

ФГБУ «Северо-западный федеральный медицинский
исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава
России

Преэклампсия, этиология, патогенез,
классификация, диагностика, интенсивная
терапия



д.м.н. Ирина Евгеньевна Зазерская

2017

Актуальность

В общей популяции частота преэклампсии – 5-10%,
эклампсии – 0,05%

В мировой структуре доля преэклампсии – 12% в
развивающихся странах – до 30%

В структуре материнской смертности преэклампсия
занимает 3 место

Преэклампсия: 2 этапа развития

Этап 1:

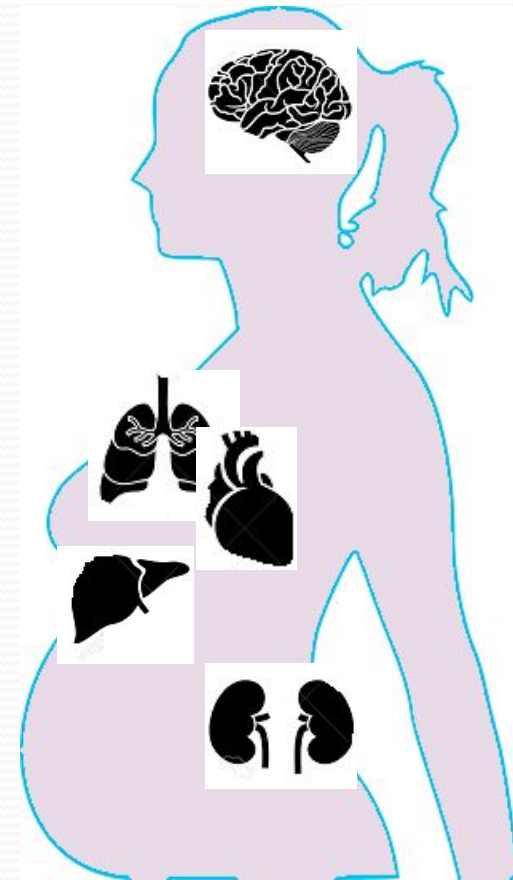
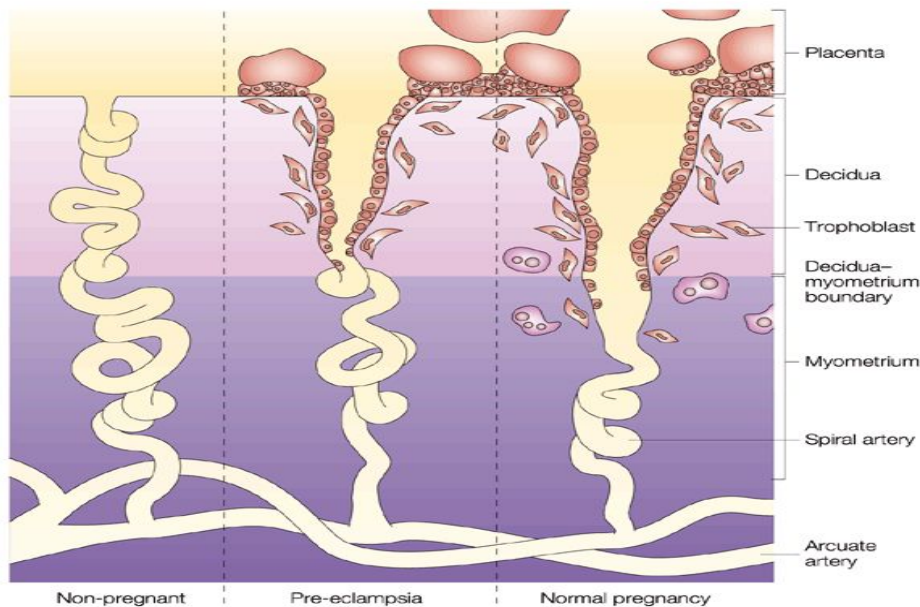
**Нарушение имплантации;
Снижение плацентарной перфузии**

???

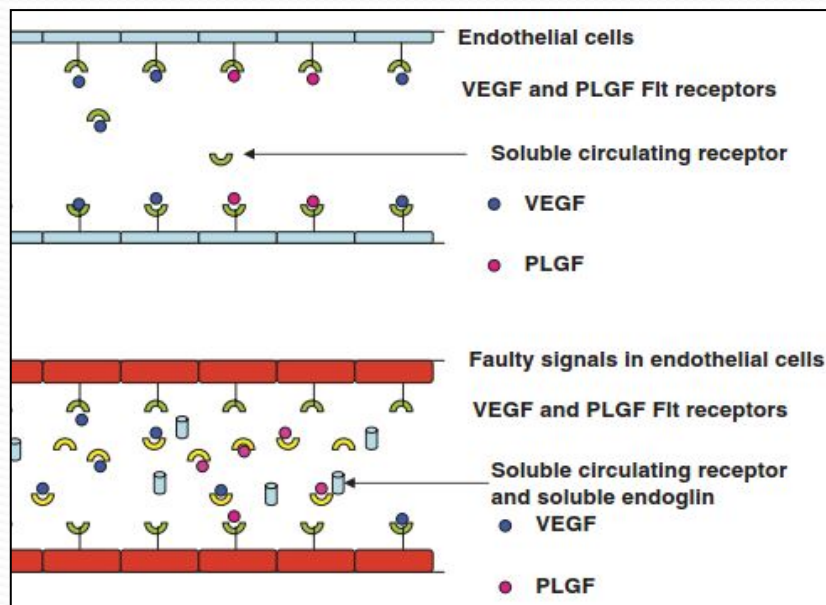
Этап 2:

Материнский синдром

Нарушение процессов васкулогенеза и ангиогенеза, нарушение свойств крови



Дисбаланс факторов ангиогенеза



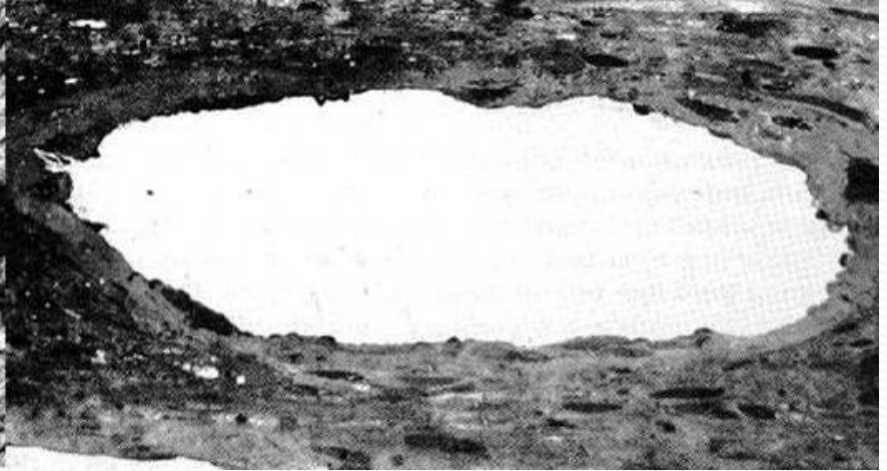
- Ангиогенные факторы
- Антиангиогенные факторы

Comment on Venkatesha S, Toporsian M, Lam C et al. Soluble endoglin contributes to the pathogenesis of preeclampsia. Nat Med 2006; 12: 642–649

Патогенез преэклампсии



Спиральные маточные артерии вне беременности



Спиральные маточные артерии во время беременности

Нарушение микроциркуляции при преэклампсии

Дисфункция эндотелия

Нарушение микроциркуляции при преэклампсии

Сосуды

Вазоспазм
Фиброз стенки
сосуда

Внутрисосудистое
звено

Нарушение текучести крови
Повышение вязкости крови
Агрегация тромбоцитов и эритроцитов
Снижение деформируемости
клеточных мембран
Коагуляционные нарушения (ДВС)
Низкий ОЦК

Ткани, окружающие
сосуды

Гипоксия
Повышение
гидрофильности
Нарушение структурно-
функциональных свойств
клеточной мембраны
Отеки

Нарушение микроциркуляции при преэклампсии

Дисфункция эндотелия

Нарушение микроциркуляции при преэклампсии

Сосуды

Вазоспазм
Фиброз стенки
сосуда

Измерение
артериальной
жёсткости

Внутрисосудистое
звено

Тромбоэластография
Агрегация тромбоцитов,
эритроцитов
АЧТВ, МНО, Д-димер

Ткани, окружающие
сосуды

Предикторы развития преэклампсии Исследования продолжаются

Automated assays for sVEGF R1 and PIGF as an aid in the diagnosis of preterm preeclampsia: a prospective clinical study

Shiraz Sunderji, MD; Emanuel Gaziano, MD; D. ...
Baha Sibai, M

Placenta 33, Supplement A, Trophoblast Research, Vol. 26 (2012) S42–S47

Contents lists available at SciVerse ScienceDirect

Placenta

locate/placenta

OBJECTIVE: The ...
ble vascular e ...
growth factor (F ...
STUDY DESIGN ...



journal homepage: www.elsevier.com

Review: Biochemical markers to predict pre-eclampsia

U.D. Anderson^a, M.G. Olsson^b, K.H. Kristensen^c, B. Åke

^a Department of Obstetrics and Gynecology, Department of Clinical Sciences, Lund University
^b Division of Infection Medicine, Department of Clinical Sciences, Lund University, Sweden
^c Department of Obstetrics and gynecology, Department of Clinical Sciences, Malmö University

Decreased expression of the angiogenic regulators CYR61 (CCN1) and NOV (CCN3) in human placenta is associated with pre-eclampsia

vol.15 no.7 pp.1640–1645, 2000

Serum inhibin A and activin A are elevated prior to onset of pre-eclampsia

Table 2

Suggested algorithms of predictational biochemical/biophysical markers of PE. Shown with gestational age at prediction, prediction rates and false positives. Prediction rates are for all PE – unless else is noted.

Combination of biochemical/biophysical markers	Gestational age at prediction	Prediction rate/false positives
Model 1 [16] Doppler ultrasound PI Mean arterial blood pressure PAPP-A PIGF PP13 Inhibin-A Activin-A sEng Pentraxin-3 p-Selectin	11+0–13+6	91% for early onset PE 79% for intermediate onset PE 61% for late onset PE/5%
Model 2 [63] PAPP-A Beta-hCG PIGF Desintegrin ADAM12	First trimester	44%/5%
Model 3 [64] Doppler Ultrasound L-PI PAPP-A Inhibin-A PIGF	11+0–13+6	40%/10% 100%/10% for early onset PE
Model 4 [65] PP13 PAPP-A Doppler ultrasound	11+0–14+0	68%/5%



Классификации преэклампсии

Американская ассоциация акушеров гинекологов

Класс I. Артериальная гипертензия, обусловленная беременностью

А. Преэклампсия Гипертензия с протеинурией и/или отеками

возникает после 20-й недели беременности

Легкая (Преэклампсия считается легкой, если нет признаков тяжелой)

Тяжелая (Один или более из числа следующих признаков:

- АД >160 мм рт. ст. (систолическое) или > 110 мм. рт.ст. (диастолическое) при 2 измерениях, произведенных в течение 6 часов;
- олигурия < 400 мл мочи в сутки;
- неврологические и/или зрительные нарушения(например, нарушения сознания, головная боль, ухудшение зрения);
- отек легких/цианоз;
- боли в эпигастрии и/или правом подреберье(иногда могут предшествовать разрыву печени);
- дисфункция печени неизвестной этиологии;
- тромбоцитопения

Б. Эклампсия Проявление судорог у беременных с

Американская ассоциация акушеров гинекологов

Класс II. Хроническая артериальная гипертензия (любой этиологии), на фоне которой протекает беременность

Наличие постоянной гипертензии до 20-й недели беременности

Класс III. Хроническая артериальная гипертензия (любой этиологии) с присоединившейся преэклампсией/эклампсией

А. Присоединившаяся преэклампсия

Развитие преэклампсии у беременных с хронической гипертензией сосудистой или почечной этиологии

Б. Присоединившаяся эклампсия

Развитие эклампсии у беременных с хронической гипертензией сосудистой или почечной этиологии

Классификация гестоза (2005 г., рабочая группа по гестозам форума «Мать и дитя»)

По клинической форме:

- Чистый
- Сочетанный
- Неклассифицированный

По степени тяжести:

Легкой степени

Средней степени

Тяжелой степени

Преэклампсия (наличие неврологической симптоматики) – критическое состояние, требующее проведение неотложных мероприятий с немедленной госпитализацией и родоразрешением

Эклампсия

1. Судорожная:

почечная (анурия)

печеночная (гепатопатия)

мозговая (эцефалопатия)

2. Бессудорожная (эклампсическая кома) требует реанимационных мероприятий, немедленной госпитализации, родоразрешения

Определение степени тяжести гестоза в модификации Г. М. Савельевой (1998 г.)

Симптомы	0	1	2	3
Отеки	нет	На голенях или патологическая прибавка веса	На голенях и передней брюшной стенке	Генерализованные
Протеинурия г/л	нет	От 0,033 до 0,132	От 0,132 до 1,0	1,0 и более
Систолическое АД	Ниже 130	От 130 до 150	От 150 до 170	170 и выше
Диастолическое АД	До 85	От 85 до 90	От 90 до 110	110 и выше
Срок беременности при котором впервые выявлен гестоз	нет	36–40 недель или в родах	30–35 недель	24–30 недель
Гипотрофия плода	нет	нет	Отставание в развитии на 1–2 недели	Отставание в развитии на 3-4 недели и более
Фоновые заболевания	нет	Проявление заболевания до беременности	Проявление заболевания во время беременности	Проявление заболевания до и во время беременности

до 7 баллов — легкий гестоз;

8–11 баллов — гестоз средней степени тяжести; 12 баллов и более — тяжелый гестоз

Классификация преэклампсии (Российские рекомендации Диагностика и лечение сердечно-сосудистых заболеваний при беременности, 2013)

Рабочая группа по подготовке текста Рекомендаций Председатель – проф. Стрюк Р. И. (Москва)

Члены рабочей группы – в.н.с. Бакалов С. А. (Москва), проф. Бунин Ю. А. (Москва), д.м.н. Бухонкина Ю. В. (Хабаровск), д.м.н. Гурьева В. М. (Москва), член-корр. РАМН, проф. Коков Л.С. (Москва), проф. Мравян С.Р. (Москва), проф. Протопопова Т.А. (Москва).

- Умеренно выраженная преэклампсия
- Тяжелая преэклампсия

Целесообразность выделение этих двух степеней тяжести ПЭ определяется тактикой ведения:

1. При умеренно выраженной - госпитализация и тщательный мониторинг состояния беременной, но при этом возможно пролонгирование беременности
2. При тяжелой - решение вопроса о немедленном родоразрешении

Критерии тяжести преэклампсии

(Российские рекомендации Диагностика и лечение сердечно-сосудистых заболеваний при беременности, 2013)

Показатель	Умеренно выраженная	Тяжелая
АГ	≥ 140/90 мм рт.ст.	> 160/110 мм рт.ст.
Протеинурия	>0,3 но < 5 г/сут	> 5г/сут
Креатинин	норма	> 90 мкмоль/л
Олигурия	отсутствуют	<500 мл/сут
Нарушение функции печени	отсутствуют	повышение АлАТ, АсАТ
Тромбоциты	норма	<100x10 ³ /л
Гемолиз	отсутствуют	+
Неврологические симптомы	отсутствуют	+
Задержка роста плода	- / +	+

Критерии тяжести преэклампсии

Институт перинатологии и педиатрии ФГБУ «СЗФМИЦ им. В.А. Алмазова», 2013

Показатель	1	2	3
Артериальное давление, мм рт.ст.	130/90 - 150/90	151/91 - 160/110	>160/110
Протеинурия, г/сут.	0,3 - 1,0	1,1 – 5,0	>5,0
Креатинин	норма	норма	>90 мкмоль/л
Олигурия	отсутствует	отсутствует	<500 мл/сутки
Нарушение функции печени	отсутствует	отсутствует	Повышение АЛТ, АСТ
Тромбоциты	норма	норма	<100*10 ⁹ /л
Гемолиз	отсутствует	отсутствует	+
Неврологические симптомы	отсутствует	отсутствует	+
Задержка роста плода	нет	Отставание на 1-2 недели	Отставание на 3 недели и более
Срок, гестации при котором впервые диагностирована преэклампсия	36 - 40	30 - 35	24 - 30

7 – 11 баллов — преэклампсия средней степени тяжести;
12 баллов и более — тяжелая преэклампсия

Тактика ведения беременных

- **При умеренной ПЭ** показана госпитализация в акушерский стационар, тщательный мониторинг состояния беременной и плода. При наличии эффекта от проводимой терапии преэклампсии, беременность продолжается до срока, гарантирующего рождение жизнеспособного плода или до наступления родов.

При отсутствии эффекта от лечения в течение 7 дней или нарастании степени тяжести преэклампсии (в баллах) показано родоразрешение

Тактика ведения беременных

- **При тяжелой ПЭ** тактика ведения зависит от срока беременности и эффективности проводимой терапии:
 - при доношенном сроке беременности показано родоразрешение после стабилизации состояния беременной
 - при недоношенном сроке беременности-активно-выжидательная тактика: при наличии эффекта от проводимой терапии в течение 48 часов и снижении степени тяжести преэклампсии (в баллах) беременность продолжается до срока, гарантирующего рождение жизнеспособного плода или до наступления родов; при отсутствии эффекта от терапии в течение 48 часов или нарастании степени тяжести преэклампсии (в баллах) показано родоразрешение

- **Эклампсия диагностируется в случаях возникновения у женщин с ПЭ судорог, которые не могут быть объяснены другими причинами.**
- **Об угрозе развития эклампсии свидетельствуют появление** неврологической симптоматики, нарастание головной боли, нарушения зрения, боли в эпигастрии и в правом подреберье, периодически наступающий цианоз лица, парестезии нижних конечностей, боли в животе и нижних конечностях без четкой локализации, небольшие подергивания, преимущественно лицевой мускулатуры, одышка, возбужденное состояние или, наоборот, сонливость, затрудненное носовое дыхание, покашливание, сухой кашель, слюнотечение, боли за грудиной.

Основные принципы терапии преэклампсии

- Сохранение ОЦК, электролитного, белкового баланса
 - Гипотензивная терапия
- Магнезиальная терапия
- Нормализация реологических и коагуляционных свойств крови

Магнезиальная терапия (А по FDA)

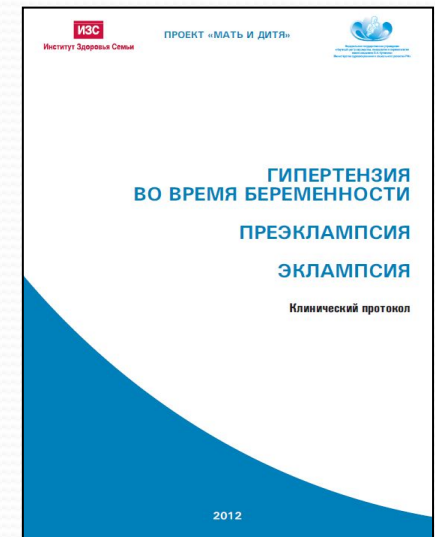
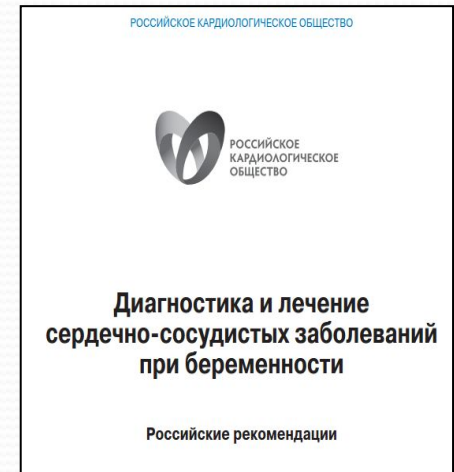
- Противосудорожный препарат!!!
- Нельзя прерывать его применение только на основании снижения артериального давления

Схема применения:

Нагрузочная доза: 4-6 г сухого вещества в течении 10-15 минут

Поддерживающая доза: 1-2 г/час сухого вещества

Терапия магния сульфатом должна продолжаться не менее 48 часов после родоразрешения



Магнeзиальная терапия (А по FDA)

Симптомы – уровень сульфата магния в плазме

Симптомы	Концентрация в плазме, ммоль/л
Терапевтическая концентрация	2,0–4,0
Чувство жара, покраснение лица, диплопия, дисфагия	3,8–5,0
Снижение коленного рефлекса	> 5,0
Угнетение дыхания	> 6,0
Остановка дыхания	6,3–7,0
Остановка сердца	> 12,0



«Федерация анестезиологов и реаниматологов»

Общероссийская общественная организация

Антигипертензивные препараты, применяемые для плановой терапии АГ в период беременности

Фарм. группа МНН препарата (категория по FDA)	Доза препарата
центральные α2-агонисты Метилдопа (B) Клонидин *(C)	Табл. 250 мг, 500 мг – 2000 мг в сутки, в 2-3 приема, Табл. 0,075/0,150 мг максимальная разовая доза 0,15мг, максимальная суточная 0,6 мг.
Антагонисты кальция (АК) Нифедипин (C) Амлодипин (C) Верапамил (C)	40-90 мг в 1 -2 приема в зависимости от формы выпуска 5-10 мг, 1 раз в суки 40-480 мг 1 -2 раза в суки в зависимости от формы выпуска
β-адреноблокаторы Атенолол** (D) Метопролол (C) Бисопролол (C) Бетаксоллол (C) Небиволол (C)	25-100 мг 2 раза в суки 25-100 мг 1 -2 раза в суки в зависимости от формы выпуска 5-10 мг 1 раз в сутки 5-10 мг 1 раз в сутки 2,5-10 мг 1 раз в суки
α- и β-адреноблокатор Лабеталол (C)	Не зарегистрирован в РФ (широко применяется в США и Великобритании как препарат 2-й линии при умеренной АГ у беременных)
α –адреноблокаторы*** Празозин (C) Доксазозин (C)	Начальная доза 0,5 мг, целевая доза подбирается индивидуально 3-20 мг в 2-3 приема, при сочетании с другими гипотензивными ЛС – не более 2 мг/сут Начальная доза 1 мг, максимальная – 16 мг
Диуретики Гидрохлортиазид ****(C)	12,5-25мг/сут

Антигипертензивная терапия

Внутривенные препараты проводят только при уровне АД более 160/110 мм рт.ст.

В прочих случаях используют только таблетированные гипотензивные препараты

- Метилдопа (допегит)
- Клофелин (клонидин)
- Нифедипин
- Нимодипин
- Атенолол
- Урапидил (эбрантил) используется непосредственно после родоразрешения



«Федерация анестезиологов и реаниматологов»

Общероссийская общественная организация

Антигипертензивная терапия

- **Метилдопа (допегит):** 500-2000 мг/сутки энтерально (группа В по FDA).

Основной гипотензивный препарат при любой форме артериальной гипертензии во время беременности.

Противопоказан при гепатите, печеночной недостаточности, феохромоцитоме.

- **Клофелин (клонидин):** до 300 мкг/сутки в/м или энтерально (группа С по FDA).

Только при устойчивой артериальной гипертензии и для купирования гипертонического криза.

Применение клонидина не имеет никаких преимуществ перед использованием метилдопы или β -адреноблокаторов.

На ранних сроках беременности применение клонидина недопустимо, так как считается, что он способен вызывать эмбриопатию.

Противопоказан при синдроме слабости синусового узла, AV-блокаде, брадикардии у плода.



«Федерация анестезиологов и реаниматологов»

Общероссийская общественная организация

Антигипертензивная терапия

Антагонисты кальция

- **Нифедипин** 30-60 мг/сут энтерально (группа С по FDA).

В настоящее время доказана безопасность применения данного блокатора кальциевых каналов во время беременности.

- **Нимодипин** 240 мг/сутки (группа С по FDA).

Используется только для купирования спазма сосудов головного мозга при ишемическом поражении и эклампсии.

Противопоказан при отеке головного мозга, внутричерепной гипертензии, нарушении функции печени. Для его использования необходима верификация спазма сосудов головного мозга (доплерометрия), особенно при внутривенном введении



«Федерация анестезиологов и реаниматологов»

Общероссийская общественная организация

Антигипертензивная терапия

При любом исходном уровне артериального давления его снижение должно быть плавным в течение 2-4 ч.

Если на фоне проводимой гипотензивной терапии вновь отмечается повышение артериального давления, то это может служить поводом для пересмотра тяжести преэклампсии и даже решения вопроса о родоразрешении

Антигипертензивные препараты, противопоказанные для применения в период беременности

Препарат	Примечание
Спиронолактон (D)	Вызывает феминизацию плода мужского пола.
Дилтиазем (C)	Результаты исследований на животных свидетельствуют о высоком риске для плода. Данные единичных наблюдений применения дилтиазема у женщин в I триместре (27 новорожденных) не позволяют исключить наличие взаимосвязи между зарегистрированными у новорожденных дефектов и применением препарата
ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) и блокаторы рецепторов ангиотензина II (в I триместре – C; II, III триместры – D)	Хотя применение иАПФ в I триместре ассоциировано с увеличением частоты врожденных пороков развития сердечно-сосудистой и центральной нервной системы с 3% до 7% (анализ данных 29 096 женщин, 209 из которых принимали иАПФ в течение I триместра), это не является показанием для искусственного прерывания беременности. Требуется отмена препарата (коррекция антигипертензивной терапии) и проведения УЗИ плода в плановом порядке (в 19-22 недели) с детальным исследованием структур плода, особенно сердца. Применение этих препаратов во II-III триместрах ассоциировано с уменьшением кровоснабжения почек у плода и развитием острой почечной недостаточности у плода/новорожденного; с развитием фетопатии, включающей дизгенезию почек, олигогидрамнион в результате олигоурии у плода, костные дисплазии с нарушением оссификации свода черепа и контрактурами 30 конечностей, а также гипоплазию легких (с последующим развитием респираторного дистресс-синдрома новорожденных); с высоким риском задержки развития плода; гибелью плода или новорожденного.
Резерпин (C)	Не проводились исследование на животных . Всего задокументировано 475 случаев рождения детей, матери которых принимали резерпин. Встречались следующие мальформации: микроцефалия (7), гидронефроз (3), гидроуретер (3), паховая грыжа (12). Применение резерпина незадолго до родов приводило к ринорее, ретракции, сонливости и анорексии у новорожденных.

Инфузионная терапия

- Ограничить объем вводимой внутривенно жидкости до 40-45 мл/ч (максимально 80 мл/ч)
- Предпочтение отдавать сбалансированным кристаллоидам (Рингер, Стерофундин, Ионостерил)
- Применение синтетических (растворы ГЭК и модифицированного желатина) и природных (альбумин) коллоидов не имеет преимуществ перед кристаллоидами в отношении материнских и перинатальных результатов при преэклампсии/эклампсии и должно быть обусловлено только абсолютными показаниями (гиповолемия, шок, кровопотеря)
- Для всех синтетических коллоидов в инструкции по применению есть указание: во время беременности препарат можно использовать только тогда, когда риск применения ниже ожидаемой пользы



Инфузионная терапия

Катетеризация магистральных вен у пациенток с преэклампсией крайне опасна и может быть выполнена только при развитии осложнений – декомпенсированного шока и не должна выполняться для контроля ЦВД!!!



«Федерация анестезиологов и реаниматологов»

Общероссийская общественная организация

Объем и состав инфузионной терапии



Нормализация водно-солевого обмена

Диуретики (лазикс 40-60-80 мг в/в в конце инфузионной терапии) вводятся по строгим показаниям:

- олигурия преренального генеза (диурез менее 25 мл/час)
- острая левожелудочковая недостаточность
- отек легких

Нормализация реологических и коагуляционных свойств

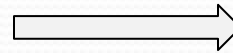
Препарат	Масса молекулы, Да	Дозировка	Способ введения
Клексан	4400	20, 40, 60, и 80 мг	п/к 20-40 мг 1 раз в день, курс 5-10 дней
Фраксипарин	4900	0.3, 0.6 и 1.0 мл	п/к 0.3 мл 1 раз в день, курс 5-10 дней
Фрагмин	5900	2500 и 5000 МЕ	п/к 2500 МЕ 1 раз в день, курс 5-10 дней
Вессел Дуэ Ф	7000	апмулы по 2 мл=600 ЛЕ (липосомических единиц), капсулы по 250 ЛЕ	в/м 2 мл 1 раз в день № 10 или внутрь 1 кап. 2 раза в день -1 месяц

Нормализация реологических и коагуляционных свойств

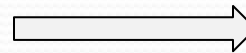
Особенности действия различных дезагрегантов	Аспирин	Трентал	Курантил
Инактивация тромбоцитов	неуправляемая	отсутствует	управляемая
Улучшения плацентарного кровотока	o	++	++
Повышение синтеза простаглицлина	повышение	o	повышение
Стимуляция роста сосудов плаценты	o	o	+++
Профилактика и лечение ДВС и тромбозов	+	-	+

Профилактика тромбозэмболических осложнений

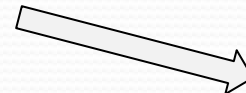
- Ожирение (ИМТ > 30 кг/м²)
- Возраст > 35 лет
- Роды ≥ 3
- Курение
- Варикозное расширение вен
- **Текущая преэклампсия**
- Иммобилизация
- Семейный анамнез ВТЭ
- Тромбофилии низкого риска
- Многоплодная беременность
- ЭКО



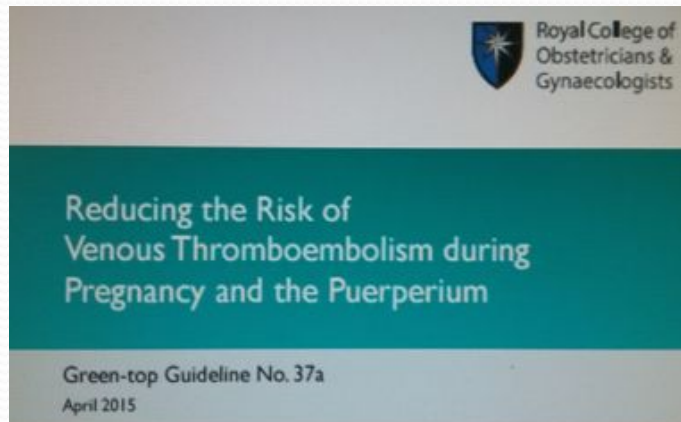
≥ 4 факторов риска – профилактика с первого триместра беременности



3 фактора риска – профилактика с 28 недель беременности



менее 3 факторов риска – НИЗКИЙ РИСК



Родоразрешение

требуется предродовая (предоперационная) подготовка
в течение 2-6-24-72 часов на основе базовой терапии
преэклампсии

ЗАВИСИТ ОТ УРОВНЯ МЕДИЦИНСКОГО
УЧРЕЖДЕНИЯ

Показания к оперативному родоразрешению

- **Экстренные (минуты) показания к родоразрешению:**
 - кровотечение из родовых путей, подозрение на отслойку плаценты
 - острая гипоксия плода, в сроке беременности более 28 недель
- **Срочное (часы) родоразрешение:**
 - синдром задержки развития плода II-III степени
 - выраженное маловодие
 - нарушение состояния плода, зафиксированное по данным КТГ, УЗИ
 - количество тромбоцитов менее $100 \cdot 10^9/\text{л}$ и прогрессирующее его снижение
 - прогрессирующее ухудшение функции печени и/или почек
 - постоянная головная боль и зрительные проявления
 - постоянная эпигастральная боль, тошнота или рвота
 - эклампсия
 - артериальная гипертензия, не поддающаяся коррекции

Анестезия оперативного родоразрешения

- При преэклампсии метод выбора - регионарная (спинальная, эпидуральная) анестезия при отсутствии противопоказаний
- При эклампсии метод выбора – общая анестезия с ИВЛ (тиопентал натрия, фентанил, ингаляционные анестетики)


Показания к родоразрешению через естественные родовые пути

- отсутствие экстренных показаний
- соответствующем состоянии родовых путей («зрелая» шейка матки)
- компенсированном состоянии плода
- возможности полноценного наблюдения и обеспеченности адекватным анестезиологическим пособием

При консервативном родоразрешении обязательно обезболивание методом эпидуральной аналгезии

Терапия в послеродовом периоде

- Инфузию магния сульфата следует проводить в течение 48 ч для профилактики ранней послеродовой эклампсии
- Основной утеротоник – окситоцин
- Метилэргометрин противопоказан!!!
- Обязательно проведение тромбопрофилактики
- У женщин с хронической артериальной гипертензией поддерживается уровень АД не более 140/90 мм рт.ст.



Профилактика преэклампсии Доказанные средства

Ацетилсалициловая кислота в профилактике преэклампсии

Низкие дозы аспирина (75 мг в день) с 12 недели беременности в группах высокого риска развития преэклампсии («строгая» рекомендация)

(WHO recommendations for Prevention and treatment of pre-eclampsia and eclampsia, 2011)

Annals of Internal Medicine

CLINICAL GUIDELINE

Low-Dose Aspirin Use for the Prevention of Morbidity and Mortality From Preeclampsia: U.S. Preventive Services Task Force Recommendation Statement

Michael L. LeFevre, MD, MSPH, on behalf of the U.S. Preventive Services Task Force*

Description: Update of the 1996 U.S. Preventive Services Task Force (USPSTF) recommendation on aspirin prophylaxis in pregnancy.

Methods: The USPSTF reviewed the evidence on the effectiveness of low-dose aspirin in preventing preeclampsia in women at increased risk and in decreasing adverse maternal and perinatal health outcomes, and assessed the maternal and fetal harms of low-dose aspirin during pregnancy.

Population: This recommendation applies to asymptomatic pregnant women who are at increased risk for preeclampsia and who have no prior adverse effects with or contraindications to low-dose aspirin.

Recommendation: The USPSTF recommends the use of low-dose aspirin (81 mg/d) as preventive medication after 12 weeks of gestation in women who are at high risk for preeclampsia. (B recommendation)

Ann Intern Med. 2014;161:819-826. doi:10.7326/M14-1884

www.annals.org

For author affiliation, see end of text.

* For a list of USPSTF members, see the Appendix (available at www.annals.org).

This article was published online first at www.annals.org on 9 September 2014.

Рекомендуется прием ацетилсалициловой кислоты в дозе 81 мг\сут в группах высокого риска, 2014г.

Рекомендации сообществ по применению ацетилсалициловой кислоты:

- **The American Congress of Obstetricians and Gynecologists** recommends initiating use of low-dose aspirin (**60 to 80 mg/d**) during the **late first trimester** to prevent preeclampsia in women with a medical history of early-onset preeclampsia and preterm delivery (<34 weeks) or history of preeclampsia in more than 1 previous pregnancy
- **The World Health Organization** recommends the use of low-dose aspirin (**75 mg/d**) starting as early as **12 to 20 weeks of gestation** for high-risk women (i.e., those with a history of preeclampsia, diabetes, chronic hypertension, renal or autoimmune disease, or multifetal pregnancies). It states that there is limited evidence regarding the benefits of low-dose aspirin in other subgroups of high-risk women
- **The National Institute for Health and Care Excellence** recommends that women at high risk for preeclampsia (i.e., those with a history of hypertension in a previous pregnancy, chronic kidney disease, autoimmune disease, type 1 or 2 diabetes, or chronic hypertension) **take 75 mg/d of aspirin from 12 weeks** until delivery. It recommends the same for women with more than 1 moderate-risk factor (first pregnancy, age ≥ 40 years, pregnancy interval >10 years, body mass index ≥ 35 kg/m², family history of preeclampsia, or multifetal pregnancies)
- **The American Heart Association and the American Stroke Association** recommend that women with chronic primary or secondary hypertension or previous pregnancy-related hypertension take **low-dose aspirin from 12 weeks until delivery**
- **The American Academy of Family Physicians** recommends low-dose aspirin (**81 mg/d**) after **12 weeks of gestation** in women who are at high risk for preeclampsia

Витамин D и кальций в лечение и профилактике преэклампсии



Кальций в лечении и профилактике преэклампсии



Прием кальция



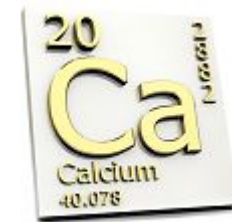
Снижение секреции паратиреоидного гормона



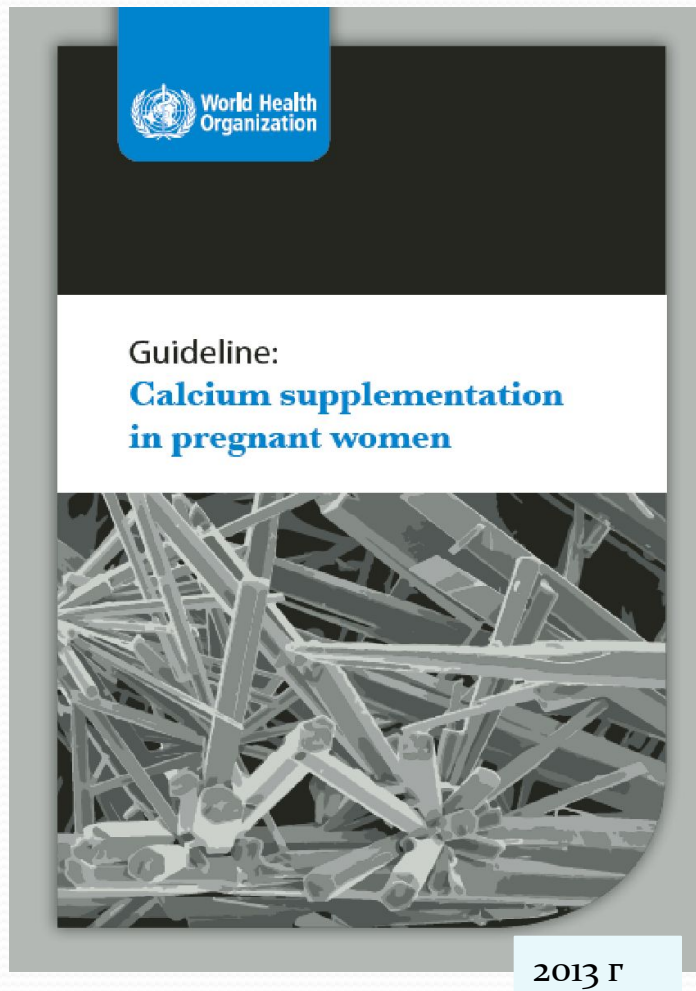
Снижение уровня внутриклеточного кальция



Уменьшение избыточной сократимости миоцитов стенки сосудов



Международные рекомендации по применению кальция для профилактики преэклампсии



В популяциях с низким потреблением кальция рекомендуется назначение кальция как часть антенатальной помощи для предотвращения преэклампсии всем беременным, но особенно в случаях её высокого риска («строгая» рекомендация)

Российские рекомендации по применению витамина D и кальция для профилактики преэклампсии

Рекомендации Российской ассоциации

Профилактика, диагностика и лечение дефицита витамина D и кальция у взрослого населения России и пациентов с остеопорозом (по материалам подготовленных клинических рекомендаций)

Лесняк О.М.^{1,2}, Никитинская О.А.³, Торопцова Н.В.⁴, Белая Ж.Е.⁵, Белова К.Ю.⁶, Бордакова Е.В.⁸, Гильманов А.Ж.⁷, Гуркина Е.Ю.⁴, Дорофейков В.В.⁷, Ершова О.Б.^{5,10}, Зазерская И.Е.⁹, Зоткин Е.Г.¹, Каронова Т.Л.¹¹, Марченкова Л.А.¹², Назарова А.В.¹³, Пигарова Е.А.⁴, Рожинская Л.Я.⁴, Сафонова Ю.А.¹, Скрипникова И.А.¹³, Ширинян Л.В.⁷, Юренева С.В.¹⁴, Якушевская О.В.¹⁴

по остеопорозу

«ПРОФИЛАКТИКА, ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ДЕФИЦИТА ВИТАМИНА D И КАЛЬЦИЯ СРЕДИ ВЗРОСЛОГО НАСЕЛЕНИЯ И У ПАЦИЕНТОВ С ОСТЕОПОРОЗОМ»

2015 г под ред. Л

РОССИЙСКАЯ АССОЦИАЦИЯ ЭНДОКРИНОЛОГОВ
ФГБУ «ЭНДОКРИНОЛОГИЧЕСКИЙ НАУЧНЫЙ ЦЕНТР»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

ДЕФИЦИТ ВИТАМИНА D У ВЗРОСЛЫХ:
ДИАГНОСТИКА, ЛЕЧЕНИЕ И ПРОФИЛАКТИКА

Клинические рекомендации Российской ассоциации эндокринологов
«ДЕФИЦИТ ВИТАМИНА D У ВЗРОСЛЫХ:
ДИАГНОСТИКА, ЛЕЧЕНИЕ И ПРОФИЛАКТИКА»
2015 г. Дедов И.И., Мельниченко Г.А.


MARC
МЕЖДИСЦИПЛИНАРНАЯ
АССОЦИАЦИЯ СПЕЦИАЛИСТОВ
РЕПРОДУКТИВНОЙ МЕДИЦИНЫ

ПРЕГРАВИДАРНАЯ ПОДГОТОВКА
КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОТОКОЛ

Утвержден Протоколом № 01/16 Президиума Президиум
Междисциплинарной ассоциации специалистов
репродуктивной медицины (MARC)
от 28 июня 2016 года

Для специалистов в области
репродуктивной медицины

Москва 2016

StatusPraesens

Настоящая публикация подготовлена по инициативе и при поддержке Национального центра экспертизы лекарственных средств и изделий медицинского назначения Минздрава России, являющегося организатором ежегодных Национальных Конференций и Симпозиумов «Актуальные вопросы репродуктивной медицины».

www.marc.ru

Клинический протокол Междисциплинарной
Ассоциации Специалистов репродуктивной
медицины

«ПРЕГРАВИДАРНАЯ ПОДГОТОВКА.
КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОТОКОЛ»

2016 г. В.Е. Радзинский

Российские рекомендации по применению витамина D и кальция для профилактики преэклампсии

1. Определение уровня 25-ОН-D.
2. При 25-ОН-D < 20 нг/мл - применение витамина D 2000 МЕ с последующим лабораторным контролем через 8 недель.

При достижении целевого уровня 30 нг/мл назначение профилактической дозы 1000 МЕ.

3. При невозможности выполнения лабораторного контроля – назначение профилактической дозы 1000 МЕ витамина D на протяжении беременности и периода лактации.
4. Беременным и кормящим женщинам рекомендуется получать 1000-1200 МЕ кальция в сутки.

Препараты витамина D и кальция

	Колекальциферол	Кальций
Вигантол	500 МЕ в капле	-
Аквадетрим	500 МЕ в капле	-
Ультра D	1000 МЕ в таблетке	-
Кальцемин	50 МЕ в таблетке	250 мг
Кальцемин Адванс	200 МЕ	500 мг

Роль НМГ в профилактике

преэклампсии

Важен иммуномодулирующий эффект НМГ в процессах имплантации и развития трофобласта (селектины, кадгерин, ИФР-1, ТФР- β 1, ИЛ-1, MMP и др.)

Уровень доказательности применения НМГ в профилактике преэклампсии низкий, но при применении в группах высокого риска с ранних сроков беременности частота преэклампсии снижается

et al. Systematic Reviews 2014, 3:69
www.systematicreviewsjournal.com/content/3/1/69

PROTOCOL

SYSTEMATIC REVIEWS

Open Access

Low-molecular-weight heparin for prevention of placenta-mediated pregnancy complications: protocol for a systematic review and individual patient data meta-analysis (AFFIRM)

Marc A Rodger^{1*}, Nicole J Langlois², Johanna IP de Vries³, Ekkehard Schleussner⁷, Timothy J David Petroff¹¹, Dick Bezemer³, M and Risto Kaaja¹⁴

From www.bloodjournal.org by guest on June 19, 2016. For personal use only.

Evidence-Based Focused Review

Meta-analysis of low-molecular-weight heparin to prevent placenta-mediated pregnancy complications

Marc A. Rodger,¹⁻⁴ Marc Carrier,^{1,2,4} Grégoire Le Gal,^{1,2,4} Ida Martinelli,⁵ Annalisa Perna,⁶ Évelyne Rey,⁷ and Jean-Christophe Gris,⁹ on behalf of the Low-Molecular-Weight Heparin for Placenta-Mediated Pregnancy Complications Study Group

¹Hematology, ²Medicine, ³Obstetrics and Gynecology, University of Ottawa and Ottawa Hospital Research Institute, Ottawa, ON, Canada; ⁴Angelo Bianchi Program, Ottawa Hospital Specialties, Fondazione Istituto Di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico, Fondazione Research, Clinical Research for Fetal Medicine and Medical Institute for Pharmacological Research, Obstetrics and Gynecology Department, St. Justine Research Center and Obstetrics and Gynecology Department, Université de Montréal, St. Justine Hospital, Montreal, QC, Canada; ⁵Department of Obstetrics and Gynecology, Vrije Universiteit Medical Center, University Hospital, Nimes, and University of Montpellier, Montpellier, France

Abstract
Background: Placenta-mediated pregnancy complications, such as preeclampsia, placental abruption, and the small-for-gestational-age fetus, are associated with increased morbidity and mortality in developed countries. Low-molecular-weight heparin (LMWH) is used for the prevention of recurrent severe placenta-mediated pregnancy complications in her 2 pregnancies asks: Will low-molecular-weight heparin help prevent recurrent placenta-mediated pregnancy complications in my next pregnancy? We performed a meta-analysis of randomized controlled trials (RCTs) comparing LMWH to aspirin or no treatment in women with a history of recurrent placenta-mediated pregnancy complications. The primary outcome was the composite of pre-eclampsia, placental abruption, or small-for-gestational-age (<10th percentile) of newborn (<10th percentile) or pregnancy loss (18.7%) of 358 women with a history of recurrent placenta-mediated pregnancy complications compared with aspirin or no treatment. The risk reduction was 0.52 (95% CI 0.18-0.87; P = .01; I² = 69%).

Ultrasound Obstet Gynecol 2016; 47: 548-553
Published online 3 April 2016 in Wiley Online Library (wileyonlinelibrary.com). DOI: 10.1002/uog.15789

Prevention of pre-eclampsia by low-molecular-weight heparin in addition to aspirin: a meta-analysis


S. ROBERGE^{*}, S. DEMERS^{††}, K. H. NICOLAIDES[‡], M. BUREAU[†], S. CÔTÉ[§] and E. BUJOLD^{‡†}

^{*}Department of Social and Preventive Medicine, Université Laval, Québec, Canada; [†]Department of Obstetrics and Gynecology, Université Laval, Québec, Canada; [‡]Harris Birthright Research Centre for Fetal Medicine, King's College Hospital, London, UK; [§]Department of Obstetrics and Gynecology, Université Laval, Québec, Canada

KEYWORDS: aspirin; heparin; meta-analysis; pre-eclampsia; small-for-gestational age

Conclusions Based on limited evidence, the addition of LMWH to low-dose aspirin could reduce the prevalence of PE and SGA in women with a history of PE. Further observation should be the basis of a well-conducted trial rather than a recommendation for immediate application. Copyright © 2015 ISUOG. Published by John Wiley & Sons Ltd.

ABSTRACT
Objective To estimate the impact of adding low-molecular-weight heparin (LMWH) or unfractionated heparin to low-dose aspirin started ≤ 16 weeks' gestation on the prevalence of pre-eclampsia (PE) and the prevalence of small-for-gestational-age (SGA) neonate.



Профилактика преэклампсии Недоказанные средства

Мало доказанные и малоэффективные средства:

J Pak Med Assoc. 2014 Dec;64(12):1363-5.

The use of omega 3 on pregnancy outcomes: a single-center study.

Fereidooni B, Jenabi E.

Abstract

OBJECTIVE: To investigate the rate of Omega 3 use in pregnant women and its effect on pregnancy outcome.

METHODS: The study was conducted from January to April 2010 at Tamin Ejtemaee Hospital, Hamedan, Iran, and comprised women who were carrying 16 weeks of pregnancy and were referred to the study site. They were divided into 3 groups: those who did not consume fish in a month, those who consumed fish 1-3 times in the preceding month, and those who had it more than 3 times in the same period. Data was analysed using SPSS version 16.

RESULTS: Of the 550 subjects initially approached, 20(3.6%) either declined to participate or were lost to follow-up. The final study sample, as such, comprised 530(96.4%) who were followed up until delivery. The overall mean age of the subjects was 27.98+/-5.30 years. Of the total, 21(4%) were below 18 years, 467(88%) were between 18-35 years, and 42(8%) were over 35 years of age. Omega 3 consumption was significantly associated with neonate weight ($p<0.03$), pre-eclampsia ($p<0.04$) and pre-term labour ($p<0.01$).

CONCLUSION: Increased consumption of omega 3 can prevent low birth weight, pre-term labour and pre-eclampsia.

• Омега-3 ПНЖК-уровень доказательности низкий

Vitamin E supplementation in pregnancy (Review)

Ramhold A, Ota E, Hori H, Miyazaki C, Coeveler CA



● Витамины-антиоксиданты: применение Витамин С и витамин Е не рекомендовано для профилактики преэклампсии

(WHO recommendations for Prevention and treatment of pre-eclampsia and eclampsia, 2011)

• Препараты магния в профилактике преэклампсии – уровень доказательности низкий

Magnesium supplementation in pregnancy (Review)

Makrides M, Cooley DD, Bain E, Coeveler CA



This is a review of Cochrane reviews prepared and maintained by The Cochrane Collaboration and published in The Cochrane Library (2014, Issue 1)

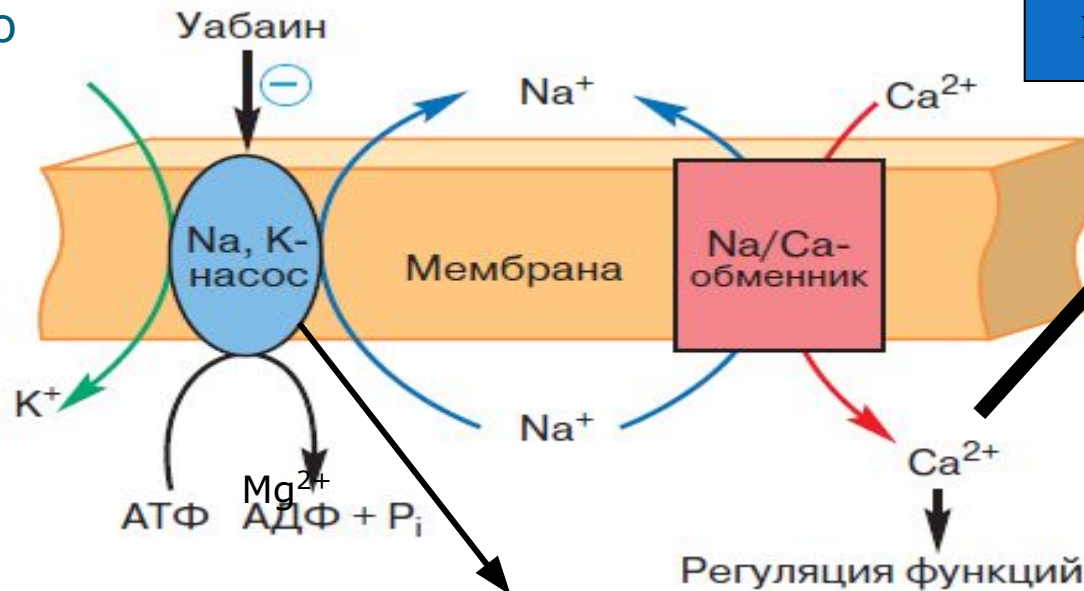
WILEY



Перспективы в методах лечения преэклампсии

Эндогенные кардиотонические стероиды (КТС) (ингибиторы Na/K-АТФазы)

Внеклеточное пространство



вазоконстрикция

Внутриклеточное пространство

Нарушение миграции, инвазии и пролиферации ЦТБ

Синтез коллагена-1 (фиброз)

Src-киназа
Рецептор EGF
Каскад сигнальных
Ядро Fli-1

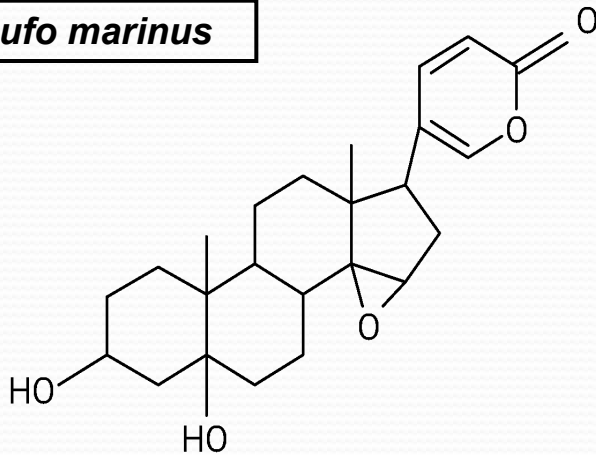
Эндогенные кардиотонические стероиды (КТС) – роль в развитии фиброза и ангиоспазма при ПЭ

Основные механизмы влияния

1. Регуляция экскреции Na почками (Blaustein et. al.)
2. Регуляция сосудистого тонуса (**вазоконстриктор**) (Blaustein et. al., Багров А.Я. и соавт.)
3. Стимуляция синтеза коллагена путем снижения Fli-1 (**фиброз сосудистой стенки**) (Багров А.Я. и соавт.)
4. МБГ нарушает процессы пролиферации, миграции и инвазии клеток цитотрофобласта (M.N. Uddin et al.)



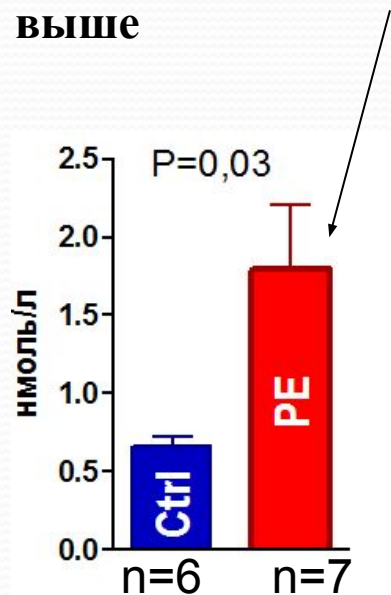
Bufo marinus



Маринобуфагенин (МБГ)
(буфадиенолид)

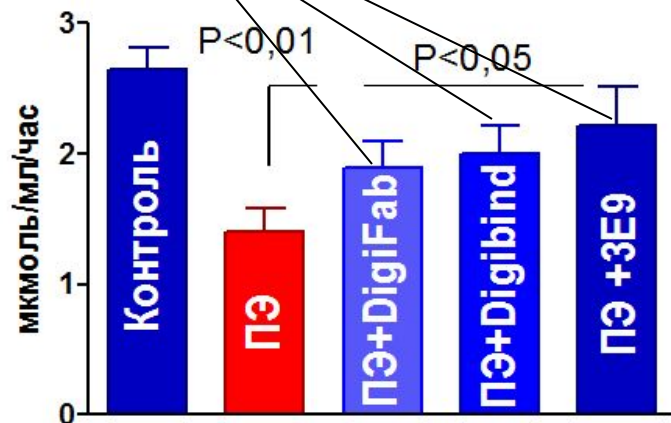
«DigiFab interacts with endogenous cardiotonic steroids and reverses preeclampsia-induced Na/K-ATPase inhibition» / Valentina V. Ishkaraeva-Yakovleva, Olga V. Fedorova, Nelly G. Solodovnikova, Elena V. Frolova, , Igor V. Emelyanov, C. David Adair, Irina E. Zazerskaya, Alexei Y. Bagrov. // Journal: Reproductive Sciences December 2012 19: 1260-1267 (IF 2010 – 2,586)

При преэклампсии (n=7) уровень маринобуфагенина в плазме почти в **2,5 раза** выше



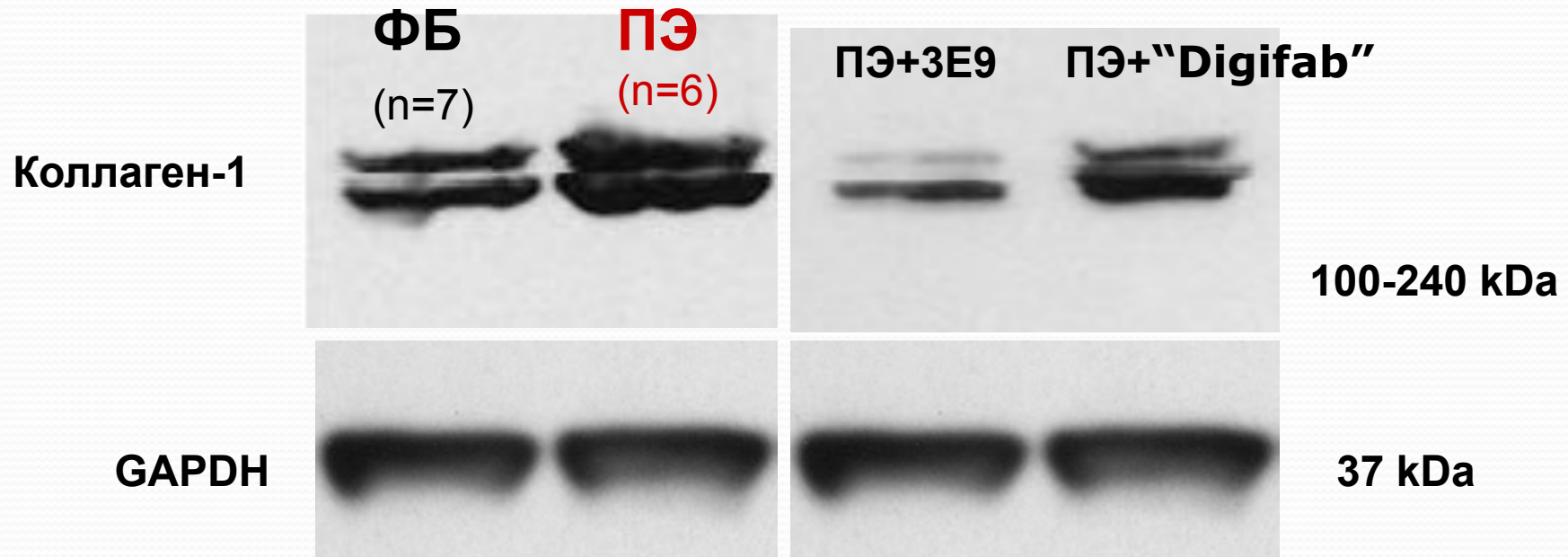
In vitro, активность Na\K-АТФазы эритроцитов при преэклампсии в **2 раза** снижается. При инкубировании эритроцитов ПЭ с поли- или моноклональными антителами, отмечается восстановление функции фермента

Активность Na\K-АТФазы эри



Таким образом, открываются перспективы использовать иммунонейтрализацию кардиотонических стероидов в терапии преэклампсии

Уровень Коллагена-1 в плаценте при физиологической (ФБ) и осложненной преэклампсией (ПЭ) беременностях:



У пациенток с преэклампсией уровень коллагена в плаценте в 2 раза выше, чем при физиологической беременности.

При инкубации, *in vitro*, эксплантов плацент с моноклональными антителами к МБГ (3E9) и препаратом “Digifab” (поликлональные антитела), отмечается снижение уровня коллагена практически в 1,5-2 раза.

Возможности иммунонейтрализации КТС

OBSTETRICS

Digoxin antibody fragment, antigen binding (Fab), treatment of preeclampsia in women with endogenous digitalis-like factor: a secondary analysis of the DEEP Trial

Garrett K. Lam, MD; Moana Hopoate-Sitake, PhD; C. David Adair, MD; Vardaman M. Buckalew, MD; Donna D. Johnson, MD; David F. Lewis, MD; Christopher J. Robinson, MD; George R. Saade, MD; Steven W. Graves, PhD

OBJECTIVE: Endogenous digitalis-like factors (EDLFs) are elevated in women with preeclampsia, and the use of an anti-digoxin antibody Fab (DIF) in women with preeclampsia who were remote from term reduced maternal blood pressure and preserved renal function. The objective was to determine whether DIF treatment in women with severe preeclampsia in association with positive EDLFs in maternal serum improves maternal-perinatal outcomes.

STUDY DESIGN: This was a planned secondary analysis from a randomized, placebo-controlled, double-blind study of DIF in women with severe preeclampsia with positive EDLF status that was managed expectantly between 23 weeks 5 days and 34 weeks' gestation (19 women received placebo, and 17 women received DIF). Primary outcome variables were a change in creatinine clearance and the use of antihypertensives. Secondary outcomes were maternal and perinatal complications.

RESULTS: Women with positive EDLFs who received DIF had an attenuated decline in creatinine clearance from baseline

compared with placebo (-4.5 ± 12.9 vs -53.2 ± 12.6 mL/min; $P = .005$). In this same group, the use of antihypertensives (the other primary outcome) was lower but not significantly so (41% vs 63%; $P = .12$). However, women who were treated with DIF had a lower rate of pulmonary edema (1/17 vs 6/19 women; $P = .035$) and lower rates of neonatal intraventricular hemorrhage (DIF: 0/17 women vs placebo: 5/19 women; $P = .015$).

CONCLUSION: In women with severe preeclampsia who were remote from term who were EDLF positive, the use of DIF was associated with improved maternal and neonatal outcome. These findings suggest the need for a large multicenter trial that would evaluate the benefits of DIF in the treatment of women with severe preeclampsia who are remote from term and with positive EDLF status.

Key words: creatinine clearance, DEEP Trial, Digibind, intraventricular hemorrhage, pulmonary edema, sodium pump

1. **Препарат «Digibind» (Glaxo Smith Kline, США) (фрагменты аффинно-очищенных поликлональных антител к дигоксину).**
В настоящее время снят с производства.

Результат опубликован в 2013г в AJOG:

1. Получавшие DIF – клиренс креатинина ниже по сравнению с плацебо (-4.5 ± 12.9 mL/min vs -53.2 ± 12.6 mL/min; $P = 0.005$).
- 2, антигипертензивный эффект незначительный по сравнению с плацебо (41% vs 63%; $P = 0.12$).
3. Отек легких реже (1/17 vs 6/19 women; $P = 0.035$)
4. Ниже частота неонатального ВЖК (DIF: 0/17 w. vs placebo: 5/19 w; $P = 0.015$).

Данное исследование требует проведения многоцентрового исследования

2. **Препарат «Digifab» (BTG International Ltd., Великобритания) (в РФ не зарегистрирован)**
3. **Моноклональные антитела к маринобуфагенину 3E9 (проходят лабораторные исследования)**

Лечить тяжелее, чем предотвратить

Применение
кальция 1000-1200
мг/день

Подбор
индивидуальной дозы
витамина D 800-1200
МЕ
(лечебная доза 2000
МЕ)

В перспективе
препараты **антител к
маринобуфагенину**

Группы риска по развитию преэклампсии:

- Гипертензия при предыдущей беременности
- хронические болезни почек
- аутоиммунные заболевания
- сахарный диабет 1 или 2 типа
- хроническая гипертензия
- первая беременность старше 40 лет
- интервал между беременностями более 10 лет
- ИМТ ≥ 35 кг/м²
- семейный анамнез по ПЭ
- многоплодная беременность
- наследственная тромбофилия
- эпизод ВТЭО

Применение
**ацетилсалицилово
й кислоты** 75
мг/день с 12 по 32
недель
беременности

НМГ в
профилактической
дозе (уровень
доказательности C)

Hypertension in pregnancy the management of hypertensive disorders during pregnancy, RCOG 2011,
WHO recommendations for Prevention and treatment of pre-eclampsia and eclampsia, 2011,
World Health Organization. Guideline. Calcium supplementation in pregnant women, 2013

«Диагностика и лечение сердечно-сосудистых заболеваний при беременности» Российские рекомендации Российского кардиологического общества, 2013

Выводы

- Мы знаем больше о преэклампсии, чем 100 лет назад
- Клинические исследования изменили подход к терапии и к тактике ведения, фундаментальные исследования изменений не внесли
- Наша неспособность предотвратить или рано диагностировать преэклампсию, указывает на более сложную патофизиологию