

Акушерский детектив
**ПРЕЭКЛАМПСИЯ:
КТО ВИНОВАТ И ЧТО
ДЕЛАТЬ?**

Зав.кафедрой акушерства и гинекологии ФПКВ
ИНМО ГБОУ ВПО «НижГМА» МЗ РФ,
д.м.н. Каткова Н.Ю.

**Мы не можем поставить точку,
ибо окончательное заключение к
этой проблеме напишут, видимо,
не скоро.....**

В.Н.Серов

Актуальность (результаты аудита МС в РФ в 2013 г., И.С.Сидорова)

1. Большая разница в частоте ПЭ и Э по стране – 0,3-25%
2. Тяжелые формы ПЭ не снижаются
3. От тяжелых форм ПЭ умирают до 10% женщин.
4. По-прежнему отсутствует общепринятая терминология



Аудит МС (Сидорова И.С., 2014)

- 1. Сохраняется старая классификация**
- 2. Не используются критерии диагностики тяжести ПЭ**
- 3. Полипрагмазия**
- 4. Несоответствие медикаментозной терапии протоколу, утвержденному МЗ РФ.**
- 5. На протяжении ряда лет сохраняются одни и те же причины МС.**

Причины материнской смертности при преэклампсии

- Несвоевременная диагностика тяжелой ПЭ
- Недооценка тяжести ПЭ
- Недостаточное и несвоевременное обследование
- Запоздалое родоразрешение
- Прекращение магниальной терапии



Врага надо знать в лицо!

pre·e·clamp·si·a
[pree-i-klamp-see-uh]

high blood pressure
protein in the urine
20th week of pregnancy
risk includes...
mothers over age 40
mothers under 20
first pregnancy
mothers carrying
multiple babies
toxemia
preeclampsia
high blood pressure
protein in the urine
20th week of pregnancy



Портрет преэклампсии

- Возникает только после 20 недель беременности
- Развивается только при наличии живого развивающегося плода и плаценты
- Не останавливается в своем развитии, постоянно прогрессируя
- Вылечить невозможно
- Единственный способ предупреждения неблагоприятного исхода ПЭ – прерывание беременности

Преступник опасен! Может маскироваться!

Преэклампсия

```
graph TD; A[Преэклампсия] --> B[Раннее начало (до 34 недель)]; A --> C[Позднее начало (после 34 недель)];
```

Раннее начало
(до 34 недель)

Позднее начало
(после 34 недель)

Признаки	Раннее начало (n=48)	Позднее начало (n=50)
Возраст, лет	24,3±1,2*	28,3±1,4
ИМТ	22,8*	26,9
Кардиоваскулярные заболевания	Нет, у родственников	НЦД
Паритет	Первобеременных -81,2%*	Первобеременных - 30%
ЗРП	48%*	22%
Гипотоническое кровотечение	22%*	8%
Метод родоразрешения	КС – 96,8%*	КС- 86%

*- достоверность различий между группами, $p < 0,05$, Каткова Н.Ю., Павленко В.Ш., 2014 г.

Морфологические различия в плацентах у пациенток с различными вариантами ПЭ

Признаки	Раннее начало (n=48)	Позднее начало (n=50)
Диаметр плаценты	17,87±3,09 см*	26,2±2,46
Масса плаценты	288±5,6 г*	588±6,3 г
Плац.-плод.индекс	0,27±0,043*	0,17±0,023
Тромбозы	65%*	34%
Инфаркты	45%*	12%
Лейкоцитарная инфильтрация	20,8%*	80%
Диссоциированный тип созревания ворсин	42%*	14%

*- достоверность различий между группами, $p < 0,05$, Каткова Н.Ю., Павленко В.Ш., 2014 г.

Две стороны одного вопроса

Общее фенотипическое проявление двух разных процессов

Нарушение инвазии трофобласта

Ранняя ПЭ

Несоответствие кровотока к площади плаценты

Поздняя ПЭ

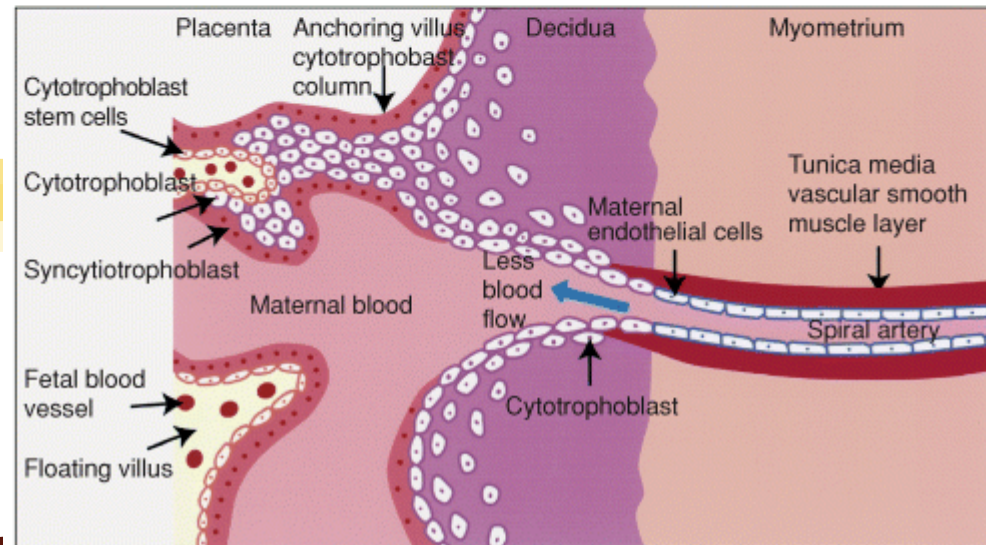
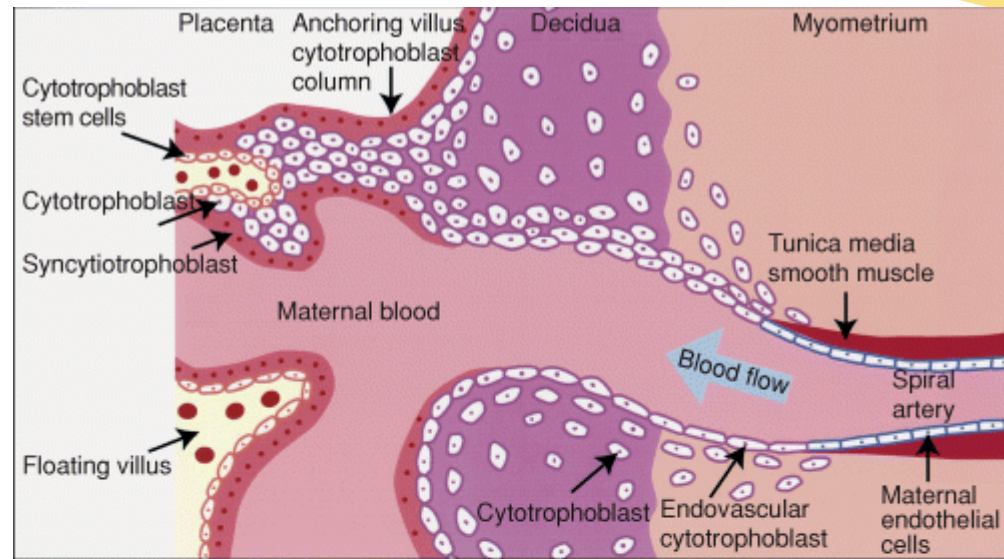
Сущность преэклампсии

- **Неполноценная инвазия цитотробласта** и недостаточное ремоделирование спиральных артерий матки
- **Снижение перфузии плаценты** и нарушение маточно-плацентарного кровотока
- SIRS(ССВО)
- **Различное повреждение** эндотелиоцитов
- **Дисбаланс** ангиогенных и антиангиогенных факторов
- **Метаболические** нарушения (гепатоцеребральные дисфункции митохондрий)

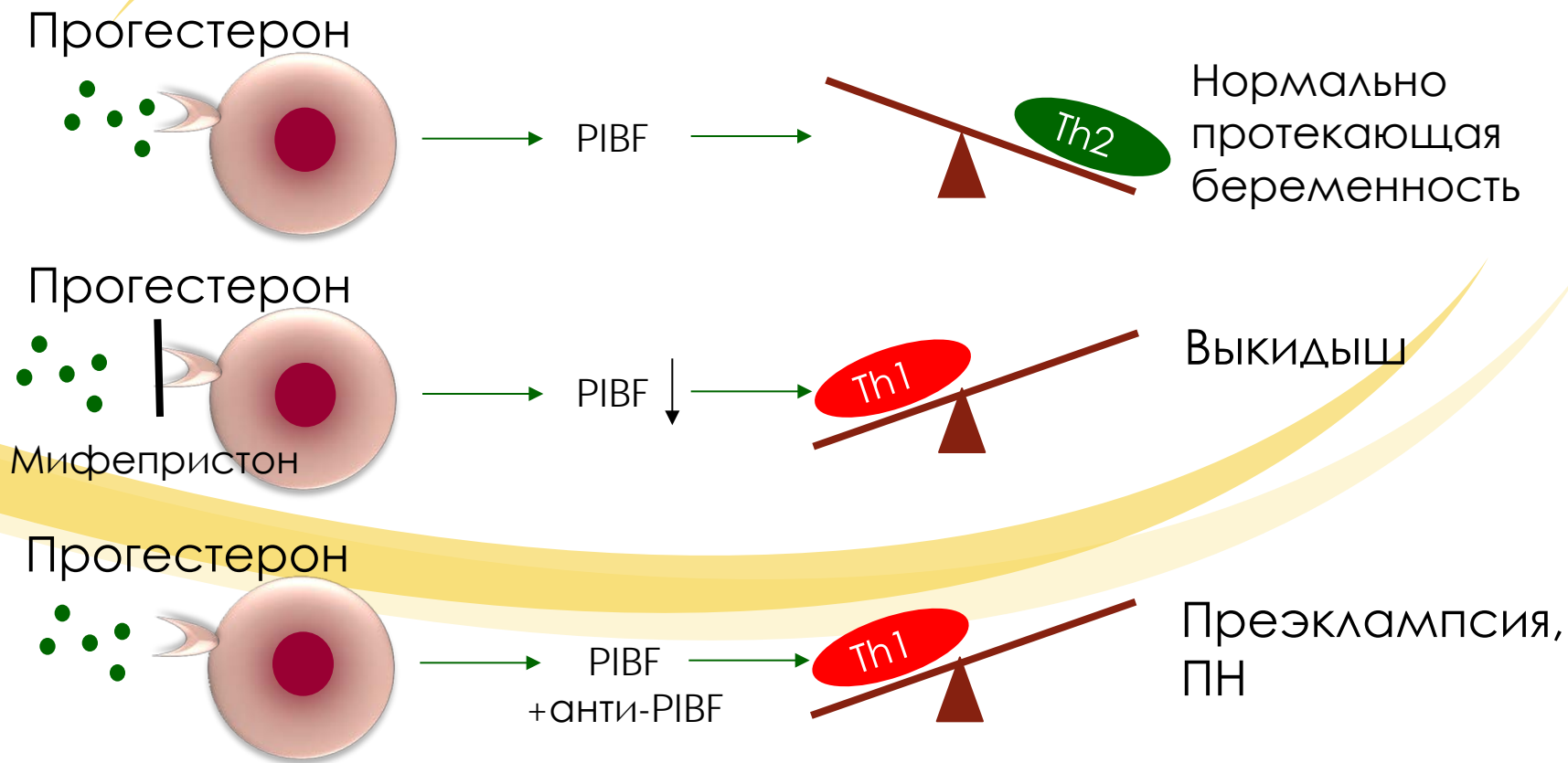


УЧАСТНИКИ ПРОЦЕССА

- Th1/Th2
- Прогестерон и его рецепторы
- Ангиогенные и антиангиогенные факторы роста (PlGF, sFlt-1)
- ПАМГ
- MMP-2, MMP-9
- ХГЧ
- интерлейкины



Роль прогестерона в инвазии цитотрофобласта



Szekeres-Bartho J, Barakonyi A, Par G, Polgar B, Palkovics T, Szereday L. Progesterone as an immunomodulatory molecule. *Int Immunopharmacol.* 2001 Jun;1(6):1037-48.

ПРОГЕСТЕРОН - СПАСИТЕЛЬ

(Кохрейн, 2012)

Недостаточно данных для убедительных выводов о роли **прогестерона** для профилактики преэклампсии и ПН, однако имело место снижение частоты рождения детей весом менее 2500 г (2 исследования в Кохрановском обзоре, 296 женщин, исследования продолжаются) (Meher S, Duley L., CD006175).

В 2013 году получены **обнадеживающие данные** по применению прогестерона с целью профилактики ПЭ (В-2в)

Роль прогестерона в инвазии ЦТ

(Н.М. Пасман, 2014)

ПРОФИЛАКТИКА ПРЕЭКЛАМПСИИ -2009-2014

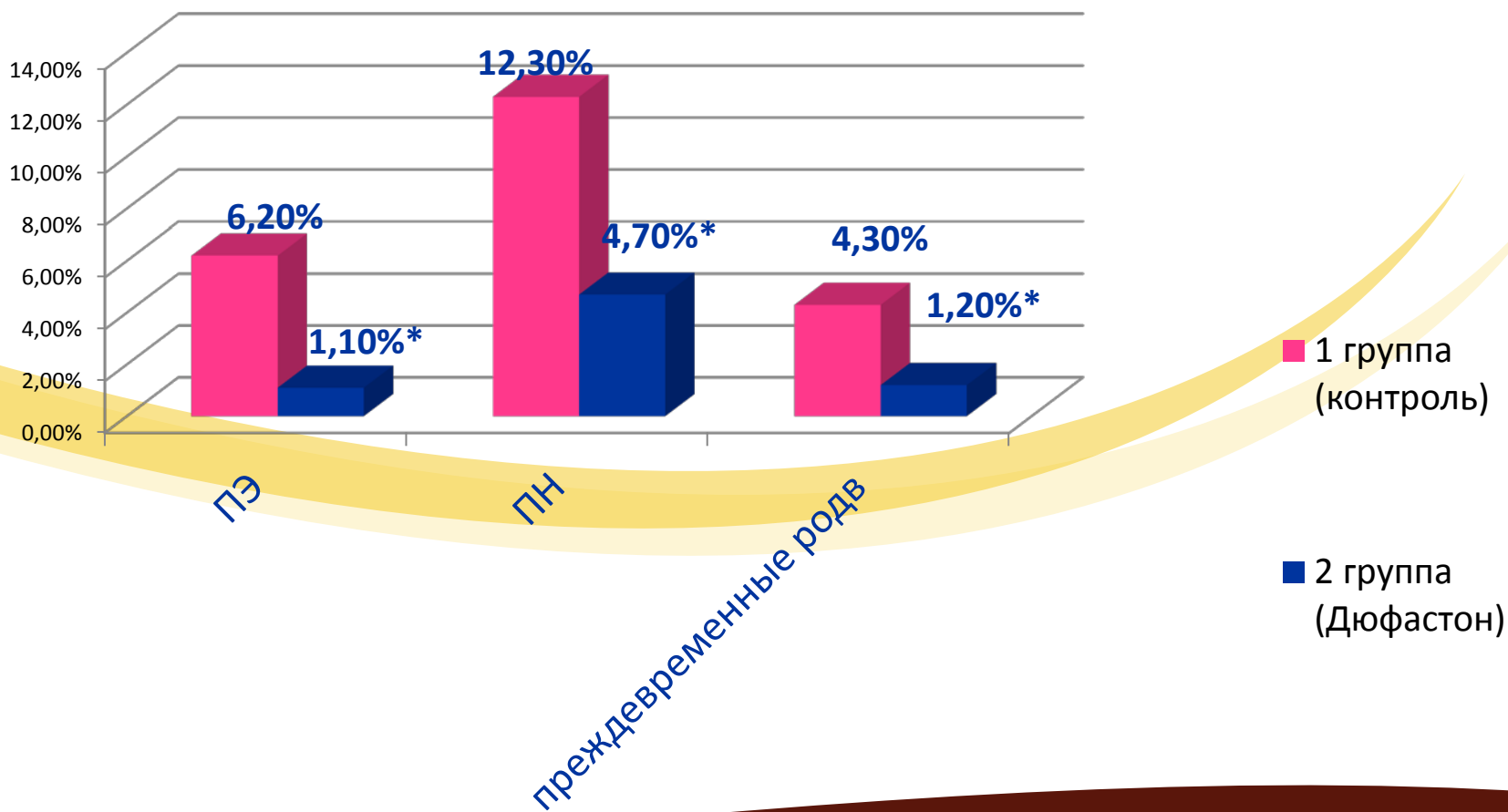
- Проведено 468 беременных из группы риска по развитию преэклампсии с использованием современных методов профилактики
- Только у 23 (5,3%), развилась умеренная преэклампсия, купированный к родам, в контрольной группе – у 18, 6%, из них у 5,3% - тяжёлой степени

Роль прогестерона в профилактике ПЭ (Н.М.Пасман, 2014 г.)

Выводы

- Успех в профилактике преэклампсии во многом связан с возможностью регулировать цитокиновый баланс и содержание регуляторных клеток
- Одними из регуляторов цитокинового баланса можно считать гестаген **дидрогестрон** и витаминно-минеральные комплексы, оказывающие воздействие на функцию лимфоцитов и баланс цитокинов
- (возможно, через их влияние на ферментативные системы клеток).

ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ после применения дидрогестерона (дюфастон) в ранние сроки



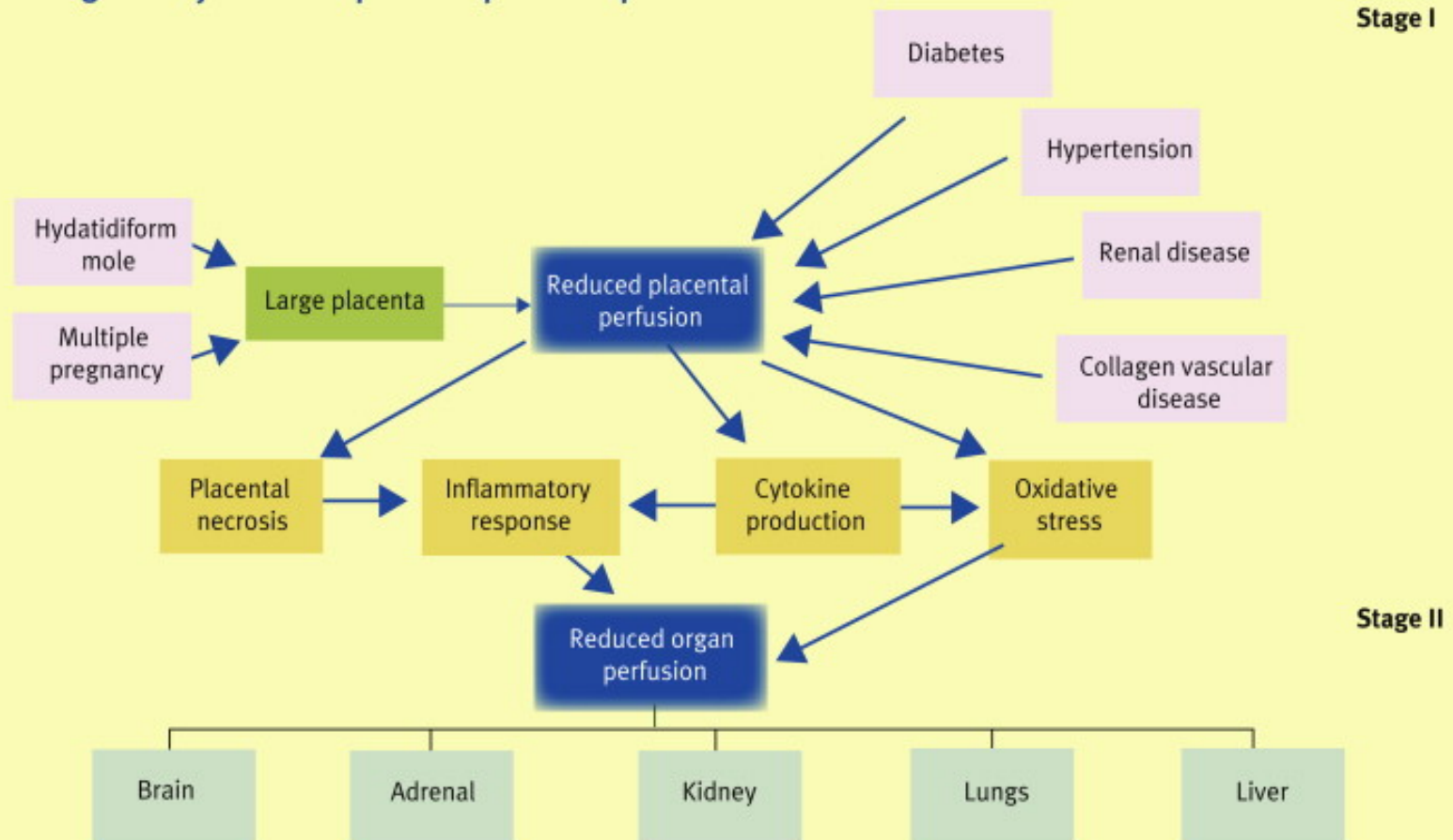
Биодоступность дидрогестерона в 5,6 раза выше (Siew et al.,2014)

Биодоступность прогестагенов¹



Только ли прогестерон?

Two-stage theory for development of pre-eclampsia

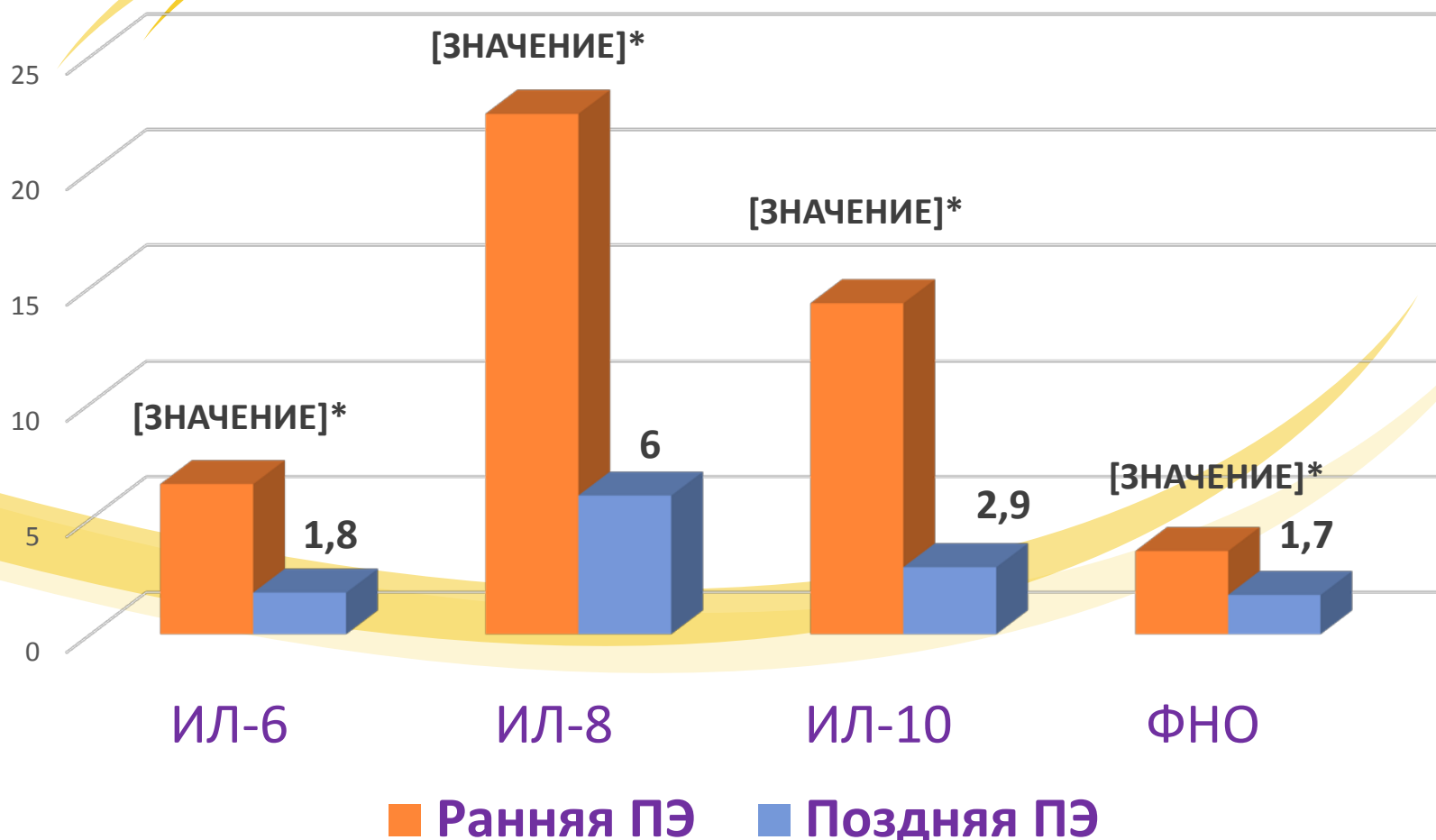


Цитокиновый шторм

это потенциально летальная реакция иммунной системы, суть которой состоит в неконтролируемой и не несущей защитной функции активации цитокинами иммунных клеток в очаге воспаления...



Цитокиновый профиль пациенток с различными типами ПЭ



*-достоверность различий между группами, $p < 0,05$, Каткова Н.Ю., Павленко В.Ш., 2014 г.



ПРОФИЛАКТИКА (КОХРЕЙН, 2013)

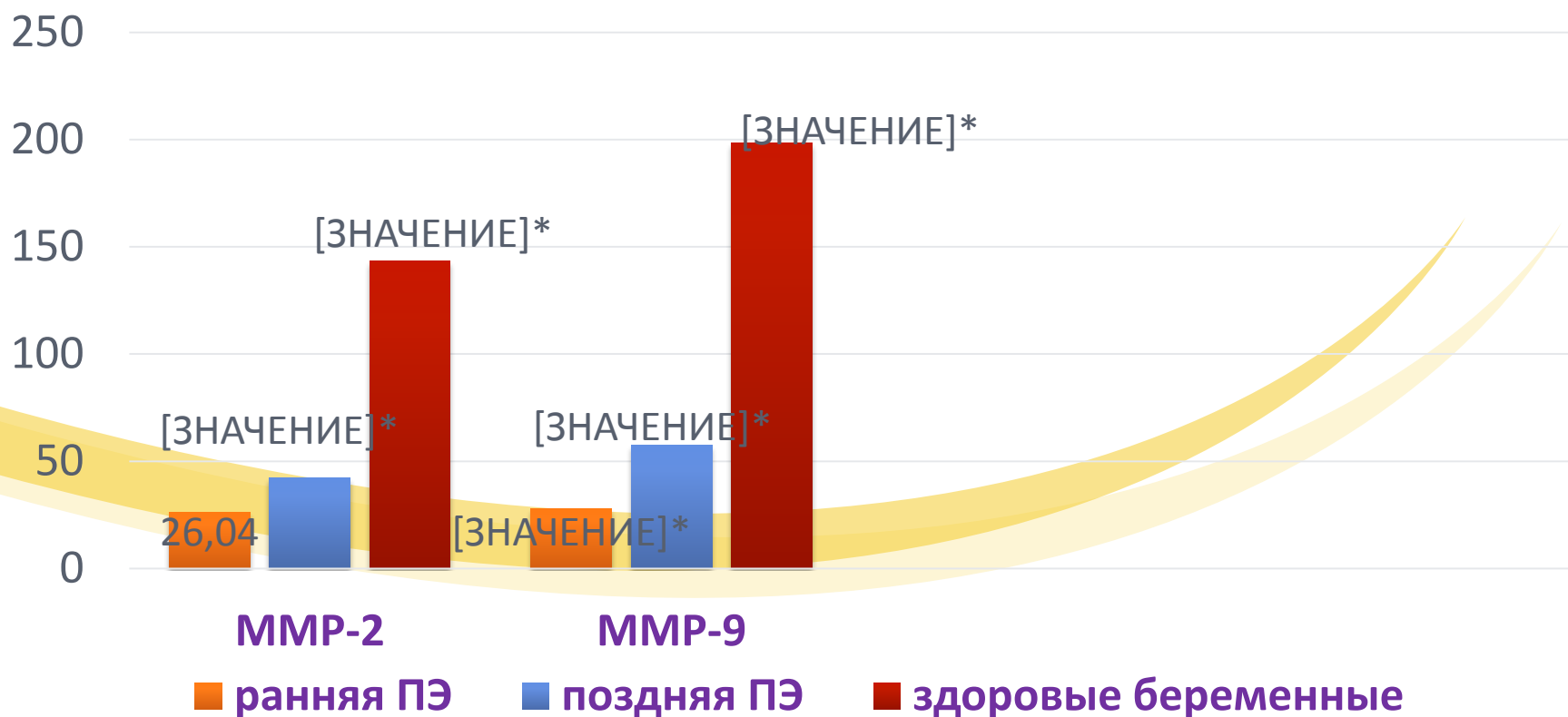
Ацетилсалициловая кислота (59 исследований, 37 560 женщин, Henderson-Smart DJ, 2010). Низкие дозы аспирина (75 мг), **начиная с 12 нед. до родов**, снижали риск ПН на 10%, преждевременных родов на 8%, **преэклампсии на 17% (A-1a)**, но необходимо информированное согласие женщины, т.к. прием препарата противопоказан в первые 3 мес.беременности (**кардиомагнил**).

Металлопротеиназы

- Семейство **Zn** и **Ca-** зависимых внеклеточных эндопептидаз (MMP-2, MMP-9).
- Зависят от концентрации прогестерона
- Способствуют ремоделированию тканей
- Ангиогенный фактор
- При ПЭ резко снижается

Металлопротеиназы и ПЭ

Металлопротеиназы у беременных с ПЭ



*- достоверность различий между группами, $p < 0,05$, Каткова Н.Ю., Павленко В.Ш., 2014 г.

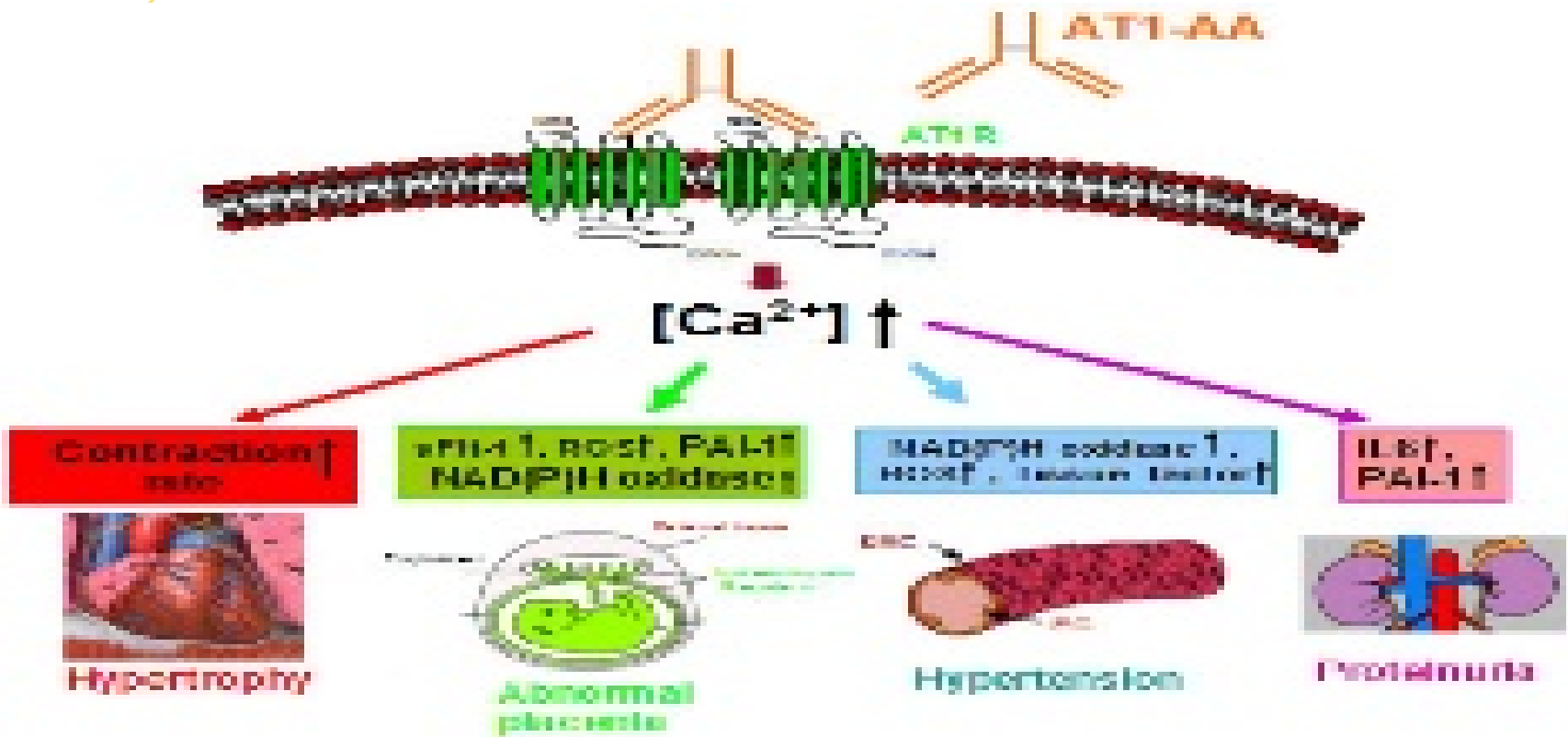
ПРОФИЛАКТИКА (КОХРЕЙН, 2013)



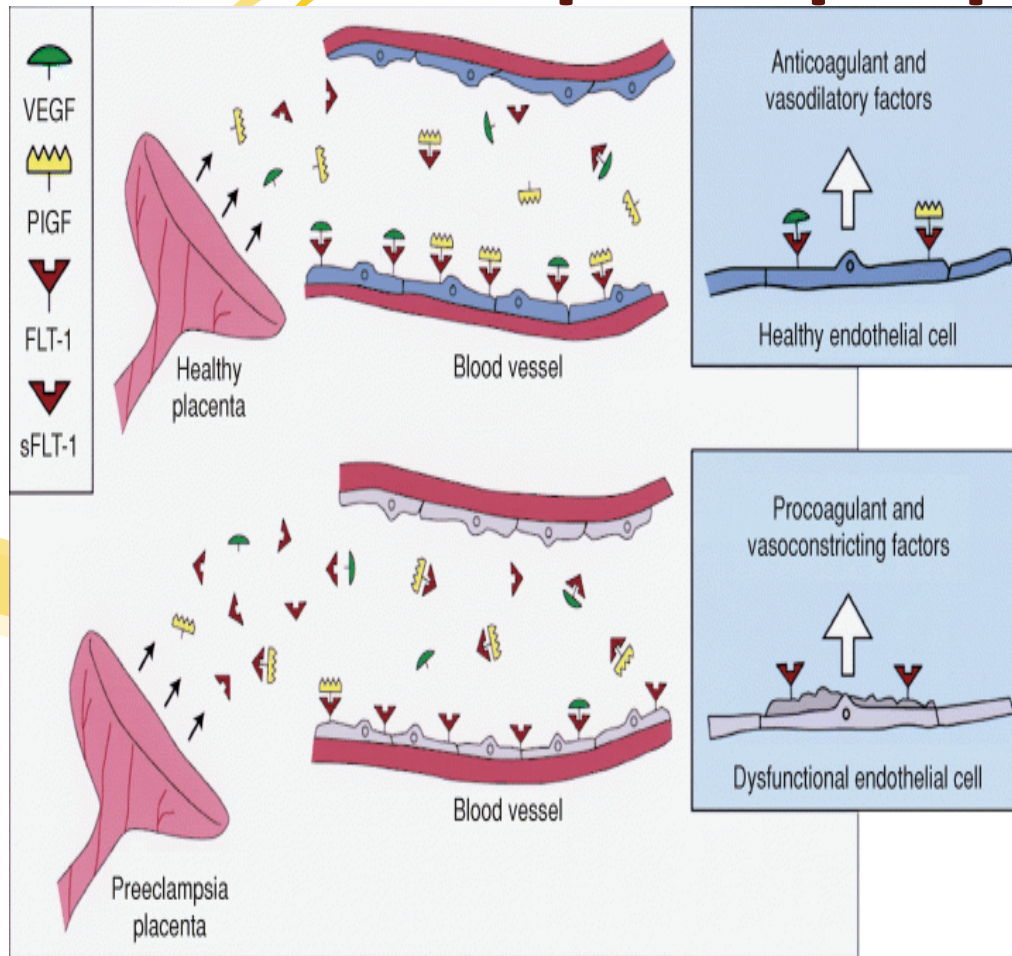
Беременным с низким потреблением Са (<600 мг в день) – назначение в виде препаратов Са – не менее 1г в день (А-1а).

Физиологическая потребность беременных составляет не менее 1000 мг кальция в сутки

Роль кальция в профилактике ПЭ



Ангиогенные и антиангиогенные факторы роста



PlGF-плацентарный фактор роста: вазодилататор

sFlt-1 –растворимая Fms-подобная тиразинкиназа-1 (действие, противоположно ПФР) - **ВРАГ**



Профилактика ПЭ

Омега-3?

Темный шоколад?

Диосмин 600 (флебодиа)?

Дидрогестерон (дюфастон)

ЧТО ДЕЛАТЬ?

«Способность предвидеть развитие болезни – лучшее качество врача. От этого зависит успех лечения».



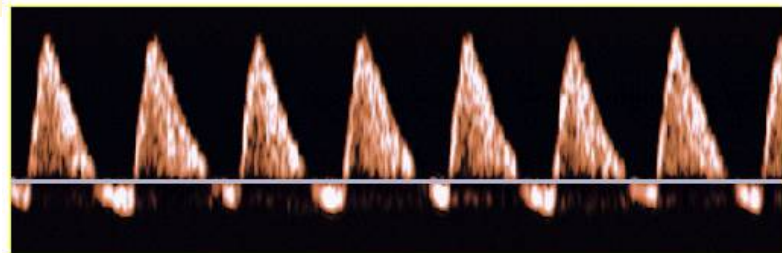
Гиппократ

ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ПЭ

НЕТ НИ ОДНОГО СПЕЦИФИЧЕСКОГО ТЕСТА!!!

НО! Можно использовать комбинацию тестов:

- доплерометрические показатели (ПИ, ИР в сосудах МППК)
- биохимические маркеры



Прогностические критерии ПЭ в I триместре

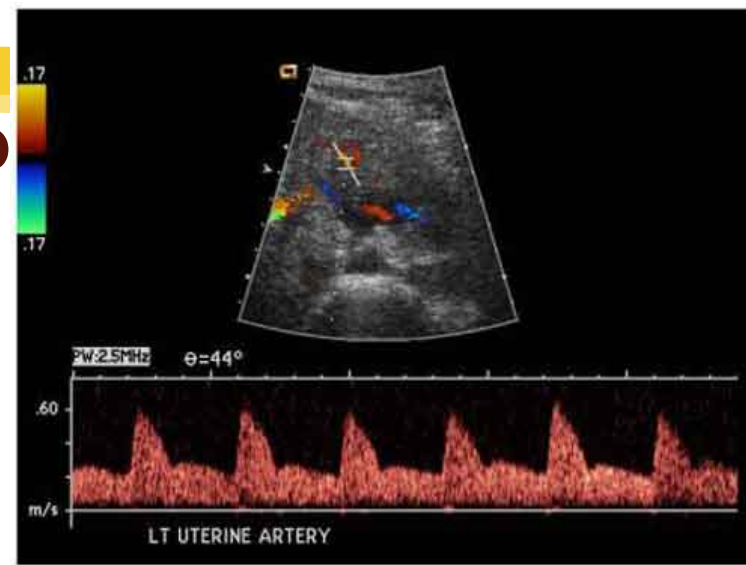
1. Анамнестические данные
2. Биофизические маркеры (маркер перфузии)
3. Биохимические маркеры:
 - отражающие дисфункцию эндотелия
 - отражающие гормональную дисфункцию
 - отражающие генетическую предрасположенность

БИОХИМИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ

- **PAPP-A** - снижение в первом триместре < 5-й процентиля
- **Ингибин А** -повышение в первом или втором триместре
- **АФП** – необъяснимое другими причинами повышение во втором триместре
- **ХГЧ** - повышение во втором триместре >3 МоМ
- **sFlt-1**- повышение уровня фиксируется за 5 недель до ПЭ
- **PIGF**- низкая концентрация в 13-16 недель беременности

ЧТО НОВОГО?

- Соотношение PlGF/sFlt-1
- ПАМГ – повышение уровня в 1 триместре ограничивает инвазию, прогноз ПЭ
- Снижение MMP-2 и MMP-9 – прогноз ПЭ
- Определение объема плаценты при 3D-сканировании (Холин А.М, 2014)



Прогностическая ценность

- Анамнестические данные 50%
- PAPP-A+PIGF 74%
- САД+PI (a/uterine Doppler) 90%
- САД+PI+PAPP-A+PIGF 96%

- www.fetalmedicine.com

- **Говорить на одном языке**
- **Не заниматься гипердиагностикой**
- **Правильно прогнозировать**
- **Профилактировать**
- **ПРАВИЛЬНО ЛЕЧИТЬ!!!**

(см. протокол «Презеклампсия», утв. МЗ РФ)



«Подобно другим отраслям медицины, и акушерство отнюдь еще не исчерпало всех возможностей и не достигло еще полного развития. Вслед за периодами затишья, сведения воедино и пересмотра всего приобретенного появятся новые методы, которые повлекут за собой новое расширение наших знаний и нашего умения. Пусть нашим преемникам суждено будет озираться назад на нас с тем же гордым чувством пройденного, которое испытываем мы, оглядываясь назад на путь, пройденный акушерством в прошлом!»

Э.Бумм, 1922 г.

СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ!



