

© Б.Е. Гребенкин, И.А. Семягин

ГБОУ ВПО «Пермская государственная медицинская академия им. ак. Е.А. Вагнера»
МЗ РФ

г. Пермь, Россия

ПРОФИЛАКТИКА ПРЕЭКЛАМПСИИ (обзор)

Аннотация. В статье представлен обзор литературы по вопросу профилактики преэклампсии. На сегодняшний день недостаточно данных для универсального рутинного применения какого-либо из предложенных методов с целью снижения риска развития преэклампсии. Необходимы дальнейшие исследования для определения прегравидарной подготовки, коррекции гормонального ответа в ранние сроки беременности, оптимизации спектра нутриентов и препаратов, курсовых и суточных доз.

Ключевые слова: профилактика преэклампсии, гормональная поддержка ранних сроков беременности.

© B. Grebenkin, I. Semyagin

Perm State Medical Academy,

Perm, Russia

PREECLAMPSIA PREVENTION (review)

Abstract. In the presented article the literature review on the problem of preeclampsia prevention is presented. Nowadays there are no conclusive evidence of managing any method to decrease rate of severe preeclampsia. More studies are needed to improve preparing for pregnancy tactics, correction of hormonal response in the early terms of pregnancy, and optimization of nutrient supply, doses of administrated drugs.

Key words: preeclampsia prevention, hormonal supplementation in early terms of gestation

Актуальность. Преэклампсия и эклампсия являются одним из самых тяжелых осложнений беременности, родов и послеродового периода. Они занимают одну из ведущих причин материнской и перинатальной заболеваемости и смертности. Гестоз наблюдается в 2,3–28,5 % случаев, и этот показатель не имеет тенденции к снижению [1]. В России частота гестоза достигает 16–21 %. Несмотря на современные успехи в

профилактике, диагностике и лечении, в структуре материнской летальности преэклампсия занимает от 15 до 25 % [1], а перинатальная в 3–4 раза превышает популяционную, достигая 12,1 % [10].

Цель данного обзора – проследить современные тенденции в методах профилактики преэклампсии и их эффективность.

Преэклампсия – синдром, обусловленный невозможностью адаптационных систем организма матери адекватно обеспечить потребности развивающегося плода.

Ведущая роль в патогенезе преэклампсии, несмотря на широту взглядов на это осложнение, принадлежит нарушению формирования морфологии и функции плаценты. При недостаточности гормонального и иммунологического контроля за имплантацией инвазивная способность трофобласта снижается, и процесс внедрения ворсин хориона в спиральные артерии идет неравномерно. В сформировавшихся сосудах в области плацентарной площадки частично сохраняется гладкомышечная структура и адренергическая иннервация, т.е. способность реагировать на вазоактивные стимулы. Они становятся мишенью для действия вазоактивных медиаторов, циркулирующих в кровотоке. Структурные изменения, происходящие в сосудах, лежат в основе формирования плацентарной недостаточности [7].

Современные представления сводятся к тому, что недостаточное кровоснабжение плаценты обуславливает выделение ею в кровоток факторов, активирующих или повреждающих эндотелиальные клетки, приводя к нарушению функции эндотелия. Это приводит к снижению продукции сосудорасширяющих веществ и антикоагулянтов (простациклина и оксида азота), усилению выработки сосудосуживающих веществ и агрегаторов тромбоцитов (тромбоксана A_2 и эндотелина), повышению реакции эндотелия на ангиотензин II и активации белков каскада свертывания крови (фактора фон Виллебранда). Таким образом, развивается общая вазоконстрикция с активацией тромбоцитов и системы свертывания

крови. Повреждение эндотелиальных клеток приводит к перфузии жидкости из кровеносных сосудов в окружающие ткани, образуются отеки и уменьшается объем циркулирующей крови. Как следствие формируется нарушение кровоснабжения всех органов, прежде всего почек, печени, головного мозга, то есть полиорганная и полисистемная недостаточность [1].

Для успешной имплантации необходимо нормальное секреторное развитие и созревание эндометрия, зависящее от комбинированного действия эстрогенов и прогестерона. Дефицит, избыток или временной дисбаланс каждого из гормонов может нарушать процессы созревания эндометрия, открытия имплантационного окна, появления белков интегринов, определяющих полноценность имплантации, и дальнейшее прогрессирование беременности [6].

Недостаток выработки стероидов приводит к нарушению развития хориона и снижению синтеза им белковых регулирующих гормонов (хорионического гонадотропина и пролактина), что, в свою очередь, объясняет прогрессирование дефекта хориальной ткани.

Таким образом, неполное вторжение эндovasкулярного трофобласта в спиральные артерии, синдром системной воспалительной реакции и чрезмерная активация эндотелиальных клеток – ключевые особенности развития преэклампсии.

Лучший способ справиться с болезнью – это предотвратить ее. Это достижимо, если ясна причина и патогенетические механизмы развития. Выделяют первичную, вторичную и третичную профилактику преэклампсии.

К первичной профилактике, прежде всего, относят коррекцию имеющихся соматических заболеваний, снижение веса, отказ от вредных привычек до наступления беременности.

Отцовский генотип и длительность контакта со спермой партнера, более 1 года является оптимальной профилактической мерой [1].

На сегодняшний день большая доля исследований нацелена на вторичную профилактику (прерывание процесса болезни до появления клинических симптомов), то есть сосредоточена на механизмах регресса патофизиологических изменений [1]:

1. профилактика/коррекция микронутриентного дефицита;
2. профилактика/коррекция гипергомцистеинемии;
3. коррекция простаглицлин-тромбоксанового соотношения;
4. гормональная поддержка процесса имплантации;
5. формирование нормального антиоксидантного резерва организма;
6. иммуномодулирующая терапия;
7. антиагрегантная терапия;
8. антикоагулянтная терапия.

Помимо общих рекомендаций беременным женщинам, в число которых входит режим дня, продолжительный сон, прогулки, психопрофилактическая подготовка, устранение отрицательных эмоций, для вторичной профилактики преэклампсии большое значение придается рациональному питанию [13], соблюдению питьевого режима. Некоторые авторы отмечают благотворное влияние дозированного постельного режима, что способствует снижению общего периферического сопротивления сосудов, увеличению ударного объема сердца, почечного и маточно-плацентарного кровотока [15].

Нутритивное обеспечение организма комплексом незаменимых аминокислот, углеводов, жиров, витаминов, прогормонов, минеральных веществ и микроэлементов женщины позволяет избежать микрососудистых патологий [8, 17]. Назначение препаратов магния женщинам, угрожаемым по развитию преэклампсии, является важным компонентом вторичной профилактики преэклампсии. Магний оказывает комплексное воздействие на систему гемостаза, имеет эпителиопротективное действие, проявляющееся в

активации выработки простаглицлина и NO и подавлении тромбосана TxA₂ [10]. Добавление кальция в рацион беременных незначительно уменьшают риск преэклампсии, но у женщин, имеющих пищевой дефицит кальция, эффект более выражен [15]. На сегодняшний день используются препараты II или III поколения, в состав которых входит витамин D [14]. Назначение витаминов группы B и фолиевой кислоты с целью профилактики или коррекции гипергомоцистеинемии как фактора риска развития тяжелой преэклампсии имеет свои положительные результаты [9]. Полиненасыщенные жирные кислоты (эйкозапентаеновая и докозагексаеновая) влияют на метаболизм арахидоновой кислоты, угнетают липоксигеназный путь и активируют циклооксигеназный путь превращения, смещая баланс простаглицлин-тромбосанового соотношения в сторону увеличения PGI₂. Применение этих препаратов оказывает многостороннее благотворное действие на гомеостаз сердечнососудистой системы, охватывая биохимические показатели липидного обмена, перекисного окисления липидов, свертывания крови, фибринолиза [5].

По данным многочисленных исследований, антиоксиданты ингибируют модификацию липопротеинов низкой плотности, что влечет за собой снижение продуктов перекисного окисления липидов, оказывающих повреждающее действие на эндотелий. Поскольку важным фактором патогенеза преэклампсии является оксидативный стресс, прием витаминов E и C мог бы препятствовать его развитию, снижая риск развития тяжелых форм гестоза. Однако в опубликованных исследованиях не было выявлено существенной разницы при применении комбинации витаминов C и E в отношении относительного риска преэклампсии [19].

C позиции профилактики преэклампсии и иммуномодулирующая терапия, направленная на подавление образования медиаторов системного воспаления и тканевых повреждений (антифосфолипидные, антиэритроцитарные антитела, цитокины, продукты активации

комплемента), вполне оправдана. В связи с тем, что практически во всех иммунных процессах важное место занимают ферменты, использование системной энзимотерапии открывает новые возможности. Протеолитические энзимы оказывают воздействие на отдельные компоненты системы иммунитета, включая иммунокомпетентные клетки, антитела, комплемент, влияют на клетки мононуклеарной фагоцитарной системы, оказывают прямое стимулирующее действие на процессы фагоцитоза, секреторную активность макрофагов, естественных киллеров. В результате регулируется иммунный ответ, ограничивается возможность экспрессии адгезивных молекул и силы адгезии клеток – обеспечивается высокий противовоспалительный эффект [2].

Ранее, в связи со снижением уровня простагландина и повышением продукции тромбоксана при преэклампсии, было предложено назначение антиагрегационных средств (малая доза аспирина) с целью предотвращения или замедления развития патологического процесса. Другие исследования подчеркивают, что доза аспирина должна быть достаточно высока, чтобы ингибировать плацентарную синтетазу – главную часть плацентарной продукции липидных пероксидов [12].

Учитывая ведущую роль дисфункции эндотелия в патогенезе преэклампсии, механизм активации тромбоцитарно-сосудистого звена гемостаза через выделение в кровь тканевого фактора (то есть активацию внешнего пути свертывания) является ведущим. В связи с этим имеет смысл применение антикоагулянтов, в частности низкомолекулярных гепаринов. Проведенные исследования показали снижение частоты развития тяжелых форм преэклампсии и более благополучные перинатальные показатели [4].

Гормональная поддержка процесса имплантации является важным звеном профилактики тяжелой преэклампсии. Эстрогены и прогестерон непосредственно и через простагландины оказывают заметное иммунологическое влияние, подавляют продукцию интерферона,

дифференцировку и киллерные свойства лимфоцитов, активность плазматических клеток, продуцирующих специфические иммуноглобулины. Назначение препаратов стероидов целесообразно на ранних этапах беременности, до 17–20 недели. Обеспечиваемые назначением половых стероидов периферический вазоплегический, релаксирующий и сдерживающий анаболизм эффекты прогестерона, анаболический и вазопрессивный эффекты эстрогенов антагонистичны, таким образом, можно считать их регуляторной парой при беременности, имеющей разнонаправленные механизмы. Плод, интенсивно поглощающий питательные вещества, минералы, микроэлементы и витамины из материнского кровотока является причиной диссоциации точек приложения анаболического и катаболического воздействия половых гормонов: первые смещаются к плоду, вторые – к матери [1]. В прошлом для профилактики преэклампсии и ее осложнений применяли прогестерон. Хотя в настоящее время от этого отказались, положительные и отрицательные последствия этой методики не выяснены в полной мере [17]. Имеются данные о положительном эффекте применения препаратов эстрогенов с целью профилактики преэклампсии [8], и применение их оправдано в некоторых случаях до 12–15 недели [3].

Выводы

Существующие методы вторичной профилактики требуют дальнейшего изучения. Выделение пациентов группы риска по развитию тяжелой преэклампсии, прегравидарная подготовка, адекватная нутритивная коррекция гормонального ответа в ранние сроки беременности, своевременная диагностика и патогенетическая терапия, на наш взгляд, является перспективным направлением в профилактике заболевания. Совокупность этих мероприятий позволяет предполагать достоверное снижение частоты тяжелой преэклампсии, которая является наиболее частой

причиной досрочного прерывания беременности, материнской и перинатальной заболеваемости и смертности.

Список литературы:

1. *Айламазян Э.К.,* Мозговая Е.В. Гестоз: теория и практика. – М.: МЕДпресс-информ., 2008. – 207 с.
2. *Габелова К.А.* Системная энзимотерапия в комплексном лечении гестоза, осложненного плацентарной недостаточностью // Системная энзимопатия / под ред. М.А. Репиной. – СПб.: Человек, 2002. – С. 29–35.
3. Женская Консультация: Руководство / *В.Е. Радзинский, И.М. Ордиянц, А.А. Оразмурадов*; Под Ред. В.Е. Радзинского. 3-е Изд., испр. и доп. – 2010. – 472 с.
4. *Мозговая Е.В.,* Печерина Л.В., Сепиашвили Л.А. Опыт применения антикоагулянтной терапии в акушерстве с целью коррекции эндотелиальной дисфункции при гестозе // Дисфункция эндотелия. Причины, механизмы, фармакологическая коррекция / под ред. Н.Н. Петрищева. – СПб.: изд. СПбГМУ, 2003. – С. 83–97 с.
5. *Мурашко Л.Е.,* Шилина Н.М., Конь И.Я., Иванова О.Л. Роль полиненасыщенных жирных кислот в патогенезе преэклампсии // Преэклампсия: руководство / под ред. акад. РАМН Г.Т. Сухих, проф. Л.Е. Мурашко. – М. Геотар-Медиа, 2010. – 110 с.
6. Профилактика и лечение невынашивания беременности: учебное пособие / *Н.Г. Кошелева, О.Н. Аржанова, Т.А. Плужникова* [и др.]; под ред. Э.К. Айламазяна. – СПб.: «Изд-во Н-Л», 2009. – 76 с.
7. *Репина М.А.,* Корнилов Н.В., Крапивина Е.Г., Шлыкова С.А., Корнилова Я.А. Место препаратов натуральных эстрогенов в протоколе ЭКО // Проблемы репродукции. – 1999. – № 5. – URL: http://www.rusmedserv.com/problreprod/1999/5/article_305.html (дата обращения: 19.05.2012).
8. *Садыкова Г.К.,* Гребенкин Б.Е., Семягина Л.М., Мельникова М.Л., Заплатина В.С. Гормональная поддержка ранних сроков гестации – неожиданный барьер для преэклампсии? // Медицинский альманах. – Н. Новгород, ноябрь 2011. – № 6 (19). – С. 50–54.
9. *Серов В.Н.,* Сидельникова В.Н. Омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты в практике врача акушера-гинеколога: методические рекомендации для врачей акушеров-гинекологов и врачей общей практики. – М., 2008. – 24 с.
10. *Сидорова И.С.,* Макаров И.О., Унанян А.Л., Никитина Н.А., Шеманаева Т.В., Применение МагнеВ6 для профилактики гестоза у беременных группы высокого риска // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2008. – Т. 7, № 6. – С. 33–36

11. *Шифман Е.М.* Преэклампсия, Эклампсия, HELLP-синдром. – Петрозаводск: ИнтелТек. – 2002. – 413 с.
12. *Duley L., Henderson-Smart D.J., Meher S., King J.F.* Antiplatelet agents for preventing preeclampsia and its complications // The Cochrane Library. – 2009. – Issue 10. – URL: <http://summaries.cochrane.org/CD004659> (дата обращения: 29.05.2012).
13. *Duley L., Henderson-Smart D.J., Meher S.* Altered dietary salt for preventing preeclampsia, and its complications // The Cochrane Library. – 2012. – Issue 2. – URL: <http://summaries.cochrane.org/CD005548> (дата обращения: 29.05.2012).
14. *Haugen M., Brantsaeter A.L., Trogstad L., Alexander J., Roth C., Magnus P., Meltzer H.M.* Vitamin D supplementation and reduced risk of preeclampsia in nulliparous women // *Epidemiology*. – 2009. – Sep. 20 (5). – P. 720–726
15. *Hofmeyr G.J., Lawrie T.A., Atallah Á.N., Duley L.* Calcium supplementation during pregnancy for preventing hypertensive disorders and related problems // The Cochrane Library. – 2011. – Issue 2. – URL: <http://summaries.cochrane.org/CD001059> (дата обращения: 29.05.2012).
16. *Meher S., Duley L.* Rest during pregnancy for preventing preeclampsia and its complications in women with normal blood pressure // The Cochrane Library. – 2010. – Issue 2. – URL: <http://summaries.cochrane.org/CD005939> (дата обращения: 29.05.2012).
17. *Meher S., Duley L.* Progesterone for preventing preeclampsia and its complications // The Cochrane Library. – 2011. – Issue 6. – URL: <http://summaries.cochrane.org/CD006175> (дата обращения: 29.05.2012).
18. *Olsen S.F., Serher N.J.* A possible preventive effect of low-dose fish oil on early delivery and preeclampsia: indicators from a 50-year old controlled trial // *Br. J Nutr.* – 1990. – Vol. 64. – P. 599–609.
19. *Rumbold A., Duley L., Crowther C.A., Haslam R.R.* Antioxidants for preventing preeclampsia // The Cochrane Library. – 2008. – Issue 2. – URL: <http://summaries.cochrane.org/CD004227> (дата обращения: 29.05.2012).

REFERENCES

1. *Aylamazyan E.K., Mozgovaya E.V.* *Gestoz: teoriya i praktika*. [Gestosis: theory and practice]. Moscow: MEDpress-inform., 2008, 207 p.
2. *Gabelova K.A.* Sistemnaya enzimoterapiya v kompleksnom lechenii gestoza, oslozhnennogo platsentarnoy nedostatochnost'yu. *Sistemnaya enzimopatiya* [Systemic enzymopathy]. *Pod red. M.A. Repinoy*. St. Petersburg: Chelovek, 2002, pp. 29–35.
3. *Zhenskaya Konsul'tatsiya: Rukovodstvo* [Women's health clinic: Guide]. *Radzinskiy V.E., Ordinyants I. M., Orazmuradov I Dr. Ed. V.E. Radzinskogo*. 3-e Izd., Ispr. I Dop. 2010, 472 p.

4. Mozgovaya E.V., Pecherina L.V., Sepiashvili L.A. Opyt primeneniya antikoagulyantnoy terapii v akusherstve s tsel'yu korrektsii endotelial'noy disfunktsii pri gestoze. *Disfunktsiya endoteliya. Prichiny, mekhanizmy, farmakologicheskaya korrektsiya*. Ed. Petrishcheva N.N. [Endothelium dysfunction. Causes, mechanisms, pharmacologic correction]. St. Petersburg: SPbGMU, 2003, pp. 83–97.
5. Murashko L.E., Shilina N.M., Kon' I.Ya., Ivanova O.L. Rol' polinenasyshchennykh zhirnykh kislot v patogeneze preeklampsii. *Preeklampsiya: rukovodstvo* [Preeclampsia: Guide]. Ed. akad. RAMN G.T. Sukhikh, prof. L.E. Murashko. Moscow: Geotar-Media, 2010, 110 p.
6. *Profilaktika i lechenie nevnashivaniya beremennosti: uchebnoe posobie* [Prophylaxis and treatment of recurrent pregnancy loss: teaching guide]. N.G. Kosheleva, O.N. Arzhanova, T.A. Pluzhnikova. Ed. E.K. Aylamazyana. St. Petersburg: N-L, 2009, 76 p.
7. Repina M.A., Kornilov N.V., Krapivina E.G., Shlykova S.A., Kornilova Ya.A. Mesto preparatov natural'nykh estrogenov v protokole EKO. *Problemy reproduksii* [Problems of reproduction]. 1999, no. 5, Available online: http://www.rusmedserv.com/problreprod/1999/5/article_305.html (date of applying 19.05.2012).
8. Sadykova G.K., Grebenkin B.E., Semyagina L.M., Mel'nikova M.L., Zaplatina V.S. Gormonal'naya podderzhka rannikh srokov gestatsii – neozhidanny bar'er dlya preeklampsii? *Meditinskiy al'manakh* [Medical almanac]. Nizhny Novgorod, 2011. no. 6 (19), November, pp. 50–54.
9. Serov V.N., Sidel'nikova V.N. *Omega-3 polinenasyshchennye zhirnye kisloty v praktike vracha akushera-ginekologa, Metodicheskie rekomendatsii dlya vrachey akusherov-ginekologov i vrachey obshchey praktiki* [Omega-3 polyunsaturated fatty acids in practice of an obstetrician – gynecologist, Methodological recommendations for obstetrician – gynecologists and general practitioners]. Moscow, 2008, 24 p.
10. Sidorova I.S., Makarov I.O., Unanyan A.L., Nikitina N.A., Shemanaeva T.V., Primenenie MagneV6 dlya profilaktiki gestoza u beremennykh gruppy vysokogo riska. *Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatalogii* [Questions of gynecology, obstetrics and perinatal therapeutics], 2008, Vol. 7, no. 6, pp. 33–36
11. Shifman E.M. Preeklampsiya, Eklampsiya, *HELLP-sindrom*. [HELLP – syndrome]. Petrozavodsk: IntelTek, 2002, 413 p.
12. Duley L., Henderson-Smart D.J., Meher S., King J.F. Antiplatelet agents for preventing preeclampsia and its complications. *The Cochrane Library*. 2009, Issue 10, Available online: <http://summaries.cochrane.org/CD004659> (date of applying: 29.05.2012).
13. Duley L., Henderson-Smart D.J., Meher S. Altered dietary salt for preventing preeclampsia, and its complications. *The Cochrane Library*. 2012, Issue

2, Available online: <http://summaries.cochrane.org/CD005548> (date of applying: 29.05.2012).

14. Haugen M., Brantsaeter A.L., Trogstad L., Alexander J., Roth C., Magnus P., Meltzer H.M. Vitamin D supplementation and reduced risk of preeclampsia in nulliparous women. *Epidemiology*. 2009, Sep., 20 (5), pp. 720–726.

15. Hofmeyr G.J., Lawrie T.A., Atallah Á.N., Duley L. Calcium supplementation during pregnancy for preventing hypertensive disorders and related problems. *The Cochrane Library*. 2011, Issue 2, Available online: <http://summaries.cochrane.org/CD001059> (date of applying: 29.05.2012).

16. Meher S., Duley L. Rest during pregnancy for preventing preeclampsia and its complications in women with normal blood pressure. *The Cochrane Library*. 2010, Issue 2, Available online: <http://summaries.cochrane.org/CD005939> (date of applying: 29.05.2012).

17. Meher S., Duley L. Progesterone for preventing preeclampsia and its complications. *The Cochrane Library*. 2011, Issue 6, Available online: <http://summaries.cochrane.org/CD006175> (date of applying: 29.05.2012).

18. Olsen S.F., Serher N.J. A possible preventive effect of low-dose fish oil on early delivery and preeclampsia: indicators from a 50-year old controlled trial. *Br. J Nutr.* 1990, Vol. 64, pp. 599–609.

19. Rumbold A., Duley L., Crowther C.A., Haslam R.R. Antioxidants for preventing preeclampsia. *The Cochrane Library*. 2008, Issue 2, Available online: <http://summaries.cochrane.org/CD004227> (date of applying: 29.05.2012).

Гребенкин Борис Евгеньевич – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии лечебного факультета ГБОУ ВПО ПГМА им. ак. Е.А.Вагнера, г. Пермь, e-mail: gb.pgma@gmail.com, раб. тел. +7 (342) 364036.

Семягин Игорь Александрович – аспирант кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета ГБОУ ВПО ПГМА им. ак. Е.А.Вагнера, e-mail: igorsemyagin@gmail.com, раб. тел. +7 (342) 39 86 31, моб. тел. 89082412389

Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Пермская государственная медицинская академия имени академика Е.А.Вагнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Россия, г. Пермь, 614990 Петропавловская, 26

Grebenkin Boris Evgenyevich – Doctor of Medical Science, professor, head of the medical faculty department of obstetrics and gynecology, Perm State Academy of Medicine named after E.A. Vagner, Perm, e-mail: gb.pgma@gmail.com, tel. +7 (342) 364036.

Semyagin Igor Aleksandrovich – post – graduate of the medical faculty department of obstetrics and gynecology, Perm State Academy of Medicine named after E.A. Vagner, Perm, e-mail: igorsemyagin@gmail.com, tel. +7 (342) 39 86 31, mobile: 89082412389

Perm State Academy of Medicine named after E.A. Vagner, 614990, Perm, Petropavlovskaya street, 26.