



Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии

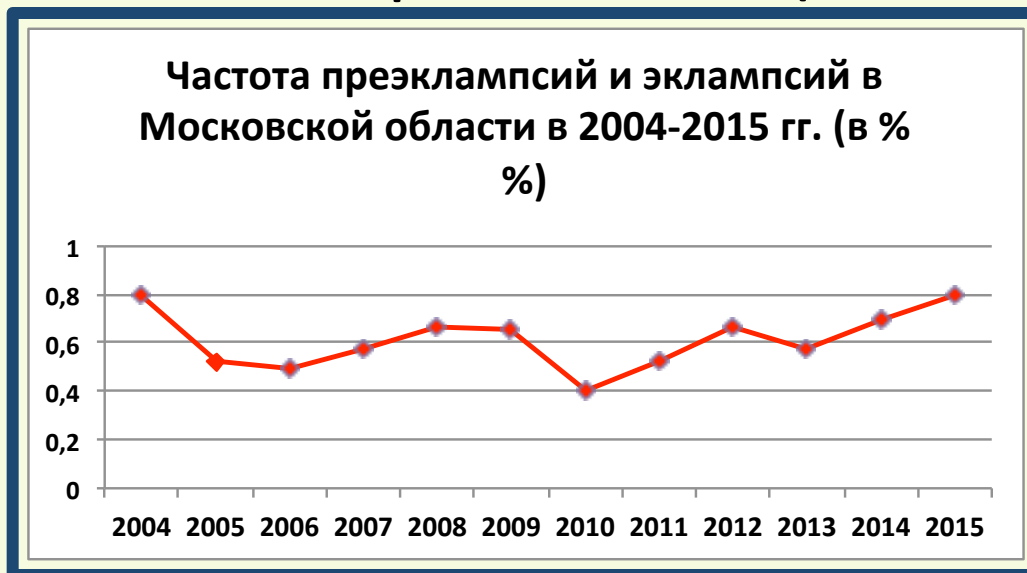
Некоторые аспекты патогенеза преэклампсии и возможности ее профилактики на примере клинического случая

Докладчик: ведущий научный сотрудник
акушерского физиологического отделения
МОНИИАГ, д.м.н. Гурьева В.М.

Ежегодный образовательный курс по нефрологии под руководством
профессора Весны Гарович, 26 декабря 2016 г., Москва

Ежегодно в мире регистрируется более 8 млн случаев преэклампсии

- Частота преэклампсии 0,5-3%
- В структуре причин материнской смертности в РФ – на втором месте (15,7-28%)
- В Московской области частота преэклампсии 0,57-0,8%, в структуре причин материнской смертности – на втором месте (15-25%)



Преэклампсия

Находится на втором месте в структуре причин досрочного родоразрешения и является одной из основных причин перинатальной и младенческой заболеваемости и смертности

James PR, Nelson-Piercy C. Management of hypertension before, during and after pregnancy. Heart. 2004.

Henao D, Saleem MA, Cadavid AP.

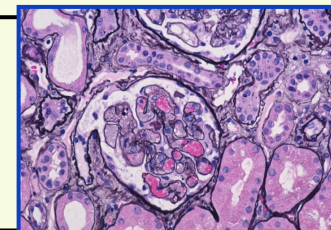
Glomerular disturbances in preeclampsia: disruption between glomerular endothelium and podocyte symbiosis.

Hypertens Pregnancy. 2009. Noris M, Perico N, Remuzzi G. Mechanisms of disease: preeclampsia. Nature Clin Pract Nephrol. 2005.

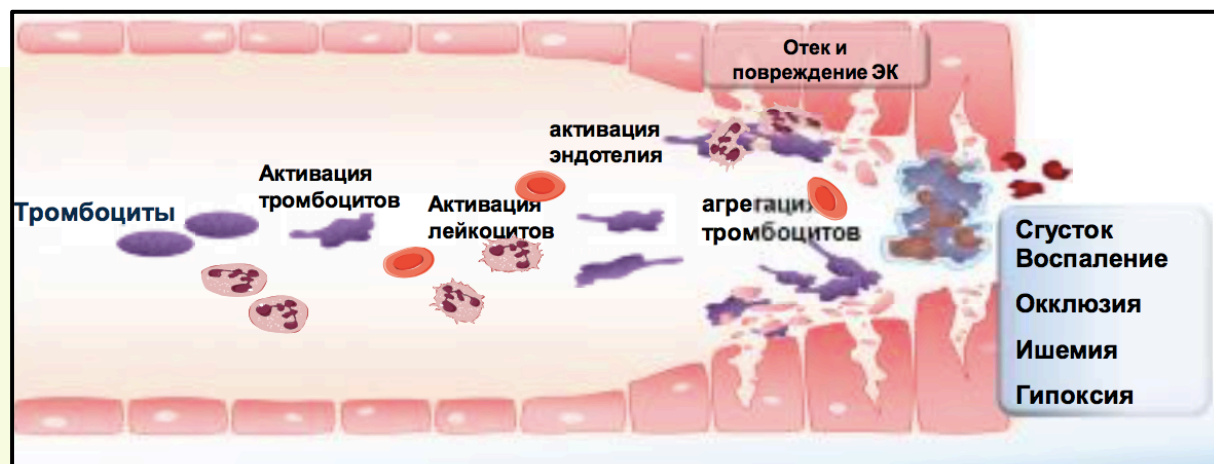


Одним из ведущих патогенетических механизмов преэклампсии является тромботическая микроангиопатия

Гетерогенная группа заболеваний, объединенных общностью гистологической картины и клинических проявлений при различии патогенетических механизмов



- Тромботическая микроангиопатия – генерализованное поражение сосудов микроциркуляторного русла жизненно важных органов
- Множественные тромбозы сопровождаются воспалением и ишемией органов и тканей, приводя к повреждению почек, головного мозга, плаценты, печени, легких и др.
- Исходом тромботической микроангиопатии является полиорганная недостаточность



Рисунки проф.
Н.Л.Козловской (2012,
2016 гг.)



Патологические процессы, приводящие к появлению преэклампсии и ФПН, начинаются задолго до появления ее клинической симптоматики.

Развернутая клиническая картина этих акушерских осложнений всегда свидетельствует о достаточно глубоком поражении органов и систем.

Эффективной терапии преэклампсии и ФПН в настоящее время не существует, необходимо прерывание беременности независимо от срока гестации

Традиционный подход к ведению таких беременных – неэффективен! Тщательное наблюдение за беременной и начало терапии при появлении клинической симптоматики не позволяет улучшить клинические исходы

Обречены на бездетность???

Клинический случай

- Беременная З., 1986 г.р. (30 лет).
- До 2013 года хронических соматических заболеваний не было.
- Первичное бесплодие в течение 1,5 лет, проведена стимуляция овуляции клостильбегитом
- В 2013 году – первая беременность. С 15 недель – эпизоды повышения АД до 130-150/90, протеинурии не было. Лечения не проводилось.
- В 25 недель – антенатальная гибель плода, родоразрешена через естественные родовые пути. (Вес ребенка 480 гр, длина 26 см).
- На 4 сутки после родов - ↑АД до 180/100, была госпитализирована и в течение 1 месяца принимала гипотензивную терапию, после чего АД нормализовалось.

- 2 беременность – в 2014 году
- С 15 недель – эпизоды повышения АД до 140/90, протеинурии не было.
- С 18 недель начата гипотензивная терапия (допегит 750 мг/сутки), гепарин (клексан 0,4 в сутки).
- В 23 недели – выраженные нарушения маточно-плацентарного кровотока (критическое состояние плода)
- В 25-26 недель протеинурия 1-4 г/л, ↑ АД до 180/100, выраженные отеки, энцефалопатия, ↑ ферментов печени, ↓ тромбоцитов (78).
- Произведено экстренное кесарево сечение, ребенок умер в первые сутки.
- После родов АД быстро нормализовалось (???)

- В 2015 году обратилась для планирования беременности.
- На этапе планирования беременности: нормальное АД (СМАД 108/68), нормальный анализ мочи, нет суточной протеинурии, нормальный креатинин и проба Реберга, нет нарушений углеводного обмена, нормальный клинический анализ крови. Нет данных за АФС.
- Выявлена гетерозиготная мутация гена PAI1 и MTGFR
- Имела место избыточная масса тела ИМТ 29.

Назначены гестагены на 2-ю фазу менструального цикла в течение 3 месяцев, и препараты фолиевой кислоты, после чего наступила 3-я беременность

- При наступлении беременности назначен гепарин (клексан) и продолжен прием гестагенов
- С 15 недель – отдельные эпизоды повышения АД до 130/80. Назначен допегит 750 мг/сутки
- В 16 недель **sFlt-1/PlGF** 44 (↑)
- В 23 недели СМАД в дневное время АД 123/76, в ночное АД 103/56
- В 24 недели – диабет (манифестный!). Начата инсулинотерапия
- В 30 недель – признаки страдания плода (задержка роста, нарушения маточно-плацент. кровотока)
- С 34 недель – умеренная преэклампсия (эпизоды повышения АД до 140-150/90), следы белка в моче

Родоразрешена при сроке 37 недель в плановом порядке в связи с рубцом на матке и прогрессирующей фетоплацентарной недостаточностью.

Ребенок массой 2300 длина 48 см (оценка по Апгар 8-8 баллов) выписан домой вместе с матерью на 4-е сутки жизни.

Интересно!

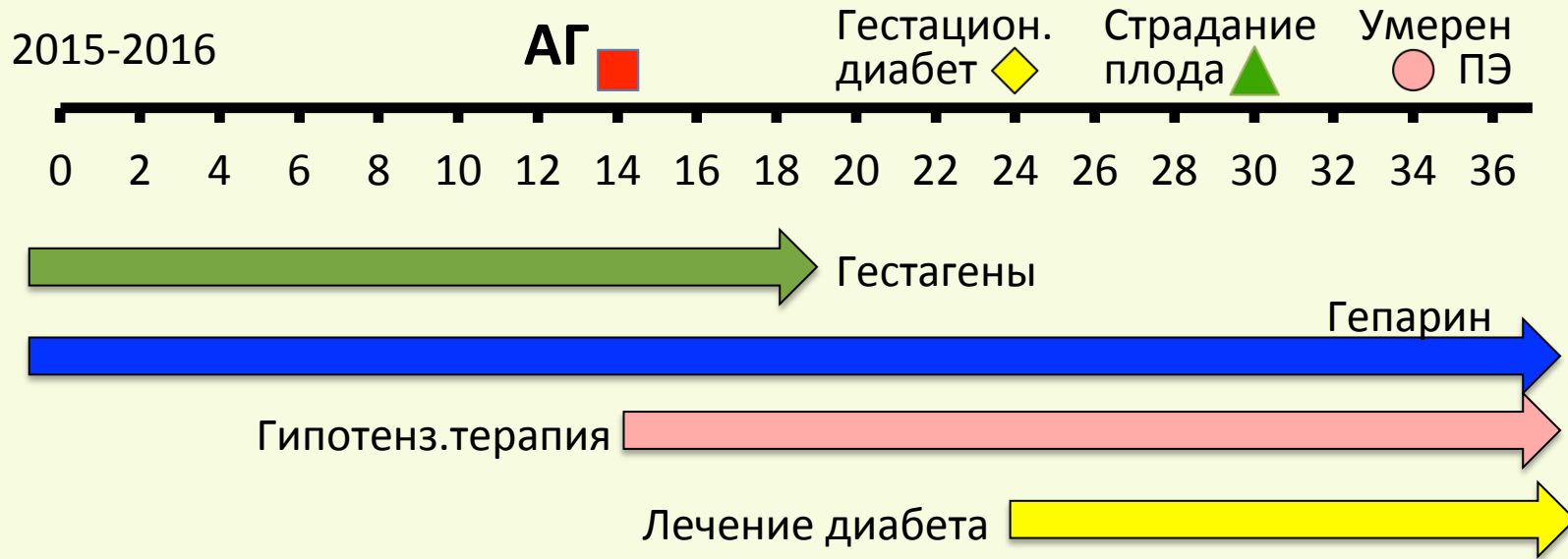
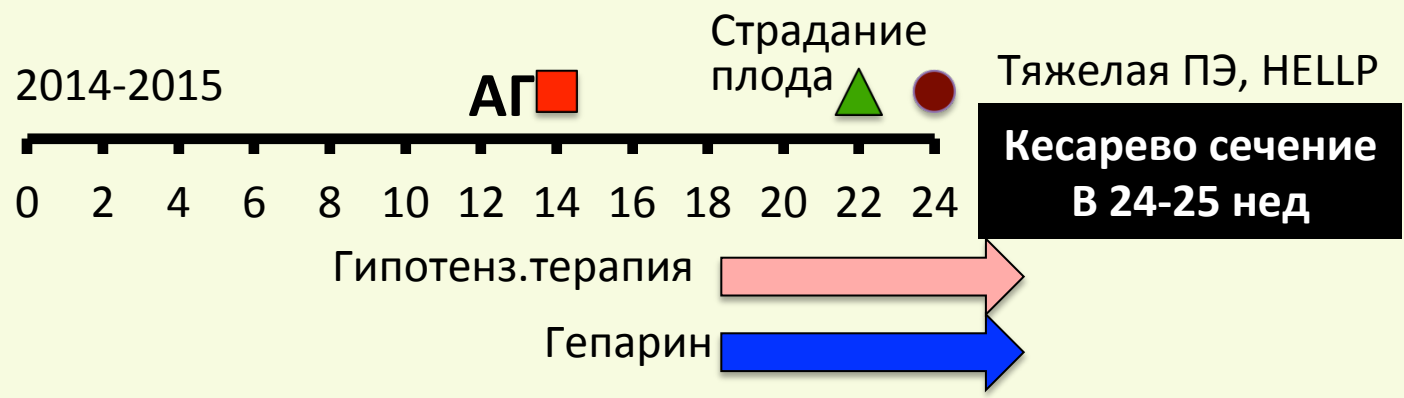
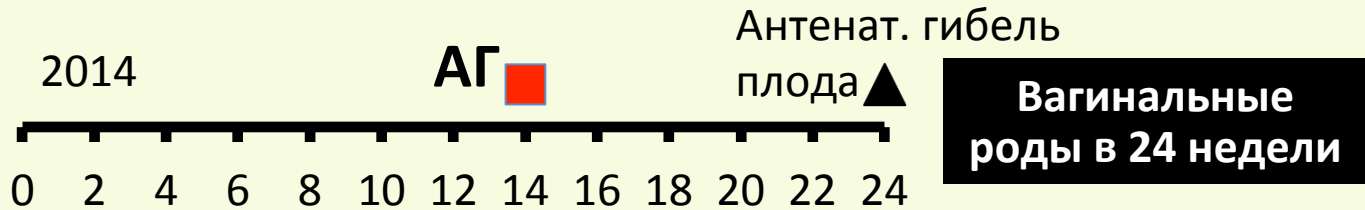
- У данной беременной выявлена редкая мутация гена ***HNF4α***, кодирующего гепатоцитарный нуклеарный фактор 4α
- Эта мутация является причиной моногенного сахарного диабета MODY 1-го типа

Функция гена ***HNF4α*** в организме:

β-клетка: регуляция гена *INS*, транспорта и метаболизма глюкозы.

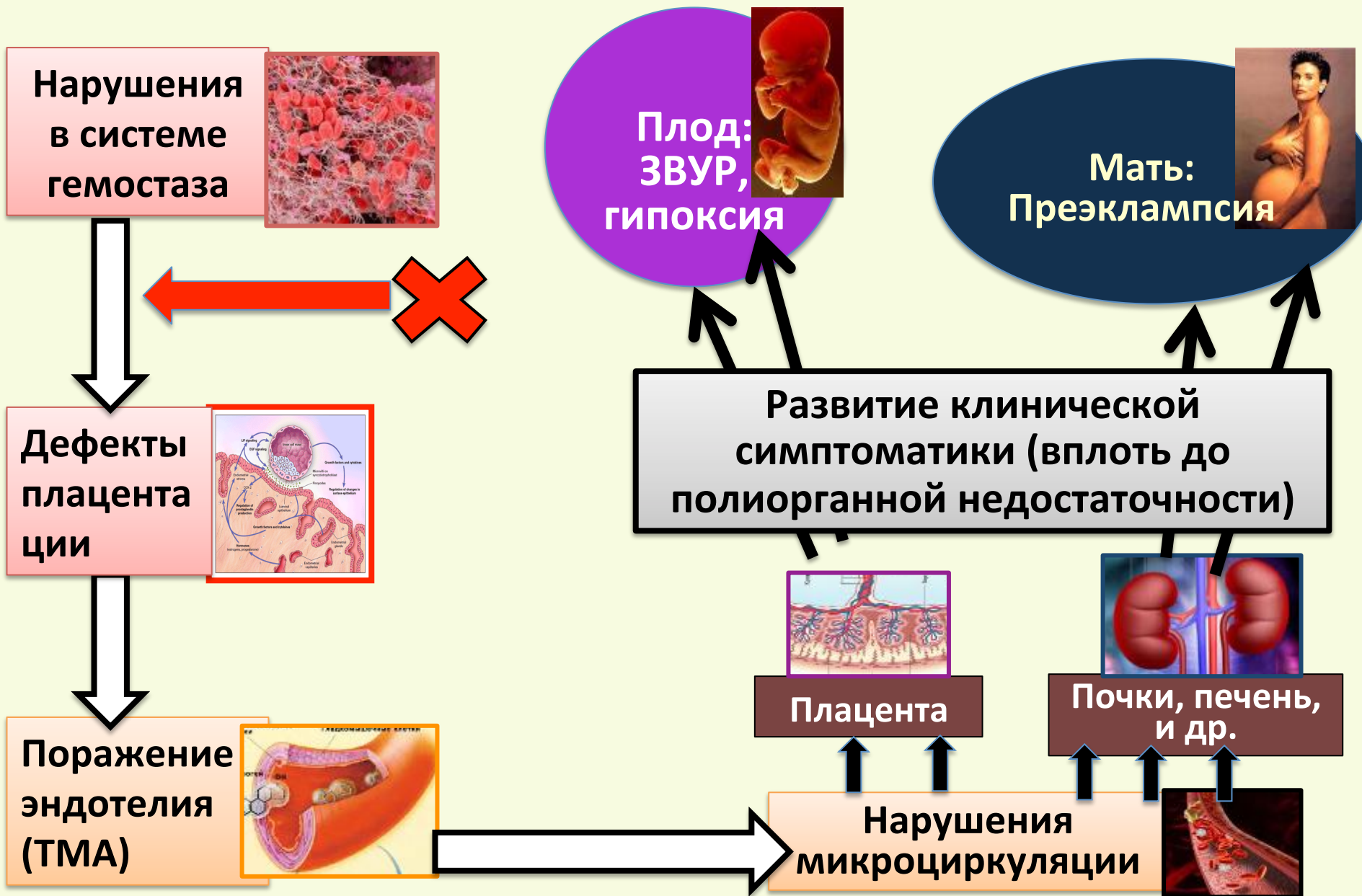
Печень: синтез липопротеинов

Мутация ***HNF4α*** выявлена и у ребенка



Кесарево сечение в 37 нед, 2300-48 см

Патогенез развития преэклампсии и ФПН

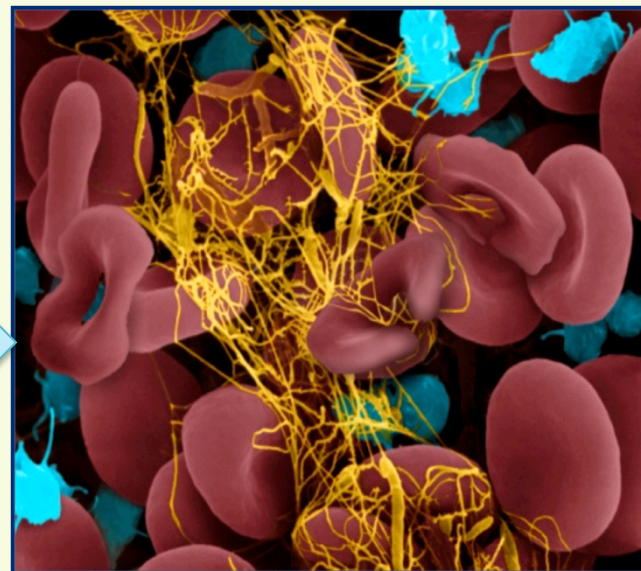


Основные пути воздействия для профилактики преэклампсии

**Улучшение
плацентации**



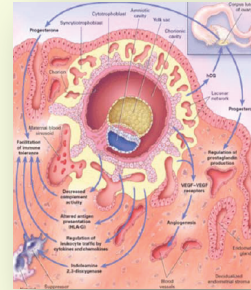
**Защита эндотелия
от развития ТМА**



Концепция профилактики преэклампсии

- Подготовка эндометрия, имплантация и полноценная гестационная перестройка сосудистой системы матки является прогестеронозависимым процессом
- Для обеспечения полноценной имплантации у женщин группы высокого риска применение гестагенов 2-3 месяца перед наступлением беременности и на протяжении 1-го и частично 2 триместра в период 1-й и 2-й волны инвазии трофобласта

1-я волна



2-я волна



Wlodek ME, Ceranic V, O'Dowd R, Westcott KT, Siebel AL. Maternal progesterone treatment rescues the mammary impairment following uteroplacental insufficiency and improves postnatal pup growth in the rat. *Reprod Sci*. 2009 Apr;16(4):380-90].

Poon LC, Kametas NA, Maiz N, Akolekar R, Nicolaidis KH. First-trimester prediction of hypertensive disorders in pregnancy. *Hypertension*. 2009 May;53(5):812-8].

Гурьева В.М., Петрухин В.А., Бурумкулова Ф.Ф., Холдина М.А. Планирование беременности и профилактика фетоплацентарной недостаточности у женщин группы высокого риска. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии* 2012.-N 3.-С.77-79.

Гестагены в профилактике преэклампсии

Терапия гестагенами в 1 триместре сопровождается статистически значимым улучшением показателей маточно-плацентарного кровотока.

Пероральные формы прогестерона оказывают более выраженное влияние на эти показатели, чем вагинальные.

Ghosh S., Chattopadhyay R., Goswami S., Chaudhury K., Chakravarty B., Ganesh A.. J. Obstet. Gynaecol. Res. Vol. 40, No. 7: 1871–1876, July 2014

Гурьева В.М., Петрухин В.А., Бурумкулова Ф.Ф., Холдина М.А. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии . 2012. № 3. С.77-79.

Илизарова Н.А., Кулешов В.М., Маринкин И.О., Бгатова Н.П. Вестник Нац. медико-хирургич. центра им. Н.И. Пирогова. 2009. Т. 4. № 1. С. 100-104.

Mackenzie R., Walker M., Armson A., Hannah M.E. Am. J. Obstet .Gynecol. 2006. Vol. 194 (5). P. 1234-1242.

Wlodek M., Ceranic .V, O'Dowd R. et al. Reprod. Sci. 2009. Vol. 16 (4). P. 380-390.

Концепция профилактики преэклампсии

- Гепарин оказывает антикоагуляционный эффект, улучшает адгезию бластоцисты к эндометрию, усиливает ангиогенез, препятствует развитию ТМА
- Назначение прямых антикоагулянтов (гепарина) в ранние сроки гестации
- Строгий контроль АД оказывает «нефропротективный» эффект

Bouvier S., Cochery-Nouvellon E., Lavigne-Lissalde G. et al. Blood. 2014. Vol.123(3). P. 404-13.

Zheng X.J., Deng X.L., Liu X.Y. Beijing Da Xue Xue Bao. 2014; 46(2): 323-328.

Fiedler K., Würfel W. Eur. J. Med. Res. 2004. Vol. 9(4). P. 207-214.

Козловская Н.Л., Меркушева Л.И., Курсанова Т.В. и др. Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева. 2014. Т. 1. № 1. С. 13-21.

Gris J.C., Chauleur C., Molinari N. Et al. Thromb. Haemost. 2011. Vol. 106(6). P. 1053-1061.

Sergio F., Maria Clara D., Gabriella F. et al. Hypertens. Pregnancy. 2006. Vol. 25(2). P. 115-127.

Urban G., Vergani P., Tironi R. Et al. Int. J. Fertil. Womens Med. 2007. Vol. 52(2-3). P. 59-67.

Quaranta M, Erez O, Mastrolia SA, Et al. PeerJ. 2015 Jan 6;3:e691.

Концепция профилактики преэклампсии

- Существует корреляция между такими акушерскими осложнениями, как преэклампсия и гестационный диабет. Частота ГСД в популяции (Россия) 9,2%, среди беременных, имевших в анамнезе тяжелую преэклампсию – 40-50% (данные МОНИКИ и МОНИИАГ, 2016 г.).
- При HELLP-синдроме в анамнезе развитие гестационного диабета при следующей беременности – 100% (небольшие клинические данные (n=5))

Li X, Tan H, Zhou S, Hu S, Zhang T, Li Y, Dou Q, Lai Z, Chen F.

Renin-angiotensin-aldosterone system gene polymorphisms in gestational hypertension and preeclampsia: A case-control gene-association study. Sci Rep. 2016 Dec 2;6:38030.

Spradley FT. Metabolic abnormalities and obesity's impact on the risk for developing preeclampsia. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol. 2016 Nov 30:ajpregu.00440.2016.

Mañé L, Flores-Le Roux JA, Benaiges D, Rodríguez M, Marcelo I, Chillarón JJ, Pedro-Botet J, Llauradó G, Gortazar L, Carreras R, Payà A. Role of first trimester HbA1c as a predictor of adverse obstetric outcomes in a multi-ethnic cohort. J Clin Endocrinol Metab. 2016 Nov 23:jc20162581.

Xu X, Shen J. Reduction in placental growth factor impaired gestational beta-cell proliferation through crosstalk between beta-cells and islet endothelial cells. Am J Transl Res. 2016 Sep 15;8(9):3912-3920. eCollection 2016.

Гестационный сахарный диабет

- Протекает бессимптомно, частота в популяции беременных 9,2% (Россия)
- Повышает частоту плодовых (макросомия, родовой травматизм, перинатальная заболеваемость и смертность) и материнских осложнений (родовой травматизм, преэклампсия)

Принятая в настоящее время стратегия выявления гестационного диабета в России предусматривает тестирование всех беременных (в 2 этапа)

Клинические рекомендации (протокол лечения) МЗ РФ «Гестационный сахарный диабет: диагностика, лечение, послеродовое наблюдение» № 15-4/10/2-9478 от 17 декабря 2013 г.

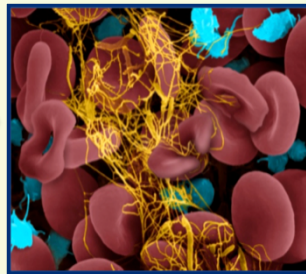
Основные пути воздействия для профилактики преэклампсии

**Улучшение
плацентации**



- Гестагены
- Гепарин

**Защита эндотелия
от развития ТМА**



- Гепарин
- Строгий контроль АД
- Лечение гестационного диабета

Концепция профилактики преэклампсии

- Назначение гепарина с момента наступления беременности и до ее завершения
- Назначение гестагенов за 2-3 месяца до зачатия и до 18-19 недель беременности
- Строгий контроль АД, гипотензивная терапия
- Выявление и лечение гестационного диабета