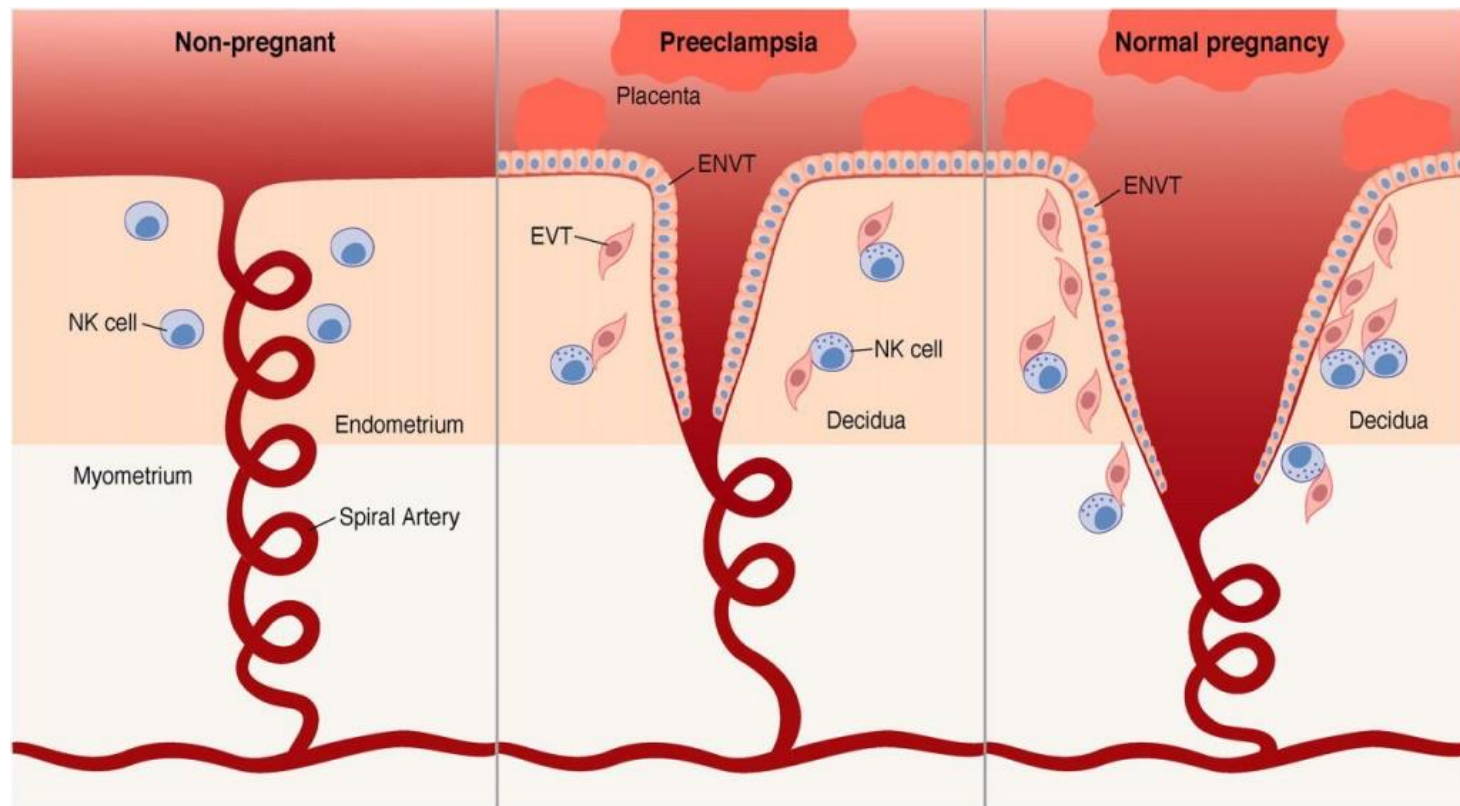


**Плацента-ассоциированные
осложнения:
реальные возможности ранней предикции,
стратегия профилактики.**

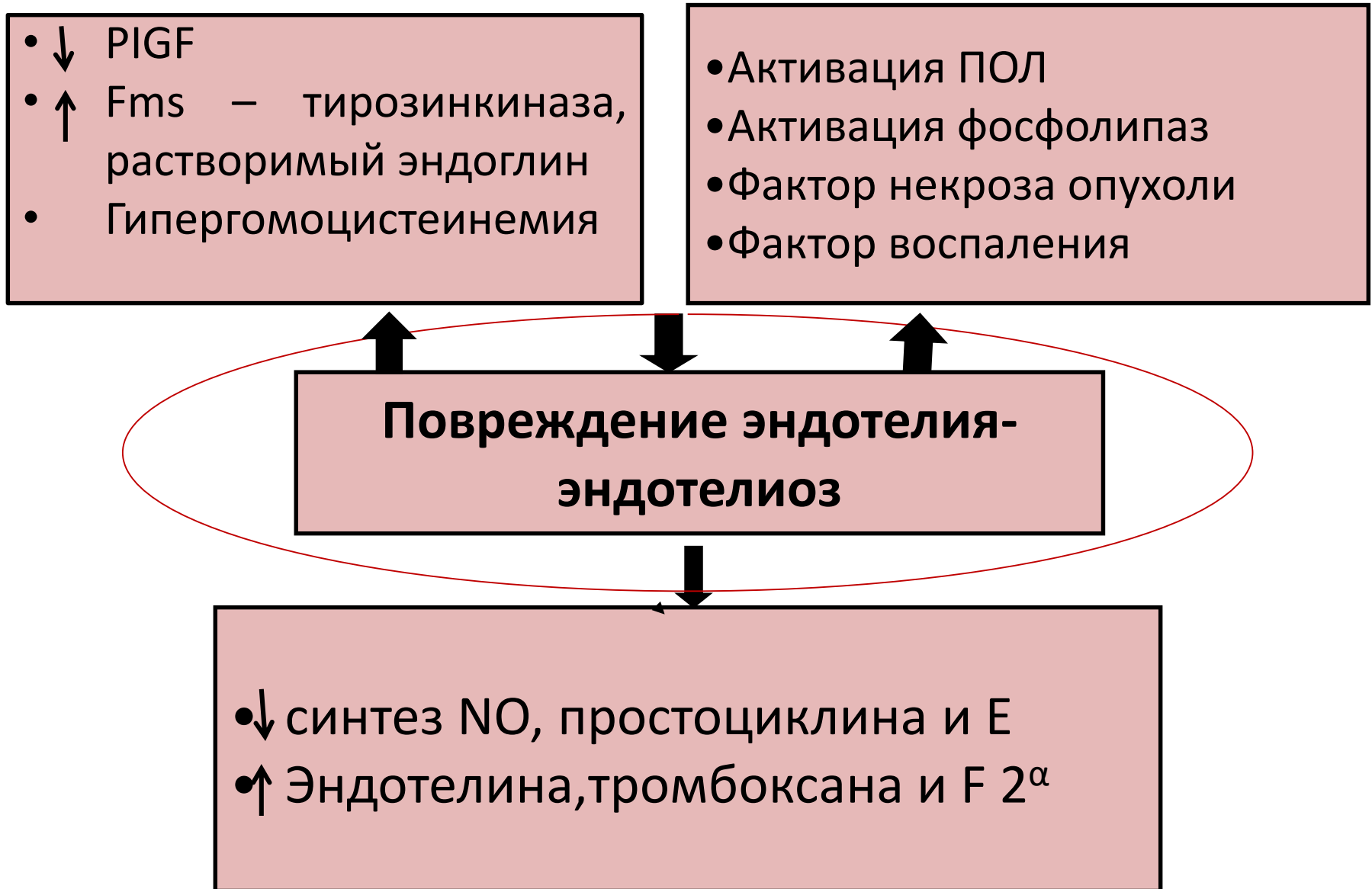
*Доцент кафедры акушерства и
гинекологии, к.м.н. Пак С.В.*

Плацента-ассоциированные осложнения: Этиология

- **Плацентарная теория - дефективная плацентация**
(нарушение инвазии трофобласта и ремоделирования СА)



Плацента-ассоциированные осложнения: Патогенетическое звено



Плацента-ассоциированные осложнения «Great obstetrical Syndromes»* БАС

- **Преэклампсия**
- Хроническая плацентарная недостаточность, ЗРП
- Привычное невынашивание
- Преждевременные роды
- ПОНРП

*Gian Carlo Di Renzo, Roberto Romero, 2009

Ключевые признаки плацента-ассоциированных осложнений (БАС):

1. полиэтиологичность;
2. длительная прееклиническая стадия;
3. частое вовлечение плода;
4. **генетические и эпигенетические механизмы**
(предрасположенность к определенному синдрому, зависящая от взаимодействия генов и окружающей среды и/или комплексного ген-ген взаимодействия материнского и/или фетального генотипов).



Кандидатные гены при ПЭ (P.J.Williams, F. Broughton Pipkin, 2011)

Патофизиологич группа	Название гена	Символ	SNP
Тромбофилии	Factor V Leiden	F 5	506Gin>Arg
	Methylenetetrahydrofolate	MTHFR	C667T
	Protrombin	F2	G20210A
	Plasminogen activator factor-1	SERPINE	I/Dpromoter
	Integrin glycoprotein IIIa	GPIIIa	C98T
Функция эндотелия	Endothelial nitric oxide synthase3	eNOS3	298Glu>Asp
	Vascular endothelial growth factor receptor1	VEGFR1	TG repeat
	Vascular endothelial growth factor	VEGF	C936T
Вазоактивные белки	Angiotensinogen	AGT	235Met>Thr
	Angiotensin converting enzyme	ACE	I/D intron16
Оксидативный стресс	Apolipoprotein E	APOE	C866T
	Microsomal epoxid hydrolase	EPHX	113Tyr>His
	Glutathione S-transferase	GST	A313G
Иммуногенетика	Tumor necrosis factor α	TNF	G-308A
	Interleukin 10	IL-10	G1082A

Генетические предикторы ПЭ



Мать,
беременность с ПЭ



Дочь, риск
тяжелой ПЭ в
3,7



Сын, риск
тяжелой ПЭ в
семье сына 1,9



Риск
тяжелой
ПЭ у
сестер 2,4



Концепция «опасного отца»

- ✓ Возраст старше 45 лет
- ✓ Семейный анамнез по раннему инсульту/инфаркту
- ✓ Ожирение
- ✓ Рожденный от беременности с ПЭ
- ✓ Если у супруги в 1 браке развилась тяжелая ПЭ – во 2 браке риск повышен в 2 раза
- ✓ Короткий интервал зачатия, донорская сперма, новый партнер

The etiology of preeclampsia: the role of the father Gus Dekkera, Pierre Yves Robillardc, Claire Robertsa, Journal of Reproductive Immunology 89 (2011)

Генетические предикторы ПЭ

генотип плода

Variants in the fetal genome near FLT1 are associated with risk of preeclampsia

Ralph McGinnis , Valgerdur Steinthorsdottir  [...] Linda Morgan 

Nature Genetics **49**, 1255–1260 (2017)

doi:10.1038/ng.3895

[Download Citation](#)

Received: 11 October 2016

Accepted: 12 May 2017

Published online: 19 June 2017

Локус rs4769613 находится рядом с геном FLT1, кодирующим FMS-подобную тирозинкиназу 1



Повышение продукции антиангиогенных факторов.
Нарушение ремоделирования спиральных артерий

Генетические предикторы ПЭ

генотип плода (особенности типа HLA плода)

[J Exp Med. 2004 Oct 18; 200\(8\): 957–965.](#)

PMCID: PMC2211839

doi: [10.1084/jem.20041214](#)

Combinations of Maternal KIR and Fetal HLA-C Genes Influence the Risk of Preeclampsia and Reproductive Success

[Susan E. Hiby,¹ James J. Walker,² Kevin M. O'Shaughnessy,³ Christopher W.G. Redman,⁴ Mary Carrington,⁵ John Trowsdale,¹ and Ashley Moffett¹](#)

Плод
HLA – C 2

Мать
KIR-AA

Ингибиторный эффект на NK клетки
слизистой матки. Снижение
продукции ангиогенных факторов

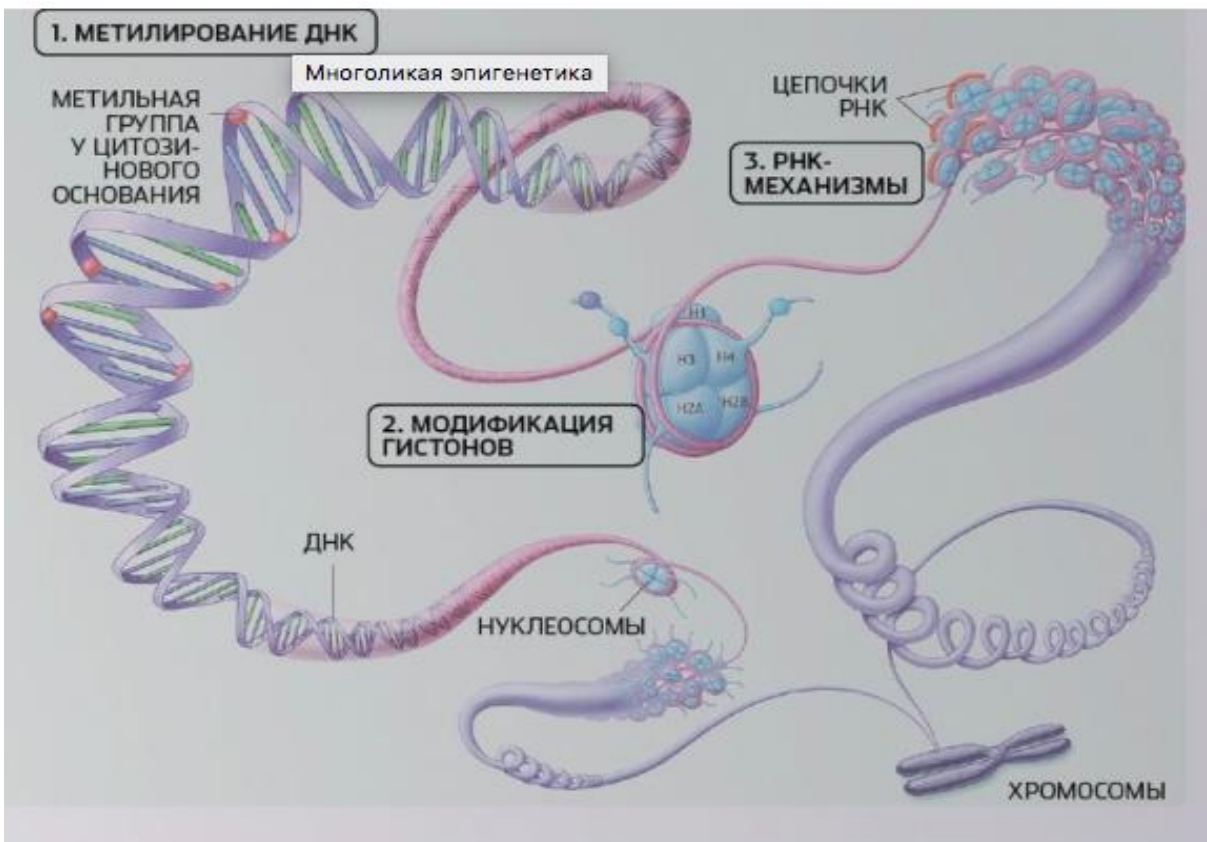
ПЭ и ЗРП ассоциированы с наличием у матери KIR-генотипа AA и HLA-C2 лиганда у плода, который он унаследовал от отца. Риск ПЭ значительно возрастает, если у матери отсутствуют аллели HLA-C2 группы, и она гомозиготна по HLA-C1.

Генетические предикторы ПЭ

генотип плода

- Повышается риск ПЭ в 5,7 раз – **синдром Беквита –Видемана** у плода (аутосомо-доминантный тип наследования, классическая триада – макросомия, омфалоцеле, макроглосия)
- Риск ПЭ возрастает – трисомия 13 (синдром Патау)
- Риск ПЭ снижается в 3 раза при трисомии 21 (синдром Дауна)





**«Генетика предполагает,
а эпигенетика
располагает».**

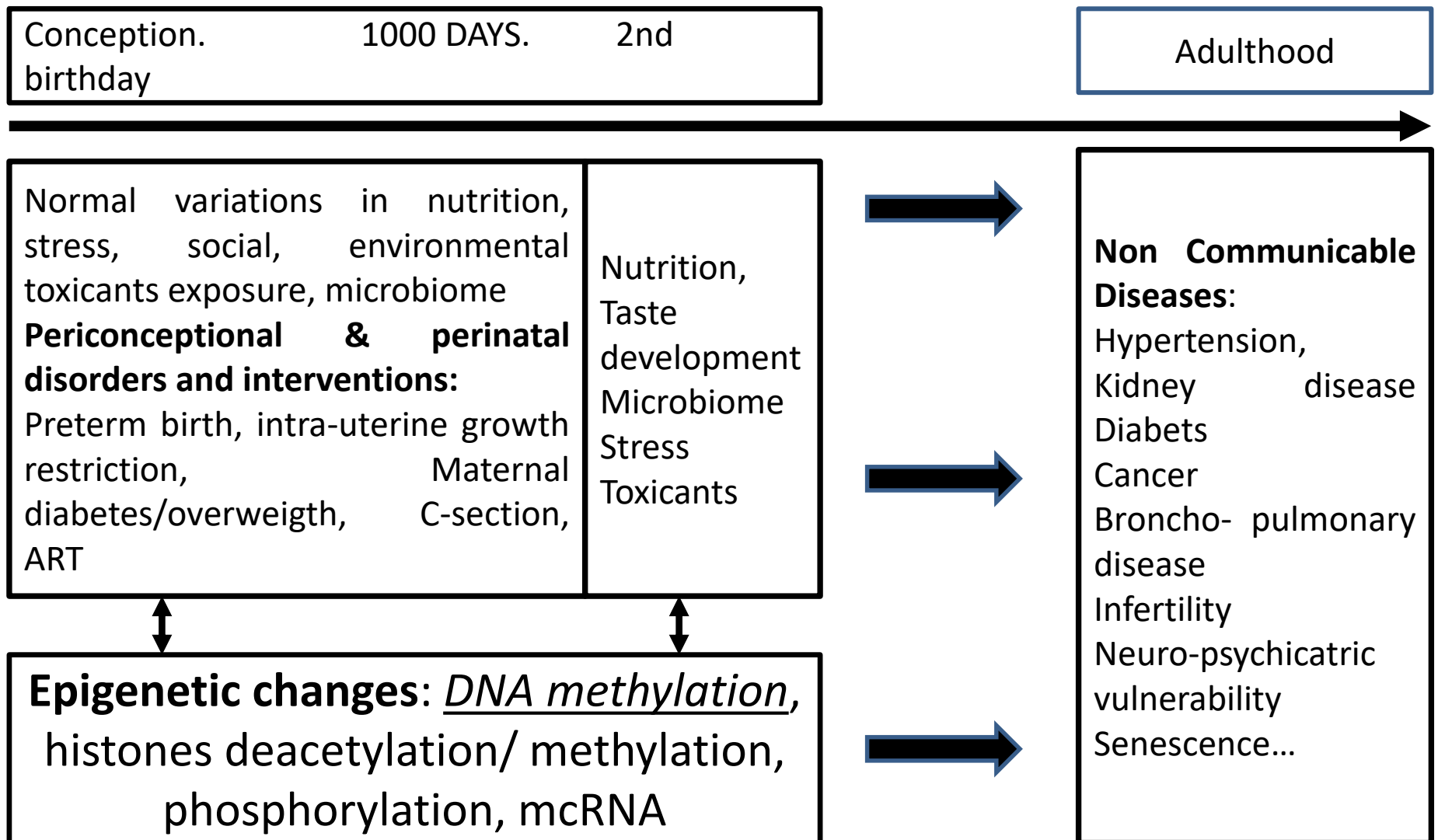
английский биолог,
нобелевский лауреат
Питер Медавар

Многоликая эпигенетика

Эпигенетические процессы реализуются на нескольких уровнях.

Метилирование действует на уровне отдельных нуклеотидов. Следующий уровень — это модификация гистонов, белков, участвующих в упаковке нитей ДНК. От этой упаковки также зависят процессы транскрипции и репликации ДНК. Отдельная научная ветвь — РНК-эпигенетика — изучает эпигенетические процессы, связанные с РНК, в том числе метилирование информационной РНК.

Внутриутробное программирование и программирование в первые 2 года жизни



Основные этиологические фактор больших акушерских синдромов

- дефективная плацентация (нарушение ремоделирования СА)
- оксидативный стресс, воспаление специфической и неспецифической этиологии
- иммунологическая дезреактивность, гормональные отклонения
- генетические и эпигенетические факторы.

Клиническая классификация ПЭ

1. Преэклампсия умеренной тяжести
2. Преэклампсия тяжелого течения
3. Тяжелые осложнения ПЭ (критические формы):
 - Эклампсия
 - HELLP – синдром
 - Острая почечная недостаточность
 - Отек легких
 - Инсульт
 - Инфаркт миокарда
 - ПОНРП
 - Кровоизлияние и отслойка сетчатки
 - Антенатальная гибель плода

Подкатегории ПЭ

- Ранняя ПЭ (начало до 34 недель)
- Поздняя ПЭ (начало от 34 недель)
- ПЭ при недоношенной беременности (при родах на сроке менее 37 нед)
- ПЭ при доношенной беременности (при родах на сроке от 37 недель)

Не являются взаимоисключающие

Инициатива по ПЭ FIGO: Практическое руководство по скринингу в I триместре и профилактике заболевания (адаптированная версия на русском языке под редакцией З.С. Ходжаевой и соавт./ Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучения. Т.7№4 С. 32-60

Патогенетические особенности ПЭ

Ранняя ПЭ (плацентарная)

Нарушения
плацентации и
гестационных
изменений
спиральных артерий

Поздняя ПЭ (материнская)

Конституциональны
е особенности
матери + сосудистая
дисфункция до
беременности

Ранняя ПЭ – трехступенчатая модель

Первый этап – нарушение процессов ремоделирования спиральных артерий и поверхностной инвазии цитотрофобласта



Второй этап – Окислительный стресс эндоплазматического ретикулума и синтез ангиогенных факторов (растворимая fms – подобная тирозинкиназа-1 и плацентарный эндоглин) вызывает эндотелиальную дисфункцию



Третий этап – оксидативный стресс и чрезмерный провоспалительный ответ приводит к **тотальной эндотелиальной дисфункции** и появлению клинических признаков ПЭ

Портрет ранней и поздней ПЭ

Ранняя ПЭ	Поздняя ПЭ
До 34 недель	34 недели и позднее
Нарушения инвазии трофобласта, нарушение ремоделирования СА	Адекватная инвазия трофобласта, нормальное ремоделирование СА
чаще у женщин с ХАГ и АФС	малозначимая соматическая патология
первобеременные молодого возраста	Повторноородящие, поздний репродуктивный возраст
Более тяжелое течение, ХПН, ЗРП, полиорганная недостаточность	Умеренная АГ, рост плода соответствует беременности
Тяжелая ПЭ, неблагоприятные перинатальные исходы	Умеренная ПЭ, более благоприятные перинатальные исходы
Повторная ПЭ в последующих беременностях – 60%	Повторная ПЭ в последующих беременностях – 10-20%

Ранняя прегестационная прогностическая оценка факторов риска ПЭ

- ✓ Оценка соматического статуса (ХАГ, СД, заболевания почек, СКВ и др)
- ✓ ПЭ и АГ в анамнезе
- ✓ Концепция «опасного» отца
- ✓ Дефицит прогестерона
- ✓ Оценка микронутриентного статуса (дефицит фолатов, кальция, магния, железа и др)
- ✓ Наличие АФС и генетических тромбофилий

Эндотелиальная
дисфункция —
ключевое звено
в патогенезе многих
заболеваний
и их
осложнений



Сулодексид в акушерско-гинекологической практике – за пределами АФС

- Гиперандрогения, как пример эндокринных нарушений
 - ГА ассоциирована со снижением фертильности ввиду нарушения овуляции и увеличением риска самопроизвольного выкидыша; попытки коррекции гиперандрогении с помощью гормональных препаратов не показали эффекта в клинических исследованиях
 - ГА у женщин связана с эндотелиальной дисфункцией, что обосновывает применение сулодексида у женщин с гиперандрогенизмом, особенно СПКЯ
 - Применение сулодексида у женщин с ГА было эффективнее в терапии плацентарной недостаточности, чем антиагреганты¹
- Экстрагенитальная патология
 - Мета-анализ 8 РКИ применения сулодексида у пациентов с гипертензией показал его высокую эффективность и потенциал в терапии гипертензии²
 - Применение сулодексида по аннотированным показаниям повышает вероятность зачатия и улучшает исход беременностей

1Агаркова Л.А. и соавт. Профилактика гемореологических нарушений при плацентарной недостаточности, обусловленной гиперандрогенией. Сибирский медицинский журнал 2009; 4(вып.2):69-73

2 [Engberink RH](#), et al. The blood pressure lowering potential of sulodexide--a systematic review and meta-analysis. [Br J Clin Pharmacol](#). 2015;80(6):1245-53

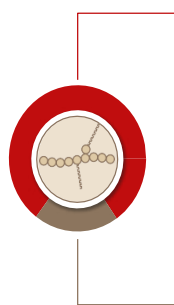
Показания к применению сулодексида

(инструкция к применению МЗ РФ)

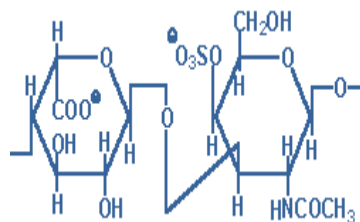
- **Ангиопатии с повышенным риском тромбообразования**
- **Нарушение мозгового кровообращения**, включая острый период ишемического инсульта и период раннего восстановления
- Дисциркуляторная энцефалопатия, обусловленная атеросклерозом, СД, гипертонической болезнью; сосудистая деменция
- Оклюзионные поражения периферических артерий
- **Флебопатии**, тромбозы глубоких вен
- **Микроангиопатии** (нефропатия, ретинопатия, нейропатия) и макроангиопатии при СД
- Лечение гепарин-индуцированной тромботической тромбоцитопении
- **Тромбофилические состояния, антифосфолипидный синдром** (назначают совместно с ацетилсалициловой кислотой, или вслед за НМГ)
- **Имеется положительный опыт применения препарата с целью лечения и профилактики сосудистых осложнений у пациенток с СД I типа во II и III триместрах беременности, терапии преэклампсии**

Вессел Дуэ Ф

Комбинация двух гликозаминогликанов (ГАГ)

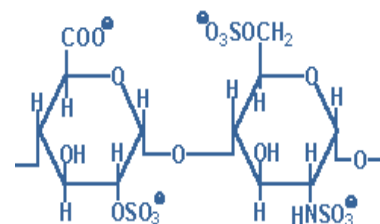


80%

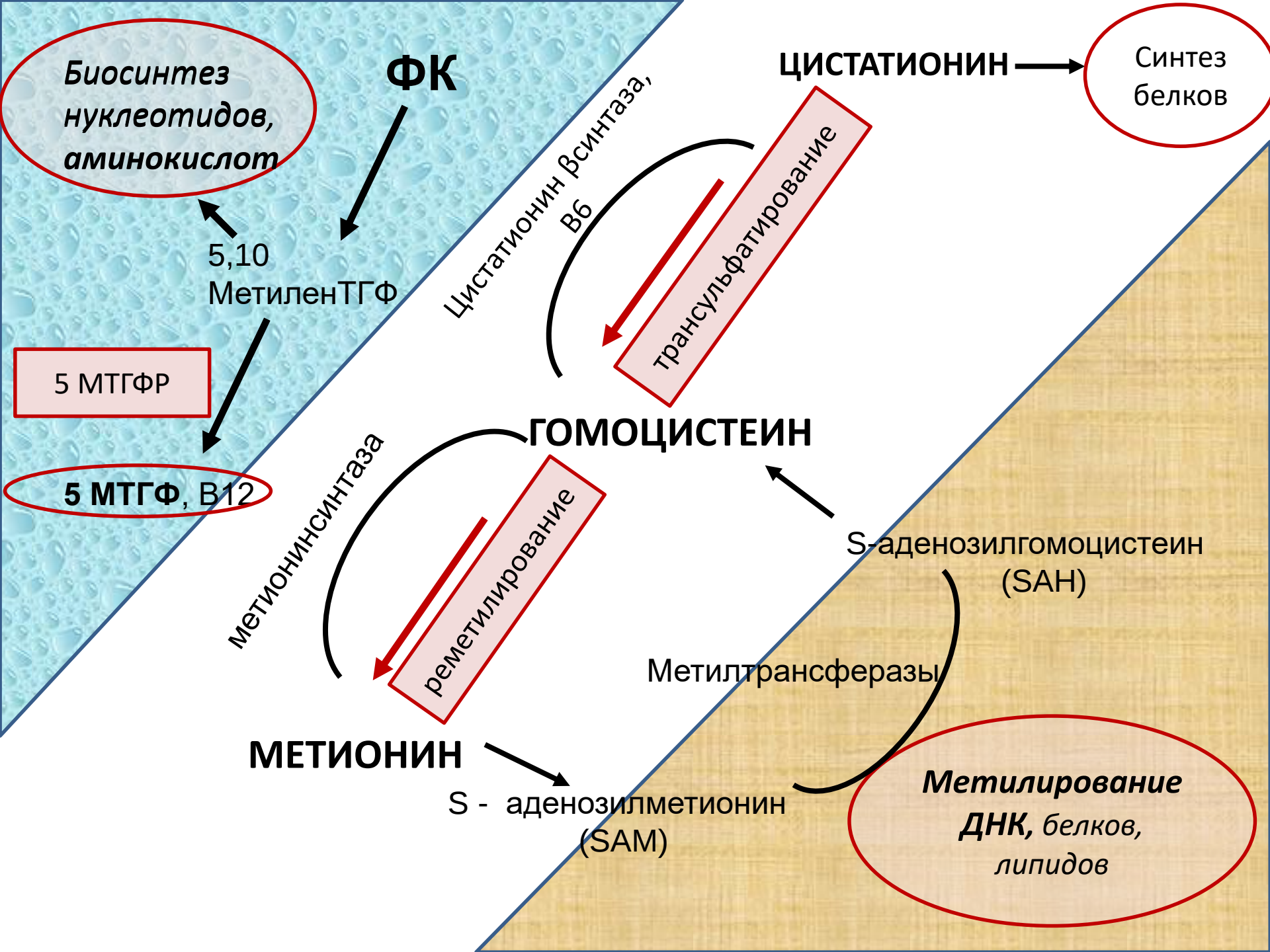


Гепариноподобная фракция:
*идуронат-2-сульфат +
N-сульфо-D- глюкозамин-6-
сульфат*

20%



**Фракция
дерматансульфата:**
*сульфатированный L-
идуронат + GalNAc-4-
сульфат*



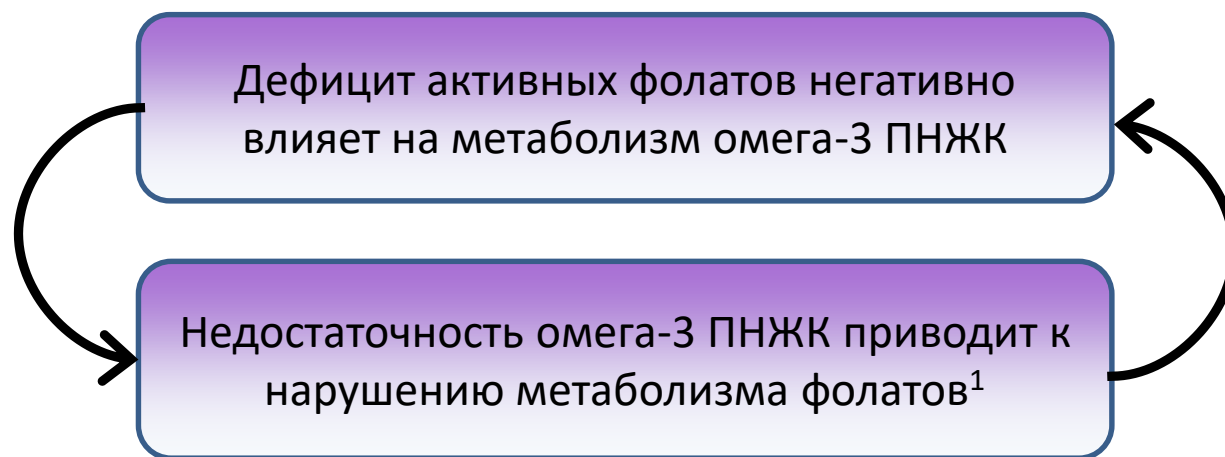
**Оптимальная схема профилактики нарушений метаболизма ФК
– комбинированный прием Метафолина и синтетической ФК в
равных соотношениях**



***5-метилтетрагидрофолат (Метафолин) не может рассматриваться
как единственный источник фолатов***

При отсутствии генетического скрининга активности MTHFR необходимо включать в рацион беременных саму фолиевую кислоту в количестве не менее 50% суточной дозы (200 мкг) в обязательной комбинации с 5-метилтетрагидрофолатом

Существует синергизм между активными фолатами и Омега-3 ПНЖК

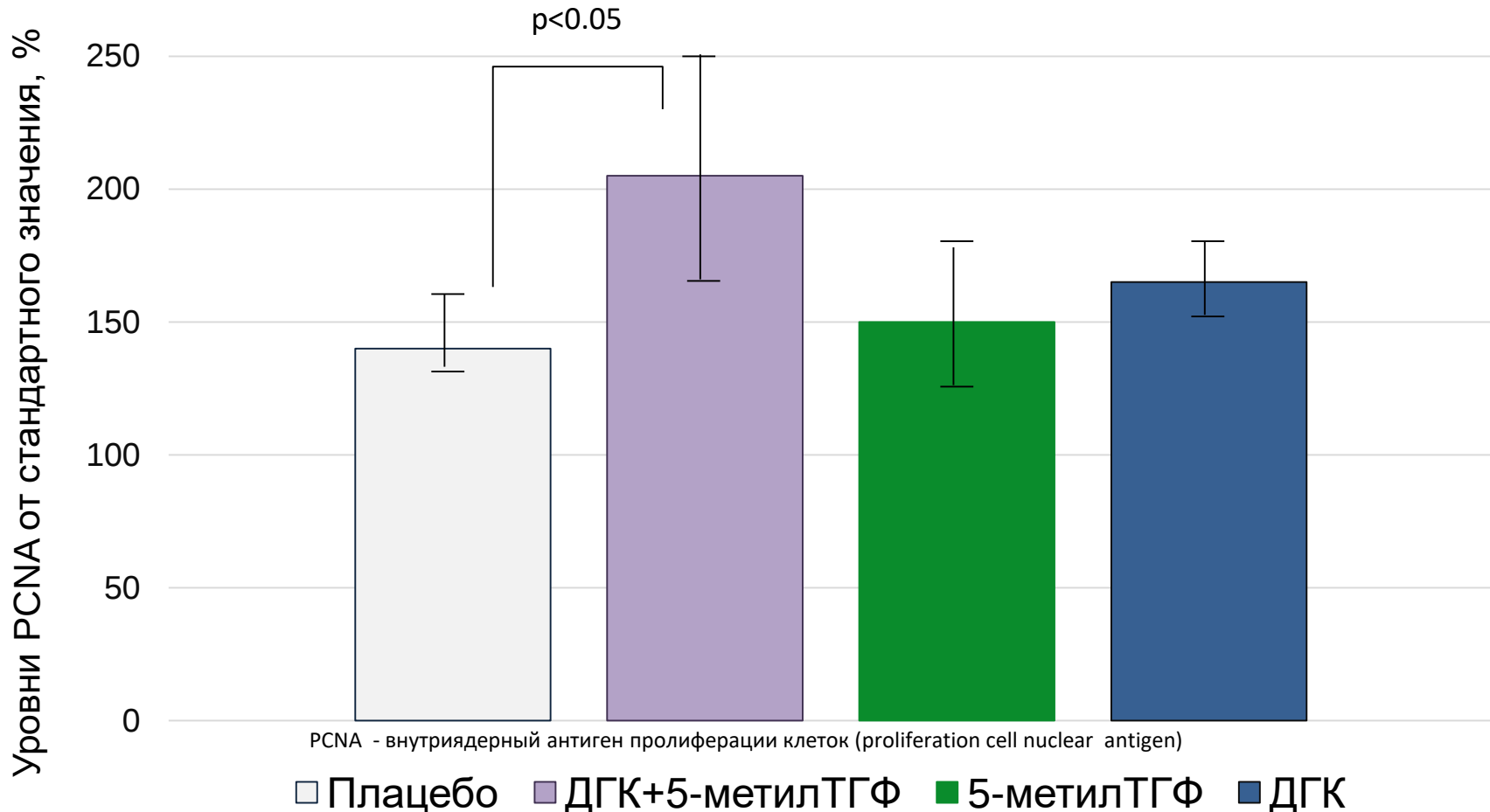


Омега-3 ПНЖК способствуют снижению уровня гомоцистеина³

1. Громова О.А., Торшин И.Ю., Лиманова О.А. Омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты и активные фолаты – перспективы комплексного применения для нутрициальной поддержки беременности и профилактики пороков развития. *Гинекология*. 2013; 2: 71-7.
2. Devlin AM, Singh R. Hypermethylation of *Fads2* and altered hepatic fatty acid and phospholipid metabolism in mice with hyperhomocysteinemia. *J Biol Chem*. 2007;282(51):37082-90.
3. Kulkarni A, Dangat K, Kale A, et al. Effects of altered maternal folic acid, vitamin B12 and docosahexaenoic acid on placental global DNA methylation patterns in Wistar rats. *PLoS One*. 2011;6(3):e17706.
4. Sugiyama K, Kumazawa A, Zhou H, Saeki S. Dietary methionine level affects linoleic acid metabolism through phosphatidylethanolamine N-methylation in rats. *Lipids*. 1998;33(3):235-42.

Влияние комбинации активных фолатов и ДГК на пролиферацию и апоптоз клеток плаценты

Комбинация активного фолата 5-метилТГФ и омега-3 ПНЖК ДГК оказывает максимальное воздействие на процессы роста клеток плаценты



Фемибион® – комплексная нутрициальная поддержка беременности

- ❖ Активный фолат – метафолин
- ❖ Фолиевая кислота
- ❖ Комплекс витаминов B₂, B₆, B₁₂, PP, обслуживающих фолатный цикл
- ❖ Омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты в нейропротекторной пропорции (ДГК>>>ЭПК)

- Противовоспалительный эффект
- Антитератогенный эффект
- Нейротрофический эффект
- Нейропротекторный эффект

Скрининг 1 триместра 11 – 13 недель. Практическое руководство (FIGO) 2019

1. Клинико-анамнестические данные
2. PI в маточных артериях
3. $\text{СрАД} = \text{ДАД} + (\text{САД} - \text{ДАД}) / 3$
4. Биохимические маркеры:
 - PIGF
 - **PAPP-A**

Инициатива по ПЭ FIGO: Практическое руководство по скринингу в I триместре и профилактике заболевания (адаптированная версия на русском языке под редакцией З.С. Ходжаевой и соавт./ Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучения. Т.7№4 С. 32-60

Предикция ПЭ (данные Национального института здоровья и клинического совершенствования NICE Великобритании)

Высокий риск	Умеренный риск
•Гипертензия при предыдущих беременностях •Хрон. заболевания почек •Аутоиммунные заболевания (СКВ, АФС) •Сахарный диабет •Хроническая АГ	•Первая беременность •Возраст 40 лет и старше •Интергенетический интервал 10 лет •ИМТ более 35 кг/м² •В семейном анамнезе ПЭ •Многоплодная беременность

Однако в клинической практике эти факторы риска лишь в 34% прогнозируют развитие ПЭ

Выкидыш в анамнезе, последующая беременность хотя бы через 12 мес с тем же супругом, употребление фруктов в большом кол-ве при наличии умеренных факторов риска снижает вероятность ПЭ (AUC 0.71)

Универсальный скрининг ПЭ (FIGO 2019)

Калькулятор риска

<https://fetalmedicine.org/research/assess/preeclampsia>



Инициатива по ПЭ FIGO: Практическое руководство по скринингу в I триместре и профилактике заболевания (адаптированная версия на русском языке под редакцией З.С. Ходжаевой и соавт./ Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучения. Т.7№4 С. 32-60

Профилактика ПЭ

ASPREE project

- ✓ Низкие дозы **аспирина** –150 мг в день прием в вечернее время
- ✓ с 11 -14+6 недель (не позднее 16 недель) до 36 недель, до родов или диагностирования ПЭ беременности
- ✓ письменное согласие женщины в III триместре
- ✓ При скудных кровянистых выделениях не отменять

Скрининг ПЭ

I триместр	Комбинированный скрининг в 11-13 недель (Анамнез, СрАД, PI MA, PLGF, PAPP-A)	
	Высокий риск ($\leq 1:100$)	Низкий риск
	Аспирин 150 мг	
II триместр	Комбинированный скрининг в 22 недели (19-24 ⁺⁶) (Анамнез, САД, PI MA, PLGF, sFLT-1, sFLT-1/PLGF)	
	Высокий риск	Низкий риск
	См каждые 2 недели	
III триместр	Комбинированный скрининг в 30-34 ⁺⁶ недель (Анамнез, САД, PI MA, PIGF, sFIT-1, sFIT-1/PIGF)	
	Высокий риск	Низкий риск
	См каждые 2 недели	

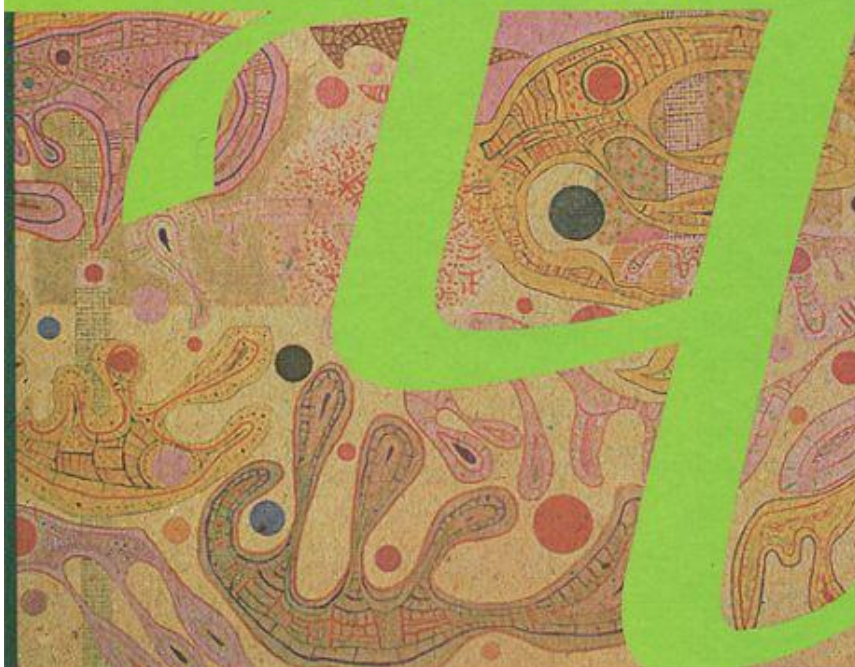
Исследование ASPRE, 2017, Kypros Nicolaides at all
<https://fetalmedicine.org/research/assess/preeclampsia/background>



Профилактика ПЭ

- Препараты **Са** женщинам с низким потреблением Са (менее 600 мг) – не менее 1 г в день (А-1а) (1,5-2 г в сутки)
- НМГ — многообещающие эффекты у беременных высокого риска (RR 0.47, 95%, CI 0.22-1.03), но размеры выборок невелики для окончательных выводов
- Темный шоколад
- Вит С, Е, **фолиевая кислота**
- Статины? Пилотный проект – правастатина 10 мг ежедневно
- Метформин? (исследование с 2017 года, Роберто Ромеро)
- **Образ жизни, правильное питание и физическая активность**

Второй код нашей жизни,
или Книга, которую нужно прочитать всем



Ломоносовъ

Петер
ШПОРК

ЧИТАЯ
МЕЖДУ СТРОК
ДНК

Лучшее увлекательное чтение

ЛУЧ

*«В преклонных
годах на наше
здоровье порой
гораздо сильнее
влияет рацион
нашей матери
в период
беременности, чем
пища в текущий
момент жизни»*



Спасибо за внимание!