



# Пре-эклампсия и дальнейшие заболевания почек

Д-р. Весна Д. Гарович

**Vesna D. Garovic**

Профессор медицины

Отделение нефрологии и гипертензии

Клиника Майо, Рочестер, Минесота

Division of NEPHROLOGY  
& HYPERTENSION

©2011 MEMBER L1466-1

## Темы

- Связь между пре-эклампсией и последующими сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ)
- Связь между пре-эклампсией и последующими заболеваниями почек
- Механизмы, лежащие в основе таких ассоциаций: эндотелиальная дисфункция, дисрегуляция VEGF (сосудистого эндотелиального фактора роста), и подоцитурия



## Гипертензия при беременности

- Пре-эклампсия и эклампсия
- Пре-эклампсия, накладывающаяся на хроническую гипертензию (ГТ)
- Хроническая ГТ
- ГТ связанная с беременностью

*National High Blood Pressure Education Program  
Working Group Report on High Blood Pressure in  
Pregnancy.  
Am J Obstet Gynecol 2000; 183(1): s1-s22.*



## Пре-эклампсия и эклампсия

- Встречается примерно в 5% всех беременностей в мире
- Остается лидирующей причиной заболеваемости и смертности плода и матери
- В США смертность, связанная с родами, 14.5/100,000 рожденных живыми (1998-2005); 12% из-за гипертензии беременных
- в США возрастает число госпитализаций беременных с инсультами ↑ 54% ('94→'07)
  - С гипертензивными осложнениями как главной причиной

*Berg et al. Obstet Gynecol 2010*

*Kuklina et al. Stroke 2011*



## Пре-эклампсия и будущие ССЗ?

- Исследования 1970'ых и 1980'ых: пре-эклампсия не является предшественником ГТ
- Нет разницы в смертности от ГТ и ССЗ между женщинами с эклампсией при контроле того же возраста старше 33 лет
  - Маленькие размеры выборок
  - Суб-оптимальные группы контроля



## Последующие исследования

- Связи между ГТ беременности и ССЗ все больше осознаются
- Ограничения
  - Маленький размер выборок
  - Короткое время наблюдений
  - Отсутствие расовых и этнических различий
  - Дизайн, основанный на регистре
  - Ограниченное число результатов

*Garovic and Hayman NCPN, 2007*



## Мета-анализ

- Относительные риски (95% CI)
- ГТ 3.70 (2.70 до 5.05) после 14.1 лет
- Хронические заболевания сердца (ХЗС) 2.16 (1.86 до 2.52) после 11.7 лет
- Инсульт 1.81 (1.45 до 2.27) после 10.4 лет
- Венозная тромбоэмболия 1.79 (1.37 до 2.33) после 4.7 лет
- Общая смертность после пре-эклампсии: 1.49 (1.05 до 2.14) после 14.5 лет

*Bellamy et al. BMJ, 2007*



## Специфические цели

В большой мультирасовой когорте протестировать связь ГТ при беременности с

- Последующей ГТ
- ХЗС
- Инсультом

*Garovic et al. J Hypertens 2010*



## Дизайн исследования

- 4782 женщин, включенных в Family Blood pressure program: сиблингов из семей, где  $\geq 2$  членов имеют ГТ, диагностированную в возрасте до 60 лет
- Анамнез: СД, инсульт, ХЗС, ГТ
- Курение
- Семейный анамнез
- Осмотр
- Биохимия крови



## Опросник для беременных

- По крайней мере одна беременность за >6 месяцев?
- Сколько?
- Говорил ли Вам врач во время одной из этих беременностей, что у Вас высокое АД или ГТ?

*Garovic et al. AJOG, 2008*



## Статистические методы

### Кривые Каплана-Мейера

Чтобы сравнивать нескорректированную вероятность для не имеющих после 40 лет ГТ, ХЗС и инсульта у

- У нерожавших женщин
- У женщин, не имевших ГТ при беременности
- У женщин, имевших ГТ при беременности



## Статистические методы

### Пропорциональные модели риска Кокса

Оценить эффект ГТ при беременности на возраст начала ГТ (после 40 лет), ХЗС и инсульта

группа из Family BP Programm ( $n=4782$ )

- **Корректировка для ГТ:** раса, образование, возраст, семейная история ХЗС, курение, диабет и индекс массы тела (ИМТ)
- **Корректировка для ХЗС и инсульта:** +ГТ после 40 лет



## Статистические методы

**Пациенты GENOA** (Genetic Epidemiology Network of Atherosclerosis) ( $n=1754$ , 37% Family Blood pressure programm)

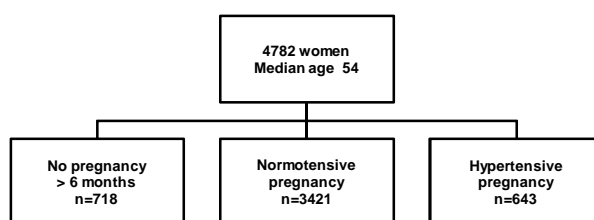
**Корректировка для ГТ, ХЗС и инсульта:**

+ гиперлипидемия:

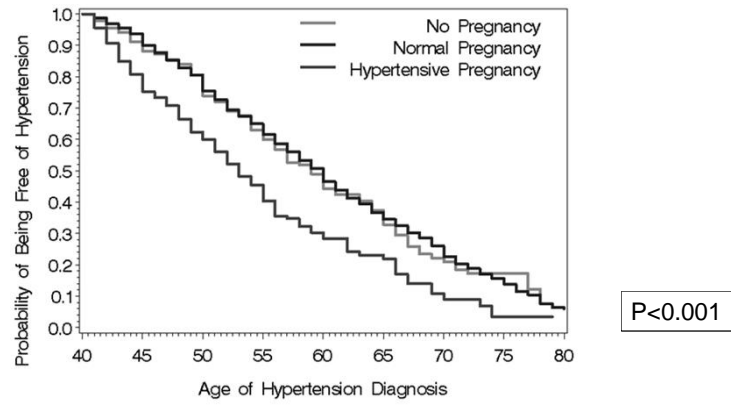
- Использование препаратов, снижающих липиды
- Общий холестерин  $\geq 200$  мг/дл, TG  $\geq 150$  мг/дл, HDL  $\leq 40$  мг/дл



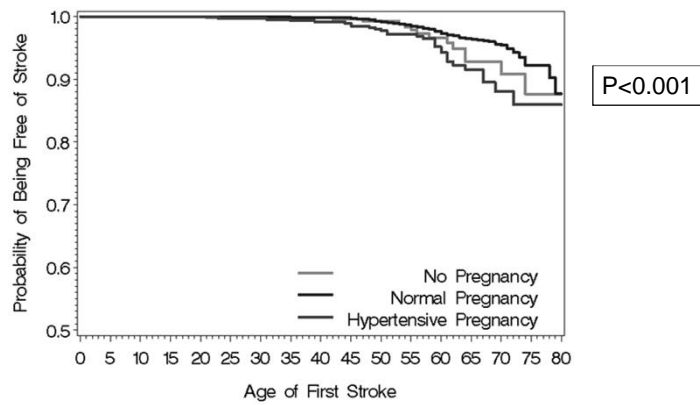
## Описание образцов



## ГТ в последующем

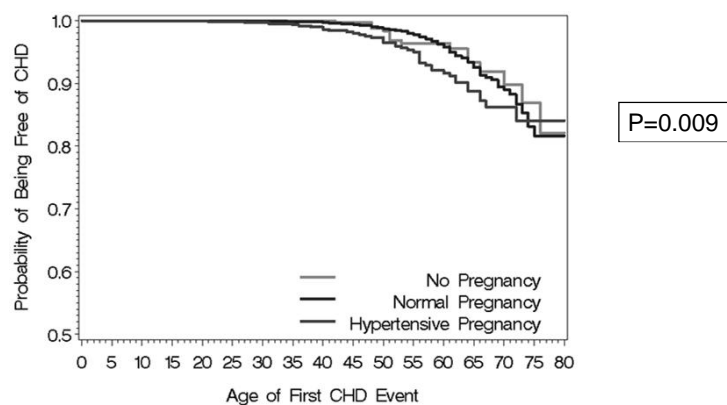


## Инсульт в последующем





## ХЗС в последующем



## Корректировка на ГТ после 40 лет, ХЗС и инсульт- Family Blood pressure programm

Группы сравнения	ГТ после 40 лет			ХЗС			Инсульт		
	HR	95% CI	P	HR	95% CI	P	HR	95% CI	P
Нормотензивные vs. Нерожавшие	0.88	0.73-1.08	0.22	1.02	0.60-1.75	0.94	0.55	0.31-1.00	<b>0.050</b>
Гипертензивные vs. Нормотензивные	1.55	1.26-1.89	<b>&lt;.001</b>	1.14	0.78-1.68	0.50	1.86	1.16-2.98	<b>0.010</b>



## Корректировка на ГТ после 40 лет, ХЗС и инсульт-GENOA

Группы сравнения	ГТ после 40 лет			ХЗС			Инсульт		
	HR	95% CI	P	HR	95% CI	P	HR	95%CI	P
Нормотензивные vs. Нерожавшие	0.78	0.59-1.04	0.09	0.84	0.39-1.82	0.67	0.61	0.27-1.40	0.24
Гипертензивные vs. Нормотензивные	1.88	1.49-2.39	<b>&lt;.001</b>	0.65	0.32-1.30	0.22	2.10	1.19-3.71	<b>0.010</b>



## Выводы

- ГТ нарушения при беременности связаны с большим риском будущей ГТ, ХЗС и инсульта
- Ассоциация с ХЗС может быть недооценена при данном возрасте FBPP когорты



## Пре-эклампсия увеличивает риск будущих заболеваний почек

### Болезни почек

- Повышенный риск альбуминурии

*Bar et al. NDT, 1996*

- Биопсия почки в будущем

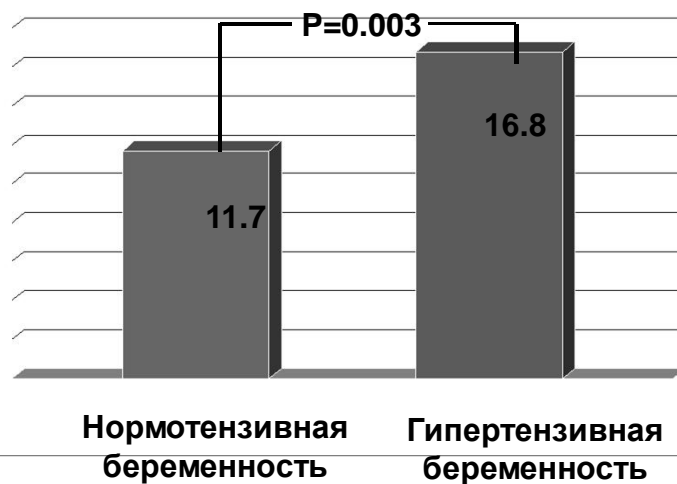
*Vikse et al. JASN, 2006*

- тХПН

*Vikse et al. NEJM, 2008*



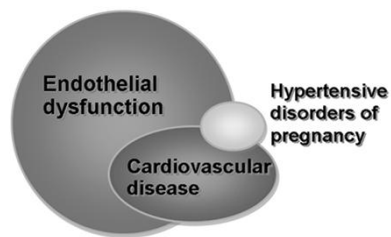
## Соотношение альбумин/креатинин >30 в последующем



## Связь между пре-эклампсией и заболеваниями почек и ССЗ в будущем

### Факторы риска

### Эндотелиальная дисфункция



## Связь между пре-эклампсией и заболеваниями почек и ССЗ в будущем

### Факторы риска

### Эндотелиальная дисфункция



## Связь между пре-эклампсией и будущими заболеваниями почек и ССЗ

- Может вызывать метаболические и сосудистые изменения, которые изменяют дальнейшие риски
- Эндотелий-зависимое расширение плечевой артерии нарушено в течение 3 лет после беременности с пре-эклампсией  
*Chambers et al. JAMA 2001*
- Возможные независимые факторы риска?



## Эклампсия и последующий обратимый синдром энцефалопатии (ПОСЭ)

- ПОСЭ впервые описан в 1996 г., у 15 пациентов, у 3 из которых была пре-эклампсия
  - Клинические признаки и симптомы: головная боль, нарушения зрения, вялость, судороги и
  - Рентгенологические находки: вазогенный отёк с нарушениями циркуляции
- При беременности подъемы АД (150-170 мм рт. ст.) значительно менее выражены, чем при гипертонической энцефалопатии (180-200 мм рт. ст.)

*Hinchey et al. NEJM 1996*



## Эклампсия и последующий обратимый синдром энцефалопатии (ПОСЭ)

- В проспективном исследовании 27 женщин с эклампсией (у 25 был ПОСЭ, у 5 были стойкие нарушения, видимые на томограмме (глиоз)

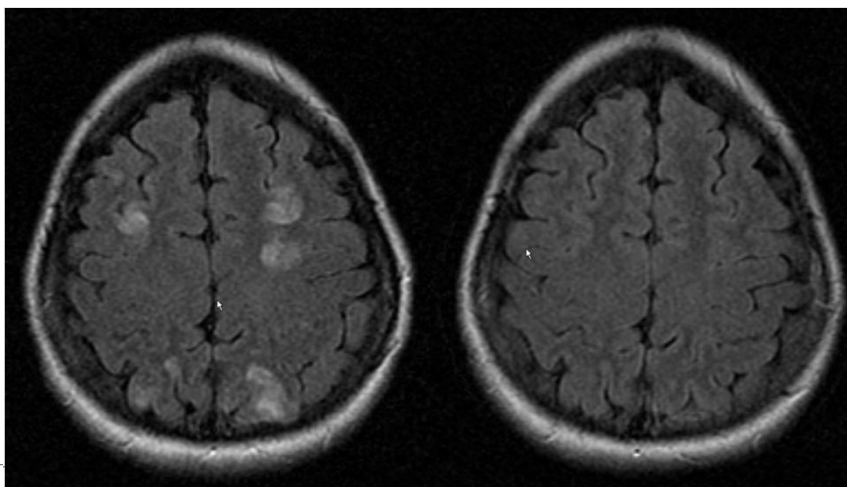
*Zeeman et al. AJOG, 2004*

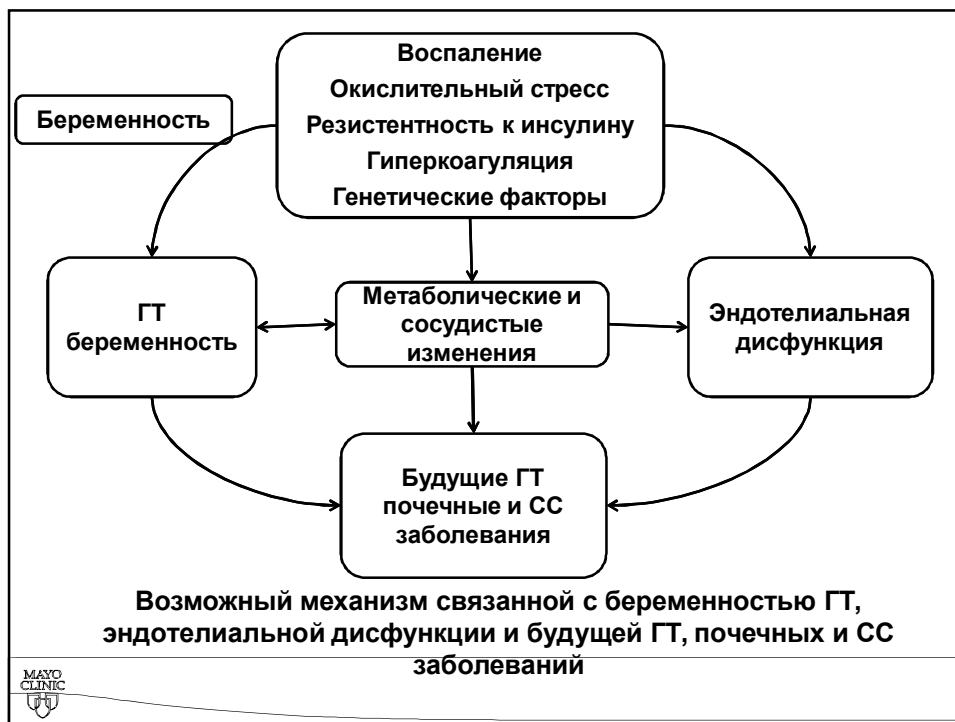
- Исследование клиники Майо
  - 7 из 22 пациенток провели МРТ
  - У всех 7 были признаки ПОСЭ
  - Максимальное системное АД > 180 мм рт ст у 2 из 7
  - Постоянные изменения на МРТ (1/7)

*Wagner et al. MCP 2011*



23 года, G3 /P1 головные боли, затуманенное зрение, судороги, пиковое АД 151 мм рт. ст.; МРТ через 2 нед. после родов : прерывистые T2 нарушения в правой верхней лобной доле





## Выводы

- ГТ нарушения при беременности связаны факторами риска для
  - ГТ, ХЗС и инсульта
  - Почечные заболевания
  - Связь с ХЗС может быть недооценена в связи с возрастом FBPP когорты
- Дальнейшие направления: популяционное исследование

## Популяционное исследование 6055 женщин, родивших в 1976-1982 гг. в Рочестере, Миннесота

Отдаленные исходы	Случаи n= 465	Контроль n= 3898	Величина P *
Медианный возраст (лет, диапазон)	47 (40-67)	50 (40-72)	
Представляющие интерес исходы	288(62%)	1839(47%)	p<0.0001
Гипертензия	236(51%)	1222(31%)	p<0.0001
Хрон. заболев. сердца	110(24%)	823(21%)	p=0.38
Почечные заболевания	63(14%)	374(10%)	p<0.01
Инсульт	35(8%)	160(4%)	p<0.001
Венозная тромбоземболия	13(3%)	75(2%)	p=0.21

*Brown et al. ASN, 2011*



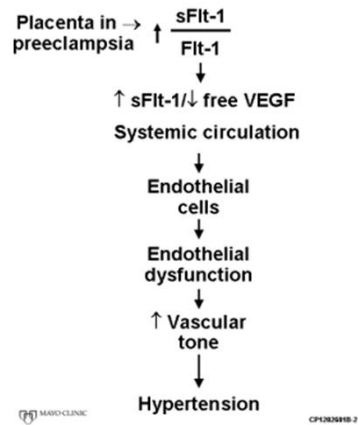
## Директивы на будущее

- Исследование механизма
    - ГТ беременности как дополнительный фактор риска ХЗС
  - Время нового подхода к лечению?
    - Целевое АД и использование терапии
- Moser et al. J Hypertens 2012*
- Усовершенствование скрининга и лечения ГТ при беременности может влиять не только на исход беременности, но и на здоровье женщин





## Патология пре-эклампсии: современный взгляд

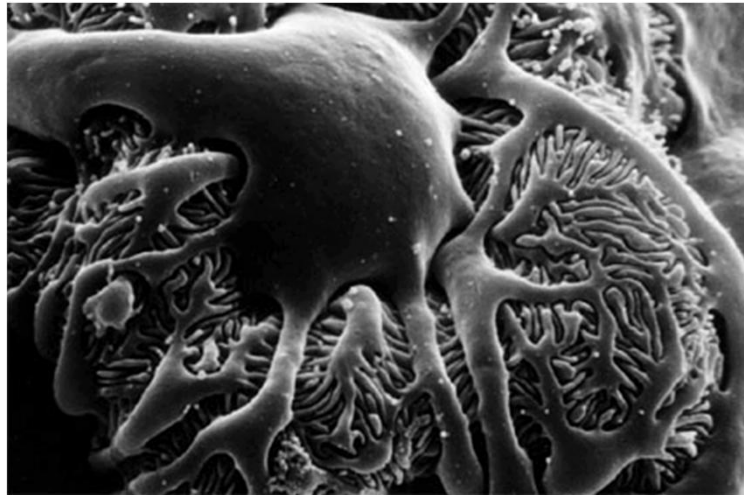


## sFlt-1: Вся история?

- Нарушение регуляции sFlt-1, сосудистого эндотелиального фактора роста, плацентраного фактора роста, и эндоглина связаны с эндотелиальной дисфункцией
- Обеспечивает механизм развития ГТ
- ? Механизм протеинурии



## Подоциты: последний барьер перед протеинурией



## Потеря подоцитов с мочой - подоцитурия

- **Апоптоз**
- **Подоцитурия:** потеря подоцитов с мочой
  - Соответствует активной стадии болезни
  - Потенциально диагностический тест для определения подоцитопении



## Определение подоцитурии

- Образцы мочи были помещены в четырехкамерную ячейку и инкубированы при 37°C
- Антитела к одному из подоцит-специфических белков
  - Подоцин
  - Подокаликсин
  - Синоптоподин
  - Нефрин
- FITC-меченные вторичные антитела
- Подоциты: ядерные позитивно-окрашенные клетки

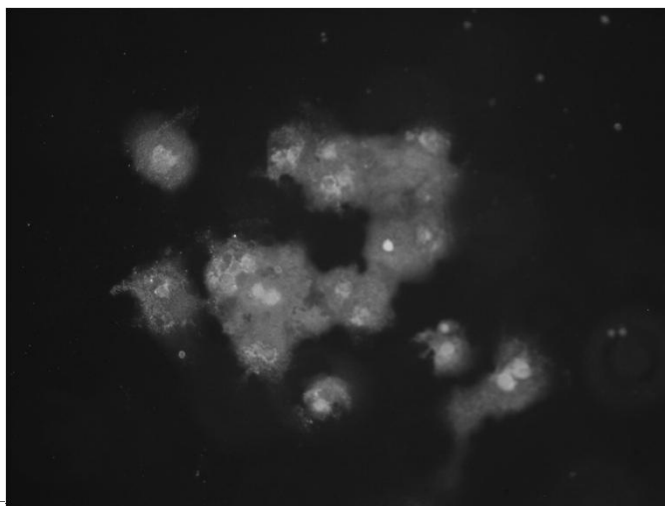


## Подоцитурия

- Окрашивание на подоцин
  - Присутствует в 15 случаях из 15
  - Отсутствует в 16 случаях из 16 в контроле при нормальном АД
  - Отсутствует у 7 женщин с другими причинами ГТ, протеинурии или заболеваниями почек
- Окрашивание на подокаликсин, нефрин и синаптоподин
- Несколько менее чувствительно и специфично, чем подоцин



## Определение подоцитурии



MAYO  
CLINIC

## Дополнительные данные - Япония

	Пре-эклампсия n = 11	Контроль n = 45
<b>Протеинурия г/д</b>		
35 нед. беременности	0.39 ± 0.43	0.009 ± 0.009**
При родах	2.2 ± 2.4	Нет данных
4 нед. После родов	0.08 ± 0.69	0.012 ± 0.011**
<b>Подоцитурия</b>		
35 нед. беременности	72.6 ± 126.1	0.4 ± 3.7**
При родах	43.5 ± 49.7	3.5 ± 7.6**
1 мес. после родов	4.8 ± 14.2	0.1 ± 0.6*

\* p<0.05, \*\* p<0.01

Aita et al. Nephron Clin Pract April 2009

MAYO  
CLINIC

## Дополнительные данные - LSU

- Контроль (нормотензивная беременность, n=6): нет подоцитов
- >80% в образцах мочи женщин с пре-эклампсией (n=14), определено по окрашиванию на нефрин

*Zhao et al. Reprod Sci, 2011*



## Текущее исследование

- Присутствует ли подоцитурия до клинических проявлений пре-эклампсии?
- Коррелирует ли присутствие подоцитурии с протеинурией?
- Собрать мочу и исследовать на подоцитурию
  - На 8-12 неделях беременности
  - На 22-26 неделях беременности
  - При родах



## Популяционное исследование



## Подоцитурия при родах

	Подоцитурия	Медиана сист. АД	Отношение P/Cr	Величина P:
Преэклампсия/ HELLP n=15	15/15	144	0.78	Норма: <0.001 rГТ: 0.004
ГТ беременных n=15	1/15	141	0.07	Норма: <0.001 ПЭ / HELLP: 0.004
Нормотензивные n=44	0/44	122	0.09	ПЭ / HELLP: <0.001 rГТ: <0.001



## Подоциты в середине беременности

	Подоцитурия	Сист. АД медiana	Отношение P/Cr	Величина P
Пре-эклампсия или HELLP n=15	15/15	116	0.05	Норма: 0.02 Высокий риск: 0.88
Гестационная ГТ n=15	0/15	116	0.05	Норма: <0.001 ПЭ / HELLP: 0.88
Нормотензивные n=44	0/44	106	0.04	ПЭ / HELLP: 0.02 Высокий риск: <0.001

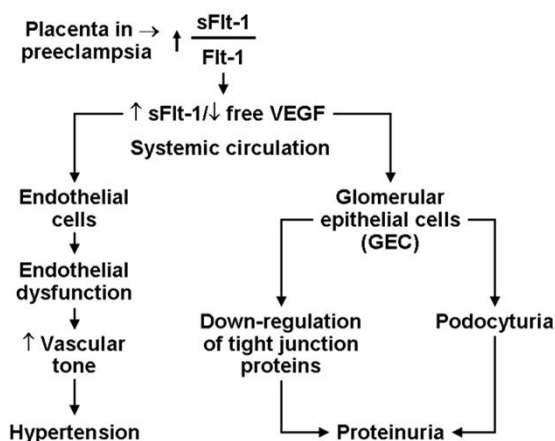


## Выводы

- Подоцитурия присутствует при родах при пре-эклампсии и отсутствует в контроле (нормальные и высокорискованные беременности)
- При пре-эклампсии подоцитурия предшествует:
  - Протеинурии
  - Гипертензии
- Подоцитурия является чувствительным и специфическим тестом для **диагностики и предсказания** пре-эклампсии
- Возможный механизм: устранение трофического действия эндотелиального сосудистого фактора роста (ЭСФР)



## Усовершенствованная sFlt-1 гипотеза

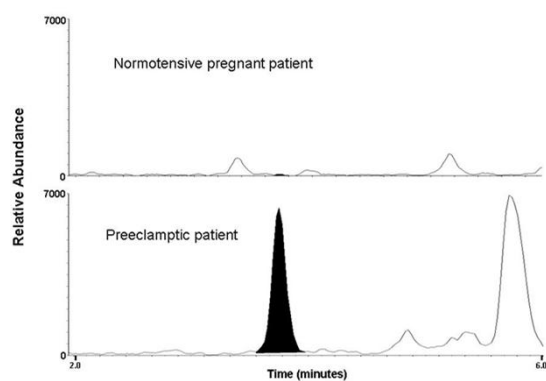


## Дальнейшие директивы

- Потери жизнеспособных подоцитов с мочой
  - Быстрые и независимые от наблюдателя технологии
  - Полезное средство при возрастании активности заболевания, и ответа на терапию заболеваний, протекающих с протеинурией
- Техника для определения подоцитов в моче, основанная на определении подоцит-специфических трипсиновых пептидов с помощью жидкостной хроматографии, вместе с тандемной масс-спектрометрией (ЖХ-МС/МС)



## Жидкостная хроматография и масс-спектрометрия для подоцитурии



*Garovic et al. NDT, 2012*



## Дальнейшие директивы

- Связь между подоцитурией и ХЗП в будущем
- Усовершенствование скрининга и лечения могут улучшить
  - Прогноз беременности
  - Долговременную функцию почек



## Выводы

- Усовершенствование скрининга и лечения гипертонии при беременности может повлиять не только на исход беременности, но и на здоровье этих женщин в будущем
- Вопросы о ГТ при беременности должны стать рутинными при сборе анамнеза
- У таких женщин не обходимо регулярно определять АД и белок в моче и лечить поддающие воздействию нарушения



## Вопросы?



## Министерство здравоохранения и социального обеспечения США 2001-2004

- Женщины 45-54: 35.2 %
- Женщины 55-64: 54.4%

### • **Наши данные**

- ГТ беременных: 50% ГТ к 53 годам
- Беременность без ГТ: 50% ГТ к 60 годам

