

Скрининг преэклампсии в 1 триместре, прогнозирование и профилактика тяжелых гестозов.

ПД№3 2011. М.В.Медведев.

Основными факторами, определяющими гестоз, как причину материнской заболеваемости, являются: несовершенство ведения женщин высокой группы риска по развитию гестоза в условиях женской консультации и акушерского стационара, отсутствие или недостаточность профилактических мероприятий, недооценка истинной тяжести гестоза, запоздалое родоразрешение, неадекватное лечение и полипрагмазия [1—10].

Гестоз (преэклампсия) – осложнение беременности, возникающее после 20 нед гестации, характеризуется глубокими расстройствами функции сердечно-сосудистой системы, гемостаза, иммунитета, гемодинамики, микроциркуляции, приводящими к эндогенной интоксикации и полиорганной недостаточности.

Преэклампсия (ПЭ) характеризуется гипертензией (повышением давления), протеинурией (в моче выявляется белок) на фоне беременности, которыми являются основными критериями диагностики этого состояния. С клинической точки зрения, в зависимости от степени тяжести принято выделять легкую (позднюю), среднюю и тяжелую (раннюю) формы ПЭ. Развитие ранней ПЭ связано с глубокими нарушениями процессов плацентации, имплантации и ангиогенеза.

Согласно современным представлениям, ведущую роль в этиологии и патогенезе ПЭ играют следующие факторы, занимающие ключевые позиции в процессах плацентации, имплантации, регуляции сосудистой проницаемости:

- нарушение отношений между гуморальным, трансплантационным иммунитетом и иммунологической толерантностью;
- эндотелиальная дисфункция, обусловленная дисбалансом между ангиогенными и антиангиогенными факторами, выделяемыми плацентой;
- мутация генов, ответственных за синтез соединений, регулирующих тонус сосудов и ангиогенез в I триместре (ФР, интегринов, ангиотензина II);
- нарушение регуляции разветвляющегося и неразветвляющегося ангиогенеза [13—17];
- недостаточность инвазии цитотрофобласта.

Недостаточность инвазии цитотрофобласта, являющаяся предиктором гестоза и задержки внутриутробного роста плода (ЗВРП), развивается вследствие усиления индуцированного фактора роста (ФР) и цитокинами апоптоза(растворение) трофобласта, активизации децидуальных макрофагов, нарушения дифференцировки и накопления регуляторных Т-клеток. Нарушение продукции фактора роста (ФР) может явиться маркером этих патологических состояний [16—24

При тяжелой форме гестоза, частота которой достигает 2—4% от общего количества беременных и рожениц, возникает необходимость родораз-

решения до 34 нед беременности. Несмотря на более редкую частоту выявления, 80% экономических потерь и затрат на диагностику, лечение и реабилитацию пациентов связаны именно с данной формой ПЭ. Поэтому скрининг ранней ПЭ является актуальной проблемой и имеет важное практическое значение для современного акушерства, как медицинское, так и социально-экономическое.

Своевременное выявление женщин группы высокого риска по развитию ПЭ и особенно тяжелых форм может потенциально улучшить исход беременности, так как интенсивный мониторинг состояния беременной и плода будет приводить к ранней диагностике симптомов заболевания. Ранняя диагностика, профилактика, лечение антигипертензивными препаратами и досрочное родоразрешение могут предотвратить развитие серьезных осложнений.

СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ И РАННЕЙ ДИАГНОСТИКИ ТЯЖЕЛЫХ ГЕСТОЗОВ

Существуют различные способы прогнозирования ПЭ. Традиционный скрининг ПЭ основан на оценке факторов риска со стороны матери. При этом индивидуальный риск развития ПЭ может быть предсказан на основании комбинации данных анамнеза беременной женщины. Для расчета индивидуального риска развития ПЭ учитываются следующие параметры: индекс массы тела, наличие вредных привычек (курение), методы контрацепции, наличие хронической артериальной гипертензии, сахарного диабета, АФС, тромбофилии, отягощенного акушерско-гинекологического (привычное невынашивание беременности, гестоз во время предыдущей беременности) и наследственного (гестоз у матери) анамнеза.

Комбинированный скрининг ПЭ, включающий факторы риска со стороны матери, показатели доплерометрии в МА с учетом измерения АД, оценке содержания биохимических показателей - биомаркеры (PIGF, PAPP-A) в сыворотке крови беременных имеет высокую чувствительность (89,2% — для ранней ПЭ, 57% — для поздней ПЭ) при частоте ложно-положительных результатов (ЛПР) 5%.

Преимущество PIGF в том, что, во-первых, концентрация этого фактора роста отражает процессы плацентации, ангиогенеза, инвазии цитотрофобласта в материнские спиральные артерии (достоверное снижение содержания PIGF в сыворотке крови свидетельствует о прогрессирующей плацентарной гипоксии, эндотелиальной дисфункции); во-вторых, содержание его всегда может быть измерено в ранние сроки гестации [44].

PIGF обеспечивает эффективный скрининг ПЭ с ранним началом в I триместре и является лучшим маркером

I триместра этого осложнения беременности. Кроме того, PIGF является эффективным маркером I триместра ХА.

Фактор роста плаценты (PIGF) — гликопротеин с молекулярной массой 30–46 кДа, относящийся к семейству сосудисто-эндотелиальных факторов роста VEGF (имеет 42% гомологии с VEGF), также гомологичен, хотя и более отдаленно, семейству тромбоцитарных факторов роста PDGF.

PIGF увеличивает продолжительность жизни, рост и миграцию эндотелиальных клеток, активно участвует в процессах неоангиогенеза. Во время беременности PIGF обеспечивает пролиферацию вневорсинчатого трофобласта.

Концентрация PIGF возрастает в 4 раза от конца I к концу II триместра физиологически протекающей беременности.

При физиологически протекающей беременности уровень свободного, несвязанного PIGF на протяжении I и II триместров повышается, а затем снижается [57]. У женщин, у которых беременность осложняется развитием гестоза во второй половине гестации, содержание PIGF в сыворотке крови значительно снижено при сроке 10—13 нед, что дает возможность прогнозирования, ранней диагностики и профилактики этого осложнения беременности.

В Украине определяют биомаркер PAPP –А. он приравнивается к биомаркеру PIGF и также снижается при сроке 10-13 нед беременности до 0.53 МоМ. и до 0.93 МоМ при ПЭ с ранним и поздним началом гестоза соответственно.

Наиболее масштабные исследования эффективности пренатального скрининга ранней ПЭ были проведены в рамках FMF под руководством Куртос Nicolaides, в ходе которых была подробно изучена прогностическая ценность оцениваемых факторов и критериев. Согласно результатам исследований, PIGF является эффективным маркером ПЭ с ранним началом и рекомендован FMF для комбинированного скрининга в I триместре. В целом индивидуальный риск развития ПЭ может быть предсказан на основании комбинации следующих факторов и критериев:

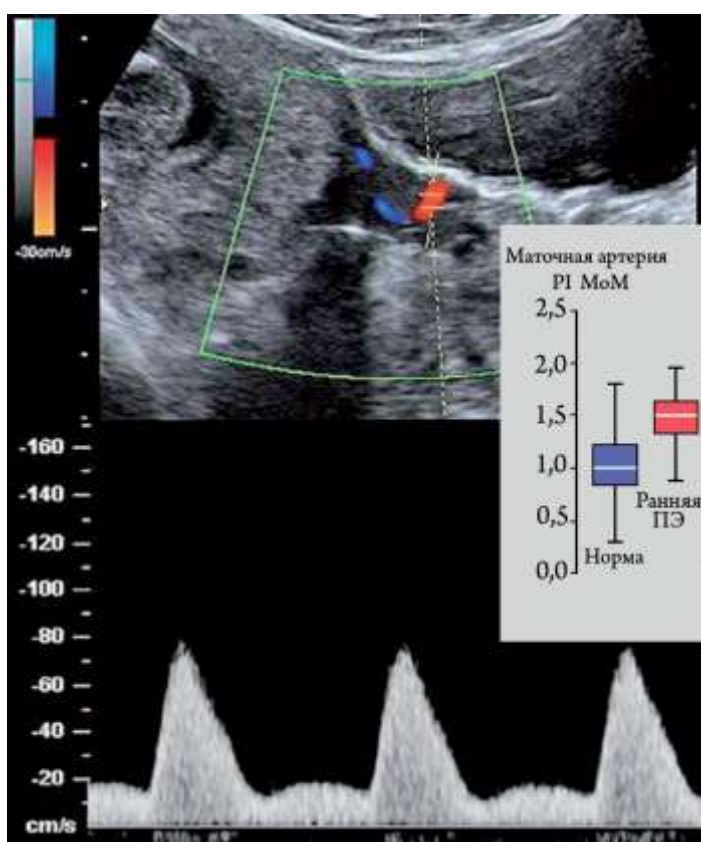
- оценка материнских анамнестических факторов: раса, индекс массы тела, паритет, ОАГА, наследственный анамнез;
- артериальное давление матери;
- PI в МА;
- уровень PAPP-A в материнской сыворотке;
- уровень PIGF в материнской сыворотке.

Скрининг при такой комбинации может выявить около 90% пациенток, у которых развивается ПЭ с ранним началом и 45% — с поздней ПЭ при 5%-ной частоте ЛПП. FMF регламентирует порядок и обязательные для выполнения требования проведения пренатального скрининга, несоблюдение которых влияет на эффективность

прогнозирования ПЭ с ранним началом.

Правила оценки PI в МА представлены на сайте FMF (www.fetalmedicine.com). При этом обязательным является выполнение следующих требований (рис. 1):

- срок беременности должен соответствовать 11₊₀—13₊₆ нед при численных значениях копчико-теменного размера плода от 45 до 84 мм;
- должен быть представлен сагиттальный срез матки с визуализацией шейчного канала и внутреннего зева;
- датчик аккуратно наклоняется из стороны в сторону для идентификации каждой МА с использованием цветового картирования (МА проходит по боковой поверхности шейки и матки на уровне внутреннего зева);
- используется импульсный доплеровский режим с контрольным объемом 2 мм, который позволяет исследовать всю ширину сосуда; угол инсонации должен быть менее 30°;
- при получении трех одинаковых кривых кровотока в МА измеряется PI и рассчитывается среднее значение левой и правой артерий



Для измерения АД является обязательным выполнение следующих требований (рис. 2):
1) срок беременности должен соответствовать 11₊₀—13₊₆ нед при численных значени-

ях копчико-теменного размера плода от 45 до 84 мм;

2) необходимо использовать автоматический прибор для измерения давления, который должен регулярно калиброваться;

3) АД измеряется у женщины в положении сидя, руки должны лежать на опоре, на уровне сердца;

4) в зависимости от окружности руки должны использоваться взрослые манжетки маленького (<22 см), нормального (22–32 см) или большого (33–42 см) размера;

5) после 5-минутного отдыха производится одновременное измерение АД на обеих руках; производится серия измерений с одноминутными интервалами, пока разница между двумя последовательными измерениями на обеих руках не снизится до 10 мм рт.ст. для систолического давления и 6 мм рт.ст. для диастолического;

6) среднее артериальное давление должно быть рассчитано для каждой руки как среднестатистическое от двух последних стабильных измерений; для оценки риска используется давление на руке с наивысшим средним давлением.



СОВРЕМЕННЫЕ ПРИНЦИПЫ ПРОФИЛАКТИКИ ТЯЖЕЛОГО ГЕСТОЗА

Современные представления об этиологии и патогенезе гестоза свидетельствуют о сложнейших нарушениях в системах регуляции, плацентации, имплантации и ангиогенеза. Лечение гестоза не всегда эффективно, в лучшем случае позволяет лишь предотвратить переход гестоза в более тяжелую форму. Только своевременное родоразрешение, нередко производимое при недоношенной беременности, позволяет сохранить жизнь женщине и ее ребенку. Поэтому актуальной является проблема эффективной профилактики и методов прогнозирования данного осложнения беременности.

Одно из основных профилактических мероприятий — предгравидарная подготовка, раннее выявление и взятие на диспансерный учет женщин группы высокого риска по развитию гестоза. В этой группе пациенток наряду с немедикаментозными методами профилактики (диета, применение фитосборов, нормализующих функцию центральной нервной системы, почек, печени) является обязательным применение медикаментозных препаратов с 14—16 нед гестации, т.е. со срока, когда происходит наиболее интенсивный рост плода и плаценты и в случае неадекватного кровоснабжения в системе мать — плацента — плод проявляются признаки дезадаптации к развивающейся беременности. Медикаментозная профилактика усиливает компенсаторно-приспособительные реакции у матери и плода, предупреждает дисциркуляторные нарушения в плаценте и соответственно развитие первичной плацентарной недостаточности.

Child

Count // World Health Organization. 2005. V. 79. №1. P. 130–147.

2. Confidential Enquiry into Maternal and Child Health. Perinatal Mortality 2006: England, Wales and Northern Ireland // SEMACH. 2008. V. 122(7). P. 357–364.

3. American College of Obstetricians and Gynecologists Committee on Practice Bulletins — Obstetrics. ACOG practice

Таблица 3. Наиболее крупные исследования, проводимые с целью оценки эффективности профилактики ПЭ

Клиническое исследование Дизайн исследования Профилактика

CLASP (Collaborative Low-dose

Aspirin Study in Pregnancy)

Мультицентровое рандомизированное исследование Суточная доза аспирина 60 мг с 12 по 32 нед

СРЕП (Calcium for

Preeclampsia Prevention)

Мультицентровое двойное слепое контролируемое

рандомизированное исследование (1992–1995 гг.)

Антагонисты ионов кальция (в суточной

дозе 2 г) с 13–21 нед до родораз-

решения

Calcium supplementation study Мультицентровое рандомизированное исследование

(2001–2003 гг.)

Антагонисты ионов кальция (в суточной

дозе 1,5 г) с 20 нед беременности

до родоразрешения

MAGPIE (Magpie Trial Group

in 33 countries)

Мультицентровое плацебо-контролируемое рандо-

мизированное исследование

Дозировка препаратов магния варьи-

ровала

VIP (Vitamins in Pre-eclampsia) Мультицентровое плацебо-контролируемое рандо-

мизированное исследование (2003–2005 гг.)

1000 мг витамина С и 400 IU витамина Е в суточной дозе с 16–21 нед до родоразрешения
ACTS (Australian collaborative Trial of Supplements)
Мультицентровое плацебо-контролируемое рандомизированное исследование (2001–2005 гг.)
1000 мг витамина С и 400 IU витамина Е в суточной дозе с 15–19 нед до родоразрешения
WHO (Vitamin supplements in populations of low nutritional status)
Мультицентровое плацебо-контролируемое рандомизированное исследование (2004–2006 гг.)
1000 мг витамина С и 400 IU витамина Е в суточной дозе с 14–22 нед до родоразрешения
Oak Birth Cohort Study Мультицентровое рандомизированное исследование (2002–2005 гг.)
Фолиевая кислота в суточной дозе
1 мг с 12–20 нед
DNBC (The Danish National Birth Cohort)
Мультицентровое рандомизированное исследование (1996–2001 гг.)
Диета, витамин С, витамин Е с 21 по 25 нед.

Основные группы препаратов, применяемые с целью профилактики гестоза во всем мире: антикоагулянты, препараты магния, антагонисты ионов кальция, фолиевая кислота, антиоксиданты, статины (табл. 3).

Антиагреганты применяются для улучшения маточно-плацентарного кровообращения, реологических и коагуляционных свойств крови, интенсификации тканевой перфузии. Аспирин (ацетилсалициловая кислота), назначаемый в малых дозах, как ингибитор циклооксигеназы подавляет синтез тромбксана, поэтому обладает антиагрегантным эффектом.

Антиоксиданты патогенетически обоснованы для профилактики гестоза, так как нормализуют ферменты антиоксидантной защиты, оказывают мембраностабилизирующее действие, улучшают реологические свойства крови и микроциркуляцию.

Антагонисты ионов кальция патогенетически наиболее целесообразны у пациенток с артериальной гипертензией, так как не только обладают гипотензивным действием, снижая периферическое сосудистое сопротивление и диастолическое артериальное давление, но и блокирующим влиянием на агрегацию тромбоцитов и адгезию эритроцитов. Применение препаратов магния также патогенетически обосновано для профилактики тяжелых форм гестоза, так как магний является универсальным регулятором биохимических и физиологических процессов.

В большинстве стран Европы и Северной Америки наибольшее распространение получила профилактика, основанная на применении аспирина с ранних сроков гестации. По данным первых исследований, именно в сформированной по данным комплексного обследования группе высокого риска назначение аспирина до 16 нед беременности наиболее эффективно для профилактики ПЭ с ранним началом, ЗВРП, маточных

кровоотечений и преждевременных родов. Таким образом, на сегодняшний день существует реальная возможность не только эффективного выделения группы высокого риска беременных по ХА у плода в ранние сроки, но и прогнозирования, ранней диагностики и профилактики тяжелого гестоза. Внедрение в широкую лечебно-диагностическую практику скрининговых программ позволит своевременно выявлять пациенток группы высокого риска по развитию ранней ПЭ и в период, предшествующий клинической манифестации этого осложнения беременности, проводить мероприятия по диагностике и профилактике тяжелого гестоза, что в свою очередь позволит снизить показатели материнской и перинатальной заболеваемости и смертности и существенно сократить экономические затраты на диагностику, лечение и реабилитацию.