

ПРЕЭКЛАМПСИЯ: СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ В ПРОГНОЗИРОВАНИИ БУДУЩЕЙ ФЕРТИЛЬНОСТИ. (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Калиева Ч.Р.

Кыргызская государственная медицинская академия
Бишкек, Кыргызская Республика

Резюме: В данном сообщении, обсуждается доказательная база причин и факторов приводящих к фатальным осложнениям при тяжелой преэклампсии и современные методы исследования при данной патологии.

Ключевые слова: преэклампсия, доплерометрия, скорость клубочковой фильтрации.

ПРЕЭКЛАМПСИЯ: ЗАМАНБАПТУУ ИЗИЛДӨӨНҮН ЫКМАЛАРЫ ЖАНА АЛАРДЫН КЕЛЕЧЕКТЕГИ ТУКУМДУУЛУКТУН БОЛЖОЛДООНУН КЛИНИКАЛЫК МААНИСИ

Калиева Ч.Р.

И.К.Ахунбаев атындагы Кыргыз Мамлекеттик Медициналык Академиясы,
Бишкек, Кыргыз Республикасы

Резюме: Преэклампсиянын заманбаптуу диагностикасы боюнча маалымат.

Негизги сөздөр: Преэклампсия, гломерулярдык чыпкалоо ылдамдыгы, жатындын жана бөйрөктүн кан тамырларынын доплерометриясы.

PREECLAMPSIA: THE MODERN METHODS OF THE INVESTIGATIONS AND CLINICAL MEAN IN PROGNOSSES FEATURE FERTILIZATION

Kalievа C.R.

I.K. Akhunbaev Kyrgyz State Medical Academy,
Bishkek, Kyrgyz Republic.

Resume: In this report presents discuss about causes and factors leading to fatal complications in severe preeclampsia and modern methods of investigation in this problem.

Keywords: preeclampsia, glomerular filtration rate and renal Doppler study of uterine vessels.

Введение. Преэклампсия - это специфическое осложнение течения беременности, проявляющееся, как правило, во второй ее половине и характеризующееся глубоким расстройством всех видов обмена, изменением деятельности сосудистой и нервной систем, нарушением функции плаценты, почек, печени и других жизненно важных органов в результате их функциональных и морфологических повреждений [1].

Актуальность изучения преэклампсии определяется и целым рядом практических факторов, прежде всего, высокой его частотой среди здоровых первобеременных. По данным зарубежных авторов преэклампсию выявляют в 6-12% случаев, а при наличии экстрагенитальной патологии - в 20-40%. Преэклампсия как причина перинатальной смертности занимает 1-2 места и

перинатальные потери при преэклампсии в 4 раза превышают таковые в группе здоровых женщин. Среди детей, родившихся живыми от матерей, страдавших преэклампсией, каждый четвертый ребенок отстает в физическом развитии[2].

Частота преэклампсии по данным литературы доказательной медицины составляет от 7 до 16%. Преэклампсия развивается у 6 - 12% здоровых беременных и у 20 - 40% беременных, имеющих экстрагенитальную патологию [3]. Несмотря на определенные успехи в лечении и в профилактике преэклампсии, в РФ она продолжает оставаться одной из основных причин смерти матерей. При этом отмечен существенный рост тяжелых и атипичных форм преэклампсии и их осложнений до 24% [4].

Преэклампсия развивается в среднем у 10% беременных, однако при наличии

предрасполагающих факторов ее частота повышается до 25-30%. Большое внимание в литературе посвящено сроку беременности, в котором клинически манифестирует преэклампсия. Во всем мире признается, что раннее начало преэклампсии (обычно с первого триместра беременности) — скорее всего ведет к тяжелому течению, при котором наиболее высок процент осложнений, в виде ОПН, ДВС и HELLP синдрома, РДС, ТЭЛА и острые нарушения мозгового кровотока с проявлениями инсульта ГМ и др. в разных сочетаниях проявлений СПОН, что является основной причиной перинатальной и материнской смертности [1,3,5]. Раннее начало имеет место в 13-40% среди всех случаев возникновения преэклампсии.

В Кыргызской Республике в 2012г в структуре материнской смертности преэклампсия занимает третье место - 20,5% [6]. Особенно неблагоприятные исходы беременности и родов для матери и плода наблюдаются при развитии преэклампсии в сроки 22-24 недели, поскольку у 61% таких пациенток заболевание осложняется HELLP-синдромом, эклампсией (в 19%), отёком лёгких (в 16%), резко возрастает перинатальная смертность, которая даже в развитых странах достигает 82% [7,8].

Занимая ведущие позиции среди причин материнской (29-35%) и перинатальной смертности (230-400‰), преэклампсия также лежит в основе развития отдаленных заболеваний матери и новорожденного [9].

У каждого четвертого ребенка встречаются проявления перенесенной хронической или острой внутриутробной гипоксии, а у женщин в 20-25% случаев развивается хроническая патология почек или гипертоническая болезнь [10].

По данным ВОЗ в структуре материнской смертности преэклампсия занимает одно из первых мест, являясь причиной наступления преждевременных родов, преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты, развития фетоплацентарной недостаточности, задержки внутриутробного развития плода, рождения детей с малой массой тела. Эклампсия определяется развитием судорог, как одного из проявлений гипертензивной энцефалопатии на фоне преэклампсии. Согласно исчерпывающему определению Schwartz et al. (2000), эклампсия — это форма гипертензивной энцефалопатии со спазмом и последующей гиперперфузией

церебральных сосудов, в сочетании с коагулопатией и отложением фибрина. Около 70-75% случаев эклампсии развивается до или во время родоразрешения, а 25-30% — вскоре после родов, обычно в течение 48 часов или позже. При возникновении эклампсии существенно повышается риск для матери и плода [11]. Для объяснения природы этой патологии предложено большое количество различных теорий, ни одна из них так и не стала общепризнанной [12]. Некоторые авторы считают, что тяжелую преэклампсию нужно рассматривать как пограничное с острой почечной недостаточностью состояние [13].

Особый интерес представляет преэклампсия, с преимущественным проявлением ФПН и, особенно ЗВРП, как наиболее клинически значимое по отношению прогноза для новорожденного при тяжелой преэклампсии. В связи с этим, заслуживают особого внимания исследования, посвященные уточнению роли генетических факторов и иммунологических изменений в развитии данного патологического состояния [14]. Невозможность выделить среди большого числа причинных факторов преэклампсии единственный (или основной), указывает на участие множественных механизмов в развитии заболевания. По современным представлениям, первичным триггером для развития преэклампсии является маточно-плацентарная гипоперфузия в результате нарушения миграции трофобласта [15]. Ведущим механизмом патогенеза преэклампсии является нарушение инвазии цитотрофобласта [16]. Также отмечается дезадаптация функции эндотелиальных клеток на фоне инфекционных и аутоиммунных процессов и врожденные, приобретенные тромбофилические состояния [17].

До настоящего времени критерии диагностики и оценки степени тяжести преэклампсии, по-прежнему, основаны на классической триаде: артериальной гипертензии, протеинурии и отёках. К дополнительным критериям относят выраженность фетоплацентарной недостаточности (нарушение маточно-плацентарного и плодово-плацентарного кровотока и задержка внутриутробного развития плода), наличие неврологической симптоматики, тромбоцитопению, повышении уровня креатинина в плазме, степень проявления почечной и печёночной дисфункции [18].

В настоящее время большинство авторов в качестве пускового механизма развития преэклампсии рассматривают эндотелиоз, который в качестве основного звена патогенеза характерен и для почечной патологии [19].

Одной из причин нарушений функции почек при преэклампсии могут быть характерные для нее морфологические изменения, специфические в клубочковом аппарате и неспецифические в канальцевой системе. Такие как диффузное набухание эндотелиальных клеток клубочкового аппарата (гломерулярно-капиллярный эндотелиоз), и отложение в мезангиальном матриксе фибриноподобного материала и иммуноглобулинов классов М' и, реже G, приводящие к уменьшению просвета капиллярных петель клубочков [20].

В результате почечной вазоконстрикции и характерного для преэклампсии гломерулярного эндотелиоза снижается скорость клубочковой фильтрации (на 25% уже при преэклампсии), уменьшается клиренс креатинина и мочевой кислоты, возникает гипокальциурия и протеинурия. Уменьшение выведения натрия сопровождается пропорциональной задержкой жидкости и значительной прибавкой веса. В условиях повышенной проницаемости сосудов происходит экстравазация альбумина с увеличением онкотического давления в интерстиции и переходом жидкости из внутрисосудистого пространства во внесосудистое, поэтому появление генерализованных отеков сочетается со снижением объема плазмы и признаками гемоконцентрации [21].

Появление изменений гематологических показателей и признаков нарушения функции печени и почек отражает тяжесть состояния и существенно влияет на исход беременности, ухудшая прогноз как для матери, так и для плода [22,23]. В связи с этим эксперты Европейского общества гипертензии — Европейского общества кардиологов (2003) рекомендуют при осложнении беременности артериальной гипертензией проводить мониторинг ряда лабораторных показателей.

В связи с развитием гломерулярно - капиллярного эндотелиоза при преэклампсии уменьшаются и скорость клубочковой фильтрации, и почечный кровоток, что ведёт к уменьшению фильтрационной фракции. При

этом снижение диуреза обычно умеренное (на 25%) даже при выраженных морфологических изменениях. В связи с увеличением функционирования почек во время беременности, соответственно, и при преэклампсии, уровень креатинина может оставаться ниже верхней границы нормы, поэтому служит маркёром только тяжёлых форм преэклампсии отмечается повышенный уровень креатинина на фоне олигурии [24].

Развитие почечной недостаточности с соответствующими клинико-лабораторными показателями также характерно для крайне тяжелых форм преэклампсии, морфологической основой которой являются острый тубулярный или кортикальный некроз. При более лёгких формах уменьшается клиренс уратов, приводя к гиперурикемии, что по некоторым данным, является важным маркёром преэклампсии [25]. Оценка экскреторной функции почек при преэклампсии также важна как с клинической, так и с исследовательской точки зрения. Однако, такое рутинное исследование, как проба Реберга, не отвечает современным требованиям, предъявляемым к чувствительности методик в современных условиях [26]. Впервые в акушерской практике предложена оценка информативности клиренса креатинина по формуле Кокрофта—Голта (Cockcroft - Gault, FCG) и уравнения MDRD (Modification of Diet in Renal Disease) с альбумином и без него при определении скорости клубочковой фильтрации. [27].

Однако в литературе, как правило, не приводятся статистическая значимость и обоснованность указанных критериев и балльных шкал оценки степени тяжести, что затрудняет оценку информативности отдельных показателей для прогнозирования и диагностики преэклампсии.

В литературе большое число публикаций посвящено изучению прогностической ценности определения мочевой кислоты в сыворотке крови беременных с преэклампсией, однако результаты этих исследований весьма противоречивы. По данным одних авторов, уровни мочевой кислоты и азота мочевины у пациенток с преэклампсией и гестационной гипертензией повышены, однако не могут быть прогностическими критериями оценки тяжести материнских и плодовых осложнений [28].

Помимо клинико-лабораторных крите-

риев для прогнозирования, диагностики и оценки тяжести преэклампсии предложены методы исследования кровообращения в органах. Большое диагностическое значение имеет изучение центральной и периферической гемодинамики. Эти показатели могут быть определены такими неинвазивными методами, как реография и сонография [29].

Одним из важнейших методов диагностики в акушерской практике является ультразвуковое исследование состояния плода, плаценты и фетоплацентарного кровообращения [30]. Для этой цели используется доплерометрия кровотока в сосудах пуповины и маточных артериях, цветное доплеровское картирование, ультразвуковое исследование функции миокарда плода, позволяющие на ранних сроках (20-24 недели) прогнозировать осложнённое течение беременности. Задержка развития плода более чем на 4 недели указывает на выраженную и длительную гипоперфузию плаценты и служит косвенным показателем кровоснабжения всех внутренних органов, включая головной мозг [31,32].

Генетическая предрасположенность к преэклампсии отмечалась многими исследователями. Наследственную теорию преэклампсии впервые опубликовал L. Catoesley в 1961 г, но однозначного ответа ни в одной работе получено не было [33].

К настоящему времени выявлены ассоциации различных генетических полиморфизмов с преэклампсией [34]. Среди генетических маркеров большое внимание уделяется изучению влияния генов ренин-ангиотензиновой системы на развитие преэклампсии [35].

Из выше изложенного становится ясно, что прогнозирование и оценка эффективности мероприятий, направленных на достижение благоприятного исхода для матери и для плода при преэклампсии продолжает оставаться в центре мировой и отечественной науки.

Таким образом, учитывая актуальность проблемы прогнозирования будущей фертильности у женщин перенесших тяжелую преэклампсию, необходимо использовать новые технологии и, возможно перспективным среди многочисленных методов является оценка функционального состояния почек, генетических маркеров.

Литература:

1. Айламазян Э.К., Кулаков В.И., Радзинский В.Е., Савельева Г.М.- Акушерство. Национальное руководство./ Изд. «ГЕОТАР Медиа».- М.: 2009.
2. Сидорова И.С., Белявская О.С. //Акушерство и гинекология – 2008. - № 3. –Р- 40-43.
3. Williams Obstetrics, 22 Edition, 2007. Section-VII Obstetrical complications-Hypertensive disorders in pregnancy. – P.761-805.
4. Айламазян Э.К., Мозговая Е.В. Гестоз: теория и практика. — М.: МЕДпресс-информ, 2008. С.271 .
5. Cantwell R, Clutton-Brock T, Cooper G, Dawson A, Drife J, Garrod D, et al. Saving Mothers 'Lives: Reviewing maternal deaths to make motherhood safer, 2006–08. The Eighth Report of the Confidential Enquiries into Maternal Deaths in the United Kingdom. *BJOG* 2011; 118:1–203.
6. МЗКР Республиканский медико-информационный центр «Здоровье населения и деятельность организаций здравоохранения КР в 2012 году. С-51, 53.
7. F. Gary Cunningham, Kenneth J. Leveno, John C. Hauth, Williams Obstetrics 22-e, 2005, Section VII. Obstetrical Complications, Chapter 34. Hypertensive Disorders in Pregnancy.
8. Matchaba P, Moodley J: Corticosteroids for HELLP syndrome in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* CD002076, 2004.
9. Буштырева И.О., Курочка М.П., Гайда О.В. и др. Значение причинно-следственных взаимоотношений в исходах для плода при гестозе // Вест. Российского университета дружбы народов. Сер. «Медицина» - М., 2010.-№5.-С. 113-120.
10. Вихляева Е.М. Доклинические проявления системных нарушений, клинические исходы и отдаленные последствия преэклампсии / Вихляева Е.М. // Акушерство и гинекология. – 2009. – № 1. – С. 3-6.
11. Сухих Г Т, Мурашко ЛЕ, Милованов АГ- Преэклампсия.руководство. 2010 с-96-110.
12. А.П.Зильбер, Е.М.Шифман. “Этюды критической медицины, том 3.Акушерство глазами анестезиолога”. Петрозаводск: Издательство ПГУ, 1997. 397 с., илл., библиограф. С-94-154.
13. Радзинский В.Е., Галина Т.В. Проблемы гестоза и подходы к их решению // Казанский медицинский журнал. — 2007. Т. LXXXVIII, № 2.- С. 114–117.
14. Поздняков И.М. Инвазия трофобласта и ее роль в патогенезе гестоза / Поздняков И.М., Юкляева Н.В., Гуляева Л.Ф., Красильников С.Э. // Акушерство и гинекология. – 2008. – № 6. – С. 3-9.
15. Ю.Беспалова О.Н. Генетические факторы риска невынашивания беременности. Автореф. д-ра мед. наук. СПб., 2009.- 40 с. (Павлов О.Г., Иванов В.П. Генетические аспекты гестозов (история и состояние проблемы) // Акуш. и гинек. — 2005. №3. — С. 8-10.
16. Roberts J.M. Preeclampsia: Recent insights / J.M.Roberts, H.S.Gammill // Hypertension. 2005. - Vol. 46. - P. 1243 - 1249.
17. Inherited thrombophilias in pregnancy. Washington (DC): American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG); (ACOG practice bulletin; no. 113) 2010 Jul. 11 p.

18. Макацария А.Д., Бицадзе В.О., Баймурадова С.М. и др. Тромбофилия // *Мат. IV всеросс. конф. «Клиническая гемостазиология и гемореология в сердечно-сосудистой хирургии»*. 2009. С. 299-305.
19. Parra M., Rodrigo R., Barja P. et al. Screening test for preeclampsia through assessment of uteroplacental blood flow and biochemical markers of oxidative stress and endothelial dysfunction // *Am. J. Obstet. Gynecol.* — 2005. Vol. 193. — N 4. P. 1486–1491.
20. Levim R.J., Lam C., Qian C. et al. Soluble endoglin, a novel circulation antiangiogenic factor in preeclampsia // *Am. J. Obstet. Gynecol.* — 2005. — Vol. 193., N 6. — P. 14.
21. Сидорова И.С. Гестоз / И.С.Сидорова. М.: МЕД., 2005. 416 с.
22. Duley L., Henderson-Smart D.J., Knight M. et al. Antiplatelet agents for preventing preeclampsia and its complications. (Cochrane Review) // *Cochrane library*.— Chichester: John Wiley and Sons, 2004. — Vol. 3.
23. A shortened postpartum magnesium sulfate prophylaxis regime in pre-eclamptic women at low risk of eclampsia. Darngawn L , Jose R , Regi A , Bansal R and Jayaseelan L *International Journal of Gynecology and Obstetrics*, 2012, 116(3), P. 237.
24. Randomized, placebo controlled, double blind trial evaluating early pregnancy phytonutrient supplementation in the prevention of preeclampsia. Parrish MR , Martin JN , Lamarca BB , Ellis B , Parrish SA , Owens MY and May WL *Journal of Perinatology*, 2013, 33(8), 593.
25. Liu Q., He J., Dong M.Y. et al. Clinical features and prognosis of early-onset preeclampsia. *Zhejiang Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban* 2005 Nov; 34(6):506-9.
26. Florio P., Reis F.M., Pezzani I. The addition of activin A and inhibin A measurement to uterine artery Doppler velocimetry to improve the early prediction of pre-eclampsia. *Ultrasound. Obstet. Gynecol.* 2003. - 21:165-9.
27. К.Г.Геддес, Р.Мактиер, Д.Трейноу, Д.Г. Фокс Как оценить почечную функцию в клинической практике? // *РМЖ*. 2008. - Том 16, № 20. -С. 1354-1359.)
28. Estimation of glomerular filtration rate in preeclamptic patients// *American Journal Perinatology* 2007-24-269.
29. A prospective cohort study. Bramham K , Briley AL , Seed PT , Poston L , Shennan AH and Chappell LC *Reproductive Sciences*, 2011, 18(7), 623.
30. Материалы XIII Всероссийского научного форума «Мать и дитя». Изменения гемодинамических показателей при плацентарной недостаточности у беременных с артериальной гипертензией. Ляличкина М.В. с-96-97.
31. Павлова Т.В и др.. Морфологические особенности маточно-плацентарного крово-тока при гестозе / Павлова Т.В., Семькин А.Н., Петрухин В.А., Селиванова А.В. // *Российский вестник акушера и гинеколога*. – 2009. – Т. 9, № 5. – С. 15-19.
32. The utility of uterine artery doppler velocimetry in prediction of preeclampsia in a low-risk population. Myatt L , Clifton RG , Roberts JM , Spong CY , Hauth JC , Varner MW , Wapner RJ , Thorp JM , Mercer BM , Grobman WA , Ramin SM , Carpenter MW , Samuels P , Sciscione A , Harper M , Tolosa JE , Saade G , Sorokin Y and Anderson GD. *Obstetrics and Gynecology*, 2012, 120(4), 815.
33. Bernard N., Giguere Y. Genetics of preeclampsia; what are the challenges? *J. Obstet. Gynaecol. Can.*, Jul. 2003, 25 (7).- P. 578-585.
34. Loeffler CL, Macri CJ, Bathgate SL, Freese L, Larsen JW. Related Articles, Links Autosomal dominant polycystic kidney disease in pregnancy complicated by twin gestation and severe preeclampsia; a case report.// *J Report Med*, 2005 May; 50(5):370-2.
35. Kaur R, Jain V, Khuller M, Gupta I, Sherawat BS. Association of angiotensin-converting enzyme genetic polymorphism with pregnancy induced hypertension.// *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2005 Oct; 84(10);929-33.