11, №5. С. 71
 13. Тезиков, Ю.В. Прогнозирование и диагностика плацентарной недостаточности / Ю.В. Тезиков, И.С. Липатов // Акушерство и гинекология. 2012. №1. С. 35-43.

COMPARATIVE ASSESSMENT THE METHODS EFFECTIVENESS OF PREECLAMPSIA PREVENTIVE MONOTHERAPY AT HIGH RISK GROUP PREGNANT WOMEN

© 2014 Yu.V. Tezиков¹, I.S. Lipatov¹, N.A. Frolova¹, T.V. Tabelskaya¹,
R.Ya. Ilyashevskaya², V.I. Merkulova²

¹ Samara State Medical University

² City Clinical Hospital No. 2 named after N.A. Semashko

The assessment of effectiveness of pharmacological and non-drugs methods of preventive therapy of preeclampsia at high risk group pregnant women with severe forms of placental insufficiency with application of evidential medicine standards is carried out. The personified, prediction approach caused by the health state of pregnant woman, anamnesis, basic data of laboratory and instrumental examination is the cornerstone of choice the method of preeclampsia prevention. It is proved that the non-drug method of prevention with application of adjustable respiratory trainings is high-productive and can be a choice method at this contingent of pregnant women.

Key words: *preeclampsia, prevention, respiratory trainings, evidential medicine*

Yuriy Tezиков, Doctor of Medicine, Professor, Head
of the Obstetrics and Gynecology Department №1.

E-mail: yra.75@inbox.ru

Igor Lipatov, Doctor of Medicine, Professor at the
Obstetrics and Gynecology Department №1. E-mail:

i.lipatoff2012@yandex.ru

Nataliya Frolova, Post-graduate Student

Tatiana Tabelskaya, Assistant at the Obstetrics and
Gynecology Department №1. E-mail:

Tatyana.tabelskaya@mail.ru

Raisa Ilyashevskaya, Chief of the Maternity Hospital

Valentina Merkulova, Chief of the Postnatal Office