

DOI: 10.31550/2712-8598-2023-5-3-ZhZiR

ПРОФИЛАКТИКА ПРЕЭКЛАМПСИИ И ЭКЛАМПСИИ: ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ АЦЕТИЛСАЛИЦИЛОВОЙ КИСЛОТЫ

Л.Ю. Карахалис^{1,3}✉, М.Д. Андреева^{1,2,3}, И.С. Сеумян^{1,2}, Ж.В. Пустовая³, С.Н. Хачак², А.В. Жаров¹

¹ ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, г. Краснодар

² ГБУЗ «Детская краевая клиническая больница» министерства здравоохранения Краснодарского края; Россия, г. Краснодар

³ ГБУЗ «Краевая клиническая больница № 2» Министерства здравоохранения Краснодарского края; Россия, г. Краснодар

Резюме

Цель исследования. Анализ собственного опыта использования ацетилсалициловой кислоты (АСК) 150 мг/день для профилактики развития преэклампсии (ПЭ) и эклампсии в соответствии с принятыми клиническими рекомендациями.

Дизайн. Ретроспективное исследование.

Материал и методы. Проведен ретроспективный анализ медицинской документации за 2020–2022 годы. Изучено влияние приема АСК 150 мг/день на частоту развития ПЭ и эклампсии за 2022 год. Программный комплексный расчет индивидуального риска развития ПЭ проводился по результатам ультразвукового исследования, биохимического скрининга с учетом материнских характеристик путем использования программы скрининга Astraia. Статистический анализ произведен в среде пакета Statistica 13.3 (Tibco, USA) и Microsoft Excel 2016. Для обработки данных были использованы методы описательной статистики, сравнительный анализ данных, непараметрические методы математической статистики, рассчитывалось среднее арифметическое (M), среднеквадратическое (стандартное) отклонение (m). Оценку статистической значимости различий показателей в группах проводили при помощи непараметрического критерия Манна — Уитни. Во всех случаях различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты. Анализ случаев ПЭ и эклампсии за 2020–2021 годы (до введения профилактики ПЭ путем назначения АСК) показал увеличение частоты ПЭ средней степени тяжести на 9,3%, тяжелой — на 28,8%. На фоне приема АСК в 2021–2022 годах существующая ранее гипертензия снизилась на 4,8%, тяжелая ПЭ — на 24,6%. Рассчитанный высокий риск развития ПЭ в 2021 году составил 5,6%, в 2022 — 5,3%. Изучение анамнеза при развитии тяжелой ПЭ в 2022 году показало, что в этой группе лидируют пациентки 35 лет и старше (92,1%), у которых беременность наступила в процессе вспомогательных репродуктивных технологий (67,0%), большинство из них были впервые беременны (67,0%). Среди факторов риска у женщин с тяжелой ПЭ чаще выявлены первая беременность (41,3%), ожирение (40,0%) и поздний репродуктивный период (40,0%). Нарушения гемодинамики в сроке 18–20+6 недель было у 20,0% всех беременных, в третьем триместре (на 30–34 неделях) — у 53,2%.

Заключение. Выделение дополнительных критериев для определения групп риска развития ПЭ позволит на прегравидарном этапе и/или на ранних сроках беременности проводить профилактику ПЭ, в том числе назначая с 12 недель АСК, длительность приема которой требует дальнейшего изучения. Возраст 30 лет и старше необходимо рассматривать как изолированный фактор риска.

Ключевые слова: преэклампсия, факторы риска, профилактика.

Для цитирования	<p>Карахалис Л.Ю., Андреева М.Д., Сеумян И.С., Пустовая Ж.В., Хачак С.Н., Жаров А.В. Профилактика преэклампсии и эклампсии: опыт применения ацетилсалициловой кислоты. <i>Женское здоровье и репродукция</i>. 2023. № 5 (60). DOI: 10.31550/2712-8598-2023-5-3-ZhZiR. URL: https://journalgynecology.ru/statyi/profilaktika-preeklampsii-i-eklampsii-putem-prijoma-acetilsalicilovoj-kisloty-obobshhaem-opyt-primeneniya/ (дата обращения: дд.мм.гггг)</p>
Авторы	<p>Карахалис Людмила Юрьевна ✉ — д. м. н., профессор, профессор кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов ФГБОУ ВО «КубГМУ» Минздрава России. 350063, Россия, г. Краснодар, ул. Митрофана Седина, д. 4; врач акушер-гинеколог ГБУЗ «ККБ № 2». 350012, Россия, г. Краснодар, ул. Красных партизан, д. 6, корп. 2. eLIBRARY SPIN: 9745-8697. https://orcid.org/0000-0003-1040-6736. E-mail: lomela@mail.ru</p> <p>Андреева Маргарита Дарчоевна — д. м. н., доцент, профессор кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов ФГБОУ ВО «КубГМУ» Минздрава России. 350063, Россия, г. Краснодар, ул. Митрофана Седина, д. 4; врач акушер-гинеколог ГБУЗ «ККБ № 2». 350012, Россия, г. Краснодар, ул. Красных партизан, д. 6, корп. 2; врач акушер-гинеколог перинатального центра ГБУЗ ДККБ. 350007, Россия, г. Краснодар, пл. Победы, д. 1. eLIBRARY SPIN: 5337-2330. https://orcid.org/0000-0002-6524-3965. E-mail: andreeva_md@mail.ru</p> <p>Сеумян Инна Сейрановна — аспирант кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов ФГБОУ ВО «КубГМУ» Минздрава России. 350063, Россия, г. Краснодар, ул. Митрофана Седина, д. 4. ORCID: https://orcid.org/0000-0001-7170-0336. E-mail: i.s.balayan@yandex.ru</p> <p>Пустовая Жанна Владимировна — врач акушер-гинеколог ГБУЗ «ККБ № 2». 350012, Россия, г. Краснодар, ул. Красных партизан 6, корп. 2. https://orcid.org/0009-0009-4324-4164. E-mail: pustovaja.z@gmail.com</p> <p>Хачак Светлана Нверовна — заведующая женской консультацией перинатального центра ГБУЗ ДККБ. 350007, Россия, г. Краснодар, пл. Победы, д. 1. https://orcid.org/0009-0004-4680-9996. E-mail: lanaxach@mail.ru</p> <p>Жаров Александр Владимирович — д. м. н., профессор, профессор кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов ФГБОУ ВО «КубГМУ» Минздрава России. 350063, Россия, г. Краснодар, ул. Митрофана Седина, д. 4. eLIBRARY SPIN: 5292-3261. https://orcid.org/0000-0002-5460-5959. E-mail: zharov.1966@yandex.ru</p>

EXPERIENCE IN USING ACETYLSALICINIC ACID TO PREVENT THE DEVELOPMENT OF PREECLAMPSIA

L.Yu. Karakhalis^{1,3} ✉, M.D. Andreeva^{1,2,3}, I.S. Seumyan^{1,2}, Zh.V. Pustovaya³, S.N. Khachak², A.V. Zharov¹

¹ Kuban State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 4 Mitrofan Sedin Str., Krasnodar, Russian Federation, 350063

² Pediatric Regional Clinical Hospital of Ministry of Health Care Krasnodar Region; 1 Pobedy Sq., Krasnodar, Russian Federation 350007

³ State Budgetary Healthcare Institution "Regional Clinical Hospital No. 2" of the Ministry of Health of the Krasnodar Territory; 6 Red Partisans Str., building 2 Krasnodar, Russian Federation, 350012

Abstract

Aim. To analyze the own experience of using acetylsalicylic acid (ASA) 150 mg/d to prevent the development of preeclampsia (PE) and eclampsia according to the clinical recommendation.

Design. Retrospective study.

Material and methods. A retrospective analysis of medical records for 2019-2022 was carried out. The effect of taking ASA 150 mg/day on the frequency of PE and eclampsia development

was studied. The program complex calculation of individual risk of PE was carried out based on the astraia software taking into account the results of ultrasound examination, biochemical screening, and maternal characteristics.

Statistical analysis was carried out using the STATISTICA 13.3 package (Tibco, USA) and Microsoft Excel 2016. For data processing methods of descriptive statistics, comparative data analysis, non-parametric methods of mathematical statistics were used, the arithmetic mean (M), square average deviation (m) was calculated. The assessment of the statistical significance of differences in indicators in groups was carried out using the Mann-Whitney non-parametric criterion. In all cases of statistical analysis, the level of statistical significance $p < 0.05$ was adopted.

Results. The analysis of the frequency of PE and eclampsia development showed an increase in 2020-2021 (before the introduction of PE prophylaxis by prescribing ASA) an increase in frequency of moderate PE by 9.3%, severe by 28.8%. Against the background of prescribing ASA in 2020-2021, the previously existing hypertension decreased by 4.8%, severe PE – by 24.6%. The calculated high risk of developing PE in 2022 showed that pregnant women 35 years and older (92.1%) who had a pregnancy in the process of assisted reproductive technologies (67.0%), most of whom were pregnant for the first time, are leading in this group. Among the risk factors in pregnant women with severe PE, patients with the first pregnancy (41.3%), obesity (40%), and late reproductive age (40%) are more common. Hemodynamic disorders in 18-20+6 weeks in 20% of all pregnant women, in the third trimester (at 30-34 weeks) – in 53.2% of pregnant women.

Conclusion. The dedication of additional criteria for determining the risk groups for the development of PE will allow the prevention of PE at the pregravidary stage and/or in the early stages of pregnancy, including for 12 weeks. The duration of ASA medication requires further study. Age over 30 years should be considered as an isolated risk factors.

Key words: preeclampsia, risk factors, prophylaxis.

Введение

Преэклампсия (ПЭ) осложняет течение беременности в 2–8% случаев, являясь значимой причиной материнской и перинатальной заболеваемости и смертности, с ПЭ связан каждый шестой случай преждевременных родов [1–3]. Треть всех ПЭ ассоциирована с задержкой развития плода и недоношенностью, что ведет к риску возникновения церебрального паралича, изменению неврологического статуса, гипертензии, почечной дисфункции, инсулинорезистентности, ожирению, сердечно-сосудистой патологии у ребенка [4, 5]. Матери, перенесшие ПЭ, в 2–5 раз чаще страдают гипертензией, сердечно-сосудистыми и церебро-сосудистыми заболеваниями [6, 7].

В последние годы ведется поиск методов идентификации женщин группы риска с использованием предиктивных моделей по сокращению распространенности ПЭ [8–10]. Так, определен надежный алгоритм прогнозирования, применяемый на 11–13-й неделях, который выявляет до 75% случаев преждевременной ПЭ (родоразрешения до 37 недель гестации) и около 90% случаев ранней ее манифестации (родоразрешения до 34-й недели) [11]. С целью верификации предполагаемой ПЭ этот тест использует материнские характеристики, медицинский и акушерский анамнез для расчета исходной вероятности родов с ПЭ или сочетание измерения средних показателей артериального давления, пульсационного индекса маточной артерии, определение сывороточного плацентарного фактора роста [11]. Такие прогностические тесты были применены во многих проспективных иссле-

дованиях [12, 13]. Однако распространенность ПЭ на протяжении последних десятилетий остается относительно неизменной [14].

Большое количество гетерогенных исследований посвящено оценке вероятных преимуществ приема аспирина во время беременности с целью минимизации риска ПЭ [15]. Доказано, что субоптимальная инвазия трофобласта может нарушать баланс ангиогенных и антиангиогенных протеинов, что ведет к эндотелиальному повреждению, повышению агрегации тромбоцитов, тромбозам и инфарктам плаценты [16], поэтому, благодаря его противовоспалительным и антиагрегационным свойствам, аспирин рекомендован для предупреждения и лечения ПЭ [17–19].

Первыми влияние аспирина на плацентарные осложнения оценили М. Veaufils и соавт. (1985), рандомизировавшие 102 женщины с высоким риском ПЭ и задержкой развития плода, которым ежедневно с 12 недель гестации назначали 150 мг аспирина и 300 мг дипиридамола. В группе контроля было 6 случаев ПЭ, 5 — перинатальной смерти и 4 — задержки внутриутробного развития плода (ЗВУР), в исследуемой группе не было ни одного случая ПЭ, перинатальной смерти и ЗВУР [20].

Разнородность и противоречивость результатов имеющихся работ обосновали проведение комбинированного многоцентрового исследования [21]: начиная с 11–14-й недель до 36-й или до родоразрешения пациенткам назначали 150 мг аспирина в сутки на ночь в основной группе и плацебо — в контрольной [22]. Женщины высокого риска были идентифицированы с помощью комбинированного алгоритма: оценивали показатели

матерей, медицинский и акушерский анамнез, биофизические маркеры (среднее артериальное давление, показатели доплеровского сканирования маточных артерий) и биохимические маркеры (ассоциированный с беременностью протеин-А плазмы (PAPP-A) и плацентарный фактор роста (PIGF)) [23]. В анализируемой когорте 11,0% беременных (выше 1 из 100), имеющие предиктивные или высокие риски, были выделены в группу риска развития ранней ПЭ. В исследование было вовлечено 1776 женщин группы высокого риска (11,0%), лечение которых с использованием аспирина обеспечило снижение частоты ранней ПЭ на 62% (1,6% против 4,3%, отношение шансов (ОШ) в группе аспирина = 0,38; 95% доверительный интервал (ДИ) — 0,20–0,74; $p = 0,004$) [24].

Влияние аспирина на частоту ранней ПЭ было подтверждено дальнейшими мета-анализами [25]. Дополнительное исследование ASPRE (Combined Multimarker Screening and Randomized Patient Treatment with Aspirin for Evidence-Based Preeclampsia Prevention — комбинированный мультимаркерный скрининг и рандомизированное лечение пациентов аспирином для доказательной профилактики ПЭ) продемонстрировало последовательный эффект в пределах исследуемых подгрупп согласно распознанным факторам риска ПЭ (рис. 1), исключение составили женщины с хронической артериальной гипертензией [26].

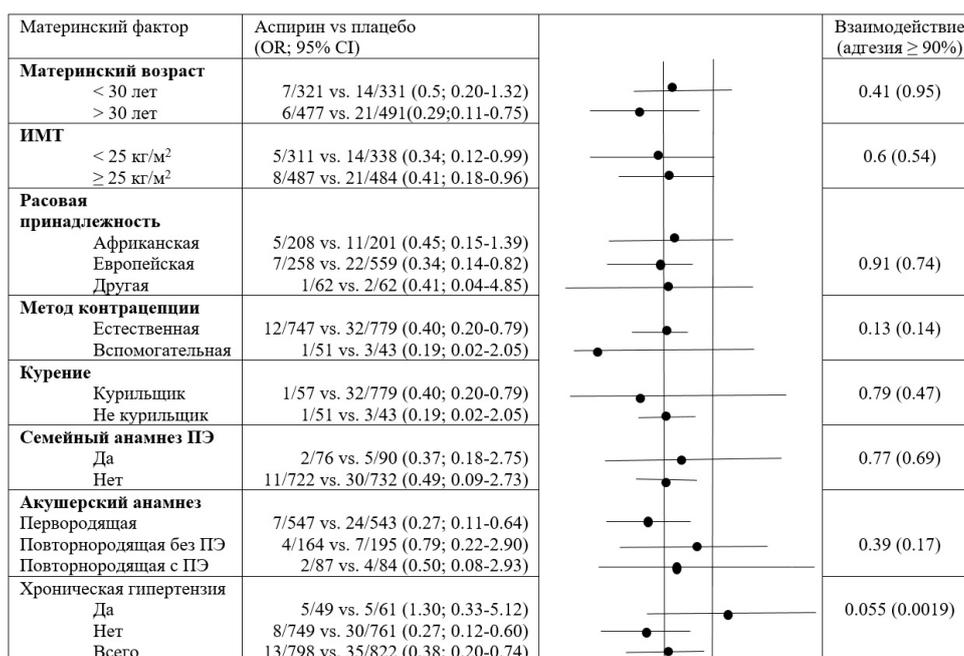
Благоприятные эффекты аспирина ассоциированы со строгим соблюдением режима дозирования [27], его прием не связан с повышением риска возникновения врожденных пороков сердца, структурных аномалий развития у плода [28, 29],

исключены случаи закрытия артериального протока на фоне приема препарата [30, 31]. В популяционном исследовании, проведенном в Дании, сообщалось о повышенном риске церебрального паралича у детей, чьи матери принимали аспирин во время беременности (скорректированное ОШ = 2,4; 95% ДИ — 1,1–5,3, с учетом социально-экономического статуса матери, респираторной инфекции, инфекции мочевыводительного тракта, лихорадки, ревматоидного артрита во время беременности) [32]. Однако не были указаны доза, режим и показания для назначения, не изучались исходы беременности: частота развития ПЭ, преждевременных родов.

Около 10% женщин, получавших аспирин, жаловались на желудочно-кишечные симптомы, какие-либо другие побочные эффекты подтверждены не были. В исследовании CLASP (Collaborative Low-dose Aspirin Study in Pregnancy — совместном исследовании низких доз аспирина при беременности) не продемонстрировано доказательств повышения частоты побочных или нежелательных эффектов [33], и не было верифицировано каких-либо значимых осложнений у детей, рожденных женщинами, получавшими 60 мг аспирина ежедневно на протяжении беременности [34]. В исследовании ASPRE частота неблагоприятных событий была схожа с группой плацебо [24]. Теоретические риски внутричерепного кровоизлияния у новорожденных и послеродового кровотечения у женщин не подтверждались [24, 33, 34]. Однако при профилактическом приеме аспирина в популяциях низкого риска отмечено повышение частоты геморрагических событий и послеродовых кровотечений [35].

Рисунок 1

Групповой анализ влияния аспирина на частоту ранней преэклампсии (ASPRE trial) [26]



¹ Преэклампсия. Эклампсия. Отеки, протеинурия и гипертензивные расстройства во время беременности, в родах и послеродовом периоде. Клинические рекомендации. 2021. URL: <https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/637> (дата обращения: 05.12.2023)

В связи с тем, что прием аспирина является высоко эффективным, более чем вдвое снижающим риски возникновения ранней ПЭ и тяжелых ее форм в популяциях высокого риска, важно своевременно выявлять женщин повышенного риска развития осложнений и неблагоприятных исходов беременности. Поскольку максимальный эффект ацетилсалициловой кислоты (АСК) реализуется при терапии, которая должна проводиться с 12 недель беременности, скрининг по выявлению целевых пациенток необходимо проводить в первом триместре при первой явке или на прегравидарном этапе. Поэтому в утвержденных клинических рекомендациях «Презклампсия. Эклампсия. Отеки, протеинурия и гипертензивные расстройства во время беременности, в родах и послеродовом периоде» 2021 года¹ имеется указание на необходимость проведения скрининга (ультразвукового и биохимического) в первом триместре и назначения у женщин высокого риска развития ПЭ АСК с 12-й и до 36-й недели гестации.

Целью нашего исследования явился анализ собственного опыта использования АСК 150 мг/день для профилактики развития ПЭ и эклампсии в соответствии с принятыми клиническими рекомендациями.

Материалы и методы

Произведен ретроспективный анализ медицинской документации за 2020–2022 годы с использованием данных отчета федерального статистического наблюдения: формы № 32 согласно приказу Росстата от 31.12.2020 № 876 «Сведения о медицинской помощи беременным, роженицам и родильницам» (далее — форма № 32). Исследование количества ПЭ и эклампсий за указанный период проведено с учетом того, что со второй половины 2021 года и весь 2022 год в группах высокого риска осуществлялась профилактика развития ПЭ путем использования АСК 150 мг/день. Проанализировано влияние приема АСК на частоту ПЭ и эклампсии за 2022 год.

Программный комплексный расчет индивидуального риска развития ПЭ всем женщинам проводили при помощи скрининга Astraia (комплексной процедуры, проводимой в первом триместре с целью выявления патологий со стороны плода и групп риска развития осложнений беременности, в том числе ПЭ) по результатам ультразвукового исследования (УЗИ), в котором учитывали данные пульсационных индексов, биохимического скрининга (включающего определение ассоциированного с беременностью протеина А и свободной субъединицы бета-ХГЧ) с учетом материнских характеристик (даты рождения беременной, срока гестации, количества родов в анамнезе, роста и веса беременной, наличия в анамнезе ПЭ, хронических заболеваний, в том числе сахарного диабета, гипертензии, антифосфолипидного синдрома). Программа разработана профессором Кипросом Николаидесом (Германия), лицензирована, используется Кубанской региональ-

ной медико-генетической консультацией (ГБУЗ «НИИ-ККБ № 1 им. проф. С.В. Очаповского» Минздрава Краснодарского края).

Статистический анализ произведен в среде пакета Statistica 13.3 (Tibco, USA) и Microsoft Excel 2016. Для обработки данных были использованы методы описательной статистики, сравнительный анализ данных, непараметрические методы математической статистики, рассчитывалось среднее арифметическое (M), среднее квадратическое (стандартное) отклонение (m). Оценку статистической значимости различий показателей в группах проводили при помощи непараметрического критерия Манна — Уитни. Во всех критериях использовали общепринятый уровень статистической значимости $p < 0,05$.

Результаты

Анализ данных частоты возникновения ПЭ и эклампсии по Краснодарскому краю за период 2020–2022 годов в соответствии с формой № 32 представлен в *таблице 1*. За период 2020–2021 годов, предшествующий введению профилактики ПЭ путем приема АСК (во второй половине 2021 года) в клиническую практику, мы отметили уменьшение общего числа родов по региону на 0,8%, снижение существующей ранее гипертензии у беременных на 30,4% и увеличение частоты ПЭ средней степени тяжести на 9,3%. При этом количество тяжелых ПЭ выросло на 28,8%, а число эклампсий в родах и послеродовом периоде снизилось на 33,3%. За последующий период с 2021 по 2022 год все вышеперечисленные показатели также не имели статистически значимых различий: число родов снизилось на 6,1%, существующая ранее гипертензия — на 4,8%, количество случаев тяжелой ПЭ — на 24,6%, показатели ПЭ средней тяжести не изменились, эклампсия в родах и послеродовом периоде увеличилась на 1 случай (*табл. 1*).

По результатам УЗИ и биохимического скрининга с учетом материнского статуса был проведен программный комплексный расчет индивидуальных рисков путем скрининга при помощи программы Astraia для выявления рисков развития ПЭ (*табл. 2*).

Анализ данных позволяет нам сделать следующий вывод: несмотря на то, что число обследованных в программе Astraia беременных в 2022 году практически в два раза больше, чем в 2021 (44 480 женщин против 22 398) выявленный удельный вес высокой группы риска ПЭ в 2022 году сопоставим с данными от рассчитанного риска за 2021 год (*табл. 2*).

Консультативная помощь беременным с высоким риском развития ПЭ осуществлялась в отделении антенатальной охраны плода ГБУЗ ДККБ согласно приказу Минздрава России от 20.10.2020 № 1130н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю "акушерство и гинекология"» (зарегистрировано в Минюсте России 12.11.2020 № 60869). В случае выявления у беременной по результатам скрининга в сроках 11–14 недель высокого риска ПЭ соответствующее

Таблица 1

Анализ числа преэклампсий и эклампсий по Краснодарскому краю за 2020–2022 годы

Показатель	Год						P
	2020 (1)		2021 (2)		2022 (3)		
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	
Родили всего	56 015	100	55 568	100	52 196	100	$p_{1-2} = 1,0$ $p_{1-3} = 1,0$ $p_{2-3} = 1,0$
Существующая ранее гипертензия	2507	4,5	1995	3,6	1900	3,6	$p_{1-2} = 0,13$ $p_{1-3} = 0,136$ $p_{2-3} = 1,0$
Преэклампсия средней тяжести	311	0,6	343	0,6	342	0,7	$p_{1-2} = 1,0$ $p_{1-3} = 0,874$ $p_{2-3} = 0,87$
Преэклампсия тяжелая	84	0,1	118	0,2	89	0,2	$p_{1-2} = 0,86$ $p_{1-3} = 0,866$ $p_{2-3} = 1,0$
Эклампсия в родах и в послеродовом периоде	3	0,005	2	0,004	3	0,006	$p_{1-2} = 0,998$ $p_{1-3} = 0,999$ $p_{2-3} = 0,998$

Таблица 2

Рассчитанные риски развития преэклампсии в 2021–2022 годах

Год	Всего поступило образцов, абс.	Рассчитан риск, абс.	Высокий риск, абс	Высокий риск, %
2021	22 398	18 103	1 022	5,6
2022	44 480	38 970	2 075	5,3

заключение направлялось в региональные перинатальные центры, в женские консультации по месту взятия беременной на учет, в кабинет/отделение антенатальной охраны плода (согласно приказу МЗ КК от 1 февраля 2021 г. № 363 «Об организации проведения оценки антенатального развития плода в Краснодарском крае»).

В таблице 3 представлены данные по числу проконсультированных беременных с высоким риском

развития ПЭ за 2021 (май – декабрь) и 2022 годы. Отмечена положительная динамика в работе по оценке рисков развития ПЭ в 2022 году по сравнению с 2021: в связи с высоким риском ПЭ проконсультировано 55,4% обследованных беременных.

В соответствии с клиническим протоколом² на прегравидарном этапе или при первом визите к группе риска относили пациенток по следующим критериям: женщины с ранней и/или тяжелой ПЭ

Таблица 3

Данные по работе отделения антенатальной охраны плода

Показатель	Год	
	2021 (май-декабрь)	2022
Обследовано беременных в рамках 1 скрининга, абс.	2019	2075
Проконсультировано очно, абс.	50	224
Проконсультировано посредством телемедицины, абс	225	925
Проконсультировано всего, абс.	275	1149

² Там же

в анамнезе, хронической артериальной гипертензией, многоплодием, сахарным диабетом, ожирением, антифосфолипидным синдромом, забеременевшие в результате вспомогательных репродуктивных технологий, имеющие семейный анамнез по ПЭ, находящиеся в позднем репродуктивном возрасте, имеющие длительность половой жизни до наступления настоящей беременности менее 6 месяцев, первобеременные, с хроническими заболеваниями почек, соединительной ткани, носители мутации Лейдена. У этой когорты беременных необходимо назначение вечернего приема АСК в дозе 150 мг с учетом противопоказаний, начатого с 12-й и не позднее 16-й недели, продолжающегося до 36 недель³.

Большинство беременных с ПЭ были родоразрешены в перинатальных центрах г. Краснодара: 215 из 235 (91,5%) случаев, чаще в перинатальном центре ГБУЗ «ККБ № 2» с учетом специфики данного учреждения, осуществляющего прием беременных и рожениц с тяжелой экстрагенитальной и акушерской патологией. У них была подробно изучена частота присутствия в анамнезе данных, согласно которым беременная относится к группе высокого риска развития тяжелой ПЭ (табл. 4). Все 215 пациенток принимали аспирин с 12 недель беременности. Погрешности приема АСК были выявлены у 17 беременных (7,9%).

Из 20 (8,5%) пациенток с тяжелой ПЭ, родивших вне перинатальных центров г. Краснодара, проконсультировано посредством телемедицины или очно 19 (95,0%) беременных. АСК принимали 15 (75,0%) женщин, при этом погрешности в приеме препаратов были выявлены у 3 (20,0%) беременных — соответственно, не принимали АСК 5 (25,0%) пациенток.

Частота встречаемости фиксированных факторов риска среди беременных с тяжелой ПЭ, родоразрешенных в 2022 году, представлена в таблице 5. У 235 пациенток с тяжелой ПЭ выявлено 490 факто-

ров риска, таким образом одна беременная в среднем имела более двух факторов риска (2,1).

Анализ возраста беременных с тяжелой ПЭ выявил, что чаще (у 101 (43,0%) беременной) она возникла до 30 лет, среди беременных 30–34 лет была у 40 (17,0%) женщин и старше 35 лет — у 94 (40,0%). Подавляющее большинство беременных (134 (57,0%)) были в возрасте старше 30 лет.

Проведение доплеровского УЗИ в сроке 18–20⁺⁶ недель показало нарушения гемодинамики у 47 (20,0%) из всех беременных, в третьем триместре (на 30–34 неделях) — у 125 (53,2%). Таким образом, нарушения гемодинамики определены более чем у половины беременных с тяжелой ПЭ, что связано с увеличением количества случаев проведения оперативного родоразрешения. Из 215 беременных с тяжелой ПЭ, родоразрешенных в перинатальном центре ГБУЗ «ККБ № 2» в 2022 году, кесарево сечение выполнено 150 (69,8%) пациенткам.

Умеренная протеинурия после 22 недель была у 71 (30,2%) женщины из числа беременных с тяжелой ПЭ в 2022 году.

Обсуждение

В ходе анализа полученных нами данных становится очевидной необходимость пересмотра позиций отчета формы № 32: исключения из нее графы «преэклампсия средней степени», не соответствующей действующим клиническим рекомендациям⁴. С нашей точки зрения, целесообразно включить в отчетную форму № 32 «умеренную преэклампсию» наряду с «тяжелой», что согласуется с современными трактовками данного вопроса, а также добавить индуцированную беременностью артериальную гипертензию.

Полученные нами данные (табл. 5) показали, что ведущими факторами риска развития тяжелой

Таблица 4

Частота анамнестических данных высокого риска ПЭ (n = 215)

Данные анамнеза	Частота выявленных показателей	
	Абсолютное число	(%)
Поздний репродуктивный возраст (35 лет и старше)	198	92,1
Беременность после вспомогательных репродуктивных технологий	144	67,0
Первая беременность	144	67,0
Многоплодие	71	33,0
Гестационный сахарный диабет	71	33,0
Ожирение	37	17,2
Хронические заболевания почек	17	7,9
Ранняя и/или тяжелая преэклампсия в анамнезе	17	7,9
Хронические заболевания почек	17	7,9

³ Там же

⁴ Там же

Таблица 5

Факторы риска среди беременных с тяжелой преэклампсией, родоразрешенных в 2022 году (n = 235)

Факторы риска	Частота выявленных показателей	
	Абсолютное число	%
Первая беременность	97	41,3
Ожирение	94	40,0
Поздний репродуктивный возраст	94	40,0
Сахарный диабет	56	23,8
Хроническая артериальная гипертензия	46	19,6
Хронические заболевания почек	40	17,0
Вспомогательные репродуктивные технологии	16	6,8
Половая жизнь менее 6 месяцев	14	6,0
Ранняя и/или тяжелая преэклампсия в анамнезе	11	4,7
Многоплодие	10	4,3
Отягощенный семейный анамнез по преэклампсии	6	2,6
Мутация V фактора (Лейдена)	3	1,3
Антифосфолипидным синдромом	2	0,9
Заболевания соединительной ткани	1	0,4

ПЭ являются: первая беременность (41,3%), ожирение (40,0%) и поздний репродуктивный возраст (40,0%). Хронические соматические патологии и эндокринопатии встречались с частотой от 17,0 до 23,8%. Очевидной становится необходимость проведения прегравидарной подготовки у пациенток при проведении циклов вспомогательных репродуктивных технологий, у женщин позднего репродуктивного возраста и имеющих ожирение не менее 3 месяцев, с дополнительным исследованием неврологического статуса, обследованием у кардиолога с мониторингом артериального давления и электрокардиограммы, выявлением маркеров сахарного диабета.

Проведенный анализ продемонстрировал, что комбинированный скрининг (ультразвуковой и материнский) выявил возможность развития тяжелой ПЭ только у 8,5% беременных. При этом при расчете числа факторов риска среди пациенток с тяжелой ПЭ выявлено, что на одну пациентку приходится в среднем более двух. Поэтому дополнительное выделение факторов риска в совокупности с данными комбинированного скрининга позволит повысить частоту диагностики сосудистых нарушений, развития гестационной гипертензии, ПЭ.

Учитывая высокий риск развития тяжелой ПЭ у беременных старше 30 лет (57,0%), необходимо рассмотреть вопрос о назначении АСК у данного контингента беременных даже в том случае, когда этот фактор выступает изолировано.

Заключение

В соответствии с проводимыми отечественными и зарубежными исследованиями требуется выделение большего количества критериев для определения групп риска развития ПЭ на прегравидарном этапе и при первом посещении акушера-гинеколога на ранних сроках беременности и включение их в клинические рекомендации⁵ с последующим назначением с 12 недель АСК 150 мг.

При назначении АСК возраст беременных старше 30 лет необходимо учитывать как изолированный фактор. Длительность приема АСК также требует дальнейшего изучения.

Второй не до конца решенной проблемой является клиничко-лабораторный алгоритм, который сегодня повсеместно принят. Поэтому поиск дополнительных лабораторных диагностических маркеров ПЭ необходимо продолжить.

⁵ Там же

Литература

1. Stefanovic V. International Academy of Perinatal Medicine (IAPM) guidelines for screening, prediction, prevention and management of pre-eclampsia to reduce maternal mortality in developing countries. *J. Perinat. Med.* 2021;51(2):164–9. DOI: 10.1515/jpm-2021-0636
2. Yagel S. Preeclampsia. *N. Engl. J. Med.* 2022;387(3):286. DOI: 10.1056/NEJMc2207559
3. Stevens W., Shih T., Incerti D., Ton T.G.N. et al. Short-term cost of preeclampsia to the United State health care system. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2017;217(3):237–48.e16. DOI: 10.1016/j.ajog.2017.04.032
4. Irving R.J., Belton N.R., Elton R.A., Walker B.R. Adult cardiovascular risk factors in premature babies. *Lancet.* 2000;355(9221):2135–6. DOI: 10.1016/S0140-6736(00)02384-9
5. Larsen M.L., Wiingreen R., Jensen A., Rackauskaite G. et al. The effect of gestational age on major neurodevelopmental disorders in preterm infants. *Pediatr. Res.* 2022;91(7):1906–12. DOI: 10.1038/s41390-021-01710-4
6. Wu P., Haththotuwa R., Kwok C., Babu A. et al. Preeclampsia and future cardiovascular health: a systematic review and meta-analysis. *Circ. Cardiovasc. Qual. Outcomes.* 2017;10(2):e003497. DOI: 10.1161/CIRCOUTCOMES.116.003497
7. Herrock O., Deer E., LaMarca B. Setting a stage: inflammation during preeclampsia. *Front. Physiol.* 2023;14:1130116. DOI: 10.3389/fphys.2023.1130116
8. Tan M.Y., Wright D., Akolekar R., Cicero S. et al. Comparison of diagnostic accuracy of early screening for pre-eclampsia by NICE guidelines and a method combining maternal factors and biomarkers: results of SPREE. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2018;51(6):743–50. DOI: 10.1002/uog.19039
9. MacDonald T.M., Walker S.P., Hannan N.J., Tong S. et al. Clinical tools and biomarkers to predict preeclampsia. *EBioMedicine.* 2022;75:103780. DOI: 10.1016/j.ebiom.2021.103780
10. Андреева М.Д., Балаян И.С., Карахалис Л.Ю. Раннее прогнозирование преэклампсии: реальность сегодняшнего дня. *Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение.* 2023;11(1):19–27. Андреева М.Д., Балаян И.С., Карахалис Л.Ю. Early prognosis of preeclampsia: the reality of today. *Obstetrics and Gynecology: News, Opinions, Training.* 2023;11(1):19–7. (in Russian). DOI: 10.33029/2303-9698-2023-11-1-19-27
11. Chaemsaihong P., Sahota D.S., Poon L.C. First trimester preeclampsia screening and prediction. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2022;226(2S):S1071–97.e2. DOI: 10.1016/j.ajog.2020.07.020
12. Chaemsaihong P., Pooh R.K., Zheng M., Ma R. et al. Prospective evaluation of screening performance of first-trimester prediction models for preterm preeclampsia in an Asian population. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2019;221(6):650.e1–650.e16. DOI: 10.1016/j.ajog.2019.09.041
13. Zumaeta A.M., Wright A., Syngelaki A., Marista V.A. et al. Screening for pre-eclampsia at 11–13 weeks' gestation: use pregnancy-associated plasma protein-A, placental growth factor of both. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2020;56(3):400–7. DOI: 10.1002/uog.22093
14. Poon L.C., Shennan A., Hyett J.A., Kapur A. et al. The International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) initiative on pre-eclampsia: a pragmatic guide for first-trimester screening and prevention. *Int. J. Gynaecol. Obstet.* 2019;145(S1):1–33. DOI: 10.1002/ijgo.12802
15. Duley L., Meher S., Hunter K.E., Seidler A.L. et al. Antiplatelet agents for preventing pre-eclampsia and its complications. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2019;2019(10):CD004659. DOI: 10.1002/14651858.CD004659
16. Burton G.J., Redman C.W., Roberts J.M., Moffett A. Pre-eclampsia: pathophysiology and clinical implications. *BMJ.* 2019;366:l2381. DOI: 10.1136/bmj.l2381
17. Konijnenberg A., Stokkers E.W., van der Post J.A., Schaap M.C. et al. Extensive platelet activation in preeclampsia compared with normal pregnancy: enhanced expression of cell adhesion molecules. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1997;176(2):461–9. DOI: 10.1016/S0002-9378(97)70516-7
18. Navaratnam K., Alfrevic A., Alfrevic Z. Low dose aspirin and pregnancy: how important is aspirin resistance? *VJOG.* 2016;123(9):1481–7. DOI: 10.1111/1471-0528.13914
19. Goollin R.C., Haesslein H.O., Fleming J. Aspirin for treatment of recurrent toxemia. *Lancet.* 1978;2(8079):51. DOI: 10.1016/S0140-6736(78)91367-3
20. Beaufils M., Uzan S., Donsimoni R., Colau J.C. Prevention of pre-eclampsia by early antiplatelet therapy. *Lancet.* 1985;1(8433):840–2. DOI: 10.1016/S0140-6736(85)92207-x
21. O'Gorman N., Wright D., Rolnik D.L., Nikolaidis K.H. et al. Study protocol for randomised controlled trial: combined multimarker screening and randomised patient treatment with ASpirin for evidence-based PREEclampsia prevention (ASPRE). *BMJ Open.* 2016;6(6):e011801. DOI: 10.1136/bmjopen-2016-011801
22. Ayala D.E., Ucieda R., Hermida R.C. Chronotherapy with low-dose aspirin for prevention of complication in pregnancy. *Chronobiol. Int.* 2013;30(1–2):260–79. DOI: 10.3109/07420528.2012.717455
23. Akolekar R., Syngelaki A., Poon L.C., Wright D. et al. Competing risks model in early screening for preeclampsia by biophysical and biochemical markers. *Fetal Diagn. Ther.* 2013;33(1):8–15. DOI: 10.1159/000341264
24. Rolnik D.L., Wright D., Poon L.C., O'Gorman N. et al. Aspirin versus placebo in pregnancies at high risk for preterm preeclampsia. *N. Engl. J. Med.* 2017;377(7):613–22. DOI: 10.1056/NEJMoa1704559
25. Roberge S., Bujold E., Nicolaidis K.H. Aspirin for the prevention of preterm and term preeclampsia: systematic review and meta-analysis. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2018;218(3):287–93.e1. DOI: 10.1016/j.ajog.2017.11.561
26. Poon L.C., Wright D., Rolnik D.L., Syngelaki A. et al. Aspirin for evidence-based preeclampsia prevention trial: effect of aspirin in prevention of preterm preeclampsia in subgroups of women according to their characteristics and medical and obstetrical history. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2017;217(5):585.e1–5. DOI:10.1016/j.ajog.2017.07.038
27. Wright D., Poon L.C., Rolnik D.L., Syngelaki A. et al. Aspirin for Evidence-Based Preeclampsia Prevention trial: influence of compliance on beneficial effect of aspirin in prevention of preterm preeclampsia. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2017;217(6):685.e1–5. DOI: 10.1016/j.ajog.2017.08.110
28. Nørgård B., Puhó E., Czeizel A.E., Skriver M.V. et al. Aspirin use during early pregnancy and the risk of congenital abnormalities: a population-based case-control study. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2005;192(3):922–3. DOI: 10.1016/j.ajog.2004.10.598
29. Sun S., Qian H.Y., Li C., Wang Q. et al. Effect of low dose aspirin application during pregnancy on fetal congenital anomalies. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2022;22(1):802. DOI: 10.1186/s12884-022-05142-8
30. Di Sessa T.G., Moretti M.L., Khoury A., Pulliam D.A. et al. Cardiac function in fetuses and newborns exposed to low-dose aspirin during pregnancy. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1994;171(4):892–900. DOI: 10.1016/S0002-9378(94)70056-7
31. Schiessl B., Schneider K.T., Zimmermann A., Kainer F. et al. Prenatal constriction of the fetal ductus arteriosus — related to maternal pain medication? *Z. Geburtshilfe Neonatol.* 2005;209(2):65–8. DOI: 10.1055/s-2005-864116
32. Petersen T.G., Liew Z., Andersen A.N., Andersen G.L. et al. *Int. J. Epidemiol.* 2018;47(1):121–30. DOI: 10.1093/ije/dyx235
33. CLASP: a randomized trial of low-dose aspirin for the prevention and treatment of pre-eclampsia among 9364 pregnant women. CLASP (Collaborative Low-dose Aspirin Study in Pregnancy) Collaborative group. 1994;343(8898):619–29
34. Low dose aspirin in pregnancy and early childhood development: follow up of the collaborative low dose aspirin study in pregnancy. CLASP collaborative group. *Br. J. Obstet. Gynaecol.* 1995;102(11):861–8. DOI: 10.1111/j.1471-0528.1995.tb10872.x
35. Mone F., Mulcahy C., McParland P., Breathnach F. et al. Trial of feasibility and acceptability of routine low-dose aspirin versus Early Screening Test indicated aspirin for pre-eclampsia prevention (TEST study): a multicenter randomized controlled trial. *BMJ Open.* 2018;8(7):e022056. DOI: 10.1136/bmjopen-2018-022056