

Первый московский государственный медицинский университет
имени И.М. Сеченова
Кафедра нефрологии и гемодиализа ФППОВ

Преэклампсия: взгляд нефролога

Н.Л. Козловская

XII Северо-Западная нефрологическая школа-семинар
Российского диализного Общества

Великий Новгород
12-15 июня 2013г.

Преэклампсия – осложнение второй половины беременности, проявляющееся артериальной гипертензией, протеинурией, нередко в сочетании с отеками, которое может иметь прогрессирующий характер с развитием критического состояния у матери и плода (эклампсия, HELLP-синдром, ОПН, ДВС, задержка внутреннего развития и гибель плода)

Классификация артериальной гипертензии беременных

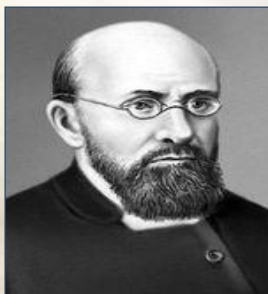
- ❑ Хроническая гипертензия: АГ, возникшая до беременности: либо первичная (эссенциальная), либо вторичная (т.е. ранее существовавшее заболевание почек)
- ❑ Гестационная АГ: АГ впервые диагностированная после 20 недели беременности, не сопровождающаяся ПУ; может быть транзиторной (исчезать через 12 недель после родоразрешения) или хронической (не исчезать через 12 недель после родоразрешения)
- ❑ **Преэклампсия / эклампсия (протеинурическая гипертензия)**
- ❑ Преэклампсия, наслаившаяся на хроническую АГ: внезапное нарастание АД, впервые возникшая ПУ или остро увеличивающаяся ПУ, тромбоцитопения или повышение печеночных ферментов после 20 недели беременности у женщин с существовавшей ранее АГ

Распространенность разных типов АГ беременных и риск развития преэклампсии

Тип АГ	Распространенность	Риск развития преэклампсии
Хроническая АГ	3 – 5%	46% - при тяжелой АГ
Гестационная АГ	6 – 7%	15-26% в целом, 10% - при позднем начале
Преэклампсия / Эклампсия	5 - 6% 1 - 2%	* До 25 - 40% у женщин с факторами риска

James PR, Nelson-Piercy C. Heart 2004;90:1499-1504

Преэклампсия: общая проблема акушеров и нефрологов



Захарьин Г.А. 1829 – 1897гг.

«Взаимоотношение белковатой мочи и родимца беременных» Диссертация, 1853г.
«Учение о послеродовых болезнях»
Московский врачебный журнал, 1853г.

Синонимы:

- Преэклампсия (ВОЗ, 1997)
- Протеинурическая гипертензия
- Нефропатия беременных
- Гестоз

Преэклампсия: важность проблемы

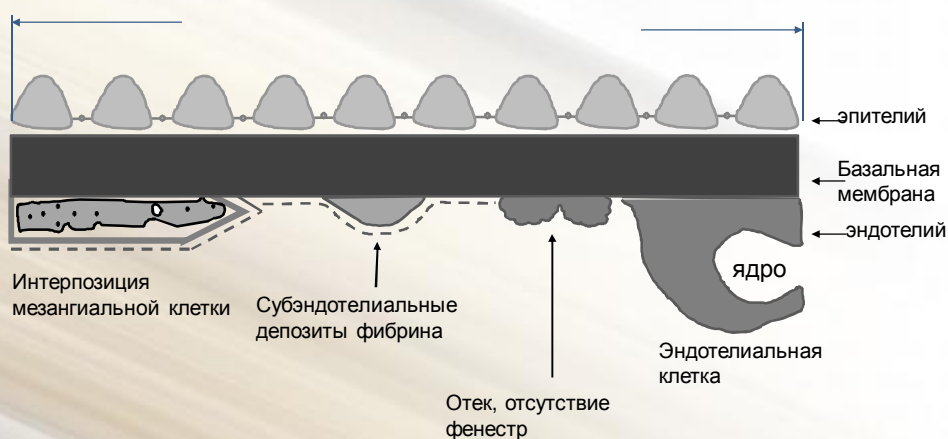
- ❖ Ежегодно в мире регистрируется более 8 млн. случаев преэклампсии
- ❖ Преэклампсия - основная причина материнской смертности: ежегодно в мире от преэклампсии/эклампсии умирает 60 000 женщин
- ❖ Преэклампсия, осложняющая 5 - 10 % беременностей, является наиболее частой формой поражения клубочков почек
- ❖ Преэклампсию следует рассматривать как фактор риска хронической болезни почек

*Noris M. et al. Nat Clin Pract Nephrol 2005;1:98-114,
James PR, Nelson-Piercy C. Heart 2004;90:1499-1504*

Парадоксы преэклампсии

- ❖ Самое частое гломерулярное заболевание почек — наименее изученная нефрологами проблема
- ❖ Выполненная в ранние сроки после родоразрешения пациентки с преэклампсией биопсия почки в ряде случаев не только не помогает уточнить природу нефропатии, но может увести клиницистов от точного диагноза

Схема ультраструктурных изменений при преэклампсии



R.A. Lafayette et al. Kidney International (1998) 54, 1240–1249

Частота и течение гломерулярного повреждения, ассоциированного с преэклампсией

Признак	Частота	Течение
Эндотелиоз (отек ЭК с их отслойкой от ГБМ)	постоянная	Обратимое в сроки от недели до нескольких месяцев
Пенистые клетки	Нередко сразу после родов	Исчезают в те же сроки
Субэндотелиальные депозиты ИГ	Часто после родов	При ЭМ исследовании депозиты исчезают в течение первой недели. При ИГ окрашивании Ig исчезает в течение 2-3 месяцев
Удвоение гломерулярной базальной мембраны	Наиболее характерно при тяжелом течении	Обычно быстро исчезает, но может сохраняться в течение нескольких месяцев
Фибрин или продукты его деградации	Нередко выявляется при ИФ ЭМ микроскопии	Исчезает через несколько недель
ФСГС	Частота варьирует от 35% до 71%	Сохраняется, клинически не прогрессирует

Симптомы преэклампсии

- Систолическое АД ≥ 140 мм Hg и диастолическое АД ≥ 90 мм Hg, измеренные с интервалом 6 часов
- Протеинурия ≥ 5 г/сут или ≥ 3 г/л в разовых анализах, взятых с интервалом не менее 4 часов
- Отеки, олигурия < 500 мл в сутки
- Церебральные нарушения (измененный психический статус, головная боль) или визуальные нарушения (расплывчатое видение, слепота)
- Одышка или цианоз
- Боль в эпигастрии или в правом верхнем квадранте живота
- Нарушение функции печени
- Тромбоцитопения (кол-во тромбоцитов $< 100\ 000 / \mu\text{л}$)
- Внутриутробная задержка развития плода (ВУЗР)

Преэклампсия расценивается как **тяжёлая** при наличии полиорганного поражения, тромбоцитопении, повышения уровня печеночных ферментов в сочетании с персистирующей болью в эпигастральной области, либо персистирующих или тяжелых нарушениях ЦНС

Клинико-лабораторные признаки «материнского синдрома» при преэклампсии (I)

- Артериальная гипертензия: систолическое АД > 140 мм рт.ст.,
диастолическое АД > 90 мм рт.ст.
- Протеинурия: экскреция белка > 300 мг/сут
- Уменьшение объема циркулирующей плазмы: на 30-40 % по сравнению с нормальной беременностью
- Отеки: неспецифичны (наблюдаются более чем в 50 % случаев нормальной беременности)
- Олигурия
- Снижение почечного кровотока: перфузия почек ниже, чем у женщин с нормально протекающей беременностью
- Снижение скорости клубочковой фильтрации

Клинико-лабораторные признаки «материнского синдрома» при преэклампсии (II)

- Гиперурикемия в результате снижения почечного клиренса мочевой кислоты
- Боли в эпигастрии или в правом верхнем квадранте живота
- Повышение уровня аминотрансфераз и ЛДГ вследствие ишемического некроза гепатоцитов
- Церебральные нарушения (измененный психический статус, головная боль) или визуальные нарушения (расплывчатое видение, слепота)
- Тромбоцитопения: кол-во тромбоцитов <150 000 в мм³
- Активация свёртывающей системы крови: изменения в каскаде коагуляции и фибринолитической системе

Преэклампсия расценивается как тяжёлая при наличии полиорганного поражения, тромбоцитопении, повышения уровня печеночных ферментов в сочетании с персистирующей болью в эпигастральной области, либо персистирующих или тяжелых нарушениях ЦНС

Патогенез преэклампсии

Уровень 1

Нарушение плацентации

Ишемия плаценты

Плацентарные факторы

Системная адаптация гемодинамики

Уровень 2

«Материнский синдром»

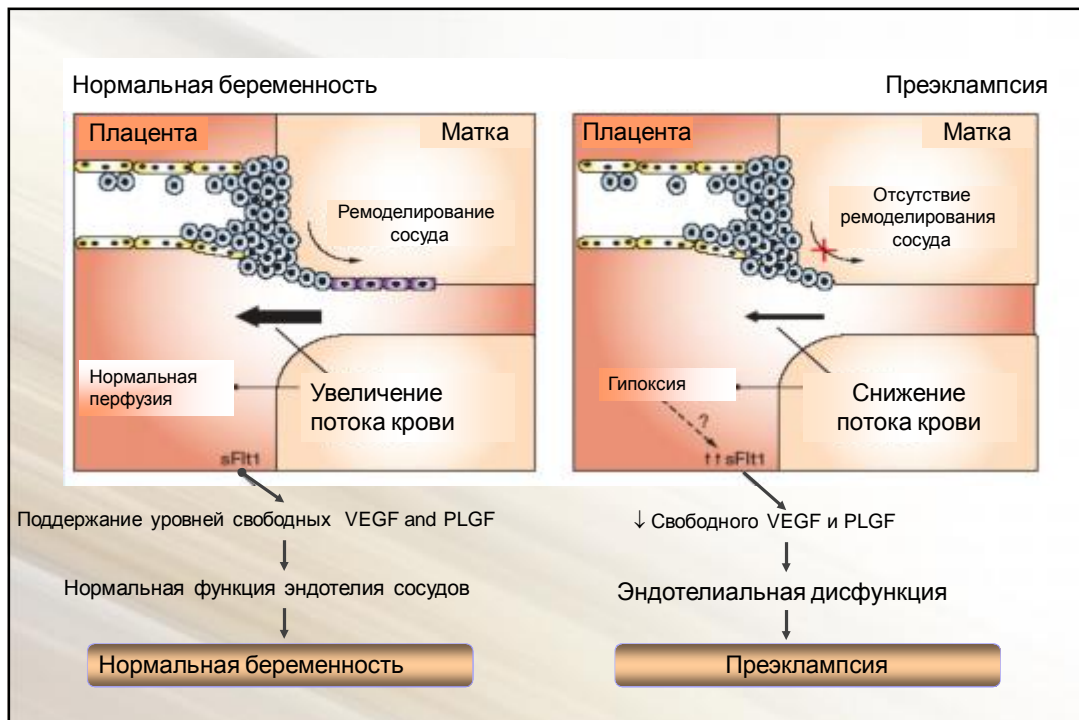
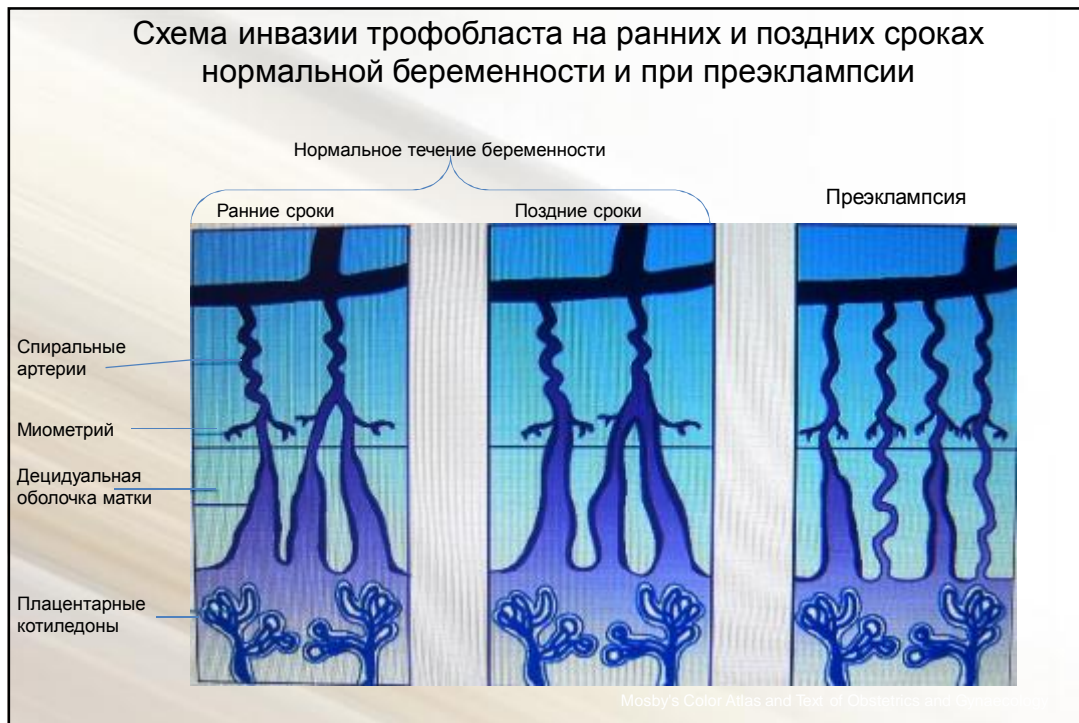
Эндотелиальная дисфункция

Снижение перфузии органов-мишеней

Клиническая манифестация преэклампсии

Karumanchi S.A. et al Kidney Int. 2005; 67: 2101-2113

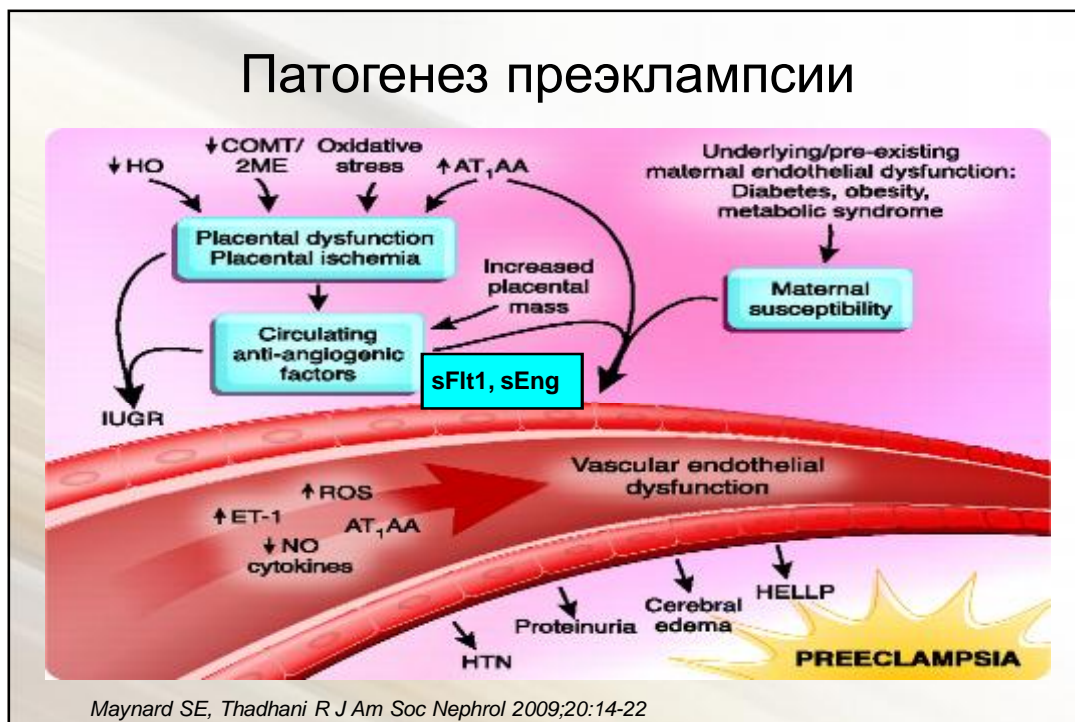
Схема инвазии трофобласта на ранних и поздних сроках нормальной беременности и при преэклампсии



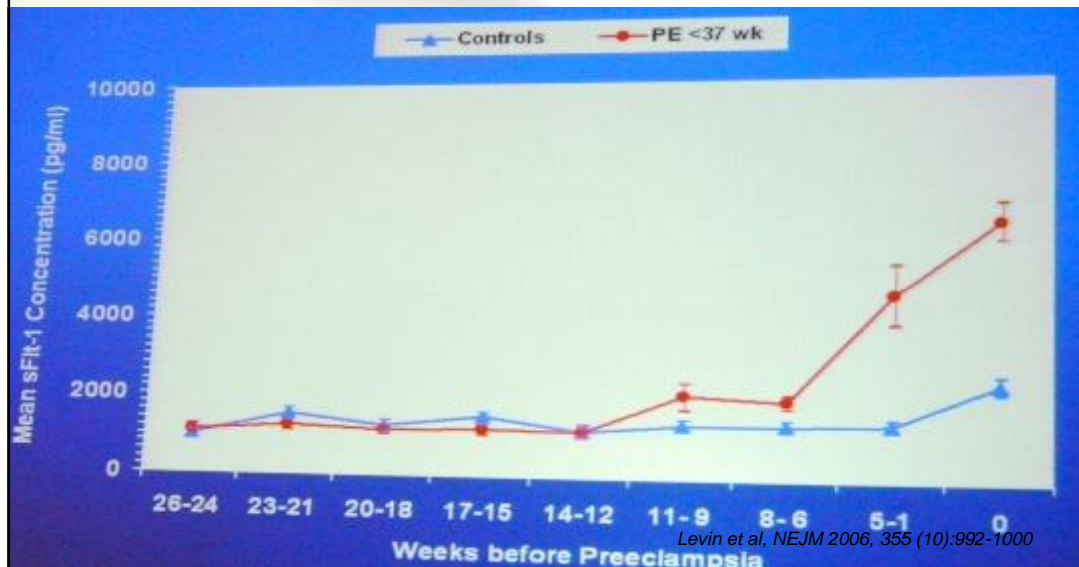
Патогенез симптомов преэклампсии



Патогенез преэклампсии



Уровень sFlt до развития преэклампсии



Функции VEGF

Системная роль:

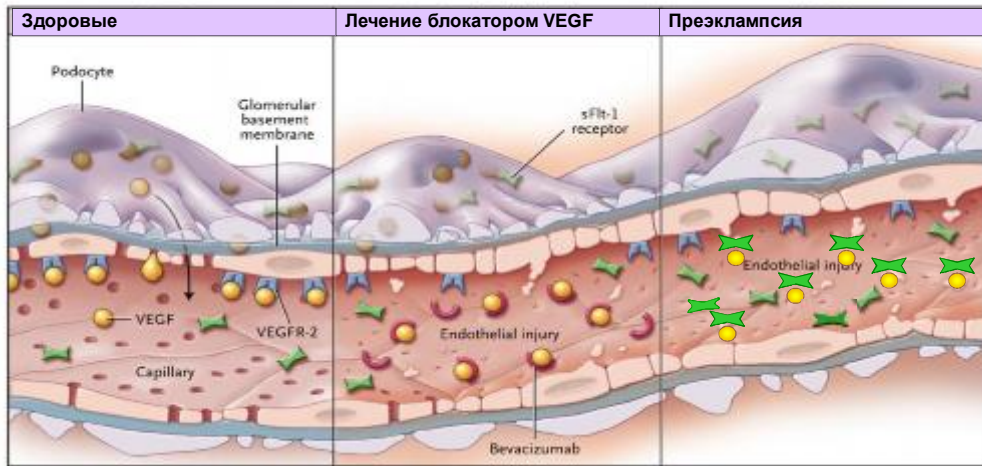
- ключевой медиатор васкулогенеза:
- стимулирует пролиферацию эндотелиальных клеток и их дифференциацию
- увеличивает сосудистую проницаемость
- Опосредует эндотелий-зависимую вазодилатацию
- Поддерживает жизнеспособность эндотелия путем предотвращения апоптоза эндотелиальных клеток
- Участвует в ремоделировании экстрацеллюлярного матрикса, индуцируя экспрессию активатора плазминогена и PAI
- Усиливает экспрессию молекул адгезии на поверхности эндотелиальных клеток

Локально – почечная роль:

- Регуляция клубочковой проницаемости
- Образование и поддержание фенестрации эндотелия капилляров клубочков
- Поддержание цитоскелета подоцитов

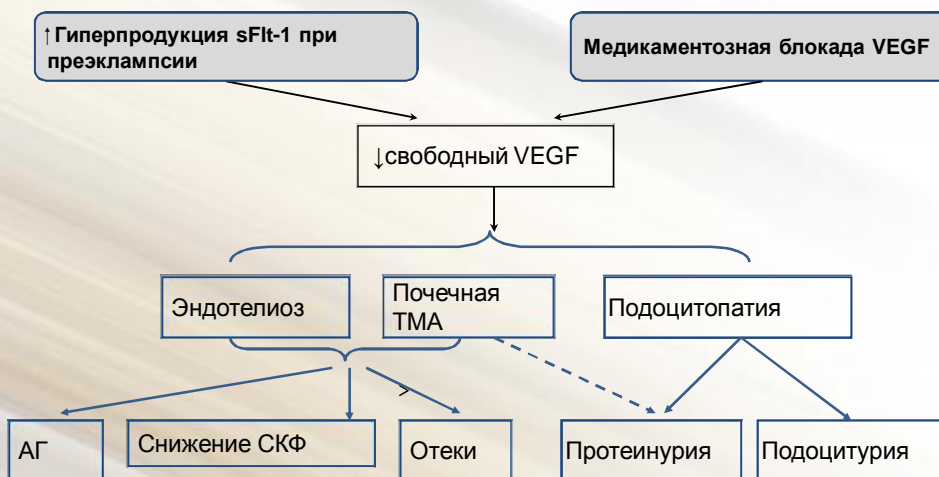
Гипоксия – основной стимул экспрессии и/или продукции VEGF

Роль VEGF в развитии почечной ТМА



Eremina V. et al N Engl J Med 2008; 358:1129-1139

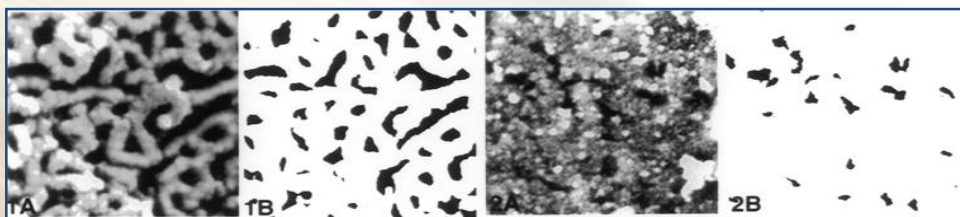
«Презекламсия-подобный» синдром при VEGF-ингибирующей терапии (противоопухолевой)



Muller-Deile J, Schiffer M. J of Pregnancy, 2011

- ❖ **Преэклампсия** представляет собой специфический вариант тромботической микроангиопатии (ТМА), которая характеризуется отеком эндотелиальных клеток с исчезновением фенестр и окклюзией просвета капилляров отечными ЭК, реже - острым тромбозом гломерулярных капилляров

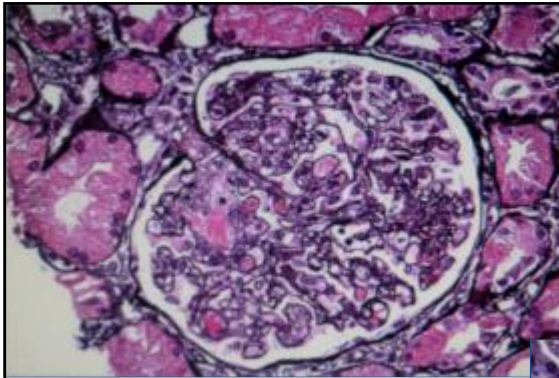
Сканирующая электронная микроскопия (1А, 2А) эндотелия капилляров клубочка с компьютерной обработкой изображения фенестр (1В, 2В)



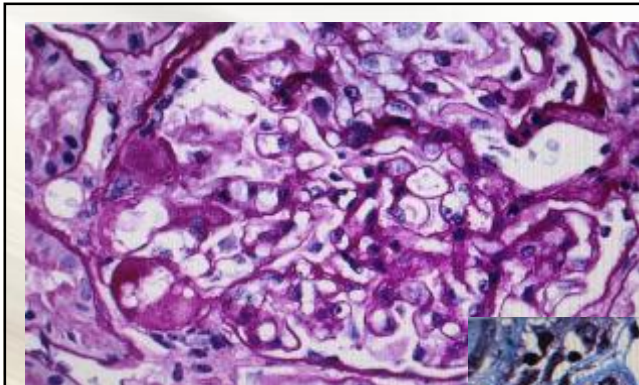
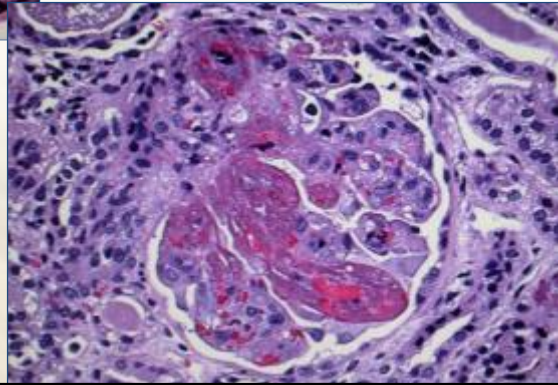
Здоровая женщина

Пациентка с преэклампсией

Lafayette R. A. et al. Kidney International (1998) 54, 1240–1249

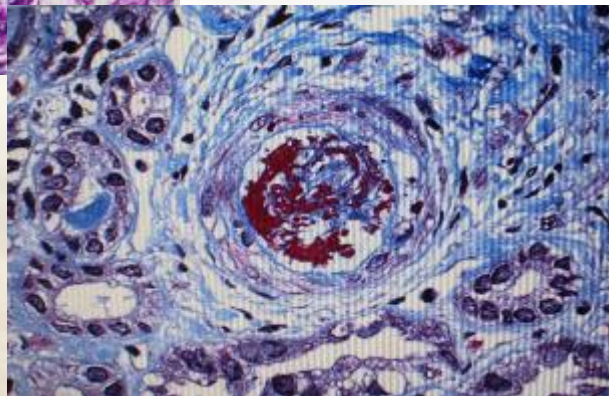


В клубочках при тяжелой преэклампсии признаки эндотелиоза и тромбоз капилляров (Преп-т Dr. Vivette D'Agati.)

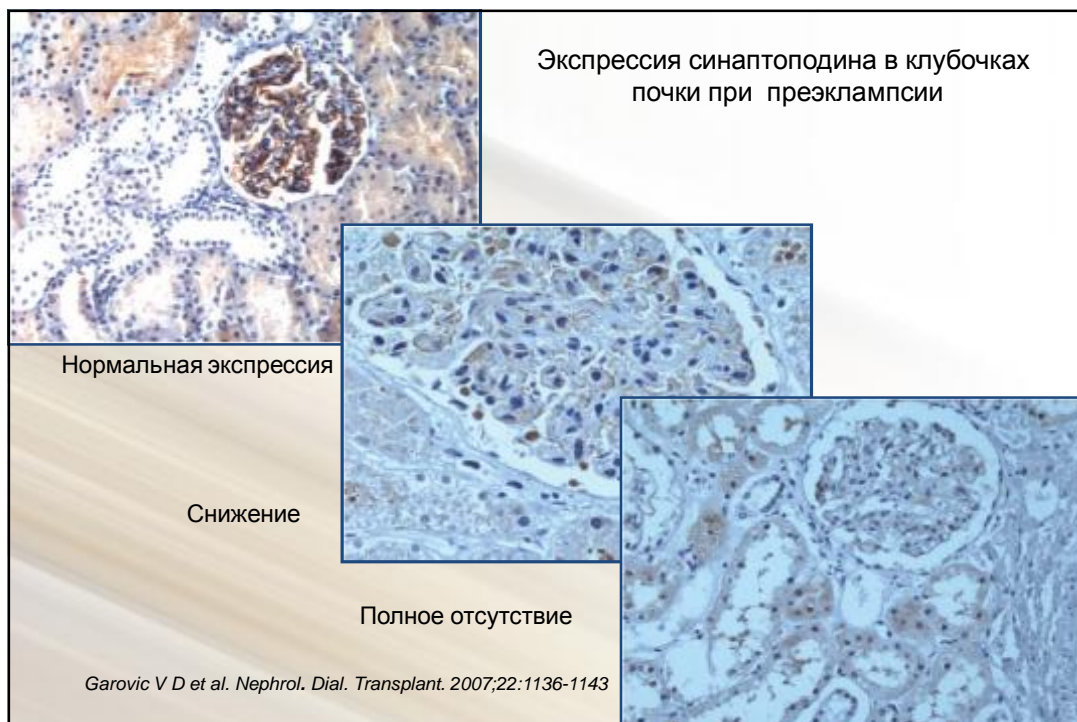


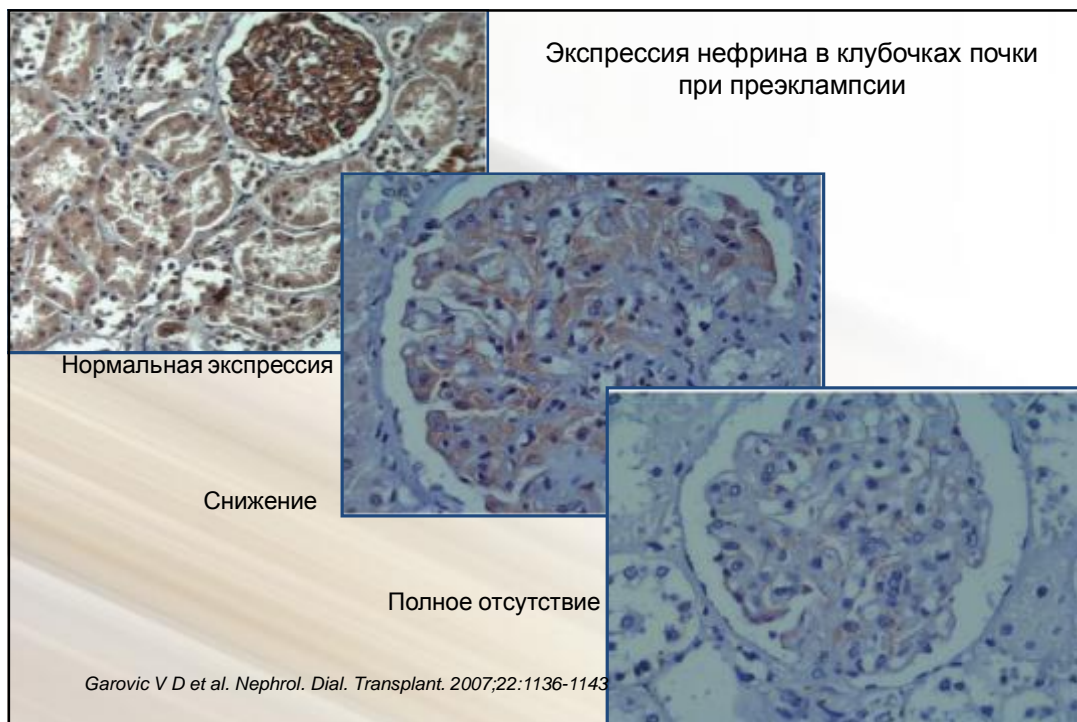
Тромбоз междольковой артерии при преэклампсии (Преп. Vivette D'Agati.)

Месяц после перенесенной тяжелой преэклампсии. Двойной контур в отдельных капиллярных петлях клубочка, участки сегментарного склероза и гиалиноза. (Преп. Vivette D'Agati.)



Роль sFlt-1 в формировании клинических проявлений нефропатии беременных



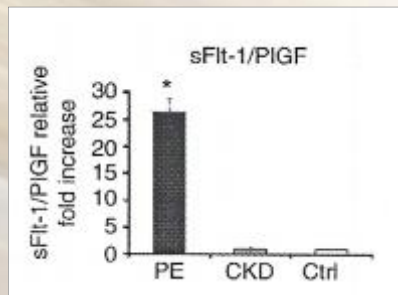
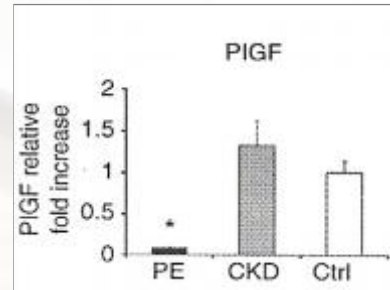
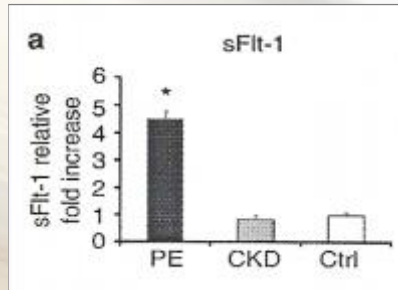




Биомаркеры в диагностике преэклампсии

- Исследование VEGF и плацентарного фактора роста в крови
- Исследование sFlt-1 в крови
- Исследование подоцитурии

Значение маркеров ангиогенеза для дифференциальной диагностики преэклампсии и ХБП



Rolfo A et al, Kidney
International online publication,
26 September 2012; doi:10.1038

Цель исследования :

- ❖ изучить выраженность почечных проявлений, уровни VEGF/sFlt-1, подоцин- и нефринурии у женщин с преэклампсией в зависимости от сроков её развития

Пациенты и методы

51 беременная женщина, наблюдавшаяся
с 2010 до 2012 гг.
(Научный Центр акушерства, гинекологии и перинатологии
им. В.И.Кулакова)

«Ранняя»ПЭ
(до 34 нед.)
ср.возраст 34,7лет
n=28

«Поздняя»ПЭ
(после 35 нед.)
ср.возраст 30,5 лет
n=15

Здоровые беременные
ср.возраст 24 года
n=8

Критерии ПЭ: *

АД >140/90 ммHg

Протеинурия > 0,3 г/сут

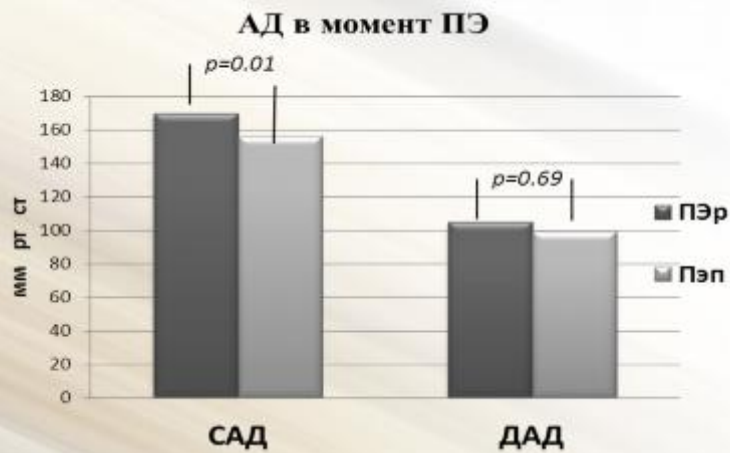
Органная дисфункция

после 20 нед.
гестации

*ВОЗ от 2008 г

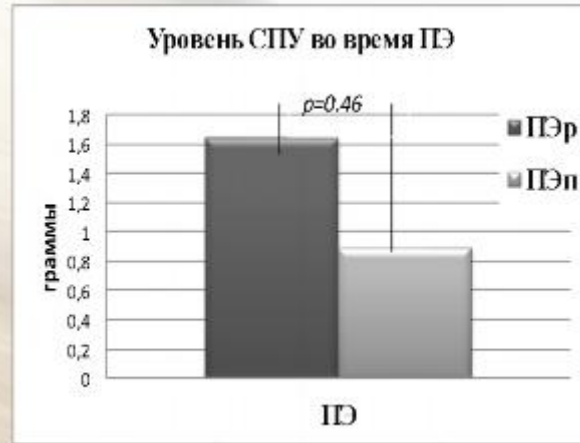
Меркушева Л.И., Козловская Н.Л., 2013

Показатели АД в зависимости от срока развития ПЭ



Меркушева Л.И., Козловская Н.Л., 2013

Величина суточной протеинурии у женщин на разных сроках ПЭ

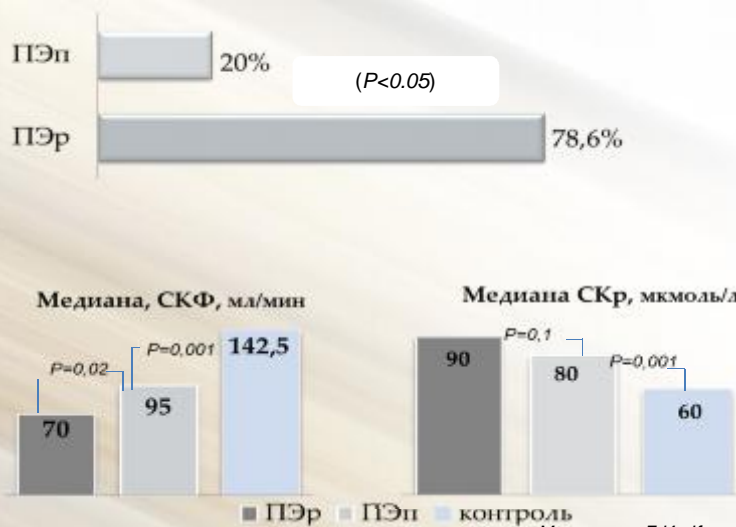


Нефротический синдром

12 (42,7%) ← $p=0.028$ → 1 (6,7%)

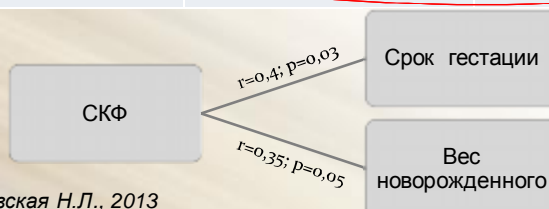
Меркушева Л.И., Козловская Н.Л., 2013

Частота ренальной дисфункции при ранней и поздней преэклампсии



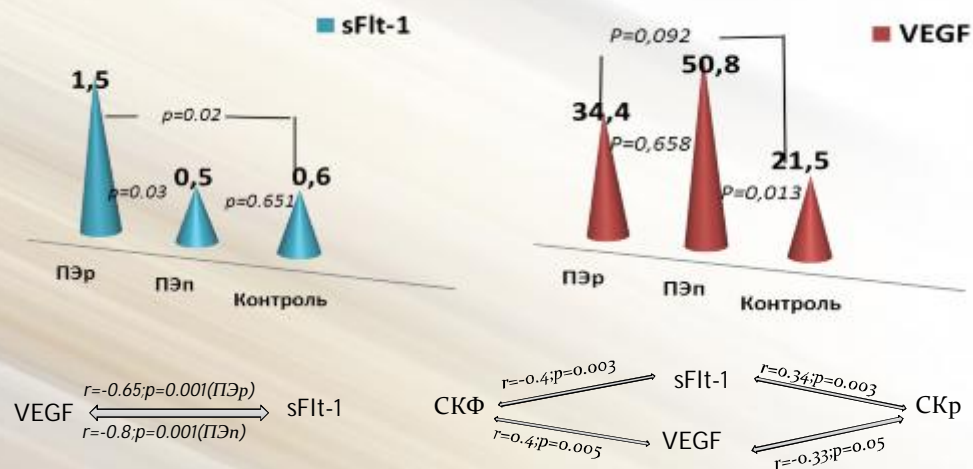
Акушерская характеристика

Показатели	ПЭр, n=28	ПЭп, n=15
ЭКО, %	21,4	0
Срок гестации, нед.	32[29; 34]	38[36; 39]
Вес новорожденного, гр.	1813 [980; 2260]	3155 [2684; 3610]
Признаки ВУЗРП, %	53,6	0
Пребывание в ОРИТ, %	100	0
Смерть новорожденных, %	14,3	0



Меркушева Л.И., Козловская Н.Л., 2013

Показатели VEGF и sFlt-1 в зависимости от срока развития ПЭ



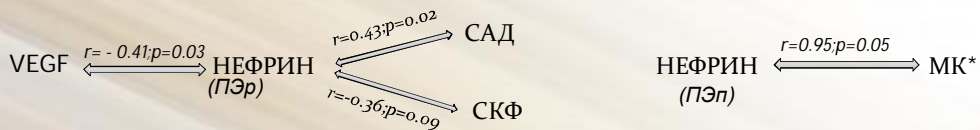
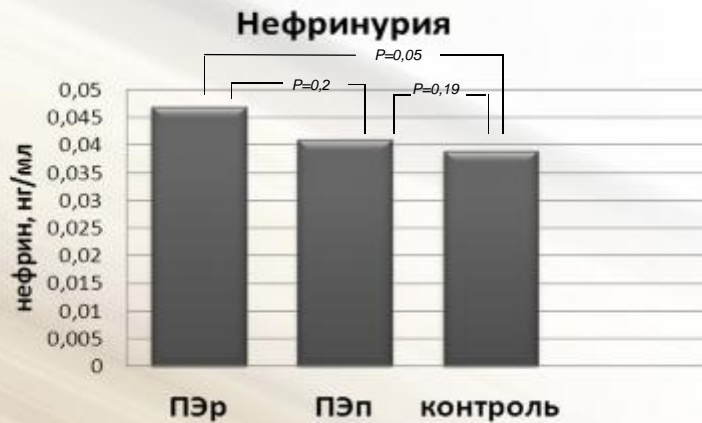
Меркушева Л.И., Козловская Н.Л., 2013

Уровень подоцина в моче в зависимости от срока развития ПЭ



Меркушева Л.И., Козловская Н.Л., 2013

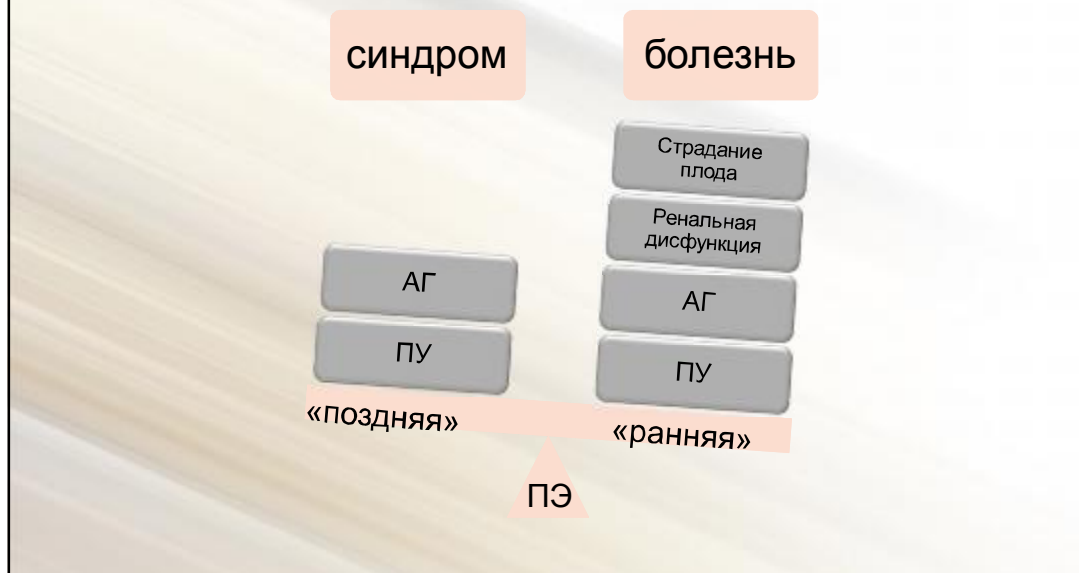
Уровень нефрина в моче в зависимости от срока развития ПЭ



Меркушева Л.И., Козловская Н.Л., 2013

МК – мочевая кислота

Заключение:



Выводы :

- ❖ Преэклампсия – самая частая гломерулярная патология почек
- ❖ Развитие гломерулопатии при преэклампсии обусловлено блокадой VEGF избыточным количеством sFlt1, вырабатываемым ишемизированной плацентой
- ❖ Дефицит VEGF вызывает структурные изменения клубочков, приводя к развитию гломерулярного эндотелиоза с признаками TMA и подоцитопатии, что проявляется АГ, снижением СКФ, протеинурией и подоцитурией.
- ❖ Ранняя и поздняя преэклампсия различаются не только акушерским прогнозом, но и выраженностью симптомов поражения почек