

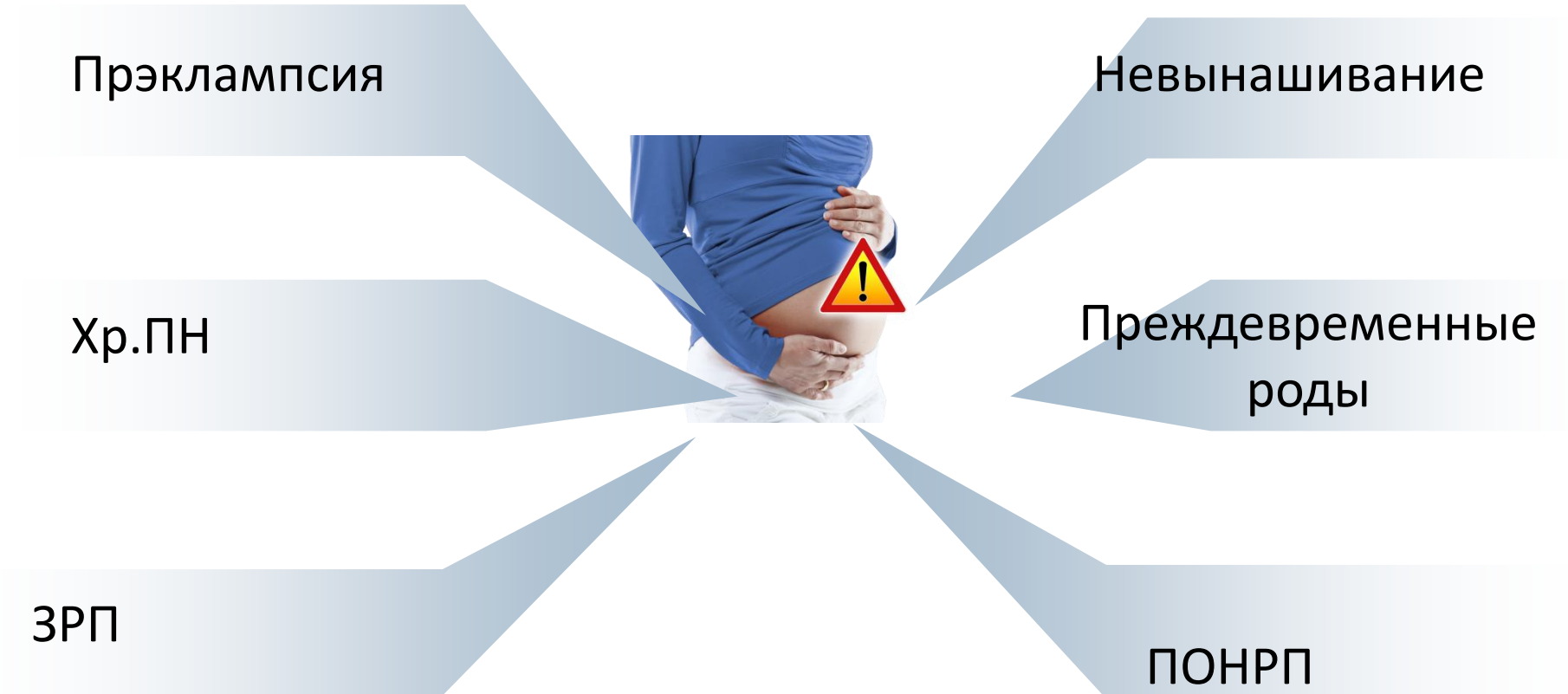
**ФГБОУ ВО
«Приволжский исследовательский медицинский университет
МЗ РФ»**

Большие акушерские синдромы. Реалии и перспективы.



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

«Great Obstetrical Syndromes»*



*Gian Carlo Di Renzo, Roberto Romero, 2009

Основные этиологические факторы больших акушерских синдромов

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

Ключевые признаки больших акушерских синдромов:

1. полиэтиологичность;
2. длительная преклиническая стадия;
3. частое вовлечение плода;
4. предрасположенность к определённому синдрому, зависит от взаимодействия **генов** и **окружающей среды** и/или комплексного **ген-ген взаимодействия** **материнского** и/или **фетального** генотипов.

Структура материнской смертности в РФ за 2012-2015 гг.

Основные причины МС	2012	2013	2014	2015	2016	2017
ПЭ	10,3%	11,6%	15,7%	10,1%	11,7%	12,1%
Кровотечения в связи с ПОНРП и предлежанием плаценты	12,3%	8,8%	9,05%			
Кровотечения в родах и послеродовом периодах	5,9%	10,7%	7,14%	21,3%	12,8	11,4
Сепсис	1,8%	5,1%	3,33%	10,1%	6,9	
Акушерская эмболия	12,8%	15,8%	14,8%	8,2%	17	15,4
Разрыв матки	0,5%	3,7%	2,4%			
Экстрагенитальные заболевания	23,3%	21,9%	24,76%	37,7%		35%

Структура материнской смертности

	Росстат 2016	Росстат 2017	МЗРФ 2017	ВОЗ (развитые страны) 2017
I	Непрямые причины акушерской смерти – 26,1%	Непрямые причины акушерской смерти – 26,9%	ЭГЗ – 35%	Непрямые причины акушерской смерти – 24,7%
II	Акушерская эмболия -17%	Акушерская эмболия - 15,4%	Кровотечения – 23,3%	Другие причины – 20%
III	Кровотечение – 12,8%	Другие причины – 12,1%	ПЭ – 12,9%	Кровотечения – 16,3%
IV	Другие причины – 12,2%	ПЭ – 12,1%	ЭОВ – 11%	Эмболия – 13,8%
V	ПЭ – 11,7%	Кровотечения – 11,4%	Сепсис – 8,6%	ПЭ – 12,9%
VI	Сепсис – 6,9%	Внематочная берем – 8,1%		Аборт – 7,5%

Преэклампсия

- ✓ Мультисистемное патологическое состояние, возникающее во 2 половине беременности (после 20й недели) характеризующееся АГ в сочетании с протеинурией, нередко, отеками и проявлениями полиорганной недостаточности.
- ✓ **Частота преэклампсии**
2 – 8 %

Основные ошибки

1. **Несвоевременная диагностика ПЭ**, ожидание полного набора клинических проявлений (АГ и протеинурии),
2. **Недооценка тяжести ПЭ** (ориентирование на показатели в разовой порции мочи протеинурии, ориентация на степень выраженности клинических симптомов без учета органной дисфункции, ХПН, ЗРП)
3. Недостаточное и несвоевременное обследование (суточная протеинурия, СМАД, доплерометрия, маркеры активации эндотелия, признаки ДВС, дистресса плода, отсутствие консультаций смежных специалистов).
4. Запоздалое родоразрешение (дилемма: еще лечить, или уже родоразрешать)
5. Прекращение терапии (в т.ч. Магнезиальной) во время и после родоразрешения

И.С. Сидорова и соавт, 2015, из аудита материнской летальности

Особенности ПЭ в современных условиях

- Быстрое прогрессирование заболевания – 70%
- Отсутствие четкого поэтапного развития болезни – 78%
- **Атипичное течение** – 76 % (моносимптомное течение - АГ без протеинурии, протеинурия без АГ; при тяжелой ПЭ - умеренная АГ/умеренная протеинурия/ отсутствие протеинурии/ АД < 140/90, и др.)
- **Отечный синдром!!!** (Генерализованные, скрытые и явные особенно в сочетании с отрицательным диурезом)
- **Пересмотр понятия АГ**, учитывать исходное АД

Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучения/ ПЭ и Э: новые подходы к диагностике и оценке степени тяжести/ Г.М. Савельева и соавт., 2018

Частота встречаемости основных симптомов ПЭ у погибших женщин (10 случаев)*

Критерии ВОЗ	Данные исследования*
АД менее 140/90 мм	130/80 – 2 120/80 – 1 110/80 - 1
Умеренная АГ	3
Тяжелая АГ	3
Протеинурии нет	6
Умеренная протеинурия	3
Выраженная протеинурия	1

*Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучения/ ПЭ и Э: новые подходы к диагностике и оценке степени тяжести/ Г.М. Савельева и соавт., 2018

Степень выраженности АГ

Категория АД	САД мм.рт.ст		ДАД мм.рт.ст
Нормальное	<120	и	<80
Повышенное	120-129	и	<80
Артериальная гипертензия			
АГ 1 степени	130 - 139	или	80 - 89
АГ 2 степени	140 - 159	или	90 - 99
АГ 3 степени	≥160	или	≥100

Американская коллегия кардиологов (ACC)

Американская ассоциация по проблемам сердца (AHA), 11-15 ноября 2017

Scientific Session, Анахайме (Калифорния)

Патогенетические особенности ПЭ

Ранняя ПЭ (плацентарная)

Нарушения
плацентации и
гестационных
изменений
спиральных артерий

Поздняя ПЭ (материнская)

Конституциональны
е особенности
матери + сосудистая
дисфункция до
беременности

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	Повторнородящие, 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%

Два варианта ЗРП

- Разная возможность прогнозирования
- Особенность диагностических подходов

16-22 нед	25-31 нед (до 32 недель)	32 нед и > (после 32 недель)
Становление маточно-плацентарной гемодинамики (вторая волна инвазии трофобласта)	Время экспоненциального роста плода	Формирование церебральной микроциркуляции, формирование цикла «активность-покой», связь между ЦНС и мускулатурой
	Три одиночных параметра: ОЖ или ПВП - менее 3-й перцентили, КСК АП Четыре вспомогательных параметра: (ОЖ или ПВП менее 10 перцентили, КСК МА, АП)	Два одиночных параметра: (ОЖ или ПВП менее 3-й перцентили) Четыре вспомогательных параметра: (ПВП или ОЖ менее 10 перцентили, КСК МА, АП)
	Д-з: ранняя ЗРП	Д-з: поздняя ЗРП

Консенсус, 2016, Dolphi протокол, Gordijn et al.

Роль матриксных металлопротеиназ

- ✓ ММП - семейство цинксодержащих эндопептидаз, катализирующих реакции деградации компонентов внеклеточного матрикса. Участвуют в ремоделировании тканей, ангиогенезе, апоптозе, сдерживании роста опухолей
- ✓ аномальное повышение экспрессии данных ферментов способствует развитию гипертензии во время беременности*
- ✓ высвобождение проформы TNF- из связанного с мембраной участка представляет собой MMP-зависимый процесс. И наоборот, TNF- стимулирует протеолитическую активность MMP, в том числе и в процессе имплантации**
- ✓ аномальные MMP и медиаторы воспаления, взаимодействуя между собой, обуславливают развитие ПЭ.
- ✓ **7 генетических полиморфизмов ММП** (ММП1, ММП2, ММП7, ММП8, ММП9, ММП12) принимают участие в формировании тяжелой ПЭ среди **популяции населения России*****
 - ADAMTS 13

*Ana C.T. Palei et al., 2013, **Staun-Ram E. et al., 2005, ***Овчарова В.С. 2016.

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**.

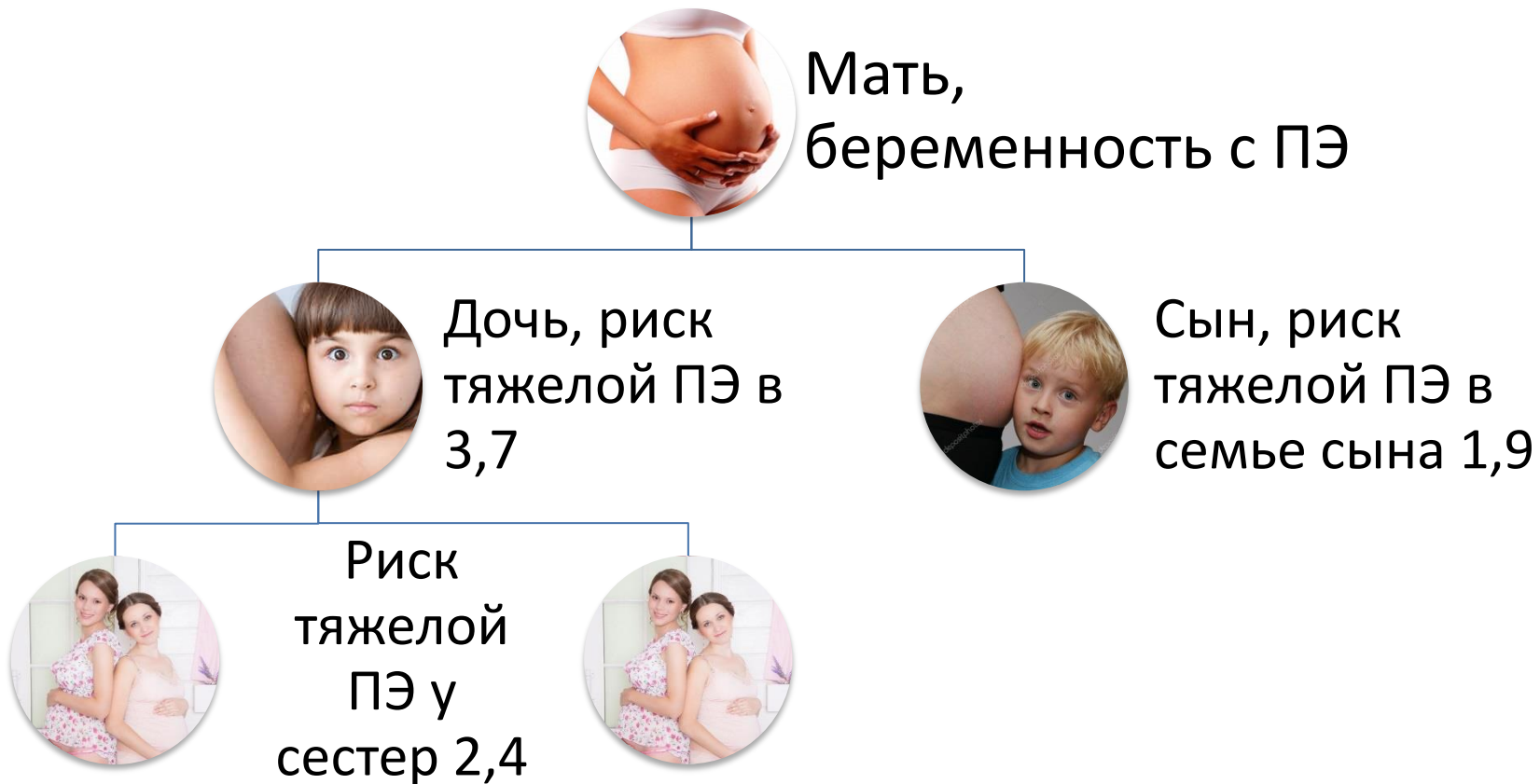
Генетические предикторы ПЭ

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)



Генетические предикторы ПЭ

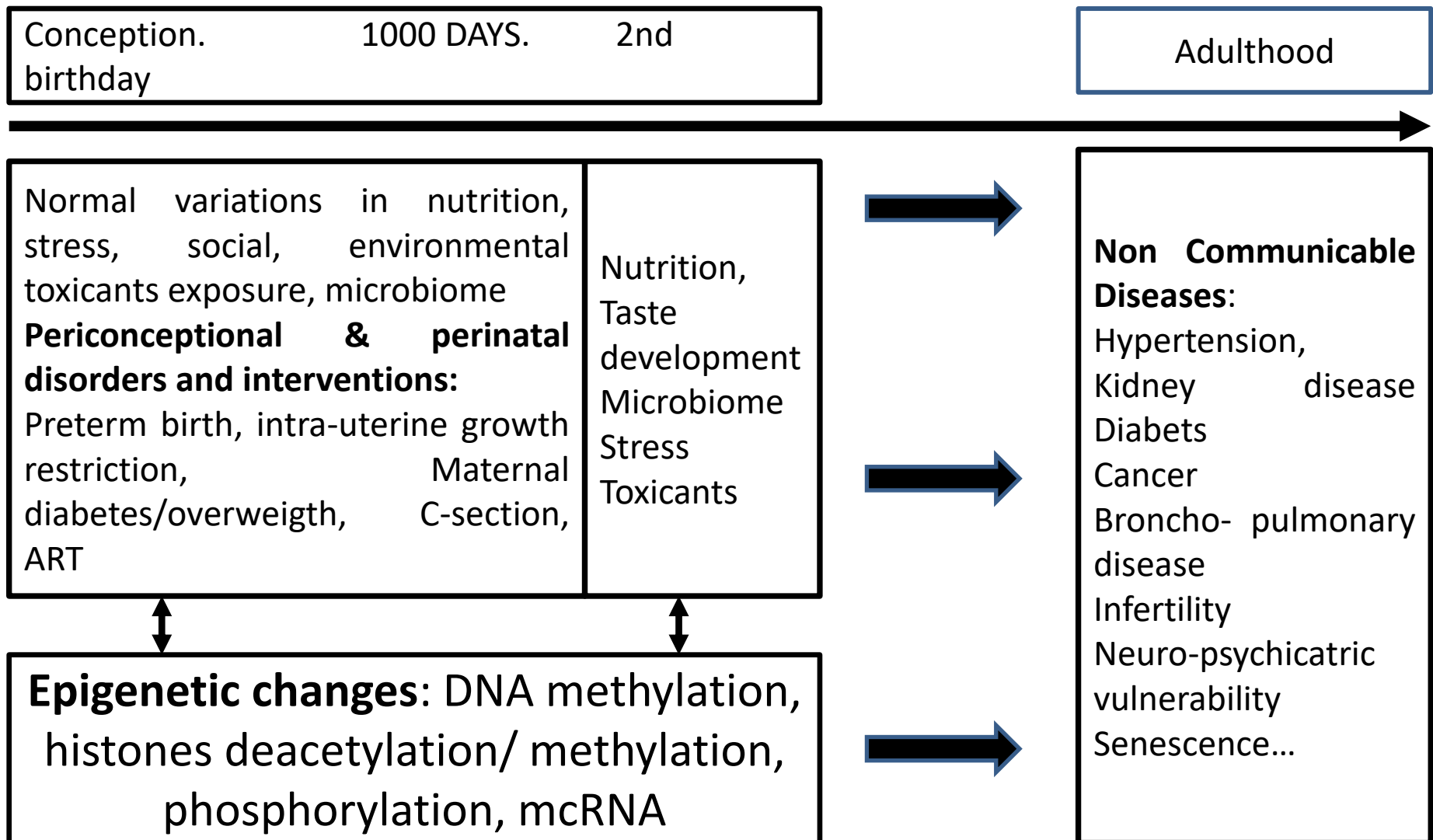


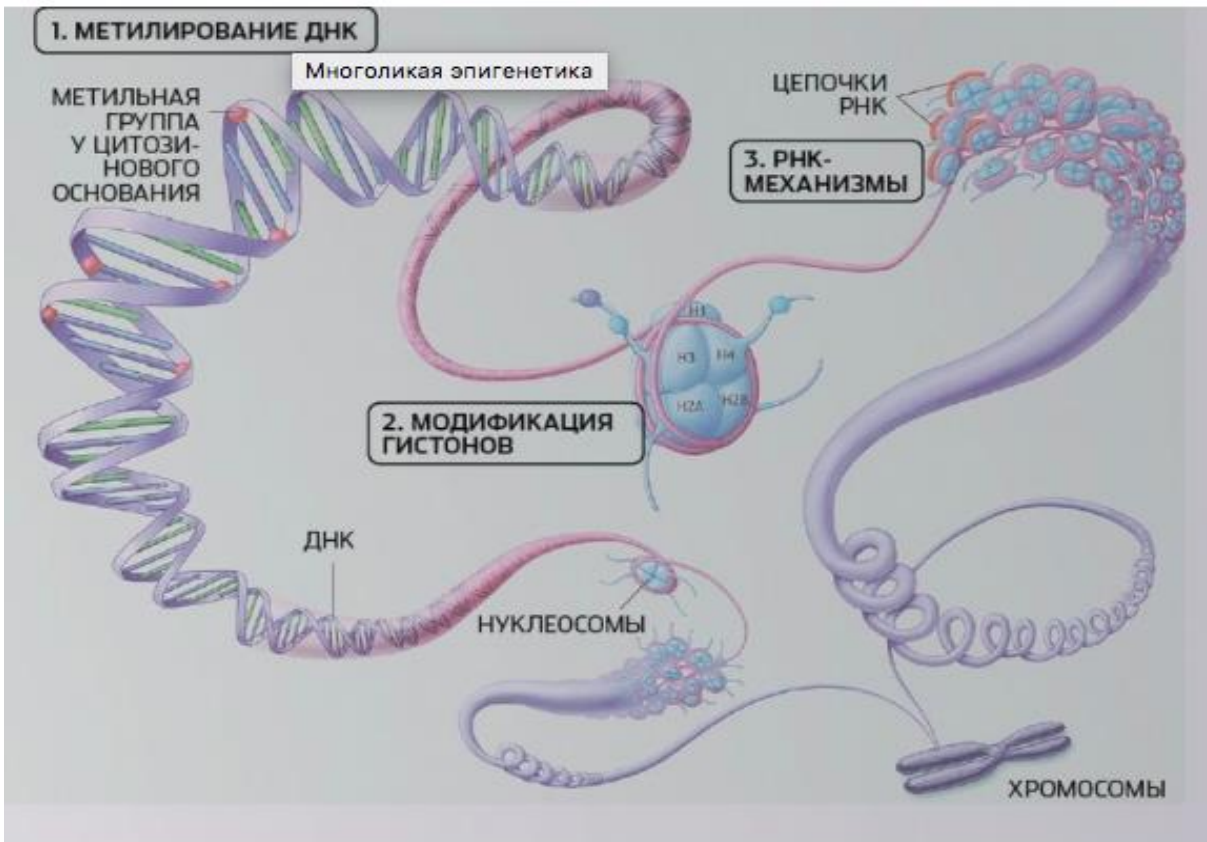
Концепция «опасного отца»

- ✓ 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)

Внутриутробное программирование и программирование в первые 2 года жизни





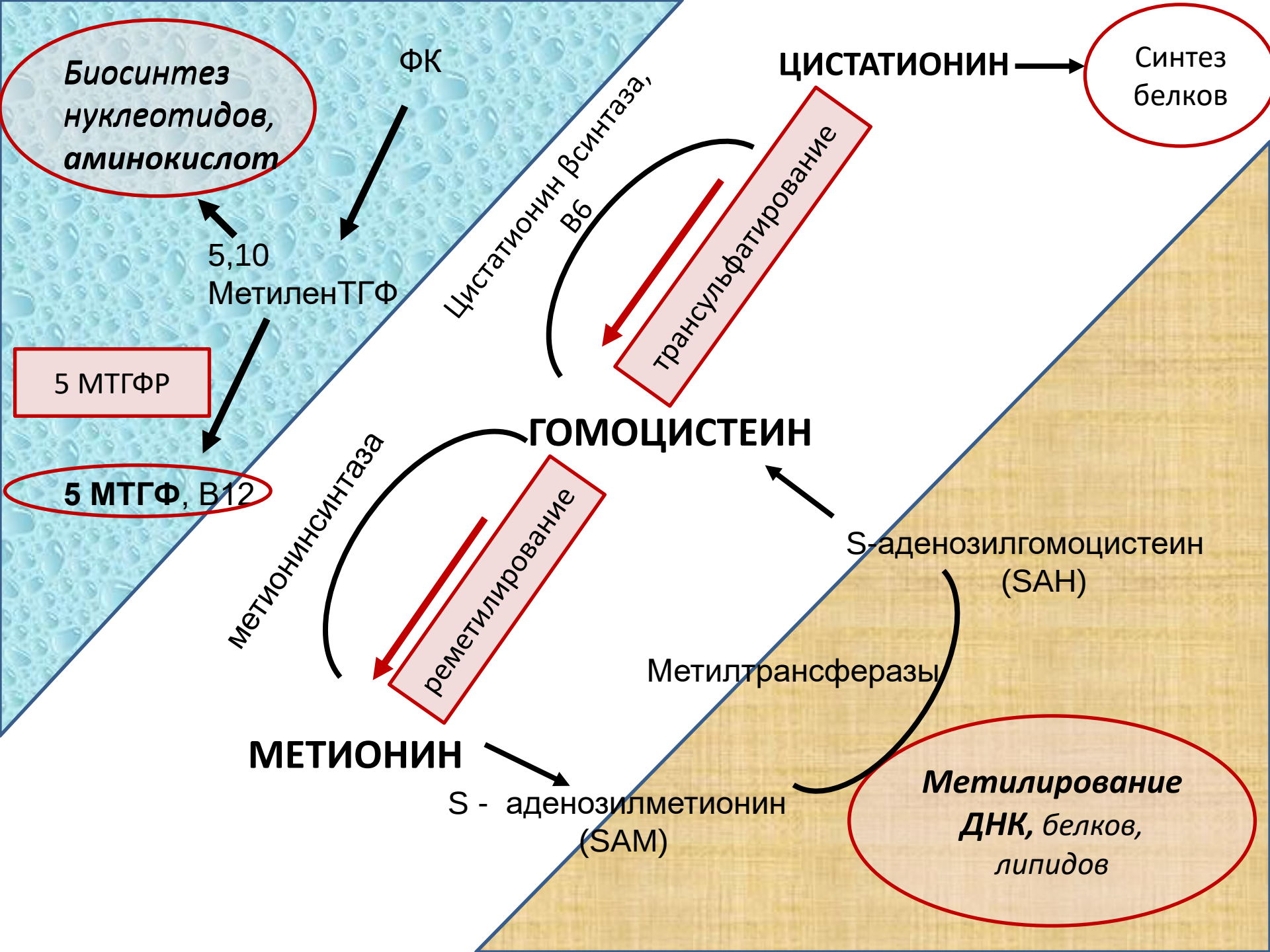
**«Генетика предполагает,
а эпигенетика
располагает».**

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.



Ранняя (прегестационная) прогностическая оценка факторов риска ПЭ

- Наличие и форма тромбофилии (генетическая, АФС, гипергомоцистеинемия, дефицит естественных антикоагулянтов). **Показания к обследованию:**

Врожденные:

- ✓ВТЭО в анамнезе
- ✓ВТЭО у ближайших родственников
- ✓Потеря беременности после 10 недель
- ✓Тяжелая ЗРП, хр ПН в анамнезе
- ✓Привычное невынашивание
- ✓Тяжелая ПЭ, HELLP

Приобретенные:

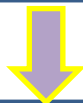
- ✓ВТЭО в анамнезе
- ✓Привычное невынашивание
- ✓В/у гибель плода
- ✓Тяжелая ПЭ
- ✓Тяжелая ЗРП, хр ПН

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

Фемибион® – комплексная нутрициальная поддержка беременности

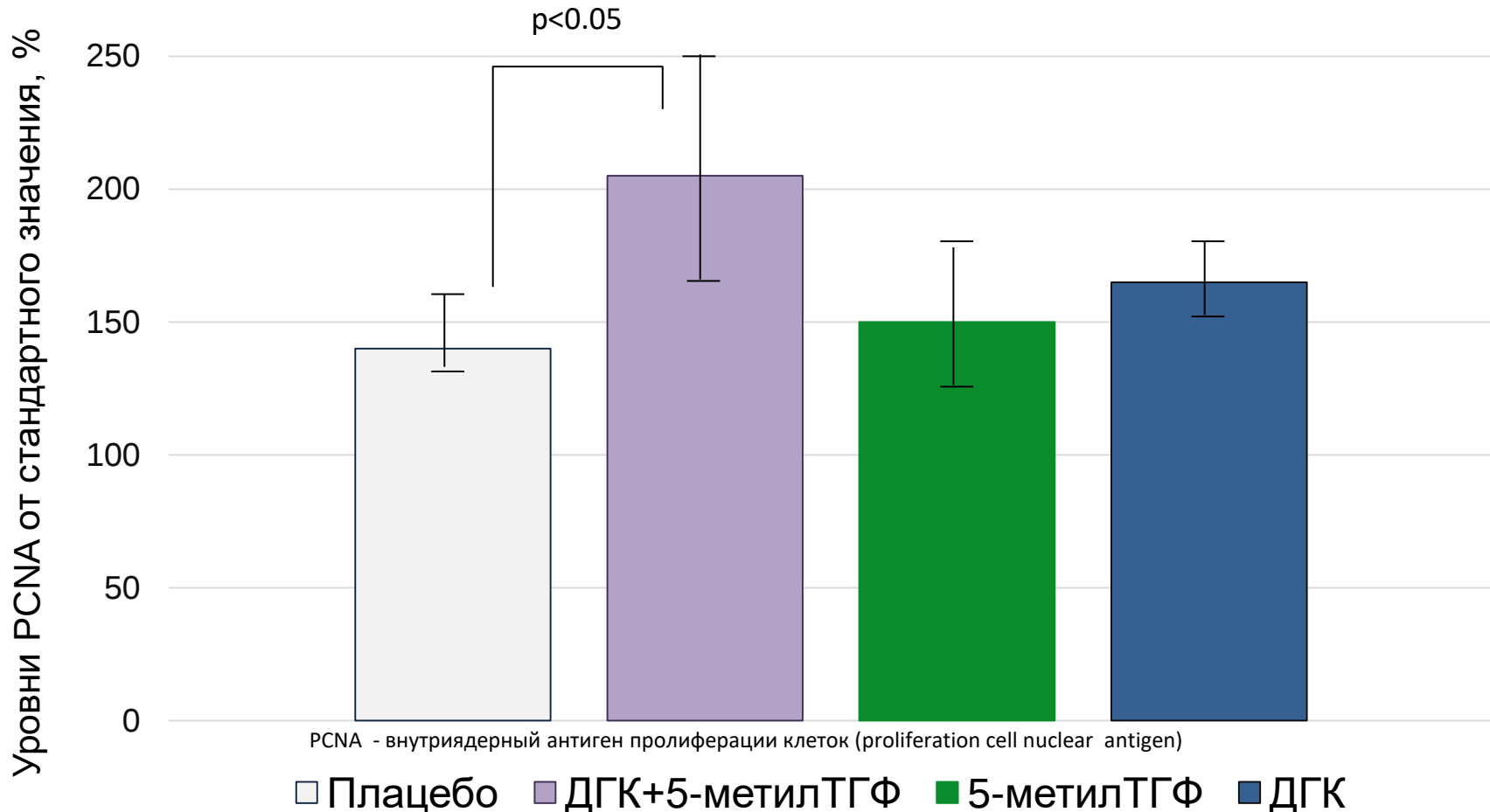
- ❖ Активный фолат – метафолин + фолиевая кислота
- ❖ Йодид калия
- ❖ Комплекс витаминов B₂, B₆, B₁₂, PP, обслуживающих фолатный цикл
- ❖ Омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты в нейпротекторной пропорции (ДГК>>>ЭПК)



- Противовоспалительный эффект
- Антитератогенный эффект
- Нейротрофический эффект
- Нейпротекторный эффект

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



Ранняя (прегестационная) прогностическая оценка факторов риска ПЭ

- ✓ Оценка соматического статуса
- ✓ ПЭ и АГ в анамнезе
- ✓ Концепция «опасного» отца
- ✓ Дефицит прогестерона
- ✓ Оценка микронутриентного статуса (дефицит фолатов, кальция, магния, железа и др.)

Предикция в 10-14 недель

1. Клинико-анамнестические данные
2. Допплерометрия (PI в маточных артериях, ранняя диастолическая выемка)
3. **СМАД** (повышение вариабельности АД, тип non-dipper), **САД**
4. Биохимические маркеры:
 - PAPP-A
 - PP-13
 - PIGF
 - sFit-1
 - sFit-1/PIGF
 - MMP
 - ADAMTS 13
 - Cell-free DNA
 - Фетальный HB

Предикция ПЭ

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 30% 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)

Скрининг ПЭ

I триместр	Комбинированный скрининг в 11-13 недель (Анамнез, САД, PI MA, PLGF, PAPP-A)	
	Высокий риск	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 et al.

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

Профилактика ПЭ

(поиск методов превенции)

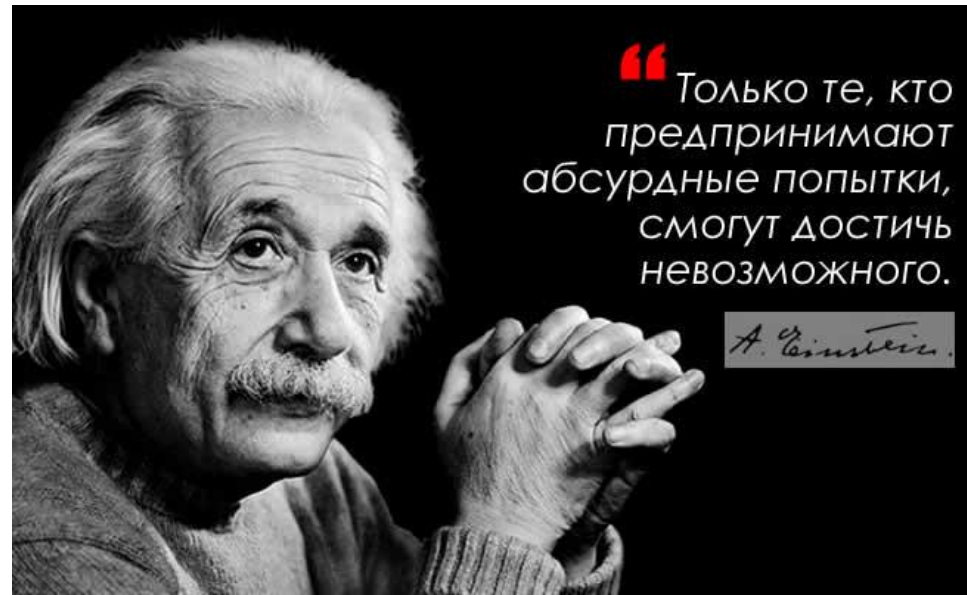
- ✓ Препараты **Ca** женщинам с низким потреблением Ca (менее 600 мг) – не менее 1 г в день (A-1a)
- ✓ Аспирин – 150 мг в день прием в вечернее время с 12 недель до 36 недель беременности, письменное согласие женщины в III триместре
- ✓ НМГ — многообещающие эффекты у беременных высокого риска (RR 0.47, 95%, CI 0.22-1.03), но размеры выборок невелики для окончательных выводов
- ✓ Темный шоколад
- ✓ Вит С, Е, **фолаты**, омега 3
- ✓ Диета и физкультура

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

Новые перспективы в поисках панацеи

Metformin, the aspirin of the 21st century: its role in gestational diabetes mellitus, prevention of preeclampsia and cancer, and the promotion of longevity

Roberto Romero, MD; Offer Erez, ●●●●; Maik Hüttemann, ●●●●; Eli Maymon, ●●●●;
Bogdan Panaitescu, ●●●●; Agustin Conde-Agudelo, ●●●●; Percy Pacora, ●●●●;
Bo Hyun Yoon, ●●●●; Lawrence I. Grossman, ●●●●



Перспективы

**Системная биология, молекулярная
биология, молекулярная генетика:**

геномика, эпигеномика, транскриптомика,
протеомика, метаболомика, липидомика,
интерферомика...





Пессимист видит
трудность в каждой
возможности;
оптимист видит
возможность в
каждой трудности.

Сэр Уинстон Черчилль



Спасибо за внимание!