

федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего
образования

Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова
Министерства здравоохранения Российской Федерации

(Сеченовский Университет)

Клинический институт детского здоровья имени Н.Ф. Филатова

Кафедра Акушерства, гинекологии и перинатальной медицины КИДЗ

Методические материалы по дисциплине:

Акушерство и гинекология

основная профессиональная образовательная программа высшего образования -
программа специалитета

КОД Наименование ОП: 31.05.02 Педиатрия





**СЕЧЕНОВСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ**
НАУК О ЖИЗНИ

**Федеральное государственное автономное
образовательное учреждение высшего образования
Первый Московский государственный медицинский
университет имени И.М. Сеченова Министерства
здравоохранения Российской Федерации
(Сеченовский Университет)**



Преждевременные роды

Москва - 2024

ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫЕ РОДЫ



Пирамида доказательств



Надежность клинических рекомендаций: градации по категориям

- А - рекомендации основываются на качественных и надежных научных доказательствах
- В - рекомендации основываются на ограниченных или слабых научных доказательствах
- С - рекомендации основываются главным образом на согласованном мнении экспертов, клиническом опыте



Актуальность и современное состояние проблемы

- **5 -10%** (в США > 12 %) - частота ПР
- **15 милл.** детей – рождаются недоношенными ежегодно
- **36%** - неонатальная смертность при ПР
- **60-70%** ранней неонатальной смертности – недоношенные дети
- **25-50%** неврологических заболеваний, в том числе ДЦП, нарушений зрения (вплоть до слепоты), слуха (вплоть до глухоты), тяжелых хронических заболеваний легких – у недоношенных детей



Актуальность и современное состояние проблемы

- В **8—13** раз чаще встречается мертворождение, чем при своевременных родах
- **ВОЗ** поместила ПР в первую топовую десятку приоритетных направлений научных исследований до 2025 года
- Тенденция последних десятилетий – снижение неонатальной и младенческой смертности при ПР в развитых странах:
 - смертность детей с массой тела при рождении 1000—1500 г снизилась с 50 до 5%;
 - смертность детей с массой тела 500—1000 г снизилась с 90 до 20%.

Goldenberg RL, Rouse DJ. The prevention of premature birth. N Engl J Med 1998; 339: 313–20.

Slattery MM, Morrison JJ. Preterm delivery. Lancet 2002 360: 1489–97



Организационные мероприятия, технологии и практики, приведшие к снижению неонатальной и младенческой смертности и заболеваемости

- регионализация перинатальной помощи;
- применение кортикостероидов с целью ускоренного созревания легких;
- введение препаратов сурфактанта в течение первых двух часов после рождения;
- применение антибиотиков;
- внедрение современных методов респираторной поддержки;
- улучшенный неонатальный уход.

Goldenberg RL, Rouse DJ. The prevention of premature birth. N Engl J Med 1998; 339: 313–20.
Slattery MM, Morrison JJ. Preterm delivery. Lancet 2002 360: 1489–97.



Преждевременные роды

Комплексная медико-социальная проблема:

- необходимость улучшения качества последующей жизни детей, родившихся недоношенными
- сопряженность с материально-экономическими затратами
- важность точной диагностики угрожающих ПР во избежание ненужных вмешательств
- необходимость подготовки плода к преждевременному рождению с помощью адекватных и одновременно безопасных медикаментозных средств
- прямая зависимость тяжести осложнений от гестационного срока



Значимость проблемы ПР

Социальное значение

- дети, рожденные с экстремально низкой массой тела и в сверхранние сроки (до 28 недель), даже в случае выживания имеют глубочайшие неврологические дефициты, что полностью исключает возможность их полноценного существования в социуме
- дети, рожденные до 34 недель имеют риск развития серьезных заболеваний во взрослом возрасте



Значимость проблемы ПР

Медицинское значение

- отсутствие точных предикторов преждевременных родов вынуждает врачей к излишнему применению медикаментозной терапии, компоненты которой (кортикостероиды) влияют на перинатальное программирование

Экономическое значение

- расходы по выхаживанию недоношенных новорожденных в стационаре и в дальнейшей жизни (в случае их выживания),
- необоснованные неоднократные госпитализациями беременных с подозрением на угрожающие ПР .



Определение

Преждевременные роды -

роды, наступившие в сроки беременности от **22 до 36 недель 6 дней (154 - 259 дней)**, начиная с первого дня последней нормальной менструации при регулярном менструальном цикле, при этом масса плода составляет от 500 до 2500 г.

Дородовое излитие ОВ – ПРПО с излитием/подтеканием околоплодных вод при недоношенной (36/6) беременности

World Health Organization. WHO: recommended definitions, terminology and format for statistical tables related to the perinatal period and use of a new certificate for cause of perinatal deaths. Modifications recommended by FIGO as amended October 14, 1976. Acta Obstet Gynecol Scand 1977;56:247– 253

Tucker JM, Goldenberg RL, Davis RO, Copper RL, Winkler CL, Hauth JC. Etiologies of preterm birth in an indigent population: is prevention a logical expectation? Obstet Gynecol 1991; 77: 343–47.



ПР – это акушерский синдром

характеризуется

- полиэтиологичностью
- длительным субклиническим течением
- вовлечением в патологический процесс плода
- клинические проявления носят адаптивный характер и являются результатом сложных взаимодействий между материнским и плодовым геномом и окружающей средой, а так же интергенетических взаимодействий, которые могут predispose к клинической манифестации



КЛАССИФИКАЦИЯ-МКБ-10

- Преждевременные роды- 060
- Преждевременный разрыв плодных оболочек – 042
- ПРПО с началом родов в посл.24 часа – 042.0
- ПРПО роды после 24ч.б\в периода- 042.1
- ПРПО с отсроченными родами из-за терапии – 042.2
- ПРПО неуточненный- 042.9



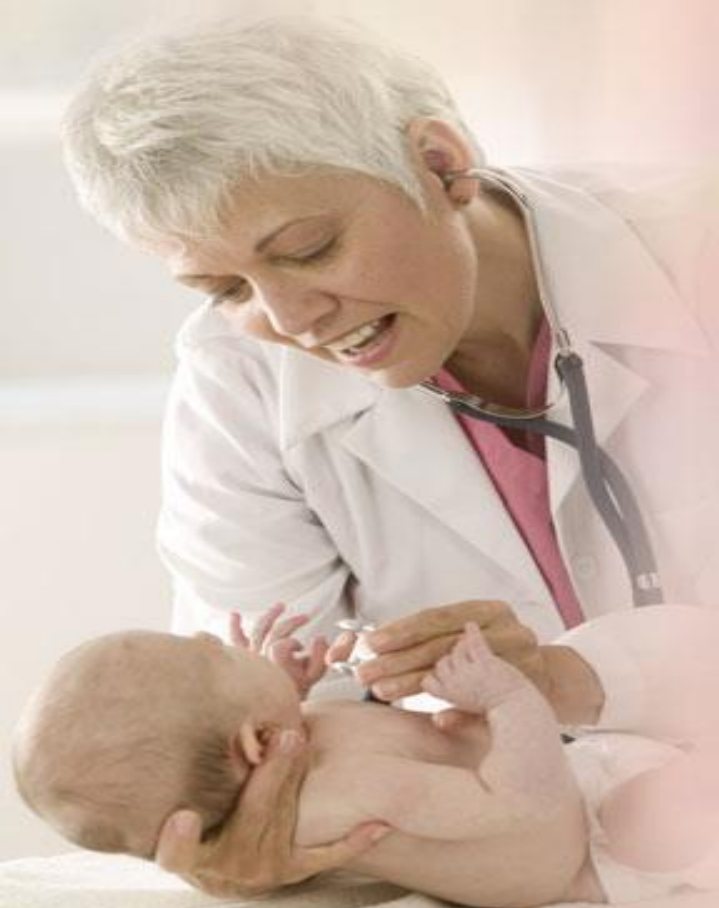
Классификация

Спонтанные (70-80%)

- Регулярная родовая деятельность при целом плодном пузыре (40-50%)
- Излитие околоплодных вод при отсутствии регулярной родовой деятельности (25-40%)

Индукцированные (20-30 %)

- **Показания со стороны матери**
 - Тяжелые ЭГЗ с декомпенсацией, угрожающие жизни, осложнения беременности: тяжелая преэклампсия/эклампсия, HELLP-синдром, внутрипеченочный холестаз беременных и др.
- **Показания со стороны плода**
 - Некурабельные ВПР, прогрессивное ухудшение состояния, антенатальная гибель плода



Mercer BM, Goldenberg RL, Meis PJ, et al. The preterm prediction study: prediction of preterm premature rupture of membranes through clinical findings and ancillary testing. Am J Obstet Gynecol 2000; 183: 738–45.

Ananth CV, Joseph KS, Oyelese Y, Demissie K, Vintzileos AM. Trends in preterm birth and perinatal mortality among singletons: United States, 1989 through 2000. Obstet Gynecol 2005; 105: 1084–1088

Jackson RA, Gibson KA, Wu YW, Croughan MS. Perinatal outcomes in singletons following in vitro fertilization: a meta_analysis. Obstet Gynecol 2004; 103: 551–63.

Классификация по сроку гестации

- **До 28 недель (27/6) - 5% (очень ранние ПР)**
 - Глубокая недоношенность
 - Экстремально низкая масса тела – до 1000 г
 - Выраженная незрелость легких
 - Прогноз крайне неблагоприятный
 - Показатели перинатальной заболеваемости и смертности крайне высокие
- **28—30 нед. (28/0 – 30/6) - около 15%(ранние ПР)**
 - Тяжелая недоношенность
 - Очень низкая масса тела – до 1500 г
 - Незрелость легких плода
 - Более благоприятный исход родов
- **31 – 33 нед.6 дней (31/0-33/6) - около 20%(ПР)**
 - Недоношенность средней степени
- **34 – 36 нед.6 дней (34/0-36/6) - 70% (поздние ПР)**
 - Близко к сроку доношенности
 - Зрелость легких плода
 - Инфекционная заболеваемость значительно ниже по сравнению с более ранними сроками
 - Пролонгирование беременности не оказывает существенного влияния на показатели перинатальной смертности



Клиническая классификация ПР

Независимо от срока беременности, принято выделять следующие клинические стадии течения ПР:

- **угрожающие;**
- **начавшиеся** (активные)
- **«неминуемые»** (после 7 дней лечения)

Дифференцировать переход одной стадии в другую бывает сложно или невозможно!

Следует ориентироваться :

- на динамику изменений шейки матки : расширение области внутреннего зева, укорочение, размягчение и централизацию, сглаживание, открытие
- скорость изменений шейки матки в родах и при ее созревании разная: при родах - от нескольких минут или часов, а при созревании - несколько дней или недель; короткая или расширенная шейка матки может быть первым клиническим проявлением предстоящих ПР
- руководствоваться данными КТГ- мониторинга сократительной деятельности матки для дифференциации истинных родовых схваток от схваток Брекстона-Гикса



Факторы риска

■ Анамнестические:

- 1 и > ПР в анамнезе (увеличение риска в 2.5 раза)
- 2 и более выскабливаний полости матки (в том числе во время искусственных абортов)
- Наличие оперативных вмешательств на шейке матки (конизация, ампутация), выраженная рубцовая деформация после родов

■ Относящиеся к данной беременности:

- Курение (модифицируемый дозозависимый фактор)
- Низкий социально-экономический уровень жизни
- Стрессовая ситуация на работе и/или в семье, хронический стресс, депрессия
- Возраст < 18 или > 35 лет
- Интервал между беременностями менее 6 мес.
- Многоплодная беременность
- Ожирение
- Низкий индекс массы тела (ИМТ) - недоедание
- Многоводие или маловодие
- Индуцированная беременность
- Тяжелая экстрагенитальная патология - декомпенсация
- Инфекция мочевыводящих путей (в т.ч. бессимптомная бактериурия)
- Пародонтит
- Цервико-вагинальная инфекция
- Заболевания матки (миома), аномалии развития матки
- Маточные кровотечения в 1 и 2-м триместрах беременности
- Предлежание плаценты
- ПОНРП
- Хирургические вмешательства (операции на органах брюшной полости)
- Травмы
- Мужской пол плода
- Предраковые состояния шейки матки



Основные этиологические и патогенетические механизмы ПР

- инфекция или воспаление
- снижение маточного и плацентарного кровотока
- плацентарные кровоизлияния
- плацентарная дисфункция
- перерастяжение матки
- стресс и различные процессы, опосредованные иммунной системой

В большинстве случаев точно установить механизм не удастся

Принято считать, что только взаимодействие множественных факторов риска способно индуцировать переход матки из состояния покоя к началу сократительной деятельности

Romero R, Espinoza J, Kusanovic J, et al. The preterm parturition syndrome. BJOG 2016; 113: 17–42.



Патогенез ПР

- повышенный выброс цитокинов при инфекционном или аутоимунным поражении
 - инфекционно-воспалительный процесс приводит к повышению сократительной активности миометрия и деградации внеклеточного матрикса, с исходом в ремоделирование шейки матки и амниотической мембраны.
 - длительно персистирующая инфекция, приводит к прогрессированию воспалительного процесса с развитием манифестного хориоамнионита и вовлечению плода, в **виде синдрома системной воспалительной реакции у плода (СВРП)**. Ведущим диагностическим критерием синдрома СВРП является наличие ИЛ-6 в плазме пуповинной крови



Патогенез ПР

- коагулопатические процессы, приводящие к микротромбозу плаценты с последующей отслойкой
- повышение количества и активация окситоциновых рецепторов в миометрии, что способствует открытию кальциевых каналов миоцитов и инициации сократительной деятельности матки.
- патогенетический механизм преждевременного разрыва плодных оболочек (ПРПО) — инфицирование нижнего полюса плодного пузыря, чему способствует ИЦН



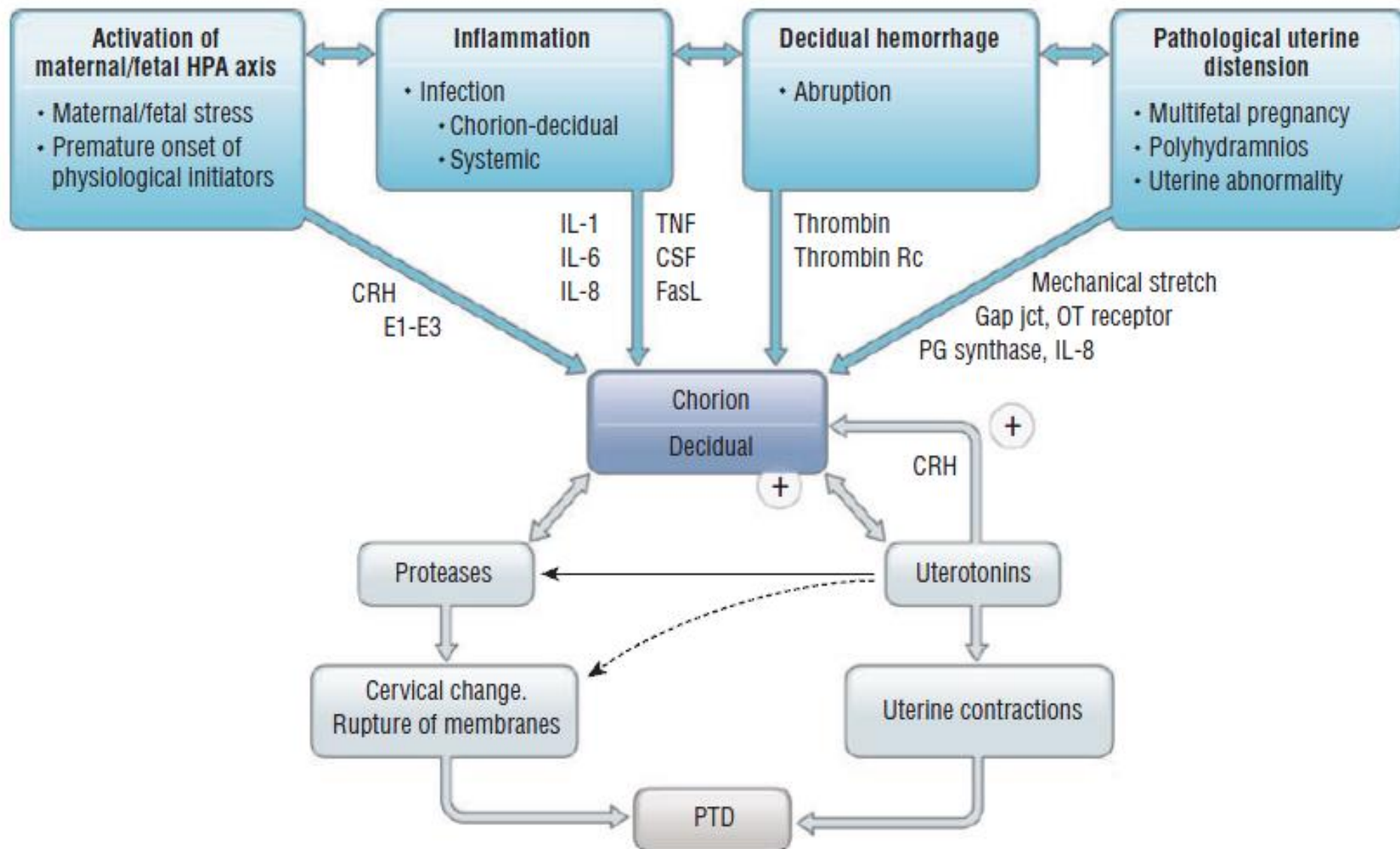


FIGURE 20.1. Preterm labor: Final common pathway. The four main processes include activation of the maternal or fetal hypothalamic-pituitary-adrenal axis (HPA), infection, decidual hemorrhage, and pathologic uterine distention. CRH = corticotropin-releasing hormone; CSF = colony-stimulating factor; E1= estrone, E3 = estriol; fasL = FAS ligand; IL = interleukin; jct = junction; OT = oxytocin receptor; PG = prostaglandin; PTD = preterm delivery; TNF = tumor necrosis factor.

ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫЕ РОДЫ

на сроке 22–27 нед

- чаще обусловлены инфекционной этиологией и врожденной наследственной патологией плода
- легкие плода незрелые, добиться ускорения их созревания назначением медикаментозных средств матери за короткий период не удастся
- исход для плода в этой группе наиболее неблагоприятный, чрезвычайно высоки смертность и заболеваемость.

на сроке 28–33 нед

- инфекционная этиология преобладает только в 50% случаев,

на сроке 34 нед

- обусловлены множеством других причин, не связанных с инфекцией.



ВРАЧЕБНАЯ ТАКТИКА ПРИ ПР

Зависит от:

- гестационного срока
- клинической картины – угрожающие или активные ПР
- целостности плодного пузыря

Основные принципы:

- Прогнозирование наступления ПР
- Повышение жизнеспособности плода – профилактика РДС-синдрома
- Пролонгирование беременности для перевода матери в учреждение соответствующего уровня, проведения профилактики РДС-синдрома и подготовки к рождению недоношенного ребенка
- Профилактика и лечение инфекционных осложнений, в том числе и при разрыве плодных оболочек



Клиническая картина и диагностика ПР

- Клиническая картина начавшихся ПР не отличается от клиники своевременных родов.
Клиническая картина угрозы ПР:
- повышение тонуса матки: беременная предъявляет жалобы на тянущие либо схваткообразные боли внизу живота и в пояснице;
- чувство давления и распирания в области влагалища;
- учащенное мочеиспускание — симптом низкого расположения предлежащей части.
- При ПРПО беременная жалуется на жидкие выделения из половых путей. При обильном подтекании околоплодных вод уменьшается объем живота беременной, снижается ВДМ



Диагностика ПР

Actim Partus

- основан на выявлении фосфорилированного протеина-1, связывающего инсулиноподобный фактор роста (ПСИФР-1).
- данный протеин определяют в цервикальной слизи, он выделяется при отслойке плодных оболочек от децидуальной.
- положительный тест свидетельствует об угрозе ПР, отрицательный — о возможности пролонгирования беременности на 7–14 дней



Излитие околоплодных вод

- Высокой чувствительностью на подтекание околоплодных вод обладают следующие тесты:
- **Amni Sure ROM** — определяет плацентарный α 1-микроглобулин (ПАМГ-1);
- **Actim Prom** — определяет фосфорилированный протеин-1, связывающий инсулиноподобный фактор роста (ПСИФР-1) .
- Эти белки синтезируются децидуальными клетками, содержатся в большом количестве в амниотической жидкости.





Диагностика преждевременных родов

Для диагностики преждевременных родов важны два показателя:

Регулярные схватки – не менее 4-х схваток за 20 минут наблюдения

Динамические изменения шейки матки

- укорочение и сглаживание
 - степень раскрытия шейки матки является индикатором для прогнозирования эффективности токолиза
 - при раскрытии зева > 3 см (признак активной фазы 1-го периода) токолиз скорее всего будет не эффективен
 - при наличии динамики в виде размягчения, укорочения шейки матки, раскрытия цервикального канала речь идет о начавшихся ПР.
- **Н.В.** Изменения шейки матки являются более объективным показателем, чем оценка родовой деятельности. При длине шейки матки более 3 см вероятность начала родов в течение ближайшей недели составляет около 1 %. Такая пациентка не подлежит госпитализации или может быть выписана из стационара. (В-2а)



ЛЕЧЕБНО-ОРГАНИЗАЦИОННЫЕ МЕРОПРИЯТИЯ ПРИ ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫХ РОДАХ

Раскрытие маточного зева (при наличии регулярных схваток - 4 за 20 мин.)	До 34 нед. (33 нед. 6 дн.)	34-37 нед.
< 3 см	• перевод на III-й (II-й) уровень • начать профилактику РДС • начать токолиз	• перевод на II-й (III-й) уровень • начать токолиз (на время транспортировки)
> 3 см	• для I-го уровня - вызов неонатологической реанимационной бригады перинатального центра • роды	• вызов неонатолога • роды

Пролонгирование беременности. Токолиз

- **Токолиз не влияет** на частоту ПР и перинатальную смертность, **но позволяет** выиграть время для проведения профилактики РДС у плода и перевода беременной в перинатальный центр
- **Общие противопоказания к проведению токолиза:**
 - ***Акушерские противопоказания:***
 - Хориоамнионит
 - Отслойка нормально или низко расположенной плаценты
 - Состояния, когда пролонгирование беременности нецелесообразно (эклампсия, преэклампсия, тяжелая экстрагенитальная патология матери)
 - ***Противопоказания со стороны плода***
 - Пороки развития плода, несовместимые с жизнью
 - Антенатальная гибель плода



ТОКОЛИЗ

NB!

- Токолитические препараты назначают в режиме монотерапии.
- Комбинацию препаратов используют в исключительных случаях, т.к. увеличивается риск побочных эффектов



Механизм действия токолитиков

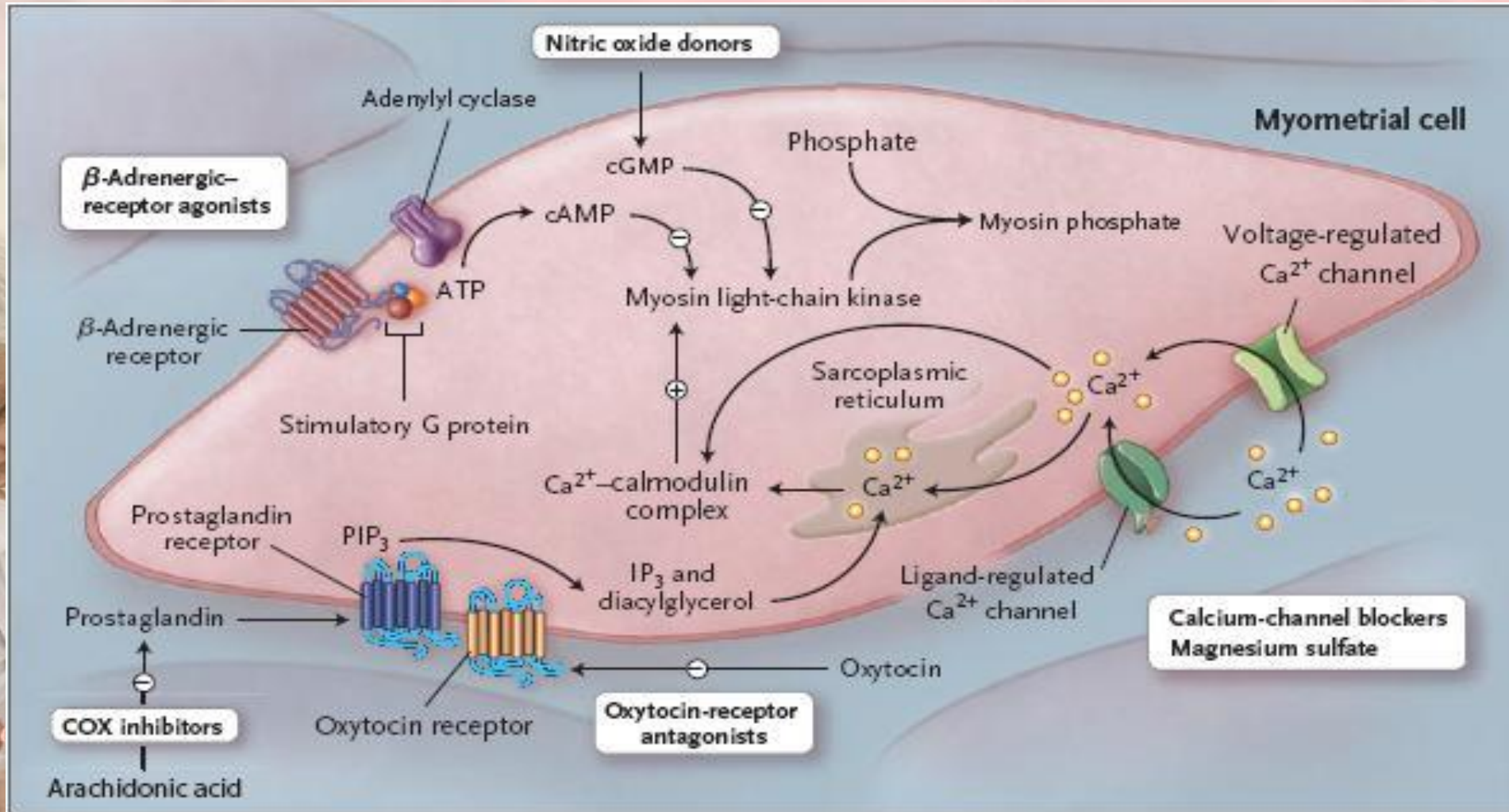


Figure 1. Sites of Action of Commonly Used Tocolytic Drugs.

COX denotes cyclooxygenase, PIP₃ phosphatidylinositol triphosphate, IP₃ inositol triphosphate, cAMP cyclic AMP, and cGMP cyclic guanosine monophosphate.

Выбор токолитика

- Бета-2-адреномиметики
- Антагонисты рецепторов вазопрессина-окситоцина
- Блокаторы кальциевых каналов
- Ингибиторы циклооксигеназы — индометацин
- Доноры оксида азота



Селективные β 2-адреномиметики

- Релаксация миометрия за счет связывания с β 2-АР и повышением уровня в/к циклического аденозин-монофосфата и активирования протеин-киназы
- Инактивация легочечной миозин-киназы и подавление сократительной активности миометрия
- Допустима комбинация сниженной дозы АМ с вагинальным прогестероном



Антагонисты окситоциновых рецепторов

- Новый класс токолитических препаратов
- Блокада окситоциновых и вазопрессиновых рецепторов с последующим снижением тонуса миометрия
- Атосибан
- Зарегистрирован в качестве токолитика с 2012 года



Блокаторы кальциевых каналов

- **Нифедипин** - доказаны его преимущества по сравнению с другими токолитическими препаратами (А-1а):
 - < частота побочных эффектов
 - > периода пролонгирования беременности
 - < частоты НЭК, ВЖК и неонатальной желтухи)
- **Схемы применения нифедипина**
 - 20 мг per os; далее - если сокращения матки сохраняются — через 30 минут 20 мг повторно, затем по 20 мг каждые 3—8 часов в течение 48 часов по показаниям. Максимальная доза — 160 мг/сут.

ИЛИ

- 10 мг сублингвально, затем, при необходимости каждые 20 минут по 10 мг (максимальная дозировка в течение первого часа - 40 мг), затем каждые 4 часа по 20 мг до 48 часов
- Продолжительность токолиза - 48 часов для проведения профилактики РДС, перевода в перинатальный центр.
- **Н.В.** Поддерживающая терапия неэффективна (А-1а)

King JF, Flenady VJ, Papatsonis DNM, Dekker GA, Carbone B. Calcium channel blockers for inhibiting preterm labour. Cochrane Database Syst Rev 2003; 1: CD002255

Review of efficacy & safety of nifedipine as tocolytic in late pregnancy for addition to the 14th Expert Committee on the Selection and Use of Essential Medicines, March 7-11, 2005. Available at: http://mednet3.who.int/EML/expcom/expcom14/nifedipine/nifedipine_tocolytic_Lilia_12jan2005.pdf

Gaunekar NN, Crowther CA. Maintenance therapy with calcium channel blockers for preventing preterm birth after threatened preterm labour. Cochrane Database of Systematic Reviews 2004, Issue 3. Art. No.: CD004071. DOI:0.1002/14651858.CD004071.pub2

Lyell DJ, Pullen KM, Mannan J, et al. Maintenance nifedipine tocolysis compared with placebo: a randomized controlled trial. Obstet Gynecol 2008; 112: 1221—6



Ингибиторы циклооксигеназы

Индометацин

- **Схемы применения:**
- начиная с 50-100 мг ректально или per os, затем по 25 мг каждые 6 часов (не более 48 часов).
- Побочные эффекты со стороны матери: тошнота, рефлюкс, гастрит.
- Побочные эффекты со стороны плода: преждевременное закрытие артериального протока, олигурия и маловодие.



Доноры оксида азота

- Нитроглицерин может индуцировать релаксацию миометрия путем повышения % гуанозинмонофосфата, которая подавляет легкоцепочечную миозинкиназу.
- Препараты этой группы пока не нашли применения в качестве токолитической терапии



Токолиз

- в качестве препаратов для острого токолиза в настоящее время рекомендовано:
- в качестве токолитиков первой линии в сроках беременности 24 – 31 недель использовать блокаторы кальциевых каналов и нестероидные противовоспалительные препараты
- в 32 – 33 недель токолитиком первой линии выступает нифедипин, учитывая неблагоприятные эффекты для плода со стороны индометацина в данные сроки
- в качестве токолитиков второй линии в сроках беременности 24 – 33 использовать блокаторы рецепторов окситоцина (Атосибан) и селективные β_2 -адреномиметики (Гексопреналин сульфат)



Сульфат магния

- 2009 г. - мета-анализ, оценивший нейпротективные возможности магния сульфата, назначаемого при угрожающих или начавшихся ПР.
- Ионы магния, конкурируя с ионами в/клеточного кальция, способствуют гиперполяризации мембраны клетки и подавляют активность ЛМК
- стабилизация мозгового кровообращения путем стабилизации артериального давления и нормализации мозгового кровотока,
- предотвращение гипервозбудимости путем стабилизации нейронных мембран и блокады возбуждающих нейромедиаторов, таких как глутамат
- защита от окислительного повреждения с помощью антиоксидантных эффектов,
- защита от воспалительных повреждений с помощью противовоспалительных эффектов
- снижение частоты тяжелой формы ДЦП
- Применяют при ПР < 30 нед только в связи с его нейпротективным эффектом.

Crowther CA, Hiller JE, Doyle LW. Magnesium sulphate for preventing preterm birth in threatened preterm labour. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2002, Issue 4. Art. No.: CD001060. DOI: 10.1002/14651858.CD001060

Doyle LW, Crowther CA, Middleton P, Marret S, Rouse D. Magnesium sulphate for women at risk of preterm birth for neuroprotection of the fetus. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009, Issue 1. Art. No.: CD004661. DOI: 10.1002/14651858.CD004661.pub3

Nardin JM, Carroli G, Alfirevic Z. Combination of tocolytic agents for inhibiting preterm labour (Protocol). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006, Issue 4.



Профилактика РДС

- Всем беременным при угрожающих и начинающихся преждевременных родах в случае ПРПО в сроке беременности от 25 до 34 нед производится **обязательная профилактика РДС** у новорожденного глюкокортикоидами, способствующая созреванию сурфактанта легких плода.
- Сурфактант — гетерогенная смесь липидов и белков, которая синтезируется в больших альвеолах, покрывает их, способствует их открытию и препятствует коллапсу при вдохе.



Профилактика РДС у плода

ГКТ высоко эффективна в снижении риска развития РДС, внутрижелудочковых кровоизлияний и неонатальной смерти недоношенных новорожденных при сроке беременности 24-34 полных (34 нед. 0 дней) недели (A-1a)

- **Схемы применения:**

- 2 дозы бетаметазона внутримышечно по 12 мг с интервалом в 24 часа (наиболее часто использованная схема в РКИ, вошедших в систематический обзор);

ИЛИ

- 4 дозы дексаметазона внутримышечно по 6 мг с интервалом в 12 часов.

- **N.B.** Эффективность препаратов одинакова, однако следует учитывать, что при назначении дексаметазона отмечается более высокая частота госпитализации в ПИТ, но более низкая частота ВЖК, чем у бетаметазона (A-1b)



Профилактика РДС плода

- **Показания для проведения профилактики РДС:**
 - Преждевременный разрыв плодных оболочек
 - Клинические признаки ПР в 24-34 полных недель (любое сомнение в истинном гестационном сроке стоит трактовать в сторону меньшего и провести профилактику)
 - Беременные, нуждающиеся в досрочном родоразрешении из-за осложнений беременности или ухудшения ЭГЗ
- **Н.В.** Повторные курсы глюкокортикоидов по сравнению с однократным курсом не приводят к снижению заболеваемости новорожденных и не рекомендуются к применению (A-1a).
- **Н.В.** Спорным вопросом остается эффективность ГКТ при сроках после 34 нед. Возможно, лучшей рекомендацией на сегодняшний день может быть следующая: назначение ГКТ при сроке гестации более 34 нед. при имеющихся признаках незрелости легких плода.



at risk of preterm birth. Cochrane Database Syst Rev 2006; 3: CD004454.
Roberts D, Dalziel S. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women Brownfoot FC, Crowther CA, Middleton P. Different corticosteroids and regimens for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. Cochrane Database of Systematic Reviews 2008, Issue 4.

Crowther CA, Harding JE. Repeat doses of prenatal

Профилактика инфекционных осложнений

- **Во время ПР** антибиотики должны быть назначены с профилактической целью. Первая доза должны быть введена как минимум за 4 часа до рождения ребенка. (В-2а)
- **Схема применения:**
 - Ампициллин - начальная доза – 2,0 г в/в сразу после диагностики ПР, затем по 1,0 каждые 4 часа до родоразрешения
ИЛИ
 - Цефалоспорины 1-го поколения - начальная доза – 1,0 г в/в, затем каждые 6 часов до родоразрешения
ИЛИ
 - При положительном результате посева на стрептококк группы В (БГС) – начальная доза - 3 г пенициллина в/в, затем по 1,5 г каждые 4 часа до родоразрешения

Schrag S, Gorwitz R, Fultz_Butts K, Schuchat A. Prevention of perinatal group B streptococcal disease. Revised guidelines from CDC. MMWR Recomm Rep 2002; 51: 1–22.



Родоразрешение

- стационар III-го уровня для беременных из группы риска рождения ребенка с массой тела <1500
- Решение о переводе беременной принимается в соответствии с клинической ситуацией

American Academy of Pediatrics, The American College of Obstetricians and Gynecologists. Guidelines for Perinatal Care, 6th Edn. October 2007.



Родоразрешение

- На всех этапах оказания помощи необходима полная информированность пациентки о ее состоянии, о состоянии плода, прогнозе исхода преждевременных родов для новорожденного, выбранной акушерской тактике и возможных осложнениях.
- **Тщательное мониторирование состояния плода (КТГ)**
 - **Н.В.** Постоянная КТГ не имеет преимуществ перед длительной (например: по 40 мин. через 1 час) КТГ или периодической аускультацией.
- При ПР может быть использован **любой вид обезболивания**, немедикаментозного и медикаментозного.
 - **Н.В.** ЭДА предпочтительнее наркотических анальгетиков для обезболивания ПР из-за большей эффективности и меньшей токсичности. (А-1b)



При вагинальном ведении родов

- Основная задача ведения I периода родов — профилактика быстрого их течения.
- Адекватное обезболивание и недопущение бурной родовой деятельности — основные мероприятия профилактики травматизации недоношенных детей.
- Коррекция нарушений сократительной деятельности матки при быстрых преждевременных родах проводится внутривенным капельным введением токолитиков.
- Токолиз продолжается не менее 2–3 ч, так как после быстрой отмены препарата вновь возникают дискоординированные сокращения или гиперактивность матки.
- Токолиз следует прекратить при открытии шейки матки на 8–9 см, т.е. за 30–40 мин до предполагаемых родов.



II период родов

- **Неэффективно:**
 - Рутинное использование эпизиотомии для профилактики травм плода
 - Использование выходных щипцов для рождения головки
- Вакуум-экстракция не должна применяться при ПР до срока 34 нед. беременности из-за повышения неонатальной заболеваемости связанной с высокой частотой субгалеальных (между апоневрозом и надкостницей) гематом (В-3а)



Luthy DA , Shy KK , van Belle G , et al. A randomized trial of electronic fetal monitoring in preterm labor . Obstet Gynecol 1987 ; 69 : 687 – 95 .
Shy KK , Luthy DA , Bennett FC , et al. Effects of electronic fetal - heart - rate monitoring, as compared with periodic auscultation, on the neurologic development of premature infants . N Engl J Med 1990 ; 322 : 588 – 93 .
Thorp JA , Hu DH , Albin RM , et al. The effect of intrapartum epidural analgesia on nulliparous labor: a randomized, controlled, prospective trial . Am J Obstet Gynecol 1993 ; 169 : 851 – 8
Thorp JA , Hu DH , Albin RM , et al. The effect of intrapartum epidural analgesia on nulliparous labor: a randomized, controlled, prospective trial . Am J Obstet Gynecol 1993 ; 169 : 851 – 8
Barrett JM , Boehm FH , Vaughn WK . The effect of type of delivery on neonatal outcome in singleton infants of birth weight of 1,000 g or less . JAMA 1983 ; 250 : 625 – 9 .
Mikovsky P , Watson WJ . Obstetric vacuum extraction: state of the art in the new millennium . Obstet Gynecol Surv 2001 ; 56 : 736 – 51 .

Ведение ПР с ПРПО

- В случае ПРПО вопрос о сроках и способах родоразрешения зависит от срока беременности и возможностей неонатальной службы акушерского учреждения.
- В настоящее время при недоношенной беременности и ПРПО придерживаются выжидательной тактики с контролем возможного развития инфекции.
- Выжидательная тактика тем более предпочтительна, чем меньше срок беременности, так как с течением безводного промежутка происходит ускоренное созревание сурфактанта легких плода и снижение частоты болезни гиалиновых мембран.
- Описаны благоприятные исходы даже в случае сверхдлительного (до 4–5 нед) излития вод.



Методы родоразрешения

- **Выбор метода** зависит от состояния матери, плода, его предлежания, срока беременности, готовности родовых путей и возможностей учреждения, где происходят ПР.
- **Плановое КС** по сравнению с вагинальными родами **не улучшает исходов** для недоношенного ребенка, увеличивая материнскую заболеваемость.
- Поэтому для недоношенного плода в головном предлежании предпочтительны **вагинальные роды**, особенно после 32 нед. беременности.



Методы родоразрешения

- КС должно проводиться по обычным акушерским показаниям.
- Данные эффективности оперативного родоразрешения при тазовом предлежании противоречивы.
- Решение о выборе метода родов должны приниматься индивидуально на основании клинических показаний.
- **N.B!** При ножном предлежании показано КС. (В-3а)



Методы родоразрешения

- Выбор вида разреза на матке во время КС зависит от срока беременности, предлежания плода, выраженности нижнего сегмента и сопутствующей акушерской патологии.
- После рождения недоношенного ребенка отсрочка пережатия пуповины на 30-120 сек. (при отсутствии особых показаний) имеет преимущества по сравнению с ранним пережатием: снижает риск анемий, требующих гемотрансфузии, и ВЖК (A-1a)

Malloy MH , Onstad L , Wright E , National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network .
The effect of Cesarean delivery on birth outcome in very low birth weight infants . Obstet Gynecol 1991 ; 77 : 498 – 503

Grant A , Penn ZJ , Steer PJ . Elective or selective caesarean delivery of the small baby? A systematic review of the controlled trials . Br J Obstet Gynaecol 1996 ; 103 : 1197 – 200 .

Effer SB , Moutquin JM , Farine D , et al. Neonatal survival rates in 860 singleton live births at 24 and 25 weeks gestational age. A Canadian multicentre study . Br J Obstet Gynaecol 2002 ; 109 : 740 – 5 .

Wolf H , Schaap AHP , Bruinse HW , Smolders - de Haas H , van Ertbruggen I , Treffers PE . Vaginal delivery compared with caesarean section in early preterm breech delivery: a comparison of long term outcome . Br J Obstet Gynaecol 1999 ; 106 : 486 – 91

Rabe H , Reynolds GJ , Diaz - Rosello JL . Early versus delayed umbilical cord clamping in preterm infants . Cochrane Library 2009 , vol. 1



ВЫЖИВАЕМОСТЬ НЕДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ

определяется рядом факторов:

- сроком беременности;
- массой тела при рождении;
- половой принадлежностью — мальчики обладают худшей способностью к адаптации;
- предлежанием (смертность при ТП в 5–7 раз выше, чем при головном в случае ведения родов через естественные родовые пути);
- способом родоразрешения;
- характером родовой деятельности (фактор риска — быстрые роды);
- ПОНРП;
- наличием хориоамнионита;
- тяжестью ВУИ



Профилактика преждевременных родов



Первичная профилактика (вне беременности)

✓ Эффективно

- Ограничение повторных внутриматочных манипуляций (таких, как диагностическое выскабливание матки или кюретаж полости матки во время медицинского аборта). (С-4)
- Информирование общественности о повышенном риске преждевременного рождения детей, зачатых с помощью вспомогательных репродуктивных технологий Принятие рекомендации по ограничению количества пересаживаемых эмбрионов в зависимости от возраста и прогноза пациентки. (В-3а)

✓ Неэффективно:

- Прием поливитаминов до зачатия и на протяжении первых двух месяцев беременности. (А-1b)

Ancel PY, Lelong N, Papiernik E, et al. for EUROPOP. History of induced abortion as a risk factor for preterm birth in European countries: results of the EUROPOP survey. Hum Reprod 2004; 19: 734–40.

Jakobsson M, Gissler M, Sainio S, et al. Preterm delivery after surgical treatment for cervical intraepithelial neoplasia. Obstet Gynecol 2007; 109: 309–13.

Heijnen E, Eijkemans, De Klerk C, et al. A mild treatment strategy for in_vitro fertilisation: a randomised non-inferiority trial. Lancet 2007; 369: 743–49.

Min JK, Claman P, Hughes E, et al. Guidelines for the number of embryos to transfer following in vitro fertilization. J Obstet Gynaecol Can 2006; 28: 799–813.

Czeizel AE, Dudas I, Metnecki J. Pregnancy outcomes in a randomised controlled trial of periconceptional multivitamin supplementation. Final report. Arch Gynecol Obstet 1994; 255: 131–39.



Вторичная профилактика (во время беременности)

✓ Эффективно:

- Внедрение антитабачных программ среди беременных (A-1a)
- Вагинальный прогестерон при укорочении ш/матки(10-25 мм) или с ПР в анамнезе

✓ Неэффективно:

- Назначение белково-энергетических пищевых добавок в период беременности (A-1a)
- Дополнительный прием кальция во время беременности (A-1a)
- Дополнительный прием антиоксидантов - витаминов С и Е (A-1a)
- Постельный режим (Bed-rest) (A-1b)
- Гидратация (усиленный питьевой режим, инфузионная терапия), используемых в целях нормализации фетоплацентарного кровотока для предотвращения преждевременных родов (A-1a)

✓ Дискутабельно:

- Лечение заболеваний пародонта во время беременности

Kramer MS, Kakuma R. Energy and protein intake in pregnancy. Cochrane Database of Syst Rev 2003; 4: CD000032.
Hofmeyr GJ, Atallah AN, Duley L. Calcium supplementation during pregnancy for preventing hypertensive disorders and related problems. Cochrane Database Syst Rev 2006; 3: CD001059.
Rumbold AR, Crowther CA, Haslam RR, et al. Vitamins C and E and the risks of preeclampsia and perinatal complications. N Engl J Med 2006; 354: 1796-806.
Sosa C, Althabe F, Belizán J, Bergel E. Bed rest in singleton pregnancies for preventing preterm birth. Cochrane Database of Systematic Reviews 2004, Issue 1. Art. No.: CD003581. DOI: 10.1002/14651858.CD003581.pub2
Stan C, Boulvain M, Hirsbrunner-Amagbaly P, Pfister R. Hydration for treatment of preterm labour. Cochrane Database of Systematic Reviews 2010, Issue 2.
Vergnes J_N, Sixou M. Preterm low birthweight and paternal periodontal status: a meta_analysis. Am J Obstet Gynecol 2007; 196: 135.e1-7.
Polyzos N.P. et al. Effect of periodontal disease treatment during pregnancy on preterm birth incidence: a metaanalysis of randomized trials // Am. J. Obstet. Gynecol. – 2009. – Vol. 200. – P. 225-232
Abdel-Aleem H, Shaaban OM, Abdel-Aleem MA. Cervical pessary for preventing preterm birth. Cochrane Database of Systematic Reviews 2010, Issue 9. Art. No.: CD007873. DOI: 10.1002/14651858.CD007873.pub2



**Методы профилактики
преждевременных родов
(в группе беременных высокого
риска)**



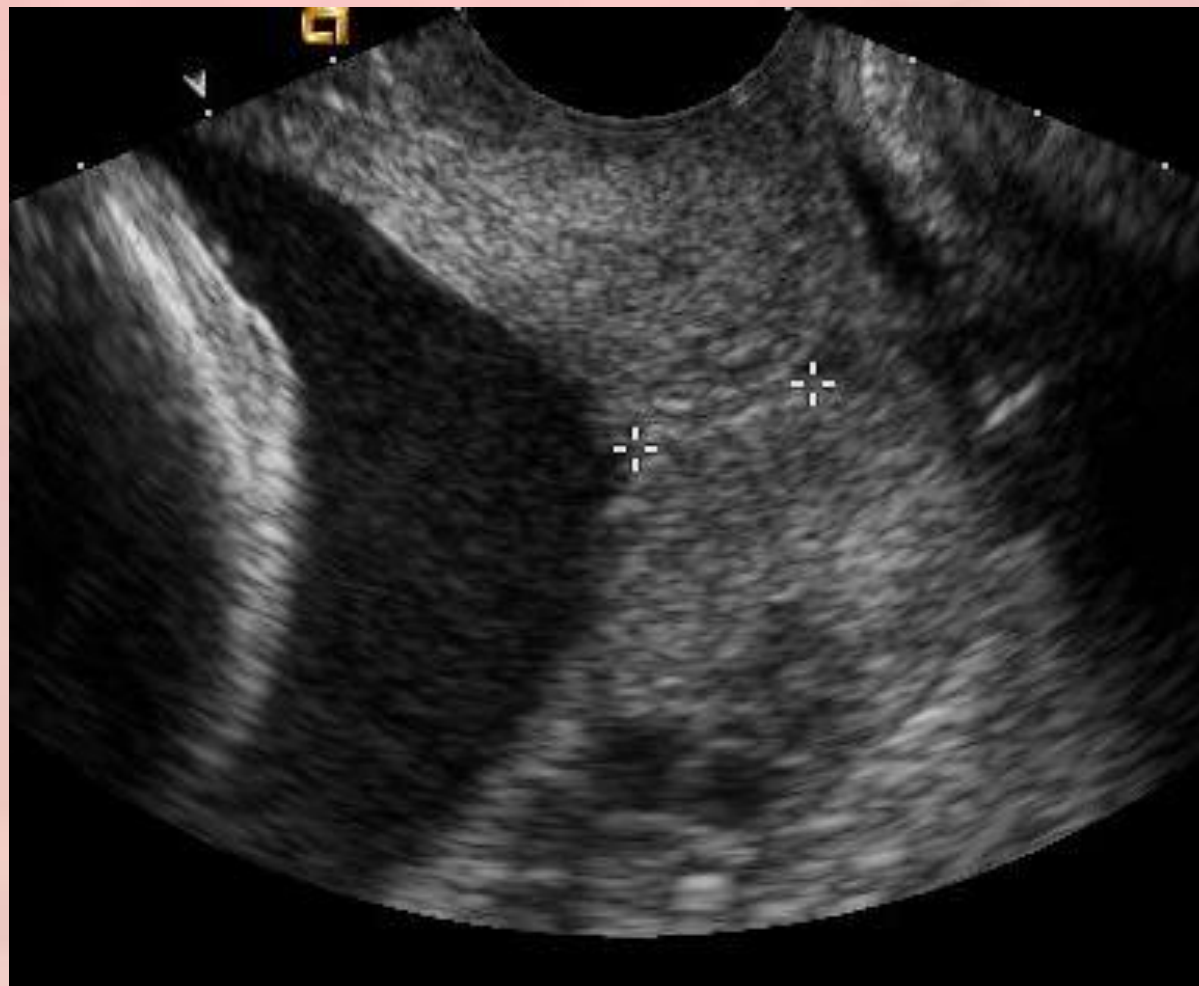
Прогнозирование ПР

Маркеры

- **Определение длины шейки матки**
 - с помощью **УЗИ** или гинекологического исследования
 - чаще используют показатели: < 2.5 см , < 3 см
 - при неосложненной беременности при длине шейки $< 2,5$ см риск повышается в 6 раз
 - чувствительность гинекологического исследования низкая - 25—30%
 - чувствительность для УЗИ – 35-40%
 - это не позволяет использовать данный тест в качестве скрининга



ТРАНСВАГИНАЛЬНОЕ УЗИ



Прогнозирование ПР

Маркеры

- **Определение ПСИФР-1 (тест Actim-Partus) для оценки зрелости шейки матки в цервик. секрете**
- Фосфорилированный протеин-1, связывающий инсулиноподобный фактор роста, продуцируется децид. клетками
 - «-» - низкий риск ПР в течение 7 дней после проведения теста.
 - прогностическая ценность отрицательного результата - 94 % .
- **Определение фибронектина в шейечно-влагалищном секрете на сроке беременности до 35 недель (22-37 нед.)**
- Высокомолек. гликопротеид, продуц. кл. хориона, принимающий участие в прикрепл. плодных оболочек к децид. оболочке матки
 - «+» - повышенный риск ПР, особенно в течение 2 недель с момента проведения теста.
 - высокая прогностическая ценность отрицательного результата —риск ПР около 1%



Наложение швов на шейку матки (цервикальный серкляж)

✓ Неэффективно

- Наложение швов всем беременным при короткой шейке матки кроме женщин из группы высокого риска по ПР (A-1b)
- Однако, при длине шейки матки 15 мм и менее при дополнительном интравагинальном введении прогестерона частота преждевременных родов уменьшается (A-1b)

➤ **Н.В.** При беременности двойней наложение швов на укороченную шейку матки, наоборот, повышало риск преждевременных родов (B-3a)



Alfirevic Z, Heath VC, et al. Cervical cerclage for prevention of preterm delivery in women with short cervix: randomised controlled trial. Lancet 2004; 363: 1849–53.

Berghella V, Odibo A, To MS, Rust O, Althuisius SM. Cerclage for short cervix on ultrasonography; meta-analysis of trials using individual patient data. Obstet Gynecol 2005; 106: 181–89.

Fonseca EB, Celik E, Parra M, Singh M, Nicolaides KH; Fetal Medicine Foundation Second Trimester Screening Group. Progesterone and the risk of preterm birth among women with a short cervix. N Engl J Med 2007; 357: 462–69.

Berghella V, Odibo A, To MS, Rust O, Althuisius SM. Cerclage for short cervix on ultrasonography; meta-analysis of trials using individual patient data. Obstet Gynecol 2005; 106: 181–89.

Khodzhaeva Z, Sukhikh G et al. Experience with cervical cerclage in multiple pregnancies. The journal of Maternal-Fetal @ Neonatal Medicine, Vol. 21 2009

Хирургическая коррекция ИЦН (цервикальный серкляж)

Показания

- 14-20 недель
- Укорочение шейки матки до 25 мм и менее
- Раскрытие внутреннего зева до 8 мм и более
- V- и U-образная форма внутреннего зева и раскрытие внутреннего зева до 5 мм и более
- Прогрессирующая укорочение шейки матки по данным ТВ УЗИ
- Рубцовая деформация шейки матки
- Сочетание осложненного анамнеза с признаками ИЦН
- **Персонализация решения о наложении швов в зависимости от кл. ситуации, проф.подготовки врача и выбора пациентки**

Эффективность до 96% (Кохрейновский обзор, Курцер М.А.)



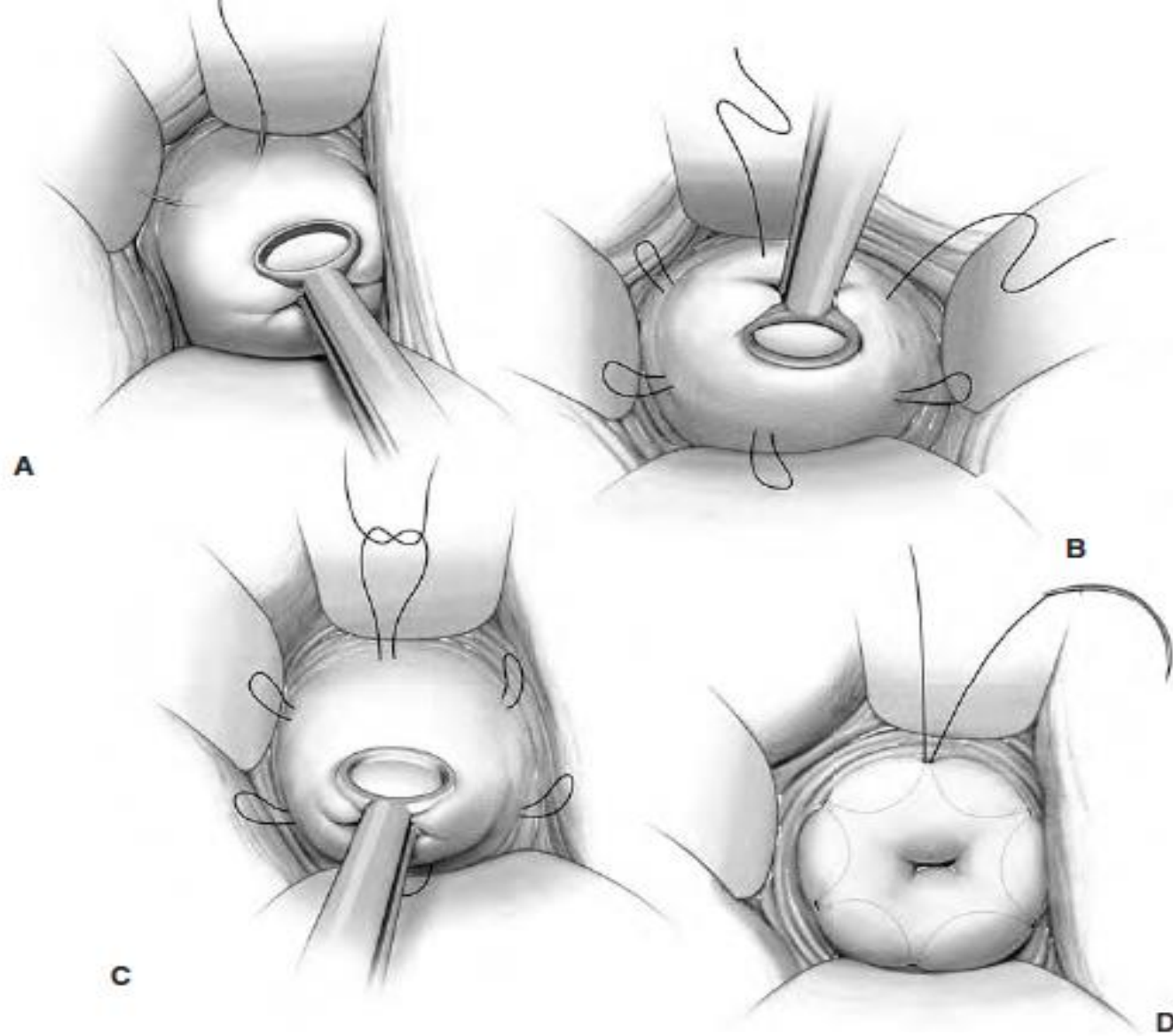


FIGURE 9-2 McDonald cerclage procedure for incompetent cervix. **A.** Start of the cerclage procedure with a number 2 monofilament suture being placed in the body of the cervix very near the level of the internal os. **B.** Continuation of suture placement in the body of the cervix so as to encircle the os. **C.** Completion of encirclement. **D.** The suture is tightened around the cervical canal sufficiently to reduce the diameter of the canal to 5 to 10 mm, and then the suture is tied. The effect of the suture placement on the cervical canal is apparent. A second suture placed somewhat higher may be of value if the first is not in close proximity to the internal os.

Акушерский Пессарий

Трансвагинальное расположение пессария :

- изменение направления шейки матки в сторону крестца
- снятие прямого давления на внутреннюю часть шейки матки путем перераспределения веса беременной матки



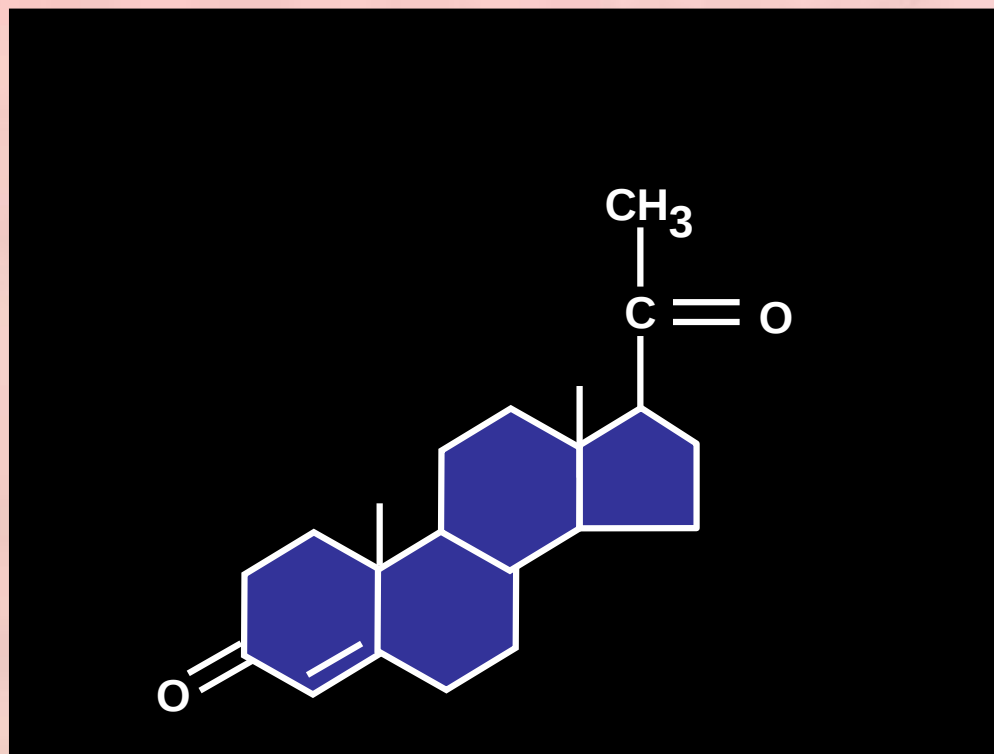
Коррекция ИЦН пессарием

Показания

- Срок беременности 21-32 недели (возможно при меньшем сроке)
 - Укорочение шейки матки менее 25 мм
 - Прогрессирующая ИЦН после 20 недель
 - Многоплодная беременность
 - Рубцовая деформация шейки матки
 - Анамнестические данные о хирургической коррекции или пессарии при предыдущей беременности
 - Профилактика несостоятельности шва после хирургической коррекции в группе высокого риска
 - Измененная психо-адаптационная реакция в отношении завершения беременности
- Эффективность 84%



ВВ! Любая коррекция ИЦН
проводится на фоне
применения ПРОГЕСТЕРОНА



Прогестерон

✓ Эффективно:

- Назначение в группе высокого риска (прежде всего среди женщин, имеющих ПР в анамнезе) снижает риск повторных ПР на 35 % (A-1a)

✓ Возможные схемы профилактики:

- Прогестерон в вагинальных суппозиториях по 100-200 мг ежедневно

✓ **Н.В!** Следует отметить, что прогестерон и его производные не эффективны при многоплодной беременности. (A-1b)



Sanchez_Ramos L, Kaunitz AM, Delke I. Progestational agents to prevent preterm birth: a meta-analysis of randomized controlled trials. Obstet Gynecol 2005; 10: 273–79.
Su LL, Samuel M, Chong YS. Progestational agents for treating threatened or established preterm labour. Cochrane Database of Systematic Reviews 2010, Issue 1, Art. No.: CD006770. DOI: 0.1002/14651858.CD006770.pub2.

Meis PJ, Klebanoff M, Thom E, et al. Prevention of recurrent preterm delivery by 17 - alpha - hydroxyprogesterone caproate . N Eng J Med 2003 ; 348 : 2379 – 85
Meis PJ ; Society for Maternal - Fetal Medicine . 17 hydroxyprogesterone for the prevention of preterm delivery . Obstet Gynecol 2005 ; 105 : 1128 – 35

Dodd JM , Flenady V , Cincotta R , Crowther CA . Prenatal administration of progesterone for preventing PTB . Cochrane Database Syst Rev 2006 , Issue 1 . Art. No.: CD004947.
DOI: 10.1002/14651858.CD004947.pub2.

da Fonseca EB, Bittar RE, Carvalho MH, Zugaib M. Prophylactic administration of progesterone by vaginal suppository to reduce the incidence of spontaneous preterm birth in women at increased risk: a randomized placebo-controlled double-blind study. Am J Obstet Gynecol. 2003 Feb;188(2):419-24.

Caritis S, Rouse D. A randomized controlled trial of 17_hydroxyprogesterone caproate (17_OHPC) for the prevention of preterm birth in twins. Am J Obstet Gynecol 2006; 195: S2.

Действие прогестерона

- Оптимизация децидуальной трансформации эндометрия, обеспечение инвазии цитотрофобласта;
- Токолитический эффект – за счет подавления взаимодействия эндогенного окситоцина с рецепторами матки, а также конкурентного взаимодействия с простагландином E2, серотонином и ацетилхолином;
- Поддержание тонуса истмико-цервикального отдела матки;
- Подавление реакций отторжения плодного яйца;
- Антиальдостероновое действие, направленное на регуляцию водно-электролитного баланса;
- Антиандрогенное действие путем связывания с рецепторами тестостерона и снижение синтеза дигидротестостерона-самого активного метаболита, отвечающего за чувство гнева и агрессии
- Регулирующее влияние на процессы апоптоза.



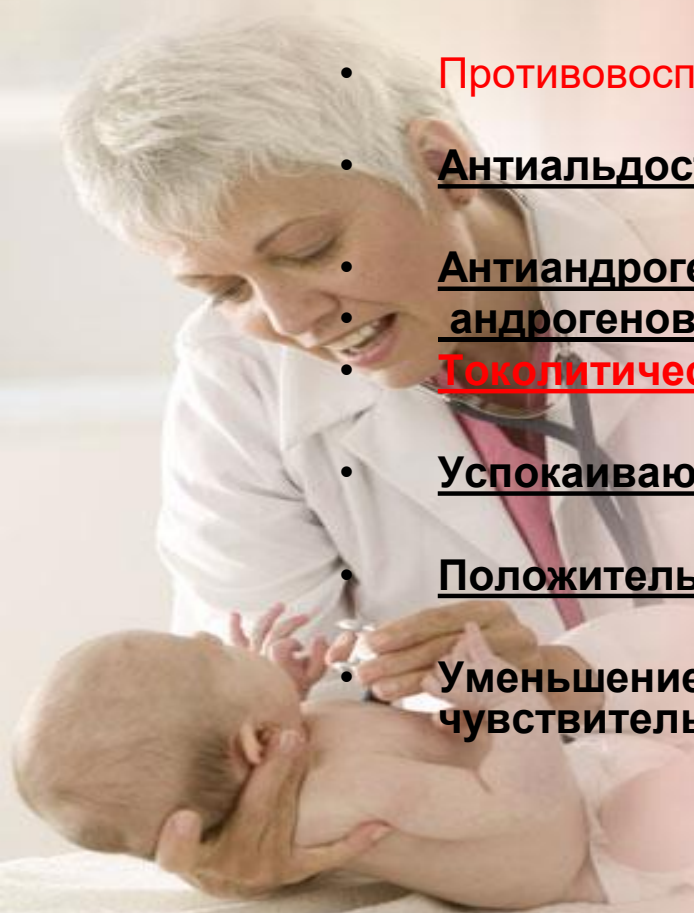
Прогестерон

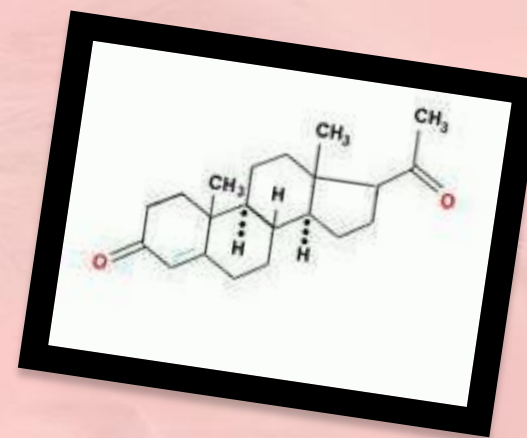
- Подбор дозы препаратов осуществляется индивидуально.
- Вагинальный путь введения прогестерона за счет близости к органу-мишени способствует повышению биодоступности препарата.
- Препарат оказывает непосредственное влияние на матку и эндометрий.
- в течение 4–6 ч происходит повышение уровня прогестерона в крови.



Микронизированный прогестерон имеет преимущества натурального прогестерона

- **Отсутствие негативного влияния на половую дифференцировку плода**
- Иммунологическая защита плода
- Отсутствие побочных метаболических влияний
- **Противовоспалительный эффект**
- Антиальдостероновый эффект
- Антиандрогенный эффект(физиологический эффект регуляции уровня андрогенов)
- **Токолитический эффект**
- Успокаивающий эффект
- Положительный нейротропный эффект
- Уменьшение концентрации простагландинов в плазме крови и снижение чувствительности рецепторов к эстрадиолу в цитозоле клеток миометрия





Применение
вагинального
микронизированного
прогестерона до 25
недель и более (до 36
нед.) позволяет
увеличивать срок
продолгования
беременности



Антибактериальная профилактика

✓ Эффективно:

- Скрининг и лечение бессимптомной бактериурии, определяемой как наличие бактерий в посеве в количестве более 10^5 КОЕ/мл (А-1а)
- Скрининг и лечение сифилиса (В-2а)
- Скрининг и лечение гонококковой инфекции в группе высокого риска по гонорее (В-2а)
- Скрининг и лечение БВ у беременных с ПР в анамнезе (лечение при сроке < 20 недель снижает риск ПР)

✓ Неэффективно:

- Назначение антибиотиков при целом плодном пузыре (даже при положительном фибронектиновом тесте) (А-1а)
- Рутинный скрининг на патогенную и условно-патогенную флору нижних отделов половых путей у беременных из группы низкого риска по ПР, а также антибактериальная терапия при колонизации (А-1а)



ЗАКЛЮЧЕНИЕ

- ПР являются актуальной медико-социальной проблемой
- Снижение заболеваемости недоношенных детей и инвалидности с детства зависит от успехов медико-биологических исследований и создания на их основе рекомендаций по проблеме ПР
- В случае ПР особенно актуальна персонализированная, доступная и безопасная медицина
- Особое значение придается предгестационной подготовке пар с репродуктивными потерями в анамнезе ,тщательное введение беременности и профилактика ПР
- Бережное родоразрешение с применением новых технологий по снижению неонатальной заболеваемости и смертности



Спасибо за внимание!



Спасибо за внимание!!





SECHENOV
UNIVERSITY

**Федеральное государственное автономное образовательное
учреждение высшего образования
Первый Московский государственный медицинский университет
имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской
Федерации (Сеченовский Университет)**

ПРЕЭКЛАМПСИЯ

Москва- 2025

Преэклампсия и эклампсия

- **самые опасные в акушерской практике осложнения, сопровождающихся высокой материнской и перинатальной заболеваемостью и смертностью**
- сохраняют статус самой сложной, непознанной и непредсказуемой акушерской патологии на протяжении столетий

Парадокс ПЭ в современном акушерстве

- механизмы патогенеза известны
- диагностика проста
- прогнозирование ПЭ и профилактика тяжелых состояния для матери и плода остаются маловероятными
- возможности лечения ограничены прерыванием беременности – родоразрешением (часто преждевременным, когда жизнеспособность плода является сомнительной)

Парадокс ПЭ в современном акушерстве

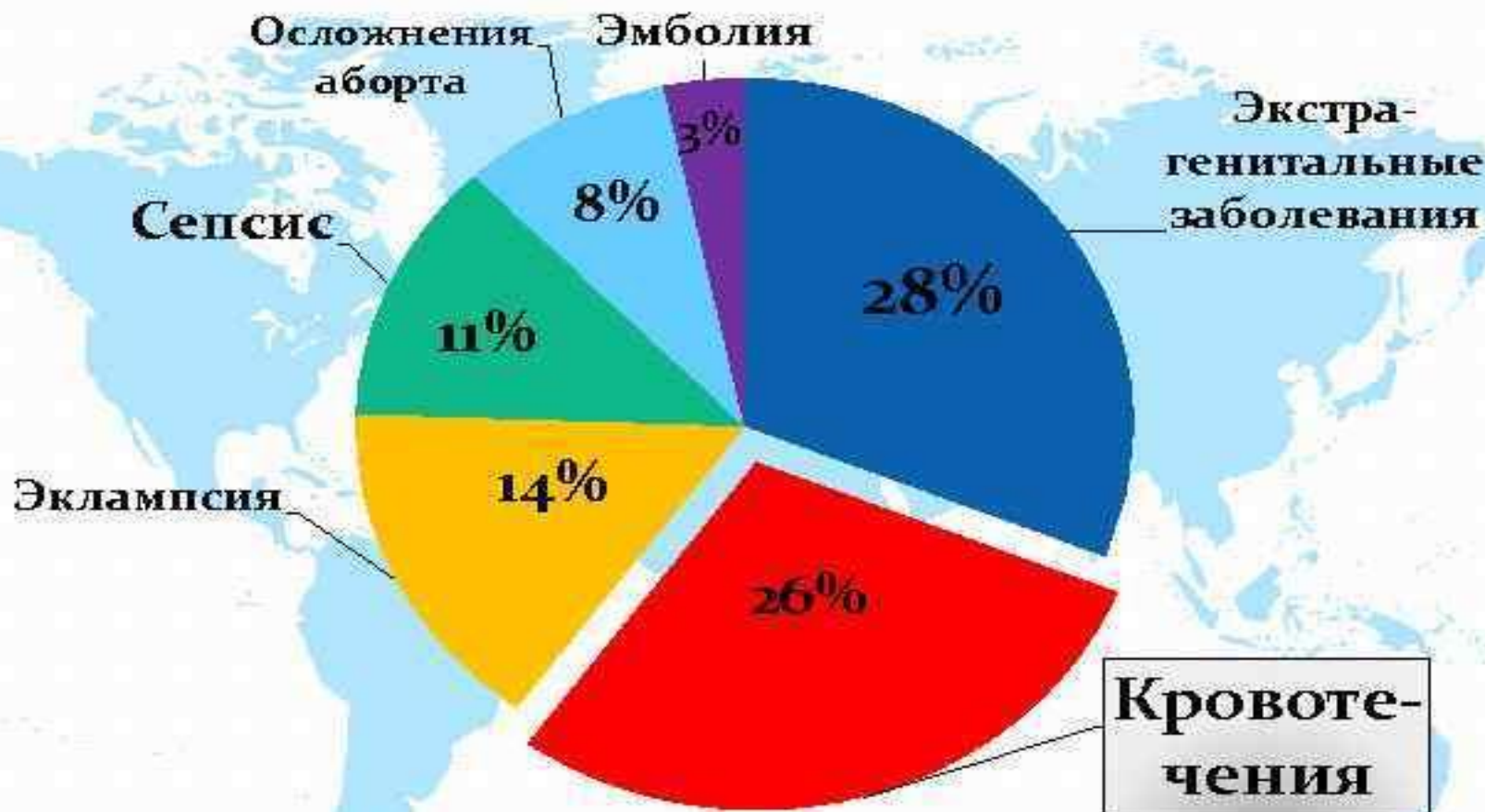
- по мере накопления знаний изменялись представления о природе заболеваний
- соответственно менялась терминология в области осложнений беременности, сопровождающихся АГ
- токсемия, поздний токсикоз беременных, нефропатия, ОПГ-гестоз
- и в настоящее время

ПРЕЭКЛАМПСИЯ — единый во всем мире нозологический термин

Актуальность

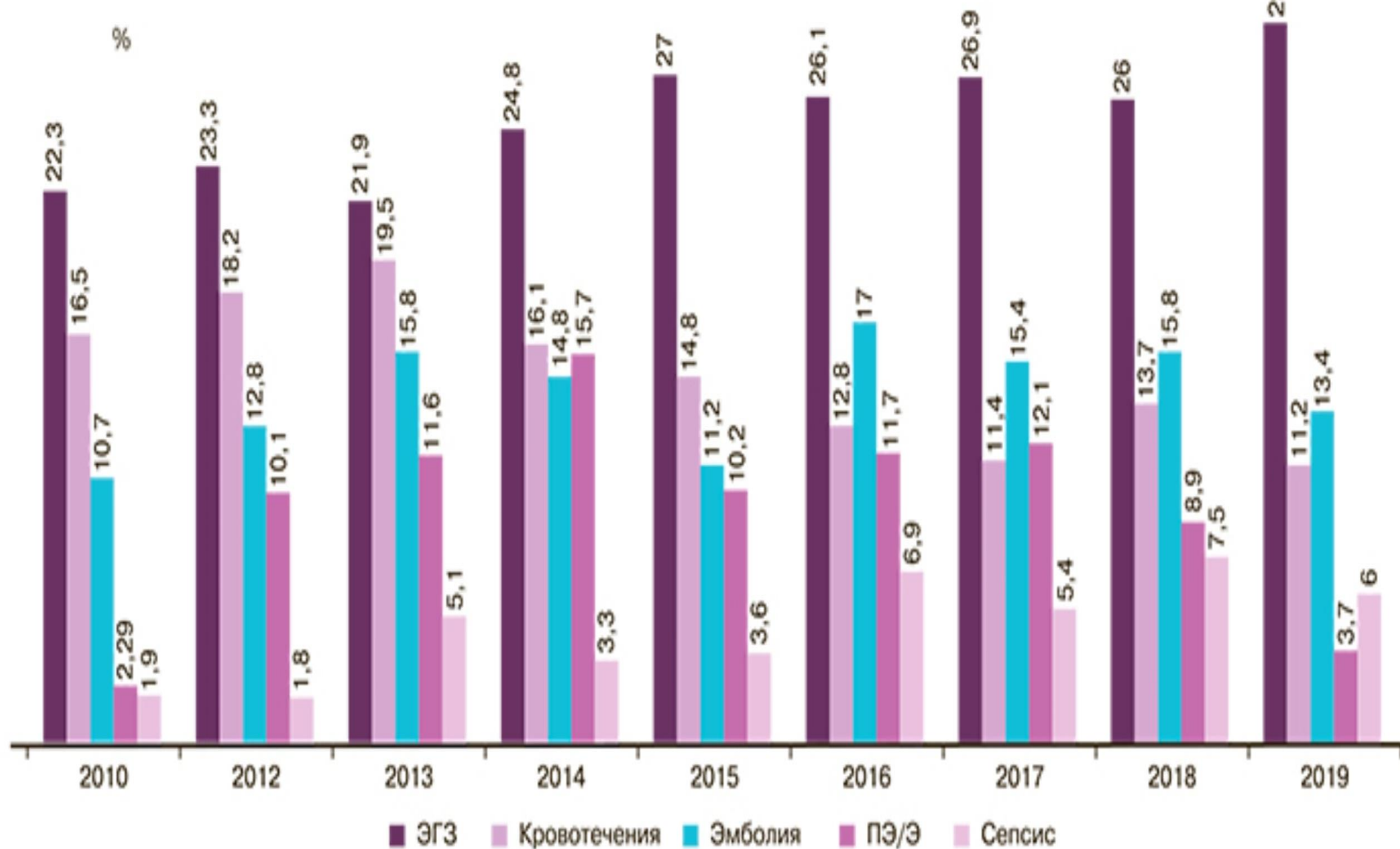
- Гипертензивные расстройства при беременности становятся причиной смерти более 50 000 беременных во всем мире ежегодно
- 10–15% случаев материнской смертности ассоциированы с ПЭ и эклампсией независимо от экономического развития и уровня жизни в разных странах
- Частота ПЭ в России в 2–3 раза выше, чем в странах Европы и Северной Америки, и достигает 18–25%.
- Частота эклампсии — 0,03–0,1% от общего числа родов
- ПЭ и эклампсия занимают 3–4-е место среди причин материнской смертности

Структура причин материнской смертности



Источник: Lale Say et al. (2014). Global causes of maternal death: a WHO systematic analysis // Lancet Global Health, Volume 2, Issue 6.

Рис. 2. Структура основных причин материнской смертности в РФ в динамике, по данным Росстата
 (ЭГЗ – экстрагенитальные заболевания (непрямые причины материнской смертности),
 ПЭ/Э – гипертензивные расстройства во время беременности, преэклампсия, эклампсия)



Актуальность

- Перинатальная смертность при ПЭ составляет 550–560‰, а заболеваемость — 780‰, что обусловлено высокой частотой индуцированных преждевременных родов, развитием ПН и СЗРП
- При тяжелой ПЭ производят досрочное родоразрешение, а недоношенные и гипотрофичные дети в будущем имеют высокую соматическую заболеваемость, отстают в физическом и психомоторном развитии
- У женщин, перенесших во время беременности ПЭ или эклампсию, существует значительно повышенный риск развития и хронизации социально значимых заболеваний: АГ, ИБС, НМК, СД, почечной недостаточности

Определение и классификация

- **Артериальная гипертензия (АГ)** – состояние, характеризующееся повышенным уровнем артериального давления
- **Хроническая АГ** — это АГ, диагностированная до наступления беременности или до 20 недели ее развития. Критерием ХАГ служит повышение АД $\geq 140/90$ мм. рт. ст. до беременности или в течение первых 20 нед, которое не исчезает после родов и сохраняется в течение более 42 дней после родов
- **Гестационная АГ** — повышение АД, впервые зафиксированное после 20-й недели беременности, не сопровождающееся протеинурией, проходящая не позднее 12-й недели после родов

Преэклампсия

- **Специфическое для второй половины беременности (после 20-й недели) мультисистемное патологическое состояние, которое диагностируется при возникновении АГ выше 140/90 мм рт.ст., протеинурии (более 0,3 г/сут), отеков и проявлений полиорганной дисфункции, осложняющее течение беременности, родов и послеродового периода**
- характеризуется повышением после 20-й недели беременности систолического артериального давления ≥ 140 мм рт.ст. или диастолического давления ≥ 90 мм рт.ст. (при измерении не менее 2 раз через 4 ч у нормотензивных до беременности женщин)
- в сочетании с одним и более из следующих параметров
- **протеинурия** (≥ 30 мг/моль протеина к уровню креатинина; ≥ 300 мг/сут; или показатель индикаторной полоски $\geq 2+$)

Преэклампсия

- **острая почечная недостаточность** (уровень креатинина ≥ 90 мкмоль/л)
- **поражение печени** (повышенный уровень трансаминаз, например АЛТ или АСТ >40 МЕ/л), возможно с болью в правом верхнем квадранте живота или эпигастральной области
- **неврологические осложнения** (изменение психического состояния, слепота, инсульт, клонус, сильные головные боли и персистентная скотома)
- **гематологические осложнения** (тромбоцитопения – количество тромбоцитов $<150\,000$ /мкл, ДВС, гемолиз)
- **маточно-плацентарная дисфункция** (задержка внутриутробного роста плода, нарушение кровотока в артерии пуповины по данным доплеровского исследования или мертворождение)

Преэклампсия

NB!!!

- При возникновении данных симптомов до 20-й недели беременности их относят к соматическим заболеваниям, а не к ПЭ
- Отеки служат важным симптомом, так как они представляют ранние клинические проявления ПЭ (патологическая прибавка массы тела) и при прогрессировании ПЭ переходят из локальных в генерализованные (вплоть до анасарки), что типично для тяжелой ПЭ

ЭКЛАМПСИЯ

- **генерализованные клонико-тонические судороги с потерей сознания**
у беременных, рожениц или родильниц с ПЭ при отсутствии поражений ЦНС, которые могут сопровождаться судорожным припадком (эпилепсия, инсульт, опухоль мозга)
- может развиваться на фоне ПЭ любой степени тяжести; не является проявлением максимальной тяжести ПЭ
- критическое состояние матери и плода, характеризующаяся острым началом, внезапностью и непредсказуемостью исхода

HELLP- синдром

- это осложнение тяжелой ПЭ, характеризующееся гемолизом, повышением печеночных трансаминаз и тромбоцитопенией

Особенности ПЭ

- чаще развивается у первородящих, у женщин с экстрагенитальными заболеваниями (хроническая АГ, заболевания почек, СД)
- имеет только прогрессирующее течение и не останавливается в своем развитии
- скорость прогрессирования может быть различной: медленной и волнообразной, быстрой, стремительной и скачкообразной
- после родоразрешения симптомы имеют быстрое обратное развитие и исчезают в течение 1–3 сут

Особенности ПЭ

- эклампсия в послеродовом периоде — следствие тяжелой и далеко зашедшей полиорганной недостаточности
- остановить развитие или вылечить ПЭ невозможно
- основная тактика направлена на прогнозирование, раннюю диагностику, корригирующую симптоматическую терапию, родоразрешение
- при решении вопроса о родоразрешении ориентируются на два основных критерия – срок беременности (жизнеспособность плода) и степень тяжести ПЭ

Клиническая классификация гипертензивных расстройств во время беременности

- **Преэклампсия и эклампсия**
- **Преэклампсия и эклампсия на фоне хронической артериальной гипертензии**
- **Гестационная** (индуцированная беременностью) артериальная гипертензия
- **Хроническая артериальная гипертензия**
(существовавшая до беременности)
 - Гипертоническая болезнь
 - Вторичная (симптоматическая) артериальная гипертензия

ПЭ/эклампсия на фоне хронической АГ

характеризуется

- протеинурией после 20-й недели беременности (0,3 г/л белка и более в суточной моче) или заметном возрастании ранее имевшейся протеинурии
- прогрессированием АГ после 20-й недели беременности
- появлением после 20-й недели беременности признаков полиорганной недостаточности

Классификация преэклампсии по степени тяжести

- **умеренная** преэклампсия
- **тяжелая** преэклампсия

Классификация ПЭ по клинической картине

- С клинической точки зрения в плане исходов беременности и влияния на качество последующей жизни женщины целесообразно выделять **раннюю и позднюю ПЭ**
- **Ранняя ПЭ**
 - с дебютом до 34+0 нед. беременности
- **Поздняя ПЭ**
 - с дебютом после >34+0 нед. беременности

Виды ПЭ по особенностям клинического течения (фенотипическим проявлениям)

Ранняя (плацентарная)

- ПЭ развивается в результате недостаточности первой и второй волны инвазии трофобласта
- ранняя гестационная АГ ассоциируется с гипоплазией плаценты, выраженными нарушениями маточно-плацентарно-плодового кровотока
- течение беременности осложняется тяжелой АГ и протеинурией, СЗРП, индуцированными преждевременными родами и высокой перинатальной заболеваемостью и смертностью

Виды ПЭ по особенностям клинического течения (фенотипическим проявлениям)

Поздняя (материнская)

- ПЭ возникает на фоне метаболического синдрома, сосудистых заболеваний, наследственной предрасположенности, которые ведут к возникновению эндотелиальной дисфункции с минимальным вовлечением плаценты
- срыв адаптационных механизмов проявляется развитием ПЭ в поздние сроки беременности и послеродовом периоде
- гипоплазия плаценты и СЗРП не отмечаются

Дифференциальная диагностика ранней и поздней преэклампсии

Критерий оценки	Ранняя преэклампсия	Поздняя преэклампсия
Манифестация	До 34 нед	34 нед и позже
Особенности патогенеза	Выраженные нарушения инвазии трофобласта, недостаточность ремоделирования спиральных артерий, плацентарная ишемия, плацентарные инфаркты	Адекватная инвазия трофобласта, нормальное ремоделирование спиральных артерий, выраженные компенсаторные изменения в плаценте
Экстрагенитальная патология матери	Значимая (хроническая АГ, заболевания почек, СД, АФС)	Малозначимая или незначимая (например, хронический гастрит, миопия слабой степени и др.)
Возраст и паритет беременной	Молодые, первобеременные	Повторнородящие, поздний репродуктивный возраст
Особенности течения	АГ в сочетании с нефротическим синдромом; СЗРП, нарушения маточно- плацентарного и плодово- плацентарного кровотоков, маловодие	Рост плода соответствует сроку беременности/крупный плод; умеренная АГ, нет тяжелой полиорганной недостаточности
Клиническое прогрессирование	Тяжелое, быстро прогрессирующее течение (тяжелая ПЭ)	Медленно прогрессирующее течение (умеренная ПЭ)
Осложнения	Эклампсия, синдром полиорганной недостаточности, преждевременная отслойка плаценты, HELLP-синдром, ДВС-синдром, массивные кровотечения, антенатальная гибель плода, материн-ская смерть	Осложнения возможны при отсутствии адекватного лечения и своевременного родоразрешения
Состояние плода и новорожденного	Антенатальная гибель, недоношенность, синдром дыхательных расстройств, ишемия мозга, внутрижелудочковые кровоизлияния, гипотрофия	Более благоприятные перинатальные исходы

Классификация эклампсии

- эклампсия во время беременности (68–75%) и в родах (27–30%)
- эклампсия в послеродовом периоде (1–2%)
 - ранняя послеродовая (первые 48 ч)
 - поздняя послеродовая (в течение 28 сут после родов)

Этиология и патогенез ПЭ

- Этиология ПЭ до настоящего времени окончательно не известна
- ПЭ во время беременности наблюдается только у человека, связана с наличием живого плода и плаценты, возникает во второй половине беременности
- Данное осложнение беременности невозможно вызвать у животных в эксперименте, в том числе и у высших приматов
- ПЭ остается «болезнью парадоксов и загадок»

Этиология и патогенез ПЭ

Теорий развития данного осложнения более 50

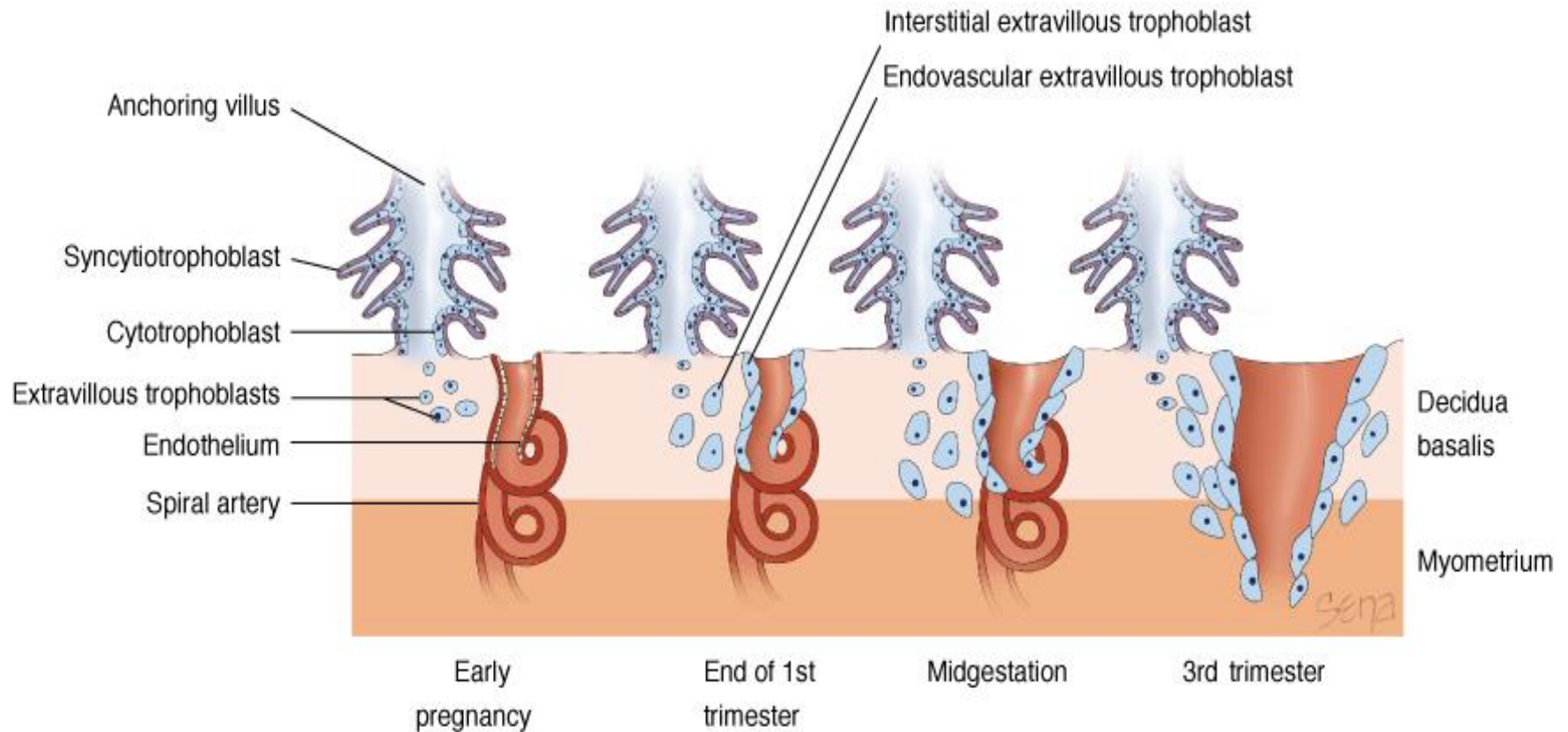
Ведущие современные концепции этиопатогенеза ПЭ

- гипотеза плацентарной ишемии
- оксидативного стресса
- чрезмерного провоспалительного ответа
- генетической предрасположенности
- иммунологической нетолерантности между матерью и плодом

Этиология и патогенез ПЭ

- Токсическая теория
- Эндокринная теория
- Иммунологическая теория
- Гипотеза плацентарной ишемии
- Генетическая теория ПЭ
- Генетические дефекты гемостаза

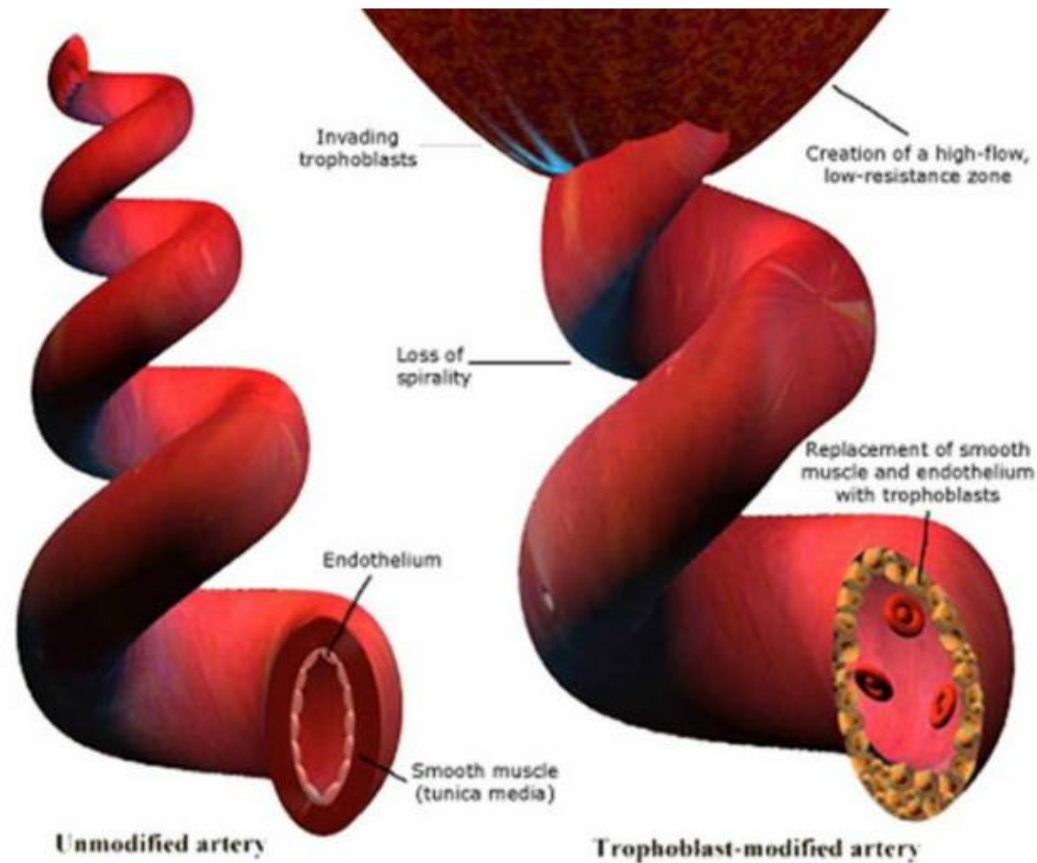
Миграция и инвазия трофобласта



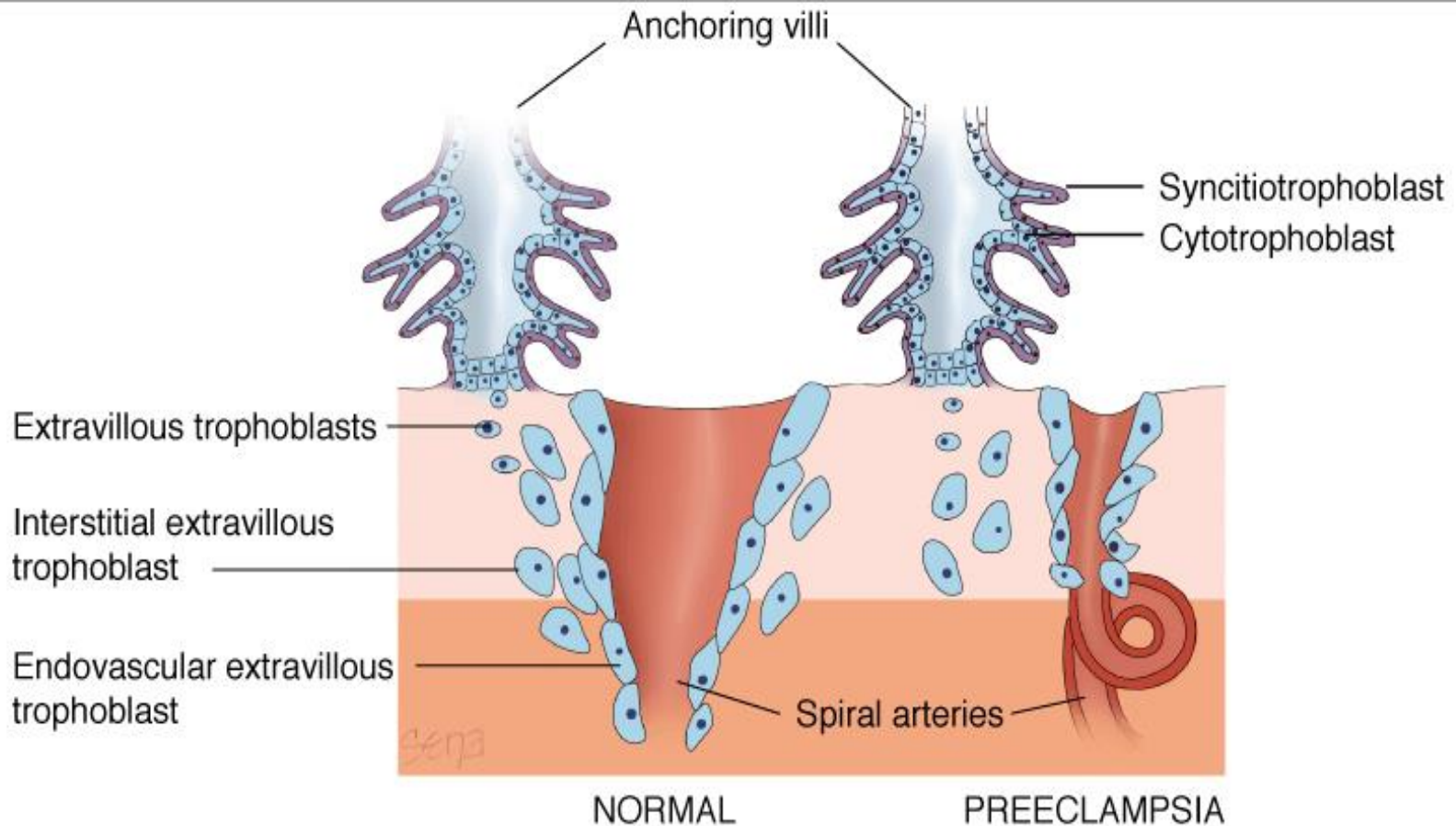
Source: Cunningham FG, Leveno KJ, Bloom SL, Hauth JC, Rouse DJ, Spong CY:
Williams Obstetrics, 23rd Edition: <http://www.accessmedicine.com>

Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc. All rights reserved.

Физиологическая перестройка маточных артерий



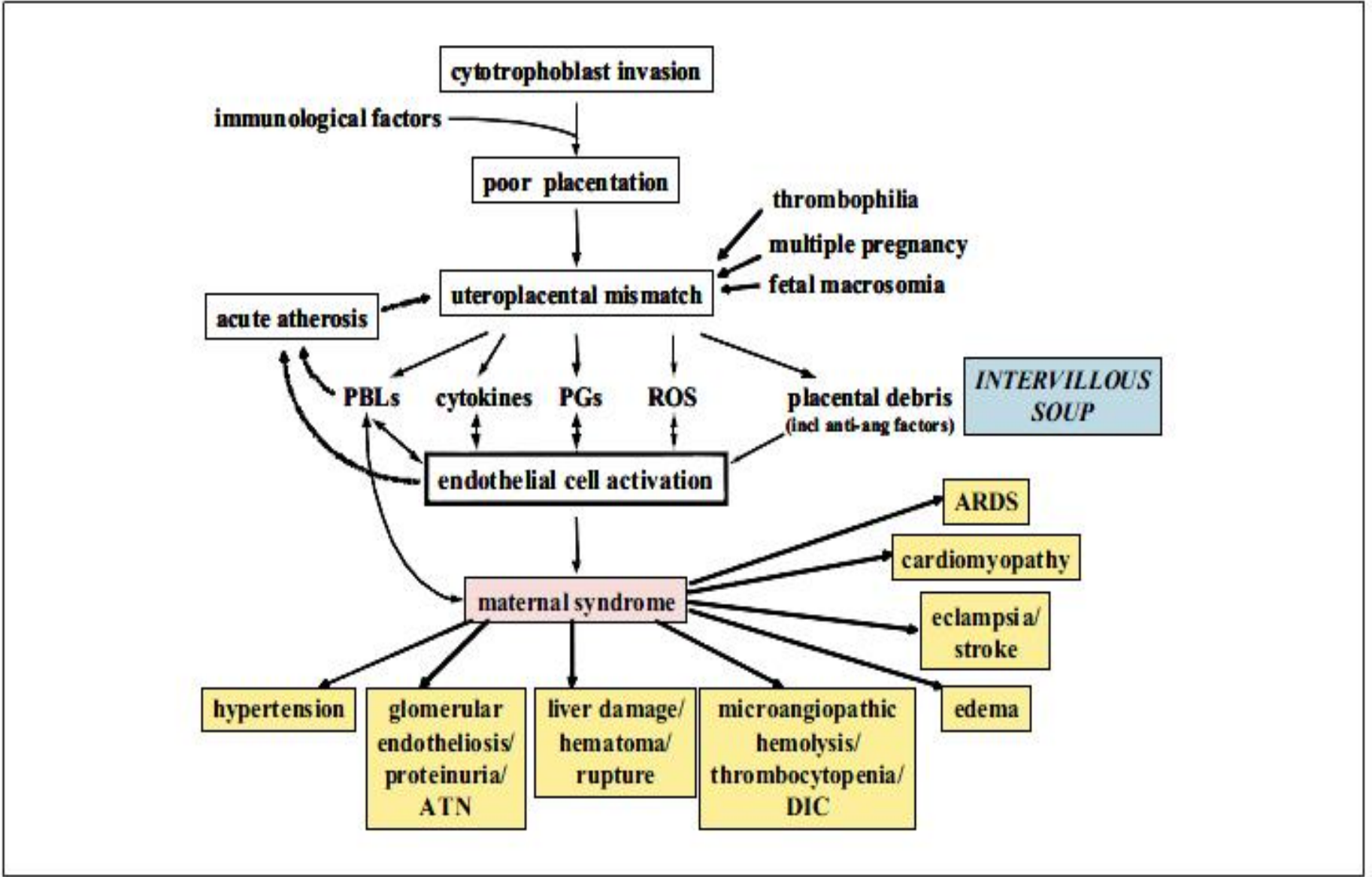
Недостаточная инвазия трофобласта



Основные звенья патогенеза преэклампсии (плацента)

- замедленная миграция и инвазия цитотрофобласта в спиральные артерии миометрия, дефекты глубины инвазии
- отсутствие или недостаток гестационной перестройки спиральных маточных артерий
- нарушение плацентации и первичная ишемия плацентарной ткани
- эндотелиоз сосудов плаценты
- плацентарные факторы, обеспечивающие взаимосвязь между локальной гипоксией плаценты и СВО

Figure. The pathogenesis of the maternal syndrome of preeclampsia (modified from von Dadelszen et al.)⁷⁶



anti-ang factors: anti-angiogenic factors (e.g., s-Fit-1:PIGF ratio); ARDS: acute respiratory distress syndrome; ATN: acute tubular necrosis; DIC: disseminated intravascular coagulation; incl: including; PBLs: peripheral blood leukocytes; PGs: eicosanoids (e.g., TXA1:PGI2 ratio); ROS: reactive oxygen species

Основные звенья патогенеза преэклампсии (организм матери)

- тотальная дисфункция эндотелия при попадании плацентарных факторов в кровотоки матери и как результат СВО организма женщины
- дисбаланс между проангиогенными и ангиогенными факторами, циркулирующих в кровотоке матери
- генерализованный сосудистый спазм
- нарушения микроциркуляции, вторичная гипоксия тканей жизненно важных органов
- нарушение барьерной функции клеточных мембран, изменение их проницаемости
- дистрофические изменения в тканях, полиорганная недостаточность
- тромбофилические нарушения

Преэклампсия: Патогенез

Материнские факторы риска

Факторы риска для плода

Генетические факторы (семейный hx преэклампсия, преэклампсия в предыдущей беременности)

Поздней первородящей-материнский вид (1 * возраст беременность)

Новое Партнерское

Коллагеновое сосудистое заболевание

Многоплодная беременность (например, близнецы)

Другие неясные причины

Множество неясных, сложных механизмов

Примечание: Пожалуйста, обратитесь к соответствующему слайду руководства Калгари "Гипертония во время беременности: обзор определений" для уточнения терминологии

Примечание:

- Большая часть специфики того, как пре-причины возникновения эклампсии до сих пор неясны и активно изучаются.
- Преэклампсия поражает 3-5% матерей и является второй по значимости причиной материнской смертности во всем мире (после кровотечения).
- Вопреки интуиции, курение НЕ повышает риск развития преэклампсии. Курение, предшествующий выкидыш и продолжительность совместного проживания с партнером, по-видимому, снижают риск преэклампсии.

"Маточно-плацентарное несоответствие": аномальная ассоциация сосудистой сети плаценты с сосудистой сетью материнской матки на ранних сроках беременности (1 триместр)

Недостаточная перфузия плаценты, гипоксия, ишемия и окислительный стресс

Плацента не в состоянии обеспечить достаточное количество O₂ и питательных веществ для удовлетворения потребностей растущий плод

Клинические данные плода и Осложнения (см. Соответствующий слайд)

Ишемия / повреждение плаценты -> клетки плаценты выделяют молекулы, токсичные для эндотелия сосудов, в кровоток матери -> широко распространенное повреждение эндотелиальной оболочки кровеносных сосудов матери

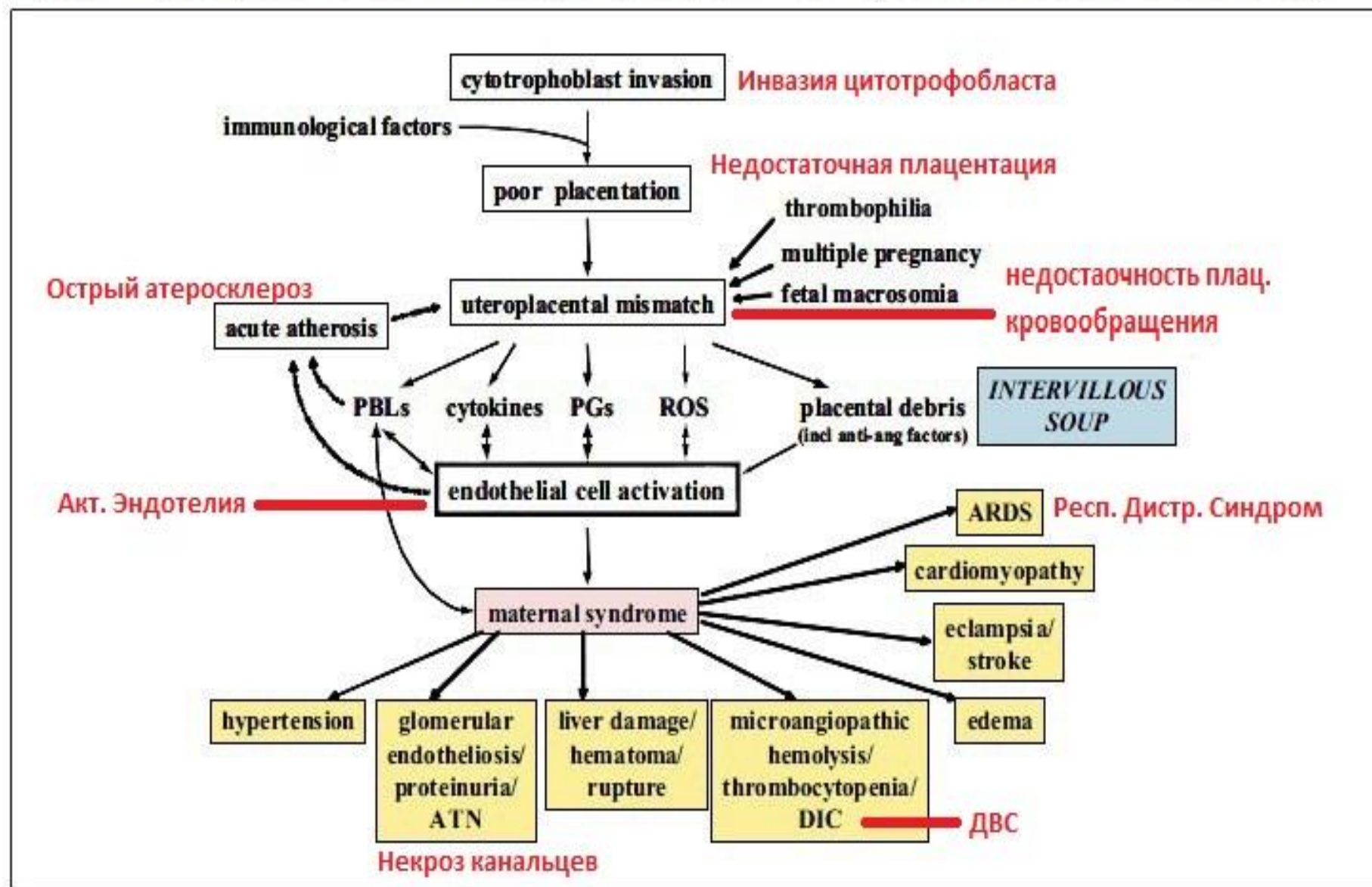
Системная дисфункция материнский кровеносный сосуд эндотелий (он же "эндотелиальный активация клеток") (> 20 недель беременности)

Материнский клинический Выводы и осложнения (см. соответствующий слайд)

Ранее существовавшие заболевания матери, которые повреждают эндотелиальные клетки матери:

Заболевание почек (аномальные клубочки)
Гипертония
Волчанка (васкулит)
Диабет (повреждение сосудов из-за гипергликемии)

Figure. The pathogenesis of the maternal syndrome of preeclampsia (modified from von Dadelszen et al.)⁷⁶

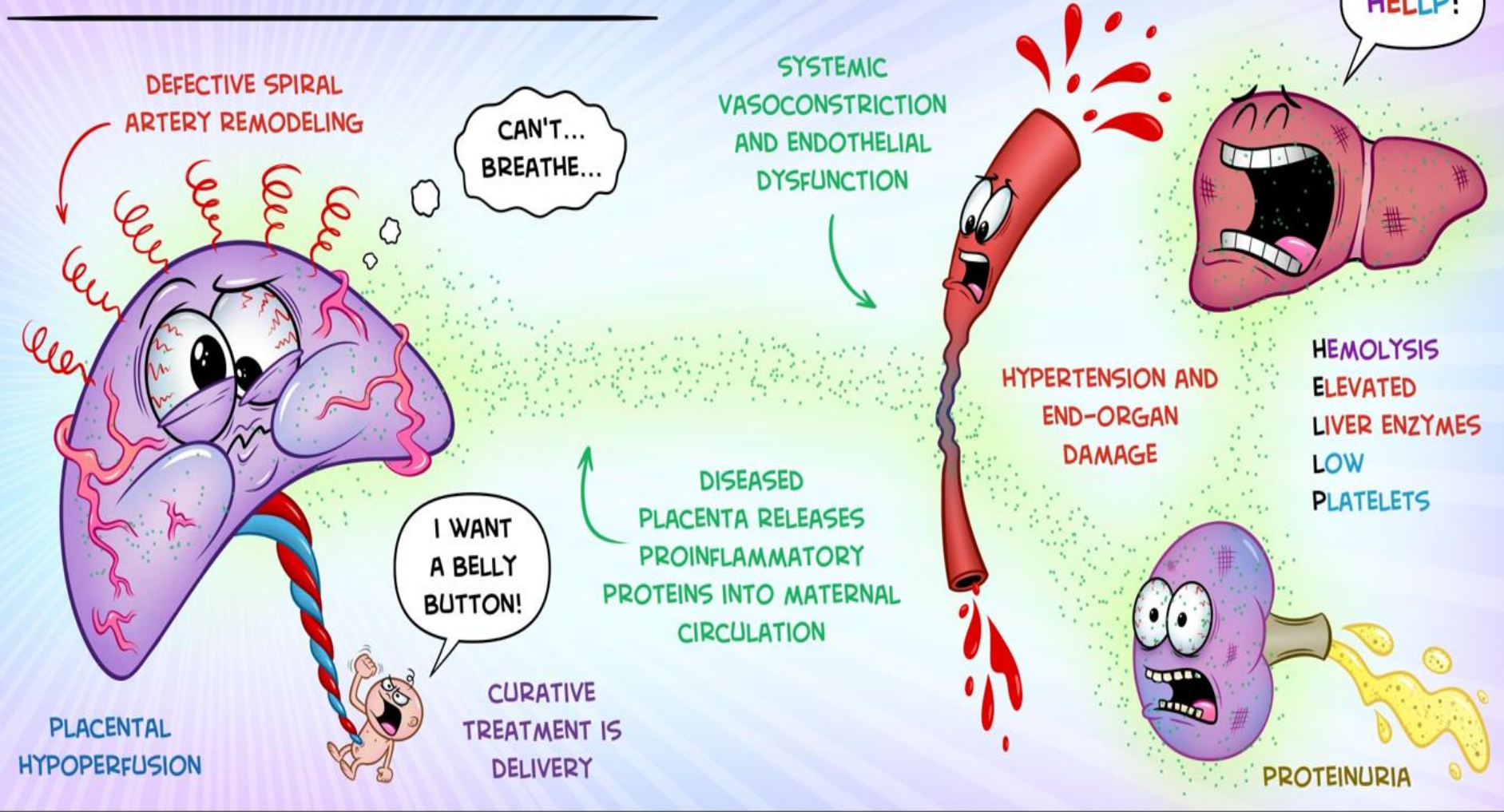


anti-ang factors: anti-angiogenic factors (e.g., s-Fit-1:PIGF ratio); ARDS: acute respiratory distress syndrome; ATN: acute tubular necrosis; DIC: disseminated intravascular coagulation; incl: including; PBLs: peripheral blood leukocytes; PGs: eicosanoids (e.g., TXA1:PGI2 ratio); ROS: reactive oxygen species

Изменения в плаценте при ПЭ

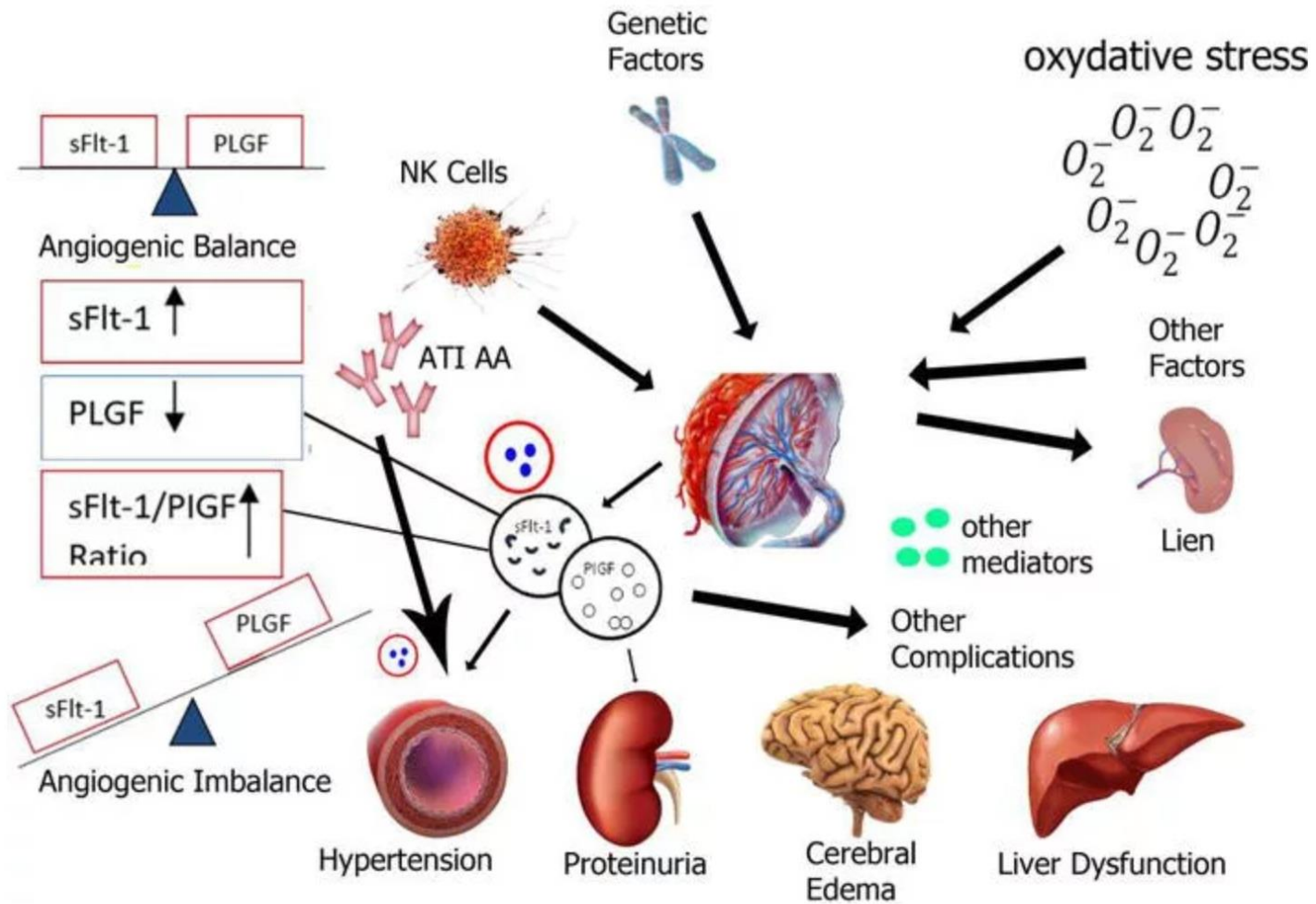
- развитие облитерирующего эндартериита
- отек стромы ворсин
- очаги кровоизлияния
- жирового перерождения плацентарной ткани
- данные изменения приводят к снижению маточно-плацентарного кровотока, инфузионной и трансфузионной недостаточности плаценты, СЗРП, хронической гипоксии плода, преждевременной отслойке плаценты

PREECLAMPSIA: PATHOPHYSIOLOGY



Факторы ангиогенеза

- Выявлена взаимосвязь между нарушением продукции и функционирования ангиогенных факторов роста и развитием ПЭ
- Факторы роста регулируют рост и развитие плаценты
- Сосудисто-эндотелиальный фактор роста (VEGF), фактор роста плаценты (PlGF) и их растворимый плазменный рецептор (sFlt-1) путем паракринного механизма оказывают влияние на эндотелий сосудов
- Неадекватное формирование и дисфункция сосудов плаценты приводят к развитию ПЭ



Роль генетических дефектов гемостаза в патогенезе ПЭ

- Частота генетических дефектов гемостаза в популяции составляет около 8%
- Однако у беременных с ПЭ и/или плацентарной недостаточностью она достигает 71,2%
- Наиболее частые формы тромбофилии при ПЭ
 - гомозиготная и гетерозиготная форма мутаций в гене метилентетрагидрофолат редуктазы MTHFR (57,6%)
 - гомозиготный и гетерозиготный полиморфизм гена ингибитора активатора плазминогена PAI-I (45,7%)
 - полиморфизм гена ангиотензинпревращающего фермента - ACE (30,5%)
- При ПЭ тяжелой и средней степени мультигенная форма тромбофилии имеет место в 71,1% наблюдений

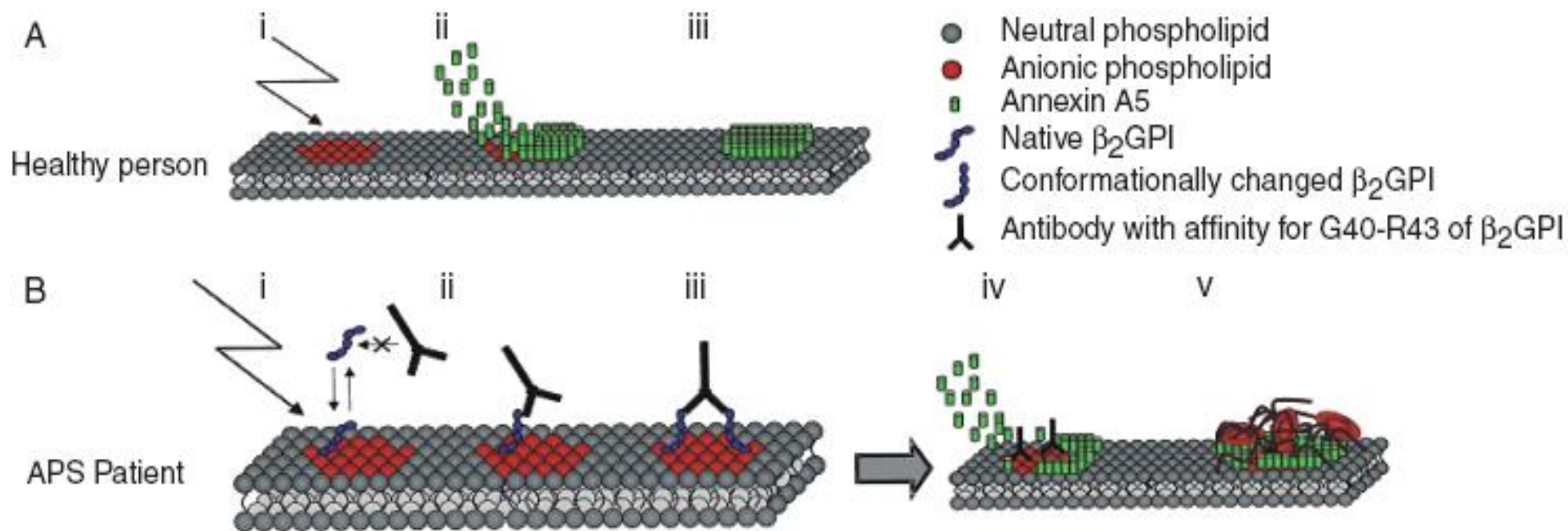
Роль АФА и их кофакторов в патогенезе ПЭ

- АФС - приобретенный аутоиммунный процесс образования аутоантител, взаимодействующих с отрицательно заряженными мембранными фосфолипидами и связанными с ними гликопротеинами

Мишени АФА

- Основные мембранные фосфолипиды – кардиолипин, фосфатидилсерин, фосфатидилэтаноламин, фосфатидиловая кислота
- Белковые компоненты - аннексин V, β -2 гликопротеин 1 и протромбин – естественные антикоагулянты эндотелиоцитов и клеток трофобласта

Разрушение аннексинового щита при АФС: причина тромбозов и репродуктивных потерь



А: Экспрессия анионных фосфолипидов при активации/повреждении эндотелия и тромбоцитов. С участком повреждения связывается аннексин V, предотвращая коагуляцию. Мономерный бета2-GPI обладает меньшей афинностью по сравнению с аннексином V.

В: Обратимое связывание мономеров бета2-GPI с фосфолипидами – экспрессия эпитопа G40-R43 бета2-GPI – конформационные изменения бета2-GPI – связывание 1 молекулы бета2-GPI с 2 антителами – повышение афинности к фосфолипидам – вытеснение аннексина V – активация коагуляции

Роль АФА и их кофакторов в патогенезе ПЭ

- АФА усиливают тромботические тенденции в сосудах микроциркуляторного русла и в плаценте
- подавляют синтез простациклина, оказывающего мощное сосудорасширяющее и антиагрегантное действие, что предрасполагает к развитию ПЭ
- нарушение формирования плаценты, снижение синтеза гормонов и факторов синцитиотрофобласта

Патогенез синдрома потери плода при АФС

Нетромботические эффекты и дефекты плацентации

- Клеточные повреждения
- Индукция апоптоза
- Ингибирование пролиферации (подавление экспрессии гепарин-связывающего EGF на трофобласте)
- Подавление хорионического гонадотропина
- Нарушение инвазии трофобласта (влияние на интегрины и кадгерины)
- Нарушение дифференцировки эндометрия

АФА

```
graph TD; A[АФА] --> B[Нетромботические эффекты и дефекты плацентации]; A --> C[Локальное воспаление]; A --> D[Тромботические механизмы];
```

Тромботические механизмы

- Распространенные тромбозы
- Инфаркты плаценты
- Разрушение аннексинового барьера
- АТ к бета2-GPI, АТ к аннексину V
- Резистентность к APC

Локальное воспаление

- Нарушение баланса Th1/Th2
- Отложение комплемента (C5a активирует TF и привлечение нейтрофилов; нарушается экспрессия белка DAF/CD55, регулирующего систему комплемента)
- Активация нейтрофилов, моноцитов
- Гиперпродукция TNF-альфа, хемокинов
- Нарушение деградации хемокинов (дефицит рецептора D4)

Взаимосвязь ПЭ с общепатологическими синдромами

- системным воспалительным ответом
- системной эндотелиальной дисфункцией
- изменением коагуляционных свойств крови и синдромом диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови (ДВС)
- нарушением микроциркуляции
- дисбалансом ангиогенных и антиангиогенных факторов
- волемическими и метаболическими нарушениями

Изменения, свойственные данным синдромам, приводят к гипоперфузии тканей, развитию в них ишемии, гипоксии, дистрофии вплоть до некроза

Преэклампсия: клинические данные + осложнения для матери

Автор: Янь Юй*

Рецензенты:

Кайла Нельсон*

Радхмила Пармар*

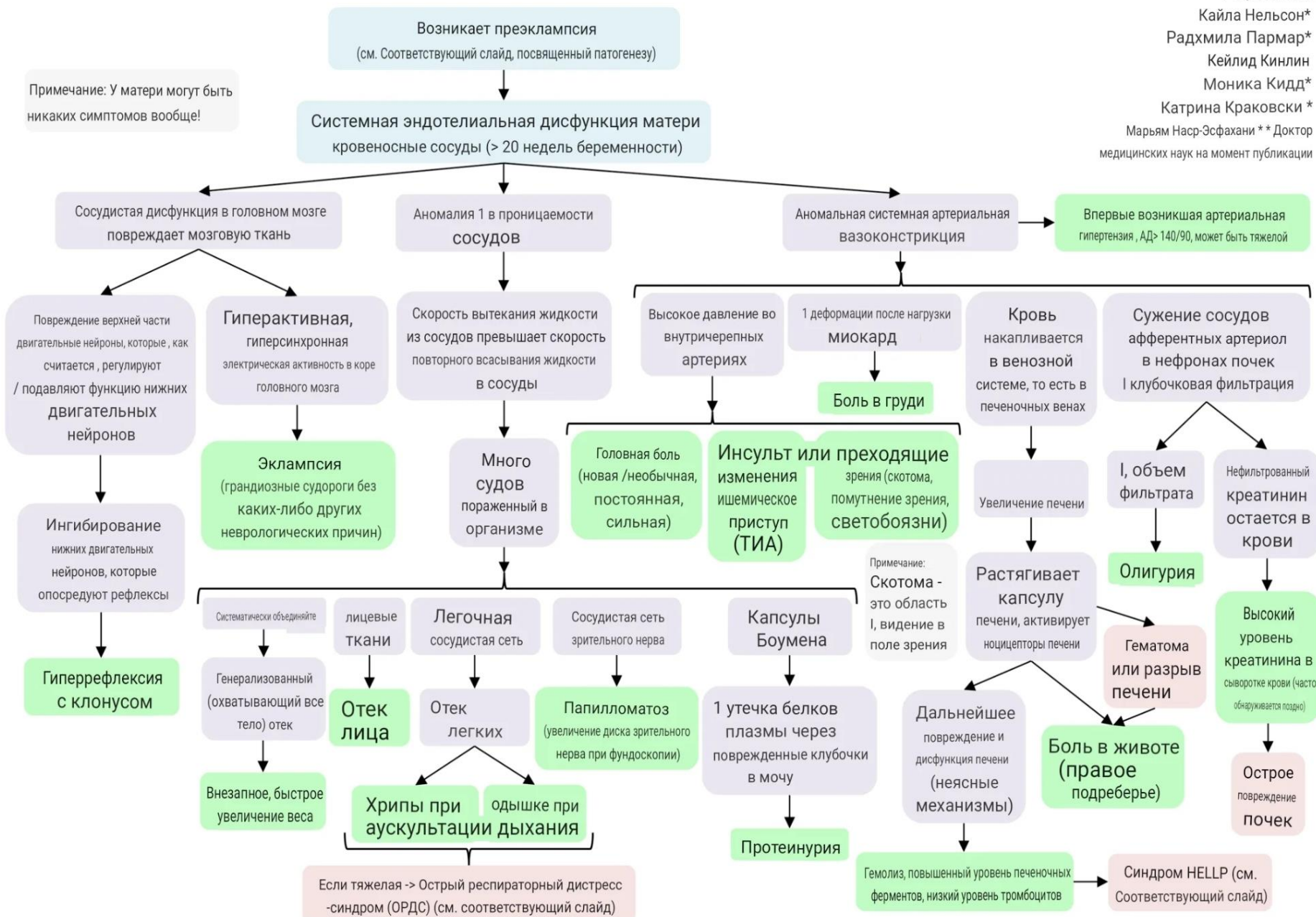
Кейлид Кинлин

Моника Кидд*

Катрина Краковски *

Марьям Наср-Эсфехани ** Доктор
медицинских наук на момент публикации

Примечание: У матери могут быть
никаких симптомов вообще!



Задержка внутриутробного развития (IUGR): патогенез

Авторы:

Рики Хаген

Рецензенты:

Джейми Берд

Сара Маккуиллан*

* Доктор медицинских наук на момент публикации

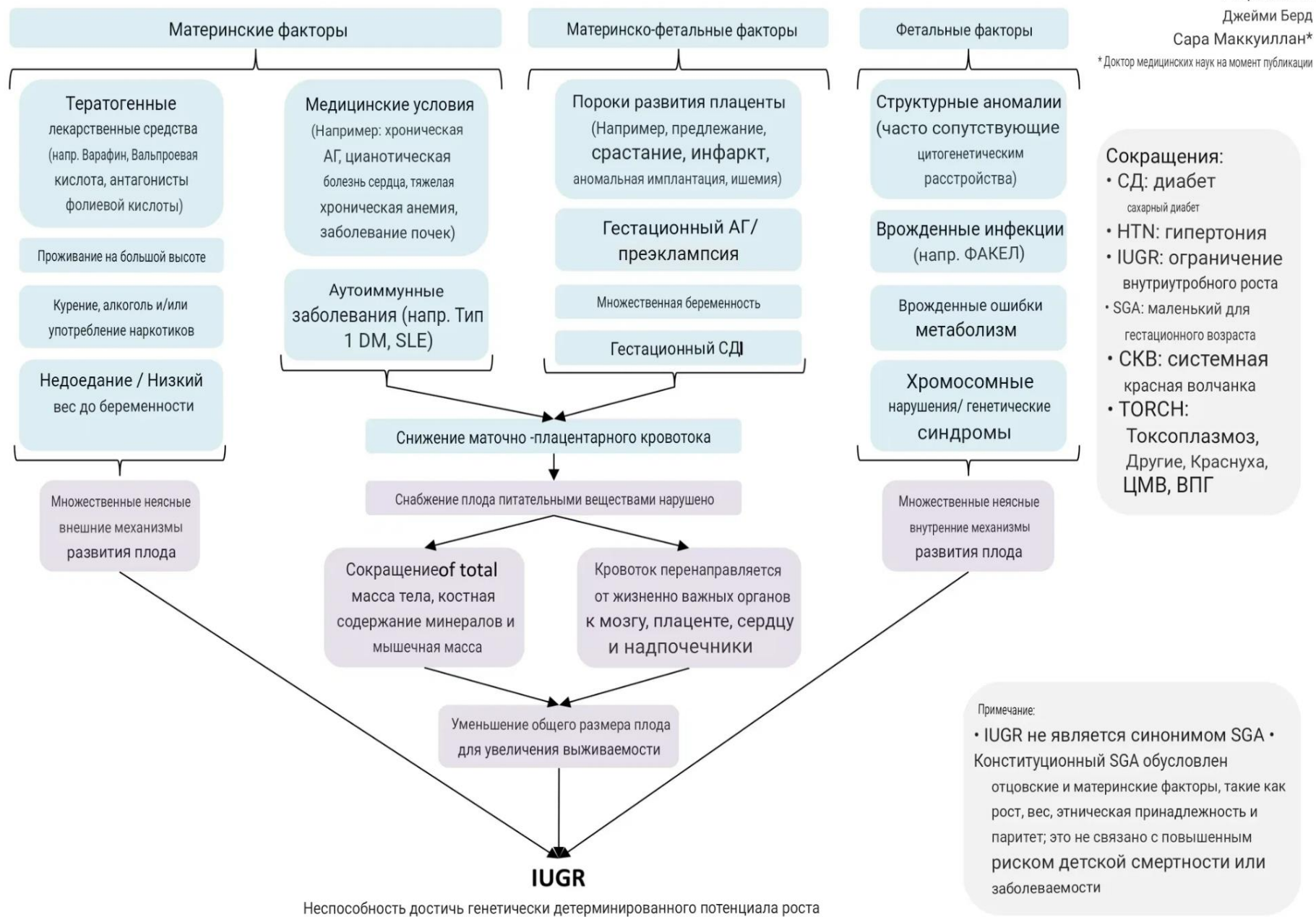
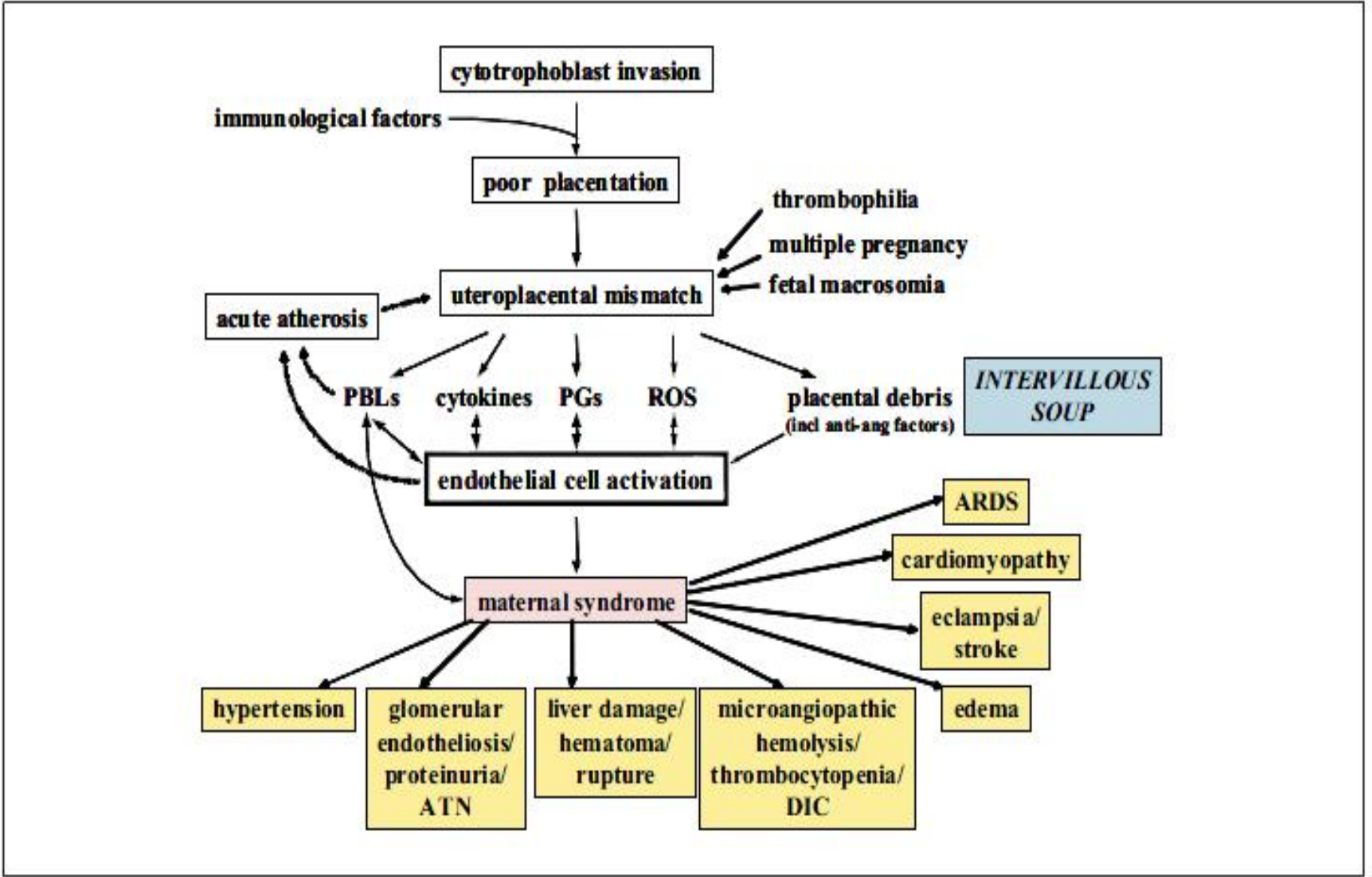


Figure. The pathogenesis of the maternal syndrome of preeclampsia (modified from von Dadelszen et al.)⁷⁶



anti-ang factors: anti-angiogenic factors (e.g., s-Fit-1:PIGF ratio); ARDS: acute respiratory distress syndrome; ATN: acute tubular necrosis; DIC: disseminated intravascular coagulation; incl: including; PBLs: peripheral blood leukocytes; PGs: eicosanoids (e.g., TXA1:PGI2 ratio); ROS: reactive oxygen species

Изменения в почках при ПЭ

- гломерулярно-капиллярный эндотелиоз
- дистрофия извитых канальцев с возможной десквамацией и распадом клеток почечного эпителия
- очаговые и мелкоточечные кровоизлияния (от единичных до множественных) под капсулу почек, в паренхиму, мозговой слой, слизистую оболочку чашечек и лоханок

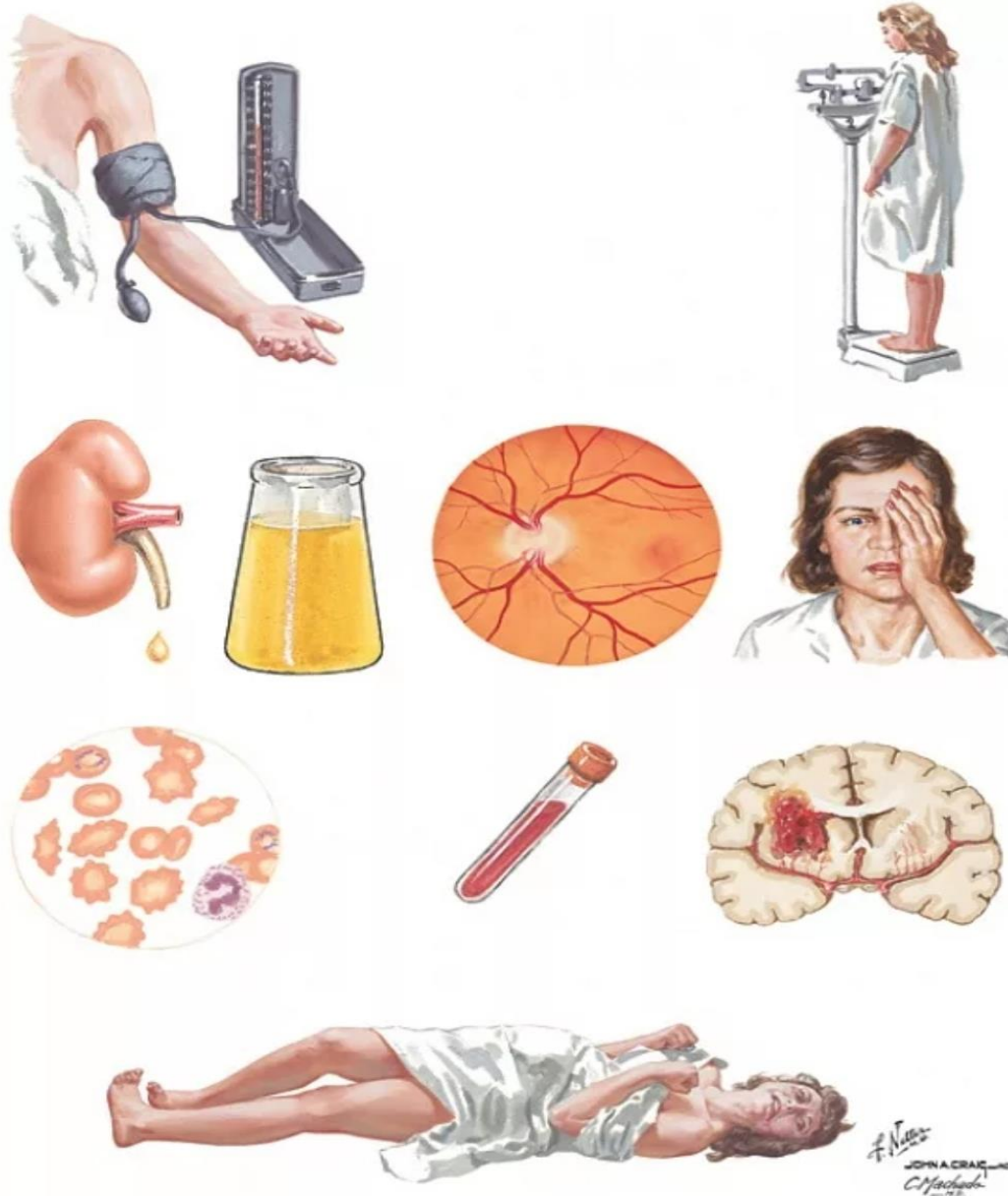
Изменения в печени при ПЭ

- представлены паренхиматозной и жировой дистрофией гепатоцитов
- очаговыми или обширными некрозами
- множественными кровоизлияниями различной величины, сопровождаются напряжением капсулы печени вплоть до ее разрыва

Изменения в головном мозге при ПЭ

- нарушения микроциркуляции
- тромбообразование в сосудах
- развитие дистрофических изменений нервных клеток головного мозга с повышением внутричерепного давления
- комплекс ишемических и гемодинамических изменений может обусловить приступ эклампсии

Клиническая картина ПЭ



Клиническая картина ПЭ

- **АГ, протеинурия и отеки** — основные клинические проявления ПЭ. Сочетание этих симптомов называется триадой Цангемейстера (в 95% случаев)
- Избыточная прибавка массы тела — один из наиболее ранних симптомов ПЭ (до 15-й недели еженедельная прибавка не должна превышать 300 г, в дальнейшем - 400 г)
- Протеинурия — важный диагностический и прогностический признак заболевания
«Золотой стандарт» для определения протеинурии — количественное определение белка в суточной порции мочи

Клиническая картина ПЭ

- **АГ** — проявление системного сосудистого спазма и отражает его тяжесть
- Критерии АГ
 - сист. АД ≥ 140 мм рт.ст. и/или диаст. АД ≥ 90 мм рт.ст
 - умеренная АГ 140–159/90–109 мм рт.ст.
 - тяжелая АГ 160/110 мм рт.ст.
- Уровень АД выше 160/110 мм рт.ст. при тяжелой АГ ассоциируется с высоким риском инсульта
- Резкие колебания АД (а не его высокий уровень) обуславливают тяжелые осложнения при ПЭ – кровотечение, преждевременная отслойка плаценты, антенатальная гибель плода)

Клиническая картина ПЭ

- **Клинически значимая протеинурия** во время беременности определена как количество белка $>0,3$ г/л в суточной пробе, либо в двух пробах, взятых с интервалом в 6 ч, либо при использовании тест-полоски
- **Умеренная протеинурия** — уровень белка $>0,3$ г/24 ч или $>0,3$ г/л в двух порциях мочи, взятых с интервалом в 6 ч, или значение «1+» по тест-полоске
- **Выраженная протеинурия** — содержание белка >5 г/24 ч или >3 г/л в двух порциях мочи, взятых с интервалом в 6 ч, или значения «3+» по тест-полоске. Патологическая протеинурия у беременных — первый признак полиорганных поражений. При этом для оценки истинного уровня протеинурии необходимо исключить инфекции мочевыделительной системы

Клиническая картина ПЭ

- **Отеки беременных не являются диагностическим критерием ПЭ!**
- При физиологически протекающей беременности умеренные отеки наблюдают у 50– 80% женщин. Возникают вследствие нарушения водно-солевого, белкового обмена и нарушения проницаемости клеточных мембран при эндотелиозе
- Различают три степени тяжести отечного синдрома:
 - I степень — локализация отеков только на нижних конечностях
 - II степень — распространение их на переднюю брюшную стенку
 - III степень — генерализованные отеки

Дифференциальная диагностика умеренной и тяжелой преэклампсии

Критерий оценки тяжести	Умеренная преэклампсия	Тяжелая преэклампсия
АД (при двукратном измерении с интервалом 4–6 ч), мм рт.ст.	≥140/90–159/109	≥160/110
Протеинурия, г/л в сутки	≥0,3, но <5	≥5 или >3 г/л в двух порциях мочи, взятых с интервалом в 6 ч
Креатинин, мкмоль/л	Норма	>90
Олигурия, мл/сут	Нет	<500 (менее 30 мл/ч)
Нарушение функции печени	Нет	Повышение активности АЛТ, АСТ более 40
Количество тромбоцитов	Норма	<100×10 ⁹ /л
Гемолиз в периферической крови	Нет	+/-
СЗРП	+/-	Выраженное отставание на 3–4 нед и более
Аntenатальная гибель плода	–	+/-
Неврологическая симптомати- ка (головные боли, нарушение зрения)	Нет	+/-
Диспептические расстройства (тошнота, рвота)	Нет	+/-
Боли в эпигастрии или правом верхнем квадранте живота	Нет	Есть
Отек легких/цианоз	Нет	+/-
Генерализованные отеки (осо- бенно внезапно появившиеся)	Нет	+/-

Клинические критерии тяжелой ПЭ (в дополнение к АГ и протеинурии)

- HELLP-синдром
- расстройство функций ЦНС (нарушение зрения, головная боль)
- нарушение функции почек (олигурия <500 мл/сут, повышение уровня креатинина)
- отек легких
- внезапное возникновение отеков лица, рук, ног
- отек зрительного диска
- нарушение функции печени (повышение активности АЛТ, АСТ)
- боли в эпигастральной области или правом подреберье
- тромбоцитопения ($<100 \times 10^9/\text{л}$)

Клинические критерии тяжелой ПЭ (доплерометрические показатели)

- выраженные нарушения кровотока в почечных артериях
- СДО в почечных артериях $>2,3$
- двустороннее нарушение кровотока в маточных артериях: СДО в маточных артериях $>2,4$
- выраженные нарушения мозгового кровотока (ретроградный ток крови в надблоковых артериях, повышение пульсационного индекса во внутренней сонной артерии более 2,0)
- отсутствие нормализации или ухудшение показателей системной материнской гемодинамики на фоне комплексной интенсивной терапии ПЭ
- СЗРП, маловодие, нарушение маточно-плацентарного и плодово-плацентарного кровотока, признаки гипоксии плода по данным КТГ, критическое состояние плода

Критическое состояние, предвещающее эклампсию

- **Характеризуется полиорганной недостаточностью с нарушением функций жизненно важных органов, сопровождается следующими жалобами и клиническими симптомами**

(NB!!!! Требует досрочного родоразрешения!!!!)

Критическое состояние, предвещающее эклампсию

- Тяжесть в затылочной области и/или головная боль
- Нарушение зрения (ослабление, двоение в глазах, появление «пелены» или «тумана» перед глазами, «мелькание мушек» или «искр»)
- Тошнота, рвота, боль в эпигастральной области, правом подреберье (из-за растяжения капсулы печени)
- Бессонница, возбужденное состояние или сонливость, расстройство памяти, раздражительность, вялость, заторможенность, безразличие к окружающему
- Затрудненное носовое дыхание, покашливание, слюнотечение
- Боль за грудиной
- Парестезия нижних конечностей
- Гиперрефлексия

Эклампсия

- От греч. **eklampsis** — вспышка, воспламенение, возгорание — тяжелое состояние со сложным симптомокомплексом
- Самым характерным симптомом являются приступы судорог поперечнополосатой мускулатуры всего тела, развивающиеся на фоне тяжелой ПЭ
- Различают эклампсию беременных (65–75%), рожениц (25%), родильниц (1–2%)
- Появление первого судорожного припадка эклампсии нередко провоцируется каким-либо внешним раздражителем: ярким светом, резким стуком, болью (при инъекциях, влагалищных исследованиях), сильными отрицательными эмоциями и т.д



Первый период — вводный

- мелкие фибриллярные подергивания мышц лица, век
- взгляд становится неподвижным, глаза фиксируются, зрачки расширяются, отклоняясь кверху или в сторону. Через секунду глаза при частом подергивании век закрываются, так что зрачки уходят под верхнее веко, становится виден белок
- углы рта оттягиваются книзу
- быстрые фибриллярные подергивания мимических мышц лица, в том числе век, быстро распространяются сверху вниз, с лица на верхние конечности. Кисти рук сжимаются в кулаки
- вводный период продолжается около 30 с.

Второй период — период тонических судорог

- Тетанус всех мышц тела, в том числе дыхательной мускулатуры
- Вслед за подергиванием верхних конечностей голова больной откидывается назад. Тело вытягивается и напрягается, позвоночник изгибается, лицо бледнеет, челюсти плотно сжимаются
- Больная во время припадка не дышит, быстро нарастает цианоз
- Продолжительность этого периода — 10–20 с.
- Несмотря на кратковременность, этот период самый опасный — может наступить внезапная смерть, чаще всего от кровоизлияния в мозг

Третий период — клонические судороги

- Больная начинает биться в непрерывно следующих друг за другом клонических судорогах, распространяющихся по телу сверху вниз, вследствие чего она как бы подпрыгивает в кровати, резко двигая руками и ногами
- Больная не дышит, пульс неощутим
- Постепенно судороги становятся более редкими и слабыми и, наконец, прекращаются
- Больная делает глубокий шумный вдох, сопровождающийся храпом и переходящий в глубокое редкое дыхание
- Продолжительность этого периода от 30 с до 1,5 мин, иногда больше

Четвертый период — разрешение припадка

- Из рта выделяется пена, окрашенная кровью, лицо постепенно розовеет
- Начинает прощупываться пульс
- Зрачки постепенно сужаются
- После припадка следует коматозное состояние
- Больная без сознания, громко дышит
- Женщина приходит в сознание, ничего не помнит о случившемся, жалуется на головную боль и общую разбитость
- Иногда коматозное состояние без пробуждения через некоторое время переходит в следующий припадок
- Число припадков может быть разным

Бессудорожная эклампсия

- это весьма редкая и чрезвычайно тяжелая форма
- беременная жалуется на сильную головную боль, потемнение в глазах
- может наступить полная слепота (амавроз)
- больная впадает в коматозное состояние при высоком АД
- очень часто бессудорожная форма эклампсии связана с кровоизлиянием в мозг
- возможен летальный исход в связи с кровоизлиянием в стволовую часть мозга

Лабораторно-инструментальные исследования

С целью диагностики, определения тяжести заболевания и эффективности терапии необходимы

- общий (уровень Hb, Ht, количество тромбоцитов)
- биохимический анализы крови (уровень белка и его фракций, активность печеночных ферментов, уровень креатинина, билирубина)
- мазок периферической крови
- исследование коагуляционных свойств крови
- общего и биохимического анализа мочи, диуреза
- суточный мониторинг АД, мониторинг сатурации крови, пульса, дыхания
- исследование концентрационной функции почек
- состояния глазного дна
- обязательны УЗИ с оценкой темпов роста плода и доплерометрия кровотока с сосудах матки и плода

Характерные изменения лабораторно-инструментальных показателей при преэклампсии

Показатели	Норма	Характерные изменения
Гемоглобин, г/л	110	Повышение значений вследствие гемоконцентрации и гиповолемии, которые усугубляют вазоконстрикцию. Снижение гематокрита — возможный индикатор гемолиза
Гематокрит, %	31–39	
Тромбоциты	150–400×10 ⁹ /л	Снижение <100×10 ⁹ /л свидетельствует о развитии тяжелой ПЭ
Система гемостаза: Фибриноген, г/л АЧТВ, с ПТИ, %	2,6–5,6 28–38 85–115	Снижение показателей — коагулопатия, свидетельствующая о тяжелой ПЭ. Повышение показателей — гиперкоагуляция, свидетельствующая об активации внутрисосудистого тромбогенеза (хроническая форма ДВС)
Мазок периферической крови		Наличие фрагментов эритроцитов (шизоцитоз, сфероцитоз) свидетельствует о развитии гемолиза при тяжелой ПЭ

Биохимические показатели крови		
Альбумин, г/л	28–40	Снижение указывает на повышение проницаемости эндотелия, характерное для ПЭ
Креатинин, мкмоль/л	39,8–72,8	Повышение (более 90), особенно в сочетании с олигурией (менее 500 мл/сут), указывает на тяжелую ПЭ
Билирубин, ммоль/л	8,5–20,5	Повышается вследствие гемолиза при поражении печени
Мочевая кислота, ммоль/л	0,12–0,28	Снижение
Клиренс креатинина		Повышение
Печеночные пробы		
АСТ, ЕД./л (мкмоль/л)	10–20(0,17–0,34)	Повышение уровня свидетельствует о тяжелой ПЭ
АЛТ ЕД./л (мкмоль/л)	7–35 (0,12–0,6)	
ЛДГ ЕД./л	250	
Протеинурия, г/л	<0,3	Повышение при ПЭ
Микроальбуминурия, мг/л	30–300	Предиктор развития ПЭ

Оценка состояния плода		
УЗИ (фетометрия, индекс амниотической жидкости)		СЗРП, маловодие
Допплерометрия кро- вотока в маточных артериях		Повышение индексов сосудистого сопротивления выше нормативов для срока беременности
Допплерометрия в артерии пуповины		Повышение индексов сосудистого сопротивления выше нормативов для срока беременности; при тяжелой ПЭ — нулевой или реверсный диастолический кровоток
КТГ, нестрессовый тест		Признаки гипоксии
Биофизический про- филь плода		Признаки внутриутробного страдания плода

При умеренной ПЭ (доплерометрия)

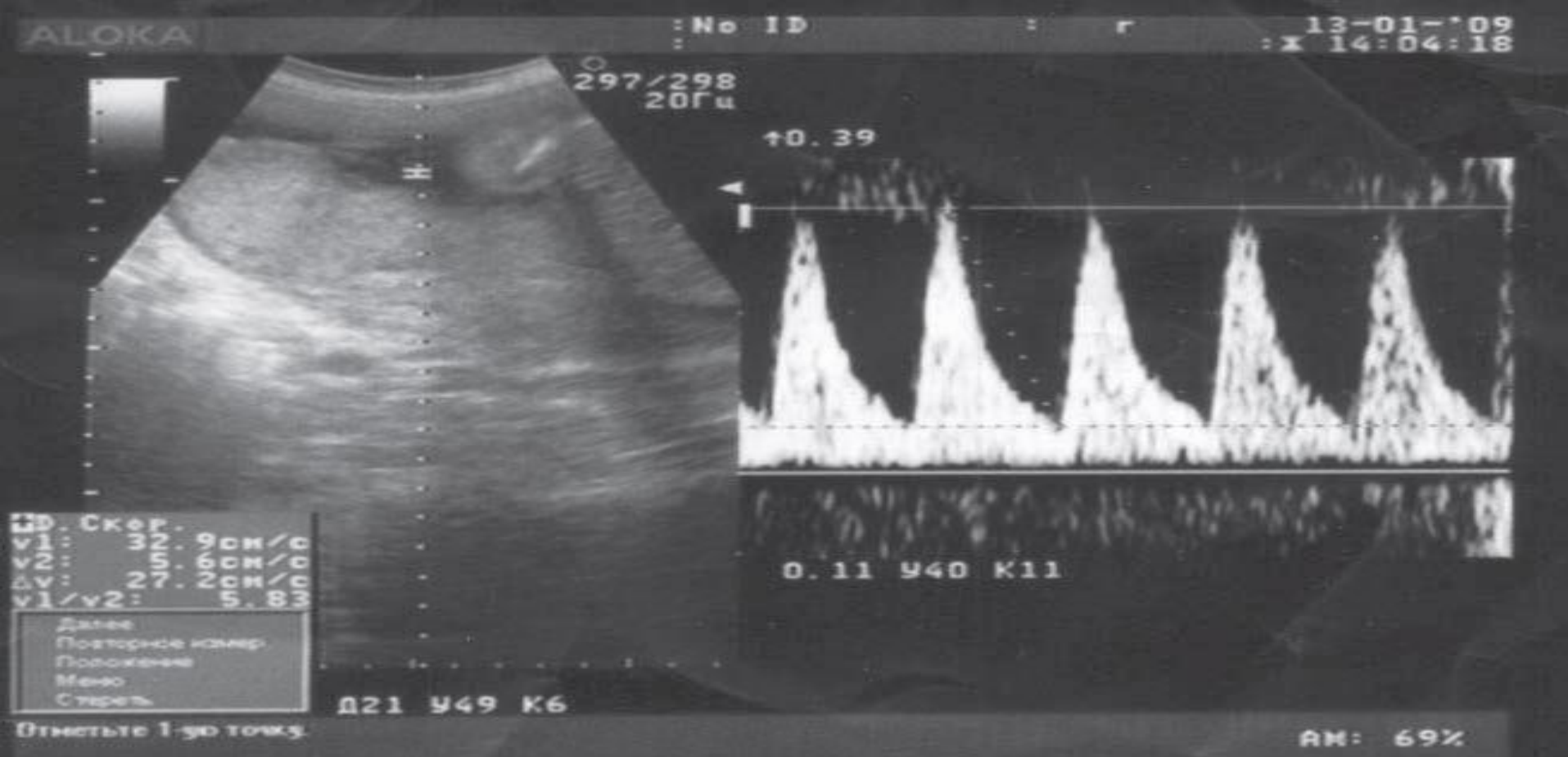
- Отмечают прогрессирующие нарушения гемодинамики
- Двусторонние нарушения кровотока в маточных артериях
- Некритичное повышение сосудистого сопротивления в артерии пуповины
- Появление начальных признаков централизации артериального кровотока плода, проявляющееся в повышении сосудистого сопротивления в аорте плода и снижении — в СМА
- Ухудшение органной перфузии, прежде всего в почках плода, приводящее к снижению почасовой продукции мочи и маловодию

При тяжелой ПЭ отмечаются

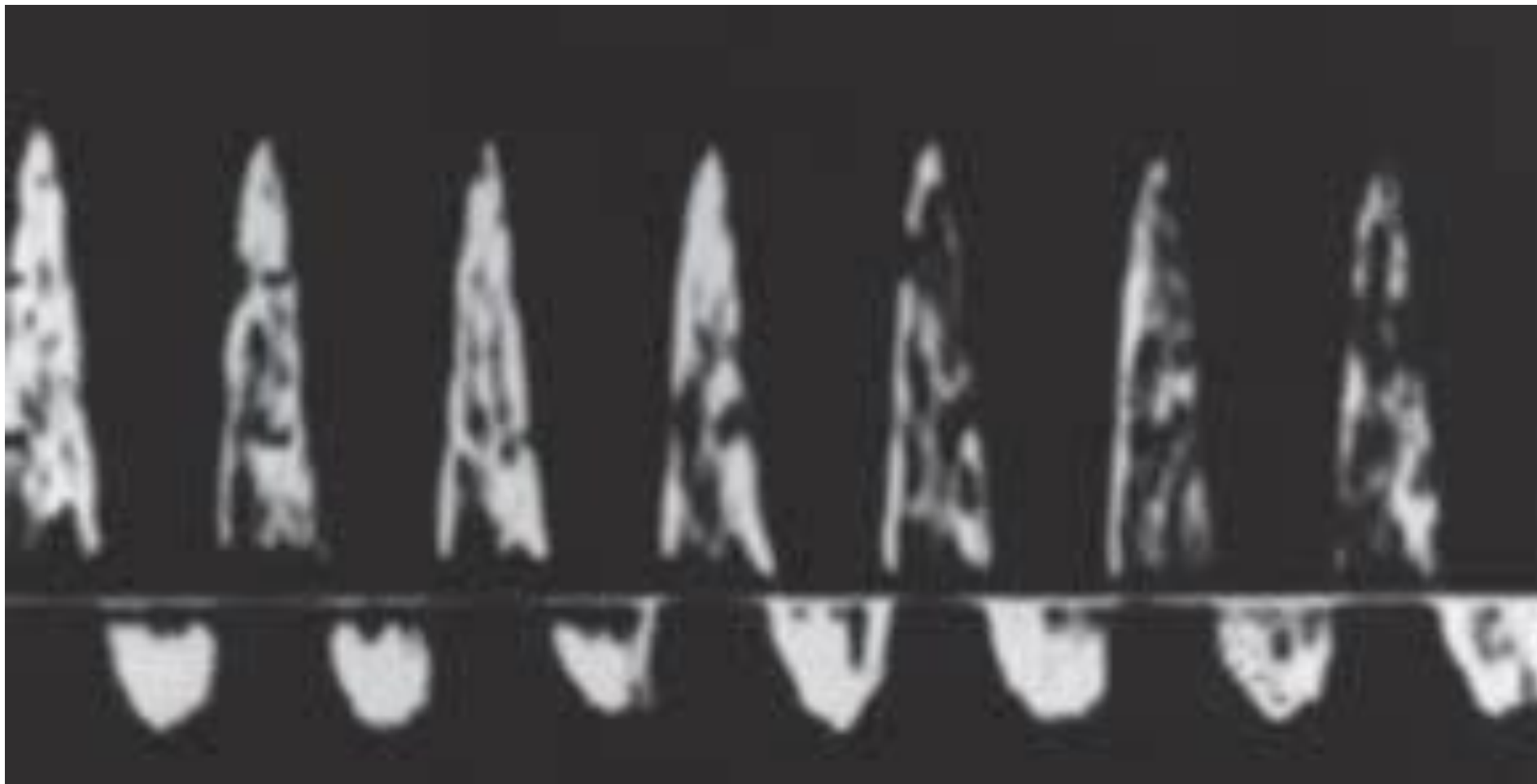
- двусторонние нарушения кровотока в маточных артериях с дикротической выемкой на спектре кровотока
- нулевой или реверсный кровоток в артерии пуповины в фазу диастолы
- отсутствие диастолического компонента кровотока в аорте
- повышение диастолического компонента в средней мозговой артерии



Патологический спектр кровотока в маточной артерии



**Патологические кривые скорости кровотока
в артерии пуповины при преэклампсии
(СДО = 5,83)**



Реверсный кровоток в артерии пуповины в фазу диастолы при критическом состоянии плода на фоне тяжелой преэклампсии

Осложнения ПЭ

- эклампсия
- отек, кровоизлияния и отслойка сетчатки
- острый жировой гепатоз
- HELLP-синдром
- острая почечная недостаточность
- отек легких
- ишемический или геморрагический инсульт
- преждевременная отслойка плаценты
- антенатальная гибель плода

Осложнения преэклампсии/эклампсии

- поражения головного мозга (ишемия, отек, кровоизлияние, мозговая кома) — 50% наблюдений
- острая почечная недостаточность — 14,3%
- отек легких — 21,4%
- ДВС-синдром — 5,6%
- HELLP-синдром — 7,1%
- субкапсулярная гематома печени — 7,6%
- сепсис — 14,3%
- антенатальная гибель плода — 34%

Причины летальности при ПЭ/эклампсии

- поражения головного мозга (ишемия, отек, кровоизлияние, мозговая кома) — 40%
- острая почечно-печеночная недостаточность — 8%
- массивное кровотечение — 28%
- сепсис — 24%

HELLP-синдром

- ПЭ может сочетаться со специфическими изменениями печени, объединенными в понятие «**HELLP-синдром**»
 - **H (hemolysis)** — гемолиз
 - **EL (elevated liver enzymes)** — повышение активности ферментов печени
 - **LP (low platelet count)** — низкое число тромбоцитов.
- **HELLP-синдром** — вариант тяжелого течения ПЭ, характеризующийся гемолизом эритроцитов, повышением уровня печеночных ферментов и тромбоцитопенией
Термин впервые предложен L. Weinstein в 1982 г.
 - Данный синдром возникает у 4–12% женщин с тяжелой ПЭ
 - При этом на срок до 27 нед приходится 10%, срок 27–37 нед — 70%, после 37 нед — 20%
 - HELLP-синдром может развиваться и в течение 48 ч после родов (30%)
 - Характеризуется высокой перинатальной смертностью — до 34% и летальностью — до 25%

HELLP-синдром

- В настоящее время **HELLP-синдром** рассматривается как один из частных случаев **Тромботической МикроАнгиопатии**, связанных с беременностью
- В основе **ТМА** лежит повреждение эндотелия с последующим тромбообразованием и воспалением. Повреждение возникает в месте контакта тромбоцитов и плазменных факторов коагуляции с обнажившимся субэндотелием
- **ТМА** - дефицит **ADAMTS-13** (металлопротеиназа, которая предупреждает спонтанную адгезию и агрегацию тромбоцитов, препятствует микротромбообразованию в микроциркуляторном русле за счет расщепления молекулы фактора Виллебранда)
- В процессе тромбообразования происходит «потребление» тромбоцитов
- В результате контакта эритроцитов с тромбами в просвете мелких сосудов происходит их повреждение и разрушение (механический гемолиз)

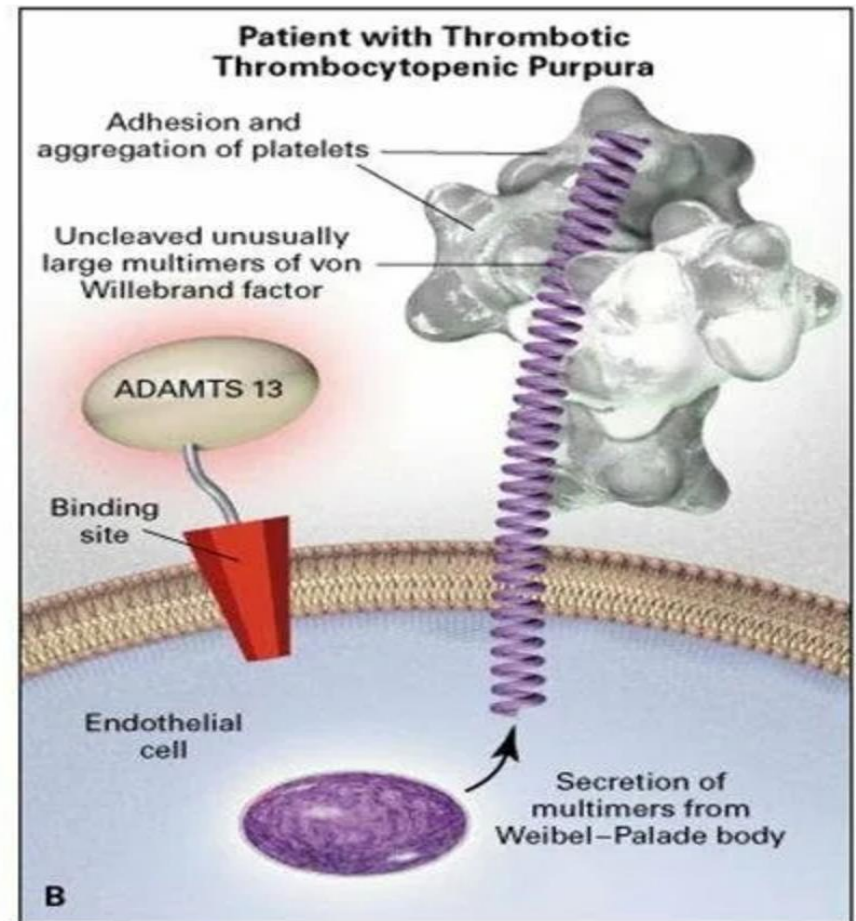
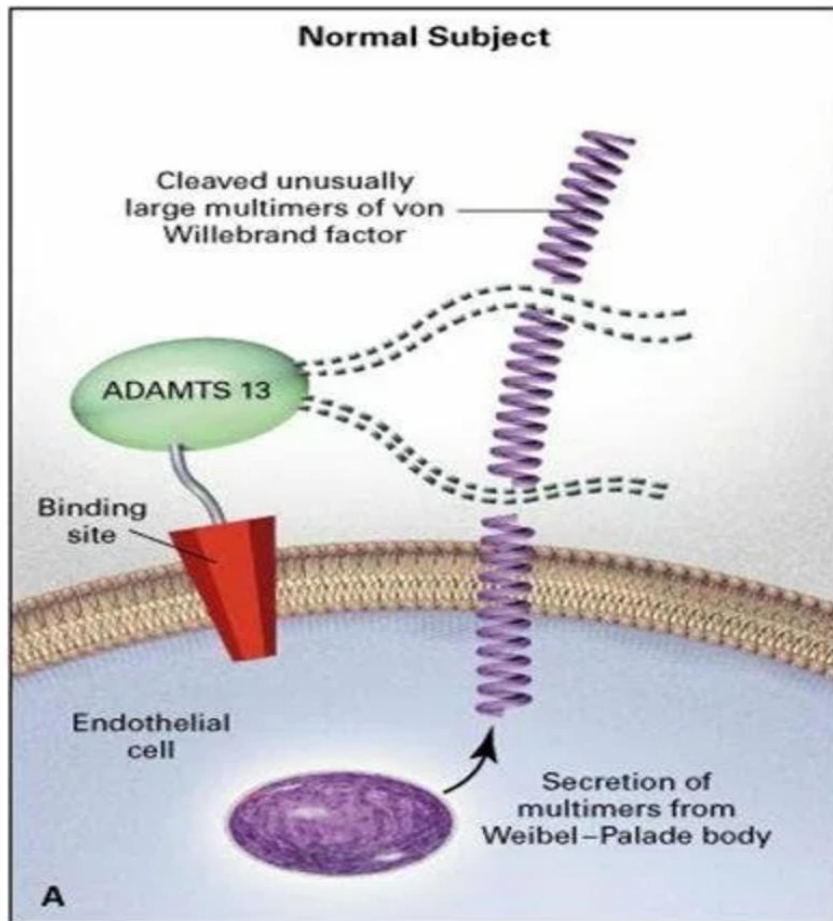
HELLP-синдром =ТМА

- Во время беременности активность ADAMTS-13 снижается, особенно во 2 и 3 семестре, и к концу беременности она составляет 52% (при норме – 50-100%) при этом одновременно нарастает активность
- Клинические проявления ТМА
 - Микроангиопатический гемолиз
 - Тромбоцитопения
 - Ишемическое поражение органов (цнс, почки)

ОСНОВНЫЕ ФОРМЫ СИСТЕМНОЙ ТМА

ТТП: тяжелый дефицит активности ADAMTS13 ($\leq 5\%$).

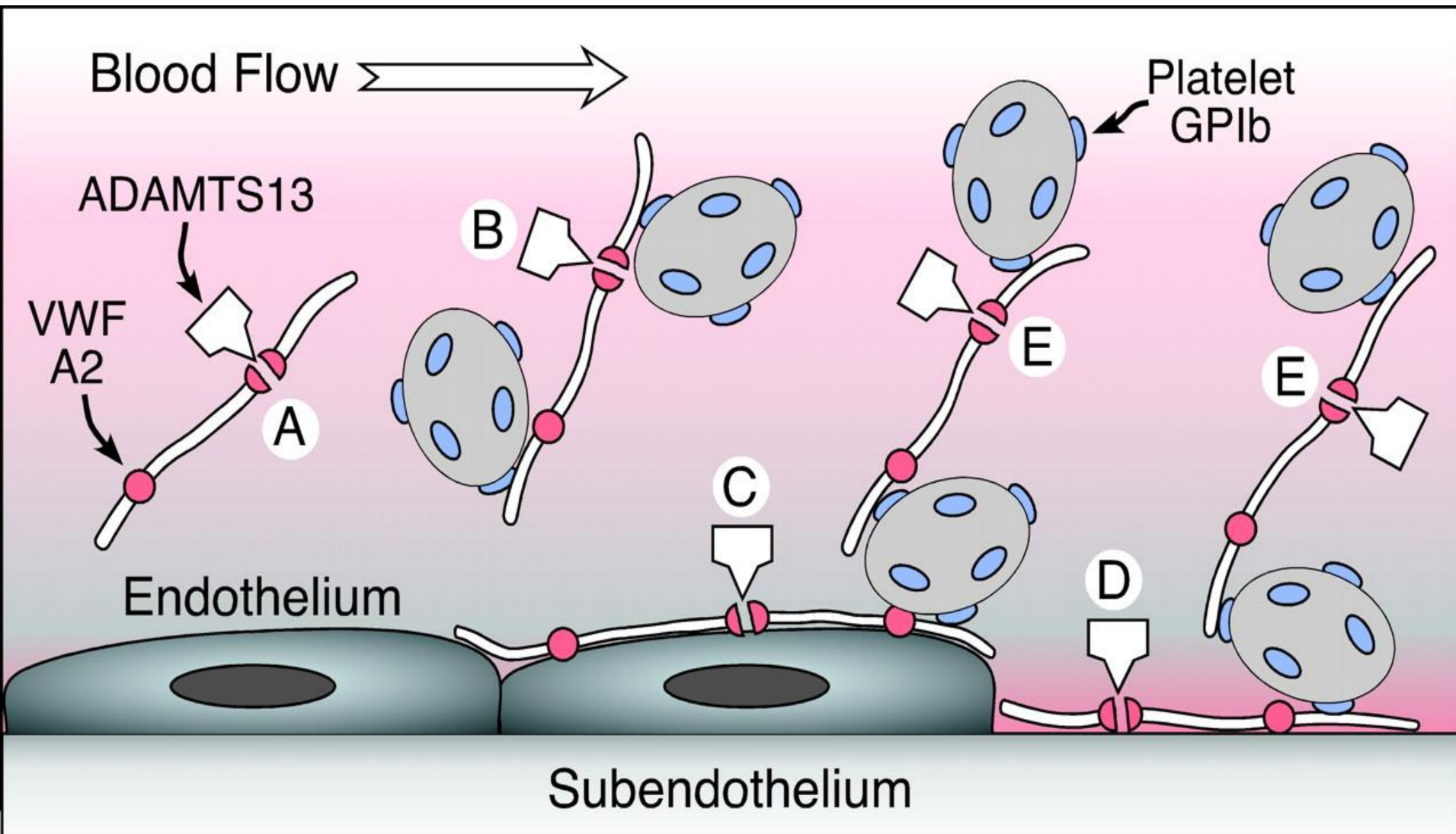
Фактор Виллебранда не расщепляется, что приводит к избыточной агрегации тромбоцитов

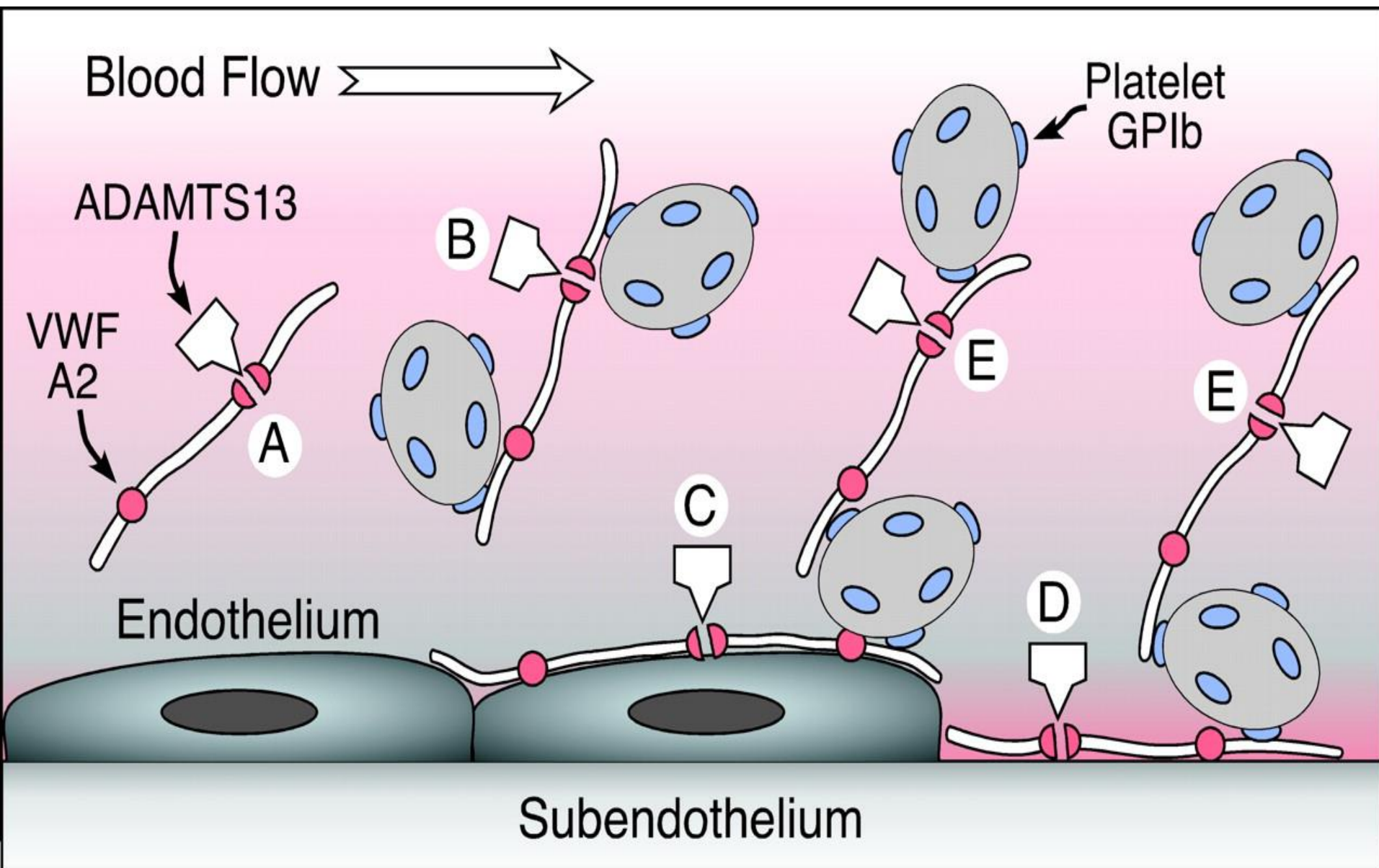


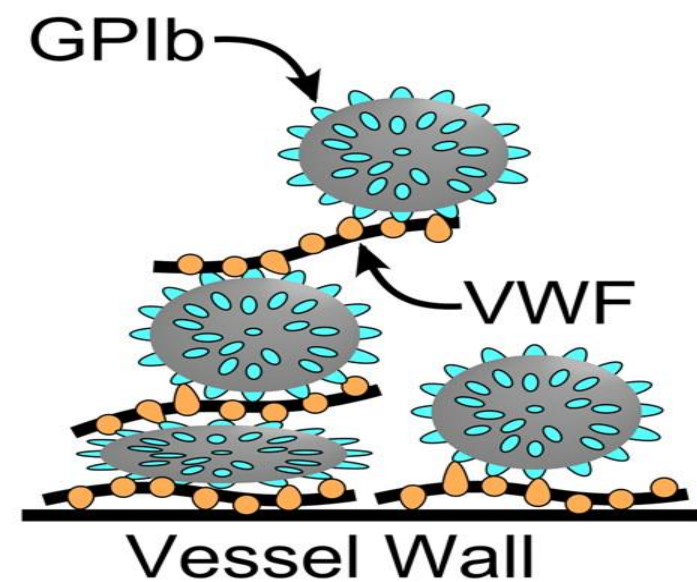
ОСНОВНЫЕ ФОРМЫ СИСТЕМНОЙ ТМА

ТТП: тяжелый дефицит активности ADAMTS13 ($\leq 5\%$).

Фактор Виллебранда не расщепляется, что приводит к избыточной агрегации тромбоцитов







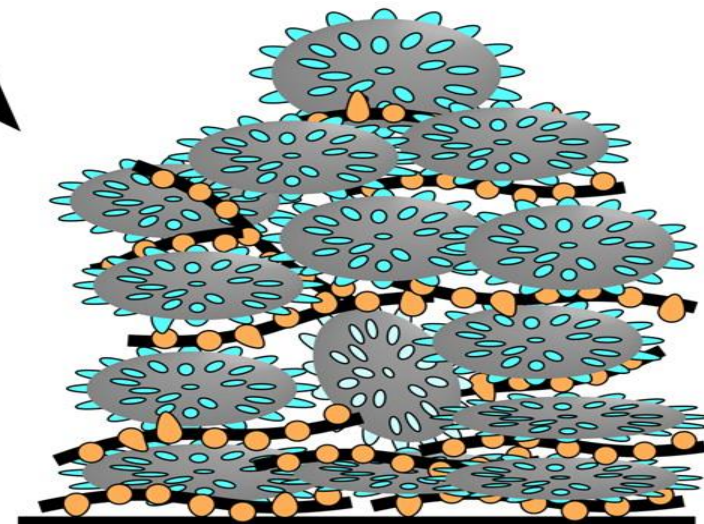
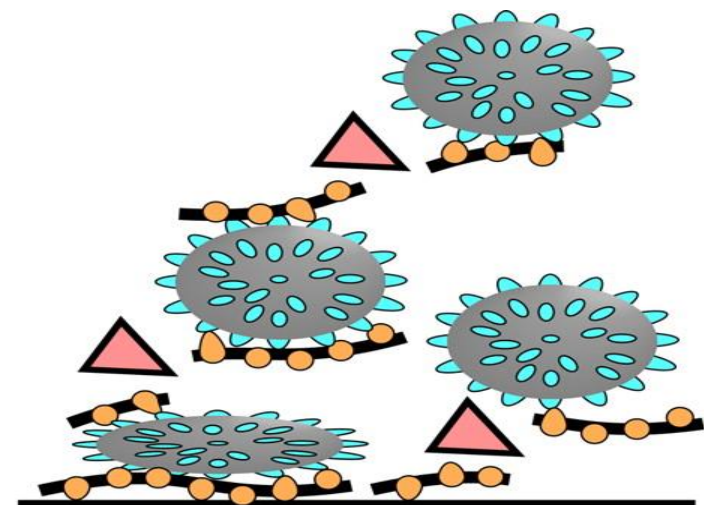
ADAMTS13



No

ADAMTS13

Normal Hemostasis



TTP

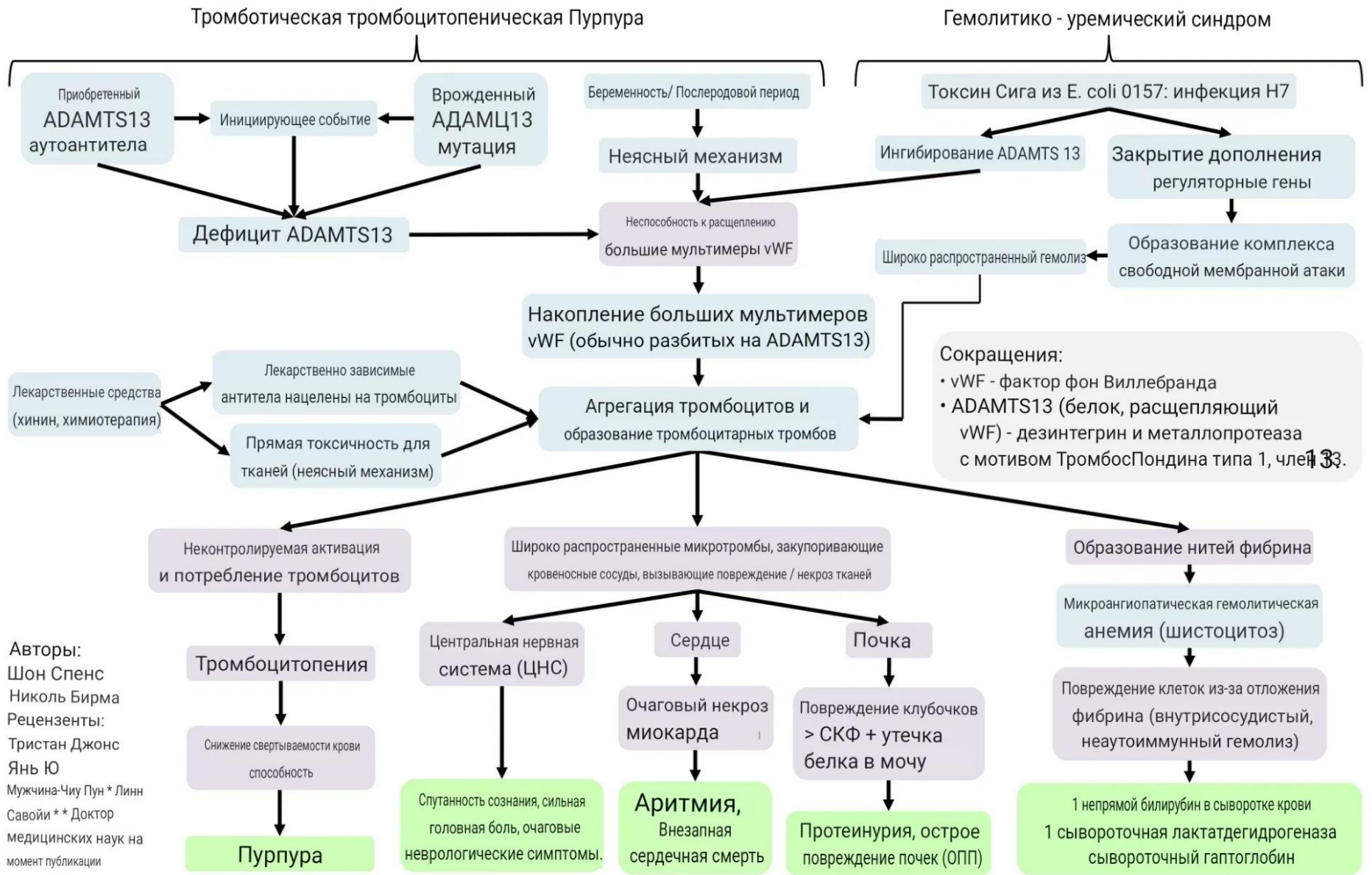
ОСНОВНЫЕ ФОРМЫ ТМА В АКУШЕРСКОЙ ПРАКТИКЕ

- **аГУС:** генетические дефекты системы комплемента приводят к нарушению регуляции и неконтролируемой активации апк с последующим повреждением эндотелия

Ассоциированные с беременностью

- **Преэклампсия:** Специфический вариант ТМА, морфологическую основу которого составляет гломерулярный эндотелиоз
- **HELLP-синдром:** Преимущественно «печеночный» вариант ТМА у беременных женщин

Тромботический тромбоцитопенический пурпурно-гемолитико-уремический синдром (ТТП-ГУС): патогенез и клинические данные



Авторы:
Шон Спенс
Николь Бирма
Рецензенты:
Тристан Джонс
Янь Ю
Мужчина-Чиу Пун * Линн
Савойи ** Доктор
медицинских наук на
момент публикации

Патогенез HELLP- синдрома

- При повреждении эндотелия увеличивается агрегация тромбоцитов, что способствует вовлечению в патологический процесс фибрина, коллагеновых волокон, системы комплемента, IgG и IgM
- Образование микротромбов с последующим фибринолизом и сосудистым спазмом
- Разрушение эритроцитов в суженных микрососудах с поврежденным эндотелием и фибриновыми отложениями, что приводит к гемолизу
- Гипоксия в печеночных сосудах и ишемия ткани печени (дегенерация гепатоцитов с появлением маркеров цитолитического синдрома - повышение активности печеночных ферментов (АЛТ, АСТ, ЩФ, ЛДГ) печени
- Обструкция кровотока и дистрофические изменения в гепатоцитах вызывает перерастяжение глиссоновой капсулы, сопровождающееся типичными жалобами (боли в правом подреберье и эпигастрии)
- Повышение внутрипеченочного давления может привести к субкапсулярной гематоме печени, которая разрывается при малейшем механическом воздействии (повышение внутрибрюшного давления при родоразрешении через естественные родовые пути и др.)

HELLP-синдром

- **Гемолиз** – кардинальный симптом HELLP-синдром (микроангиопатическая гемолитическая анемия) характеризуется появлением
 - сморщенных и деформированных эритроцитов, их разрушенных фрагментов, шизоцитов
 - полихромазии
 - повышением уровня непрямого билирубина
 - повышением активности лактатдегидрогеназы (ЛДГ) >600 МЕ/л
 - тромбоцитопении $< 100 \times 10^9$
 - при разрушении эритроцитов высвобождаются фосфолипиды, приводящие к постоянной внутрисосудистой коагуляции (ДВС-синдрому)

HELLP-синдром

- Обычно возникает в III триместре беременности, чаще на сроке 35 нед и более
- Для заболевания характерно быстрое нарастание СИМПТОМОВ
- Первоначальные проявления неспецифичны: тошнота и рвота (в 86% случаев), боли в эпигастральной области и особенно в области правого подреберья (в 86% случаев), выраженные отеки (в 67% случаев), головная боль, утомляемость, недомогание, двигательное беспокойство, гиперрефлексия
- Характерные признаки заболевания — желтуха, рвота с кровью, кровоизлияния в местах инъекций, нарастающая печеночная недостаточность, судороги и выраженная кома

Клиническая картина HELLP-синдрома variabelна

- боли в животе, правом подреберье (86–90%)
- тошнота, рвота (45–84%)
- желтуха
- головная боль (50%)
- олигурия
- симптомы ПЭ - АГ(80%), массивная протеинурия >2 г/л (85–96%)
- нарушение сознания
- чувствительность при пальпации в правом верхнем квадранте живота (86%)
- отеки (55–67%)
- массивные акушерские кровотечения
- однако в 10–20% случаев нет АГ и протеинурии

HELLP-синдром

- В связи с многообразием патогенетических и клинических проявлений HELLP-синдрома **оценка его степени тяжести не имеет практического значения!**
- Как только на фоне преэклампсии выявлены минимальные признаки HELLP (ELLP)-синдрома, необходима активная тактика - родоразрешение и проведение интенсивной терапии
- Острая почечная недостаточность может развиваться и без массивного внутрисосудистого гемолиза

Врачебная тактика при HELLP-синдроме

- Немедленная госпитализация
- Стабилизация состояния пациентки
- Оценка состояния плода
- Контроль АД
- Решение вопроса о родоразрешении
- При сроке беременности >34 нед показано экстренное родоразрешение
- При сроке беременности ≤ 34 нед — экстренная профилактика РДС плода и родоразрешение с обеспечением последующей интенсивной терапии

Осложнения при HELLP-синдроме

- ПОНРП
- Респираторный синдром взрослых
- Разрыв подкапсульной гематомы печени
- Острая почечная недостаточность
- ДВС-синдром
- Эклампсия
- Кровоизлияние в головной мозг
- Смерть

Лечение преэклампсии

Лечение беременных с ПЭ в амбулаторных условиях недопустимо!

Комплексная патогенетическая терапия включает

- создание лечебно-охранительного режима
- быстрое и бережное родоразрешение
- восстановление функций жизненно важных органов (инфузионно-трансфузионная терапия, гипотензивная терапия, нормализация реологических и гемостазиологических свойств крови, восстановление структурно-функциональных свойств клеточных мембран и клеточного метаболизма)
- получить полный эффект от лечения, особенно при тяжелых формах ПЭ, не представляется возможным

Лечение преэклампсии

- Лечебно-охранительный режим создают с помощью седативной и психотропной терапии
- При тяжелой ПЭ все манипуляции проводят на фоне транквилизаторов и нейролептиков: диазепам (Реланиум) 0,5% 2,0 мл, дроперидол 0,25% 2,0–4,0 мл внутримышечно или внутривенно

Магнезиальная терапия

(профилактика судорожных приступов)

- Магния сульфат подавляет выделение нервными окончаниями ацетилхолина и катехоламинов, уменьшает возбудимость и сократимость гладких мышц
- За счет этого он обладает легким наркотическим, гипотензивным, мочегонным, противосудорожным действием, снижает внутричерепное давление
- Используют в следующих суточных дозах:
 - при умеренной ПЭ — 12–20 г/сут
 - при тяжелой — 25–50 г/сут.
- При магнезиальной терапии обязательно проводят мониторинг: дыхания (более 12 в минуту), частоты дыхания (>16 в минуту), сатурации кислорода (95–100%), сухожильных рефлексов, диуреза
- В течение первых 20 мин вводят 4–6 г магния сульфата
- Поддерживающая доза составляет 1–2 г/ч.
- При передозировке препарата (снижение коленного рефлекса) показано внутривенное введение 10% раствора кальция хлорида

Антигипертензивная терапия

Требования

- Безопасность препарата для плода
- Отсутствие существенного влияния препарата на течение беременности и родов

При гипотензивной терапии **целевой (безопасный для матери и плода) уровень АД:** систолическое АД — 130–150 мм рт.ст., диастолическое АД - 80–95 мм рт.ст.

При умеренной ПЭ используют монотерапию

При тяжелой - многокомпонентную терапию

Антигипертензивная терапия

- **стимуляторы центральных α_2 - адренорецепторов:** метилдопа (Допегит) по 250 мг 2–3 раза в сутки
- **антагонисты кальция** – нифедипин по 10 мг 2 раза в сутки, верапамил по 80 мг 3 раза в сутки, амлодипин (Норваск) по 5 мг 1 раз в сутки
- **β -адреноблокаторы:** бисопролол (Конкор), бетаксолол (Локрен) по 10 мг/сут, атенолол по 100 мг 1 раз в сутки, лабеталол до 300 мг/сут
- **периферические вазодилататоры:** гидралазин по 10–25 мг 3 раза в сутки, натрия нитропруссид по 50–100 мкг
- при гестационной артериальной гипертензии используется монотерапия (**препараты выбора — стимуляторы центральных α_2 -адренорецепторов**)

Инфузионно-трансфузионная терапия

Проводится для нормализации ОЦК, коллоидно-осмотического давления плазмы, реологических и гемостазиологических свойств крови, макро- и микрогемодинамики

- Основной принцип инфузионной терапии заключается в ограничении объема жидкости (не более 1,0 л)
- Преимущество отдают кристаллоидам из-за меньшего количества осложнений (нефроз, гипергидроз, отек легких)
- Инфузионную нагрузку в пределах 1,0–1,5 л используют при регионарной анестезии, олигурии, обусловленной снижением ОЦК, гемоконцентрации ($Ht \geq 40\%$)
- Инфузионную терапию следует проводить под контролем диуреза, ЦВД, содержанием белка в крови и показателей гемостаза
- Показания для введения коллоидов: гиповолемический шок и кровотечение
- При показаниях к введению коллоидов используют альбумин человека, особенно при снижении его содержания в крови матери ≤ 25 г/л
- При гипокоагуляции вводят свежзамороженную плазму (СЗП)

Нормализация реологических и гемостазиологических свойств крови

- препараты низкомолекулярного гепарина: надропарина кальция (Фраксипарин), эноксапарина натрия (Клексан)
- дезагреганты – пентоксифиллин (Трентал), дипиридамол (Курантил)
- лечебные дозы подбирают индивидуально в зависимости от массы тела и показателей системы гемостаза, противопоказания — выраженная АГ и тромбоцитопения (угроза кровоизлияния)

Профилактика РДС плода

- проводится **ГЛЮКОКОРТИКОИДАМИ** перед родоразрешением в сроки беременности меньше 34 нед.
- терапия включает бетаметазон или дексаметазон по 12 мг внутримышечно с интервалом 24 ч или по 8 мг внутримышечно трижды за 24 ч.

Лечение тяжелых форм ПЭ и эклампсии

- Беременную госпитализируют в палату интенсивной терапии
- Венозный доступ за счет катетеризации периферической вены катетером не менее 18 G
- Введение нагрузочной дозы магния сульфата в количестве 4–6 г (20 мл 25% раствора) за 10–15 мин с поддерживающей инфузией 1–3 г/ч для профилактики судорожного приступа
- Антигипертензивная терапия (нифедипин)

Лечение тяжелых форм ПЭ и эклампсии

- Мониторный контроль показателей гемодинамики (АД, пульс), сатурации кислорода
- Катетеризация мочевого пузыря для оценки протеинурии и почасового диуреза
- Клинический и биохимический анализы крови
- коагулограмма, тромбоэластограмма
- ЭКГ
- УЗИ и доплерометрия для оценки состояния плода, КТГ

Если терапия эффективна и приступ эклампсии предотвращен, то приступают к лечению, направленному на восстановление функции жизненно важных органов и родоразрешению

Основные принципы родоразрешения при ПЭ

- При сроках беременности до 30–32 нед и отсутствии угрожающих жизни состояний (кровоизлияние в мозг, ДВС-синдром, кровотечение, эклампсия) возможно пролонгировать беременность до 48 ч для стабилизации состояния беременной и подготовки легких плода (введение дексаметазона или бетаметазона)
- При сроках беременности более 34 нед или наличии осложнений показано срочное родоразрешение, преимущественно оперативным путем

Показания к досрочному родоразрешению путем операции КС при ПЭ

- ПЭ тяжелой степени при отсутствии эффекта от интенсивной терапии в течение 2 ч
- ПЭ умеренной степени при отсутствии эффекта от лечения в течение 5 сут
- сочетание ПЭ с выраженной плацентарной недостаточностью (критическое состояние плодового кровотока — отсутствие или ретроградное направление кровотока в артерии пуповины)
- сочетание ПЭ с СЗРП при отсутствии роста плода на фоне терапии

Родоразрешение путем операции КС в экстренном порядке

- эклампсия
- постэкламптическая кома
- кровоизлияние в мозг
- HELLP-синдром, острый жировой гепатоз
- отслойка сетчатки
- ПОНРП

Правильная оценка степени тяжести ПЭ и выбранная акушерская тактика позволяют снизить материнскую заболеваемость, смертность, а также улучшить перинатальные исходы

ПРОФИЛАКТИКА ПЭ

- На сегодняшний день **не существует ни одного теста, с достаточной чувствительностью и специфичностью обеспечивающего раннюю диагностику и выявления риска развития преэклампсии**
- Всем женщинам на этапе планирования беременности и во время гестационного процесса должна проводиться оценка факторов риска преэклампсии
- Всем беременным на ранних сроках беременности (11-14 недель) рекомендуется пройти скрининг, включающий определение факторов риска и биомаркеров ПЭ



Рис. 2. Биомаркеры ПЭ

Профилактика ПЭ

Скрининг включает:

- материнские факторы риска
- измерение среднего артериального давления
- пульсационного индекса в маточных артериях (Uta-PI)
- при скрининге I триместра определять PlGF, который является лучшим биохимическим маркером (снижается при ПЭ)
- маркер PAPP-A используется в тех случаях, когда измерение PlGF и ПИ в маточных артериях невозможно (недоступно)

Материнские факторы риска развития преэклампсии

- преэклампсия в анамнезе и, особенно, ранее начало преэклампсии и преждевременные роды в сроке менее 34 недель
- отягощенный семейный анамнез (преэклампсия у матери или сестры)
- интервал между беременностями более 10 лет
- возраст 40 и более лет
- первая беременность
- индекс массы тела 35 кг/м^2 и более при постановке на учет по беременности
- повышенный уровень триглицеридов до наступления беременности

Материнские факторы риска развития преэклампсии

- хронические заболевания почек
- аутоиммунные заболевания: системная красная волчанка, антифосфолипидный синдром
- наследственные тромбофилии
- сахарный диабет 1 и 2-го типов
- хроническая артериальная гипертензия
- чрезмерная прибавка веса во время беременности
- низкий социально – экономический статус
- прием кокаина, метамфетомина

Соотношение sFlt/PlGF

позволяет исключить или подтвердить диагноз ПЭ

PlGF - ангиогенный фактор

- гликопротеин, продуцируется эндотелиоцитами сосудов
- важнейший регулятор формирования плаценты и васкуляризации ворсин
- обеспечивает ангиогенез - образование новых сосудов во время эмбр. развития, после травм, инфарктов и т.д.
- стимулирует образование коллатерального кровообращения, активацию боковых коллатералей при нарушении кровотока в основных сосудах
- снижается при ПН, СЗРП

Соотношение sFlt/PlGF

sFlt-1 – антиангиогенный фактор

- Растворимая фмс-подобная тирозинкиназа – антиангиогенный белок, продуцируется аномальной плацентой
- Индуцирует дисфункцию эндотелия путем ингибирования проангиогенных факторов PlGF(плацентарного фактора роста) и VEGF (сосудистоэндотелиального фактора роста)
- Ее уровень повышается при патологии плаценты и напрямую коррелирует с тяжестью ПЭ
- Соотношение антиангиогенных и ангиогенных факторов **sFlt/PlGF** менее 38 исключает развитие ПЭ в течение 7 дней.
- При сроке беременности менее 34 нед соотношение sFlt/PlGF выше 85, а в сроке беременности более 34 нед соотношение sFlt/PlGF выше 110 указывает на высокую вероятность развития ПЭ

Профилактика ПЭ

- беременным высокого риска развития преэклампсии рекомендуют назначать пероральный приём ацетилсалициловой кислоты в малых дозах (150 мг/сут) с ранних сроков беременности – с 12 нед до 36 нед беременности
- Беременным с АФЛ-синдромом и генетической тромбофилией, а также с синдромом потери плода, может быть показана терапия НМГ

СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ



**Федеральное государственное автономное образовательное
учреждение высшего образования
Первый Московский государственный медицинский университет
имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской
Федерации (Сеченовский Университет)**



**SECHENOV
UNIVERSITY**

Плод как пациент



Введение

- В современном акушерстве (в отличие от классического) особое внимание уделяется не только матери, но и плоду
- Это произошло благодаря широкому внедрению в практику (в конце 20 века) визуальных методов диагностики, что дало возможность более детально наблюдать и изучать в\у жизнь плода, его рост и развитие
- Еще в начале 1970-х годов ведущие европейские ученые предложили создать новую отрасль медицины – **перинатологию**, призванную осуществлять охрану здоровья плода и новорожденного (это предложение было поддержано и утверждено на Всемирном Конгрессе акушеров-гинекологов в Москве в 1973 г.)
- Термин «перинатология» происходит от слов
 - «*peri*» – вокруг, около
 - «*natus*» – связанное с родами
 - «*logos*» - учение

Введение

- При этом государственное значение имеет не только перинатальная смертность, но и **перинатальная заболеваемость**, так как здоровье в перинатальном периоде в большей мере определяет таковое в последующей жизни человека
- Развитие этих направлений в последнее десятилетие и сформировали научно-практическое направление **«плод как пациент»**, которое на сегодняшний момент имеет неоспоримый авторитет в мировой медицине
- Как пациент, плод может требовать наблюдения и дополнительных медицинских вмешательств для обеспечения его безопасности и благополучия : что включает ультразвуковое исследование, мониторинг сердцебиения плода, амниоцентез и другие процедуры
- Рассмотрение плода как пациента требует учета его потребностей и особенностей при принятии решений о сохранении беременности, лечении заболеваний матери и предотвращении осложнений

Введение

За свою 40-летнюю историю перинатология достигла больших успехов

- были изучены закономерности роста плода, позволившие ввести в клиническую практику фетометрические нормативы
- появилась возможность исследования артериального и венозного кровообращения в сосудах функциональной системы мать-плацента-плод
- были разработаны методы оценки функционального состояния плода
- внедрены скриннирующие программы для выявления хромосомных заболеваний и врожденных пороков развития плода

Плод стал практически равноправным с матерью пациентом !!!

Введение

В связи со сменой парадигмы были приняты законодательные акты и проведен ряд мероприятий

- Создание перинатальных центров и на их базе «перинатальных консилиумов»
- Развитие эндоскопической фетальной и неонатальной хирургии
- Создание детских хирургических отделений с ВТП



Введение

- Внедрение новых диагностических и терапевтических технологий способствовало значительному прогрессу охраны здоровья плода и новорожденного
- Были разработаны и широко применяются в практике методы интенсивной терапии новорожденных, родившихся в асфиксии, с внутричерепной травмой, недоношенными или с экстремально малой массой
- Благодаря научным и практическим достижениям **в настоящее время во многих клиниках мира выживают 70% детей, родившихся в сроки от 22 до 28 недели гестации**



Введение

- Проблематика рассмотрения плода как пациента включает несколько аспектов

Права и этические вопросы:

Право плода на здоровье и жизнь (плод как субъект права)

Границы медицинского вмешательства в интересах плода

Этические дилеммы

Балансирование интересов матери и плода

Психологический аспект:

Рассмотрение плода как пациента может вызывать эмоциональные и психологические вопросы у родителей и медицинского персонала. Они могут испытывать беспокойство и тревогу по поводу здоровья и будущего плода

Введение

- Основными компонентами научно-практического направления «плод как пациент» (перинатологии) являются
 - Пренатальная диагностика
 - Диагностика состояния плода во время беременности и родов и прогнозирование ante- и интранатальных осложнений, угрожающих состоянию и жизни плода
 - Терапевтическая и хирургическая коррекция патологических состояний плода

Пренатальная диагностика

- Частота ВПР в мире – 3,5%, моногенные болезни – 1,45%, хромосомные синдромы – 0,6%
- По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) риск женщины родить ребенка с одной из возможных хромосомных аномалий оценивается:
 - в возрасте 30 лет как 1/385
 - в возрасте 40 лет как 1/63
 - в возрасте 45 лет как 1/19
- В России частота ВПР колеблется от 1 на 33 до 1 на 100 детей





Пренатальная диагностика

- ВПР занимает 2 место в структуре перинатальных потерь
- 40% ранней младенческой смертности и инвалидности с детства обусловлены наследственными факторами
- 30% коек в детских стационарах занято пациентами с этой патологией

Профилактика наследственной и врожденной патологии имеет не только медицинское, но и большое социальное значение!

Основной целью ПД является

предотвращение рождения детей с тяжелыми некорректируемыми пороками развития, с социально значимыми моногенными и хромосомными болезнями, что уменьшает генетический груз популяции

Пренатальная диагностика

ПД в практическом смысле

- это комплекс мероприятий и диагностических методов, направленных на выявление морфологических, структурных, функциональных или молекулярных нарушений внутриутробного развития человека

Основные задачи ПД:

- Обеспечение ранней диагностики внутриутробной патологии и оптимальной тактики ведения беременности
- Определение прогноза здоровья будущих детей
- Информированность родителей о степени риска рождения больного ребенка
- При наличии высокого риска – предоставление информации о возможности прерывания беременности и последствиях решения родить больного ребенка

Время проведения ПД

- В предимплантационном периоде ПГД возможна только в программах ВРТ, которая была предложена с целью селекции эмбрионов без генетической патологии
- Наименее доступны для ПД эмбрионы имплантационного периода (21-22 день менструального цикла)
- Подавляющее большинство ПД во всем мире проводится после 10 недели и 15-24 недель
- В 3 триместре инвазивная ПД проводится редко в силу возможных послеоперационных осложнений (применяется только в случае необходимости решения вопроса о тактике ведения беременности и родов)

НЕПРЯМЫЕ (обследование беременной)

1. Клиническое
(акушерско-гинекологическое)
2. Бактерио- и серологическое
3. Медико-генетическое
 - генеалогическое
 - цитогенетическое
 - молекулярно-биологическое
4. Анализ эмбрионспецифических белков
 - α -фетопротеин
 - хорионический гонадотропин
 - свободный эстриол
 - плазменный ассоциированный с беременностью белок А и др.

ПРЯМЫЕ (обследование плода)

НЕИНВАЗИВНЫЕ

1. Ультразвуковое сканирование
2. Электрокардиография
3. Рентгенография

ЛАБОРАТОРНЫЕ

1. Цитогенетические
2. Молекулярно-генетические
3. Биохимические
4. Иммуноцитохимические

ИНВАЗИВНЫЕ

ПОЛУЧЕНИЕ ПЛОДНОГО МАТЕРИАЛА

1. Хорионбиопсия (I триместр)
2. Плацентобиопсия (II триместр)
3. Амниоцентез
 - ранний (13–14 н. б.)
 - обычный (15–22 н. б.)
4. Кордоцентез (II–III триместр)
5. Фетоскопия (II–III триместр)
6. Биопсия тканей плода (кожа, мышцы, печень)

Пренатальный скриннинг

- Задача ПС - идентификация женщин, входящих в группы высокого риска по рождению детей с ВПР и наследственными болезнями, требующих более детального анализа состояния плода
- Материалом для таких исследований являются образцы тканей плода, полученные инвазивными методами

Основные сканирующие программы в ПД включают:

- **Ультразвуковой** скриннинг плода
- **Биохимический** скриннинг маркерных белков
- **Цитогенетический** скриннинг
- **Молекулярный** скриннинг
- **Иммунологический** скриннинг

I триместр

Биохимический скриннинг

предназначен для раннего формирования группы высокого риска хромосомной патологии плода и основывается на содержании в крови беременной

- **PAPP-A** - гликопротеин, секретируется трофобластом и децидуальными клетками на протяжении всей беременности. Это металлопротеиназа, регулирующая межтканевые контакты между трофобластом и децидуальной тканью. Уровень его снижается при синдроме Дауна или Эдвардса у плода.
- **β – ХГЧ** – секретируется клетками трофобласта с 10-12 дня после концепции (достигают максимума к 8-10 неделям, исчезает через 10-14 дней после родов, повышен при синдроме Дауна, преэклампсии, понижен при синдроме Эдвардса)
- **PIGF** - плацентарный фактор роста эндотелия сосудов (снижается при ПЭ)

I триместр

УЗ скриннинг

10-14 недель

- Измерение ТВП как основного эхографического маркера хромосомных аномалий
- Оценка жизнеспособности плода
- Число плодов
- Уточнение срока беременности
- Исключение грубых ВПР
- Визуализация носовых костей

Автоматизированные программы расчета риска рождения детей с синдромом Дауна, Эдвардса и Патау.

« PRISKA»,
основой расчета
риска служат
нормативные
значения
МЕДИАНЫ

Данные о пациенте				Данные УЗИ	
ФИО		АА Иванова		Срок беременности 11 + 2	
День рождения		10/03/73		Метод КТР	
Возраст на момент родов		27,6		Дата УЗИ 07/03/05	
Фактор коррекции				КТР в мм 42 Дата 07/03/05	
Плоды	1	ЭКО	Нет	МоМ шейной складки 1,36	
Вес	58	Диабет	Нет	Врач УЗИ Тё Сергей Александрович	
Курение	Нет	Раса	европейская	Квалификация в измерении NT Сертификат	
Биохимические данные				Риск на дату родов	
Дата забора сыворотки		10/03/05		Возрастной риск 1:1204	
Параметр	Значение	Скорр МоМ		Биохимический риск Tr21 1:4153	
PAPP-A	1,6 mIU/ml	0,80		Комбинированный риск на Трисомию 21 1:5346	
fb-hCG	52 ng/ml	1,05		Трисомия 18 + NT <1:10000	
Риск				Трисомия 21	
				Результат теста на Трисомию 21 (с учетом шейной складки) ниже порога, что является нормальным риском. После обработки результатов теста на Трисомию 21 (с NT) следует ожидать, что среди 5346 женщин с такими данными, у одной будет плод с Трисомией 21, а у 5345 женщин нормальная беременность. Риск, вычисленный PRISKA, зависит от точности представленных для анализа данных. Обратите внимание, что вычисление риска является статистическим приближением! Все расчеты предполагают, что измерения NT сделаны с помощью того же протокола, что и Fetal Medicine Foundation. Вычисление риска является результатом статистической обработки данных и не является основанием для постановки диагноза.	
Трисомия 18					
Результат теста на Трисомию 18 (с учетом шейной складки) < 10000, что является нормальным значением риска.					
Подпись					
ниже порога 1/250 ниже порога 1/250, выше возр. нормы выше порога 1/250					

I триместр

НИПТ – неинвазивное пренатальное тестирование

- Методика анализа внеклеточной ДНК плода, циркулирующей в крови беременной
- Методика основана на количественном анализе ДНК, проводимого с помощью массового параллельного полногеномного секвенирования
- Применяется для выявления хромосомных аномалий
- Выполняется с 10 нед берем.
- Показаниями являются факторы генетического риска
 - Возраст матери более 35 лет
 - Носительство хромосомной перестройки одним из супругов
 - Отягощенный семейный анамнез
 - Данные биохимического скриннинга

Попугаева Анна Андреевна		Медико-генетический центр «ПРОГЕН» 117630, Москва, Старокалужское шоссе, 62 ЛИЦЕНЗИЯ НА ОСУЩЕСТВЛЕНИЕ МЕДИЦИНСКОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ ЛО-77-01-012612 от 01 ИЮЛЯ 2016 г. ИНН 7729769950 КПП 772801001 ОГРН 1147746428235	
НОМЕР УДОСТОВЕРЯЮЩЕГО ДОКУМЕНТА НЕТ		ИДЕНТИФИКАЦИОННЫЙ НОМЕР КЛИНИКИ 5863	
ДАТА РОЖДЕНИЯ (ДД/ММ/ГГГГ) 10.08.1992	СРОК БЕРЕМЕННОСТИ НЕДЕЛЬ: 12 ДНЕЙ: 1	НАПРАВЛЯЮЩИЙ ВРАЧ Серебrenникова Т.Е.	
ЭКО-статус Нет	КОЛИЧЕСТВО ПЛОДОВ Один	ФАКС КЛИНИКИ	
ИНФОРМАЦИЯ ОБ ОБРАЗЦЕ			
НОМЕР ЗАКАЗА V563240	НОМЕР ИССЛЕДОВАНИЯ 299009	ДАТА ВЗЯТИЯ ОБРАЗЦА 04.02.2023	ДАТА ПОЛУЧЕНИЯ ОБРАЗЦА 08.02.2023

РЕЗУЛЬТАТ ПРЕНАТАЛЬНОГО СКРИНИНГА ТЕСТА VERASTY

НИЗКИЙ РИСК НА АНЕУПЛОИДИИ И МИКРОДЕЛЕЦИИ	ГЕНЕТИЧЕСКОЕ НАРУШЕНИЕ	КОММЕНТАРИИ
	ТРИСОМИЯ 21	Результат показывает очень низкий риск трисомии 21
	ТРИСОМИЯ 18	Результат показывает очень низкий риск трисомии 18
	ТРИСОМИЯ 13	Результат показывает очень низкий риск трисомии 13
	ТРИСОМИЯ X	Результат показывает очень низкий риск трисомии X
Фетальная фракция 8,6 %	МОНОСОМИЯ X	Результат показывает очень низкий риск моносомии X
	СОСТОЯНИЕ XXУ	Результат показывает очень низкий риск состояния XXУ
	СОСТОЯНИЕ ХУУ	Результат показывает очень низкий риск состояния ХУУ
	СОСТОЯНИЕ ХХУУ	Результат показывает очень низкий риск состояния ХХУУ
	МИКРОДЕЛЕЦИИ (Ди Джорджи, синдром делеции 1p36, Смита-Магениса, Вольфа-Хиршхорна)	Результат показывает очень низкий риск микроделений: ДиДжорджи (22q11), делеция 1p36, синдром Смита-Магениса (делеция 17p11.2), синдром Вольфа-Хиршхорна (делеция 4p16.3)
	НАЛИЧИЕ/ОТСУТСТВИЕ ХРОМОСОМЫ Y	Результат показывает ОТСУТСТВИЕ Y хромосомы

ИНТЕРПРЕТАЦИЯ

Результат показывает очень низкий риск всех исследованных анеуплоидий и микроделений. Фетальная фракция – 8,6 %, что является

Результат показывает очень низкий риск всех исследованных анеуплоидий и микроделений. Фетальная фракция – 8,6 %, что является достаточным для проведения анализа. Результаты теста должны быть сообщены направляющему врачу с консультированием при необходимости.

МЕТОД ТЕСТИРОВАНИЯ

VERACITY – разработанный компанией NIPD Genetics Limited лабораторный тест, предназначенный для пренатального скрининга, анализирующий внеклеточную ДНК из плазмы крови матери. Мультиплексный параллельный анализ определенных участков применяется для определения числа копий хромосом 13, 18 и 21, анеуплоидий хромосом X и Y, отдельных микроделений включая Ди Джорджи (22q11.2), 1p36, Смита-Магениса (17p11.2), Вольфа-Хиршхорна (4p16.3) и наличия Y-хромосомы.

ОПИСАНИЕ ТЕСТА

Тест предназначен только для определения полных хромосомных анеуплоидий хромосом 21, 18 и 13, и по требованию, анеуплоидий хромосом X и Y, отдельных микроделений и наличия Y-хромосомы. Тест не исключает иных хромосомных аномалий, врожденных пороков и прочих осложнений. VERACITY тест предназначен для одноплодных и двуплодных беременностей, а также при синдроме исчезающего близнеца, в том числе наступивших в результате ЭКО, сроком не менее 10 недель. Тест можно проводить при одноплодной беременности, наступившей в результате ЭКО с использованием донорской яйцеклетки или при суррогатном материнстве. Для двуплодных беременностей и при синдроме исчезающего близнеца, тест на анеуплоидии половых хромосом не доступен. Тест не проводится: пациентам, имеющим новообразования на момент проведения теста и/или имевшим новообразования в прошлом, прошедшим трансплантацию костного мозга или трансплантацию органов, при многоплодной беременности и синдроме исчезающего близнеца, наступивших в результате ЭКО с использованием донорской яйцеклетки или суррогатного материнства. В небольшом количестве случаев количество эмбриональной ДНК, присутствующей в материнской крови (фетальная фракция), недостаточно для анализа, и, возможно, требуется перезабор образца. Валидационные исследования по всем генетическим нарушениям проводились компанией NIPD Genetics Public Company Limited. Тест не предназначен или не проходил валидацию для определения мозаицизма, триплоидии, частичной трисомии или транслокаций. Положительный результат при двуплодной беременности указывает на наличие по крайней мере у одного плода с генетическим нарушением. При двуплодной беременности обнаружение хромосомы Y указывает на присутствие по крайней мере одной Y хромосомы. Несмотря на высокую точность теста, есть низкая вероятность ложноположительного или ложноотрицательного результата. Это может быть вызвано техническими и/или биологическими ограничениями, в том числе, и не только, ограниченным плацентарным мозаицизмом или другим видом мозаицизма, конституционными или соматическими хромосомными аномалиями матери, остаточной внеклеточной ДНК исчезающего близнеца или другими редкими молекулярными явлениями. Тест был валидирован для делеций целого региона и есть вероятность, что он не определит делеции меньшего размера. Тест не выявит все делеции ассоциированные с каждым микроделеционным синдромом. VERACITY является скрининговым тестом, а не диагностическим и результаты должны рассматриваться в контексте других клинических данных. Рекомендуется клиническая корреляция с результатами ультразвукового исследования и другими клиническими данными и тестами. Для получения окончательного диагноза необходимо проведение амниоцентеза. Направляющий врач несет ответственность за консультирование до и после теста, в том числе за рекомендации о необходимости проведения дополнительного инвазивного генетического тестирования.

Неинвазивный пренатальный тест VERACITY был разработан и прошел оценку эффективности компанией NIPD Genetics Public Company Limited, допущенной к проведению тестирования высокой степени сложности в соответствии с поправками, направленными на повышение качества анализов в клинических лабораториях, от 1998 г. (CLIA). VERACITY предназначен для клинического применения и не должен рассматриваться как научное исследование. Тест не подтвержден Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (U.S. Food and Drug Administration (FDA)), согласно которому данный тест не требует специального утверждения от FDA.

Утверждено: Елена Кипри, Ph.D, ASCP

Утверждено: Филиппос Патсалис, Ph.D, HCLD, директор лаборатории

II триместр

Биохимический скриннинг

- **АФП** – экскретируется с мочой плода в амниотическую жидкость, через плаценту проникает в кровь матери. Выявляется с 5-6-недель. Значительное повышение АФП (в 5-10 раз) с высокой степенью вероятности указывает на:
 - наличие дефектов зародка нервной трубки – анэнцефалию и SPINA BIFIDA
 - гастрошизис, омфалоцеле, аномалии почек
 - снижение АФП (15-18 недель) характерно для синдрома Дауна
- **НЭ** – стероидный гормон, продуцируется плацентой, печенью и надпочечниками плода
 - снижен при гиперплазии коры надпочечников, анэнцефалии, внутриутробной инфекции, угрозе прерывания беременности

II триместр

УЗ скриннинг (18-22 недели)

Задачи

- Анатомическое строение плода
- Фетометрия
- Установление соответствие размеров плода сроку беременности
- Оценка количества околоплодных вод
- Строение плаценты

В эти сроки выявляется большинство форм ВПР, аномалии плаценты и пуповины

Наличие грубых, несовместимых с жизнью анатомических пороков плода, выявленных при УЗИ, могут являться основанием для рекомендаций о прерывании данной беременности.

III триместр

УЗ скриннинг (32-33 недели)

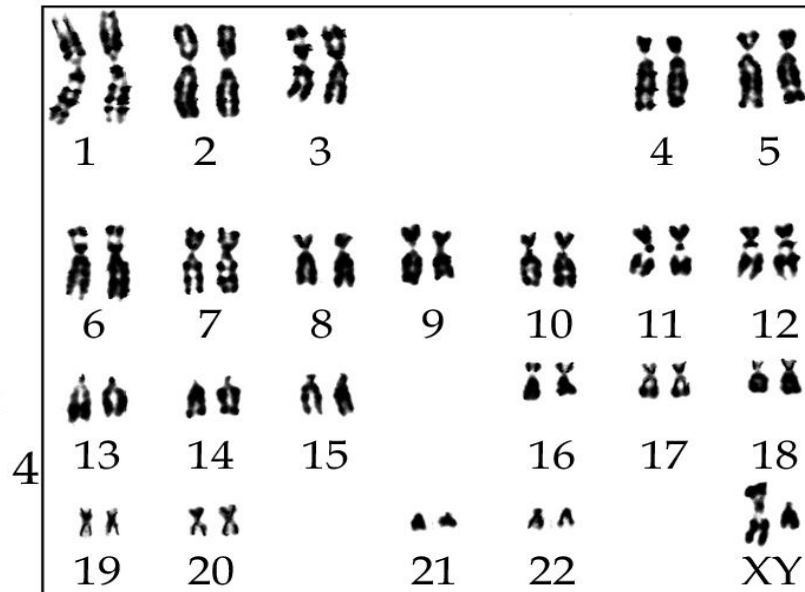
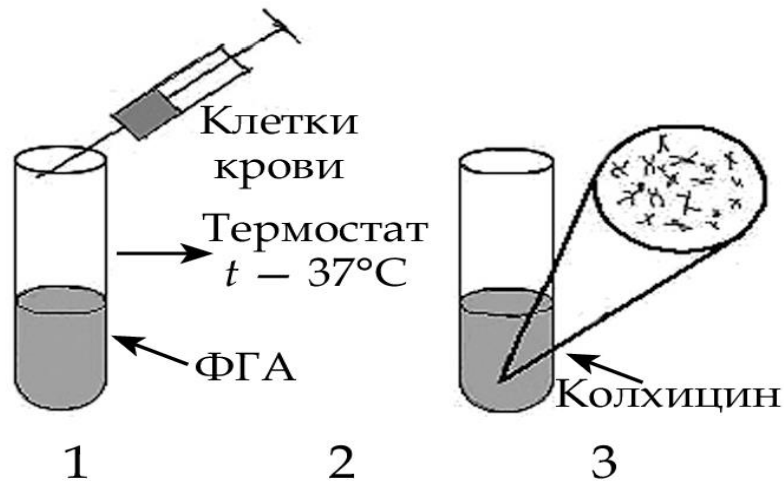
Задачи

- Изучение темпов роста плода
- Анатомических и функциональных особенностей
- Выявление ВПР с поздней манифестацией
- Анализ состояния систем фетального жизнеобеспечения (сердце, плацента, пуповина, оболочки) для выработки оптимальной тактики и стратегии родов
- При выявлении нарушений развития плода беременная направляется на обследование 2-го уровня – специализированное или экспертное УЗИ

ЦИТОГЕНЕТИЧЕСКИЙ СКРИННИНГ

проводится у пациенток с заведомо высоким риском хромосомных болезней у плода

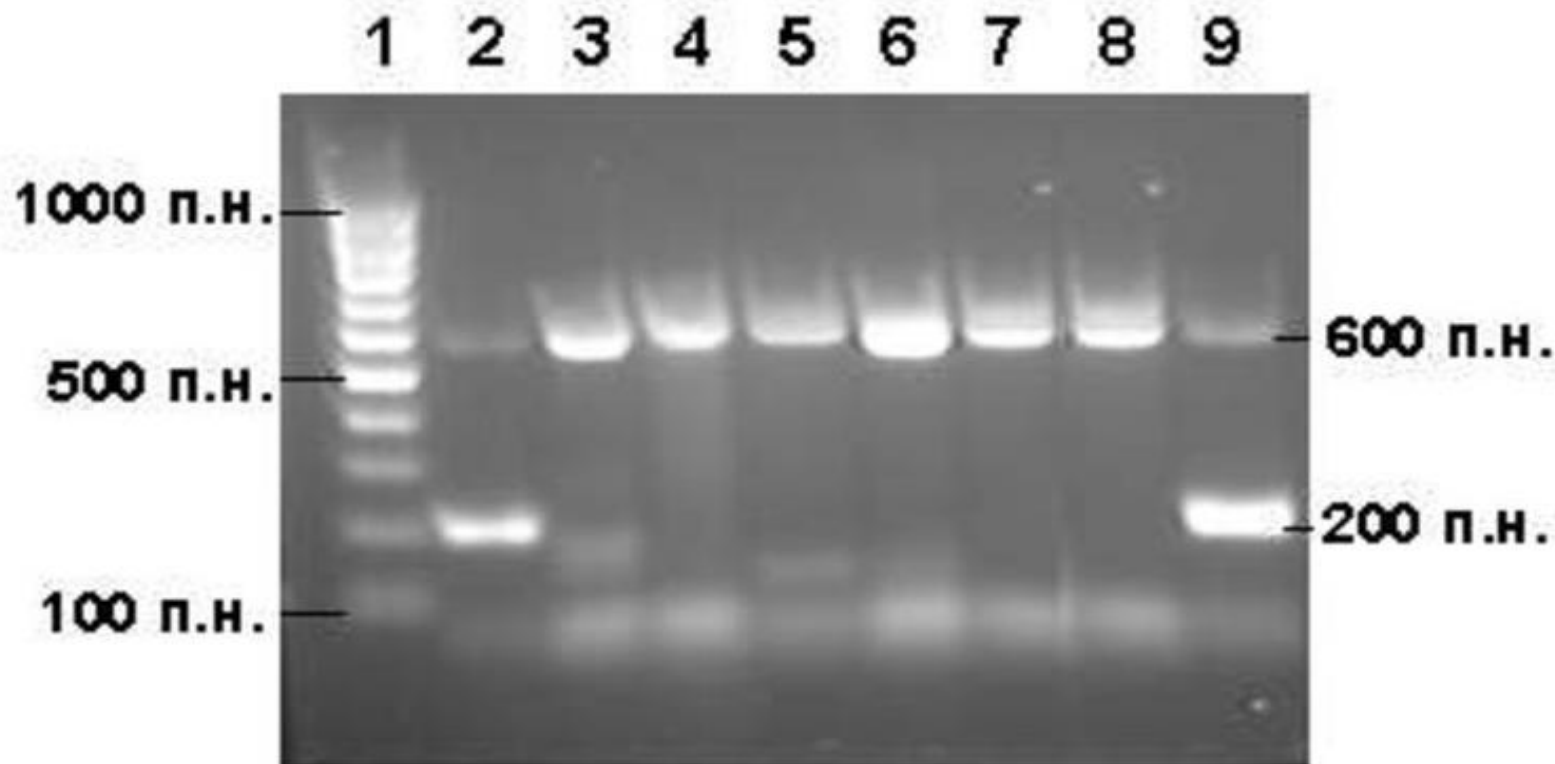
- возраст 35 и старше
- рождение ребенка с МВПР или хромосомной болезнью в анамнезе
- наличие хромосомных перестроек в кариотипе пациентки или кариотипе ее партнера (риск нарушений гаметогенеза, нерасхождения хромосом или структурного хромосомного дисбаланса)



МОЛЕКУЛЯРНЫЙ СКРИННИНГ

ДНК диагностика

- задачей исследования является выявление гетерозиготных носителей мутаций в случае аутосомно-рецессивных заболеваний или заболеваний, сцепленных с полом, а при наличии клеток плода, ДНК диагностика проводится и ему



Диагностические методы ПД на разных сроках беременности

Срок беременности (недель)	Метод диагностики	Материал для исследования
Доимплантационная	• ДНК-диагностика • Молекулярно-цитогенетический анализ	• Полярные тельца (1 и 2) • Единичные бластомеры
9–14	• ДНК-диагностика • Цитогенетический анализ • Биохимический • УЗИ	• Ворсинчатый хорион • Сыворотка крови матери
15–19	• ДНК-диагностика • Цитогенетический анализ • Биохимический • УЗИ	• Ворсины плаценты • Амниотическая жидкость • Клетки амниотической жидкости • Сыворотка крови матери
20–24	• ДНК-диагностика • Цитогенетический анализ • Биохимический • УЗИ	• Кровь из пуповины плода • Ворсины плаценты • Амниотическая жидкость • Клетки амниотической жидкости • Сыворотка крови матери

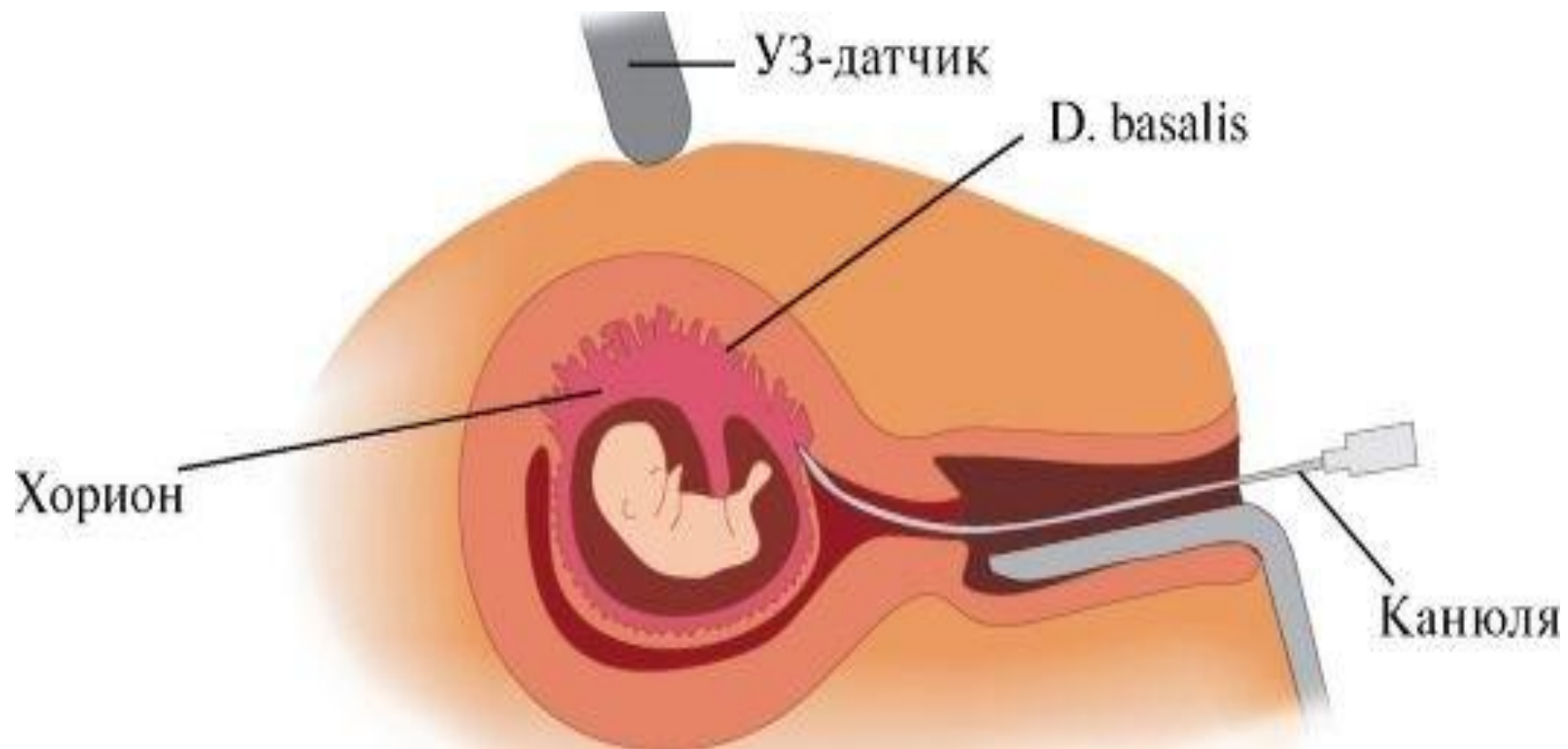
Предимплантационный период

- Выполняется на трехдневных эмбрионах, которые состоят на этом этапе развития из 5-10 бластомеров
- Специальным микроманипулятором проводится биопсия одного или двух бластомеров и их исследование
- С помощью ПЦР (полимеразная цепная реакция) диагностируются моногенные наследственных заболеваний, при проведении FISH (флуоресцентная гибридизация) – хромосомная патология
- После проведения FISH или ПЦР анализа отбирают здоровые эмбрионы для переноса их в полость матки



Первый триместр

Биопсия хориона



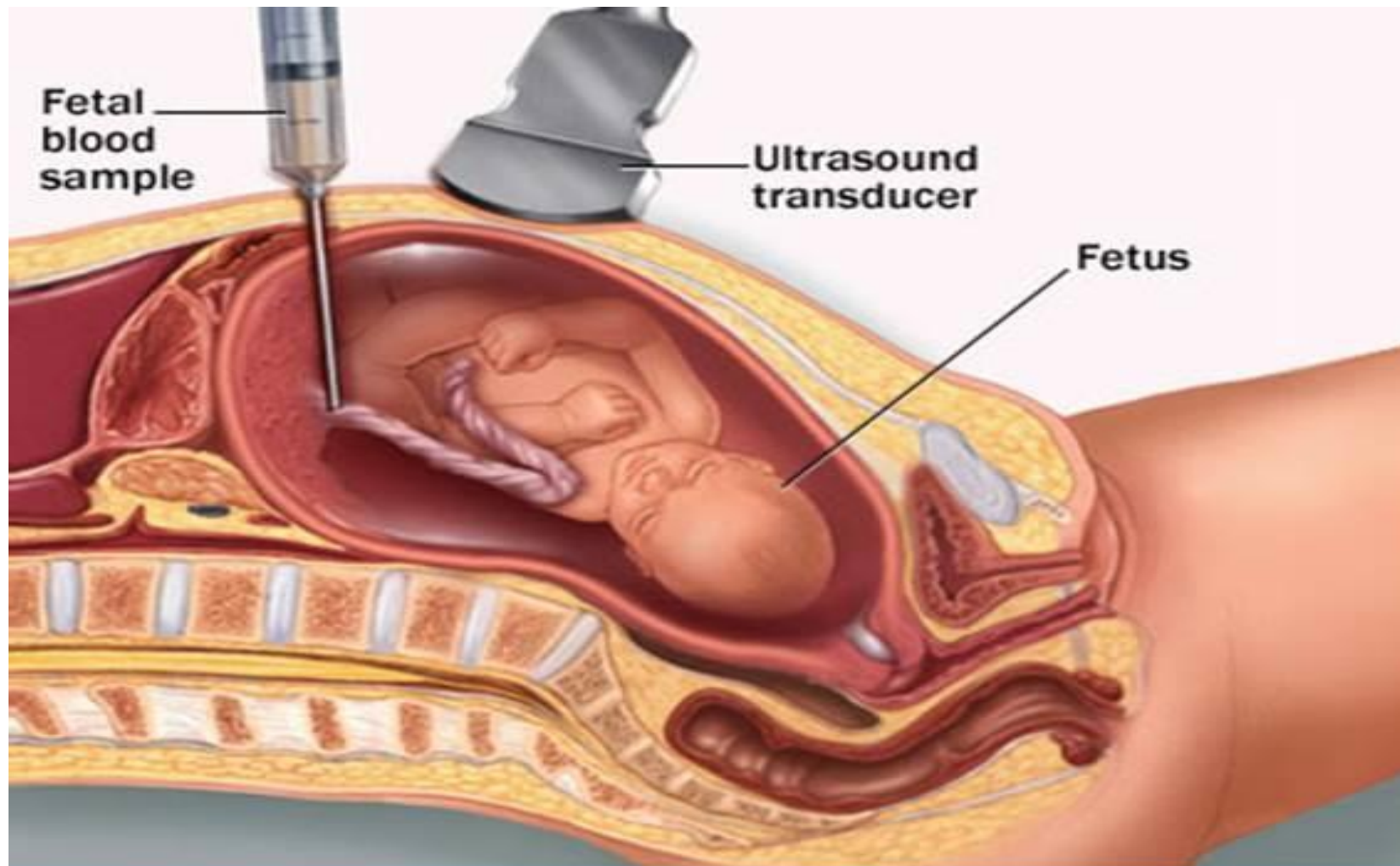
Второй семестр

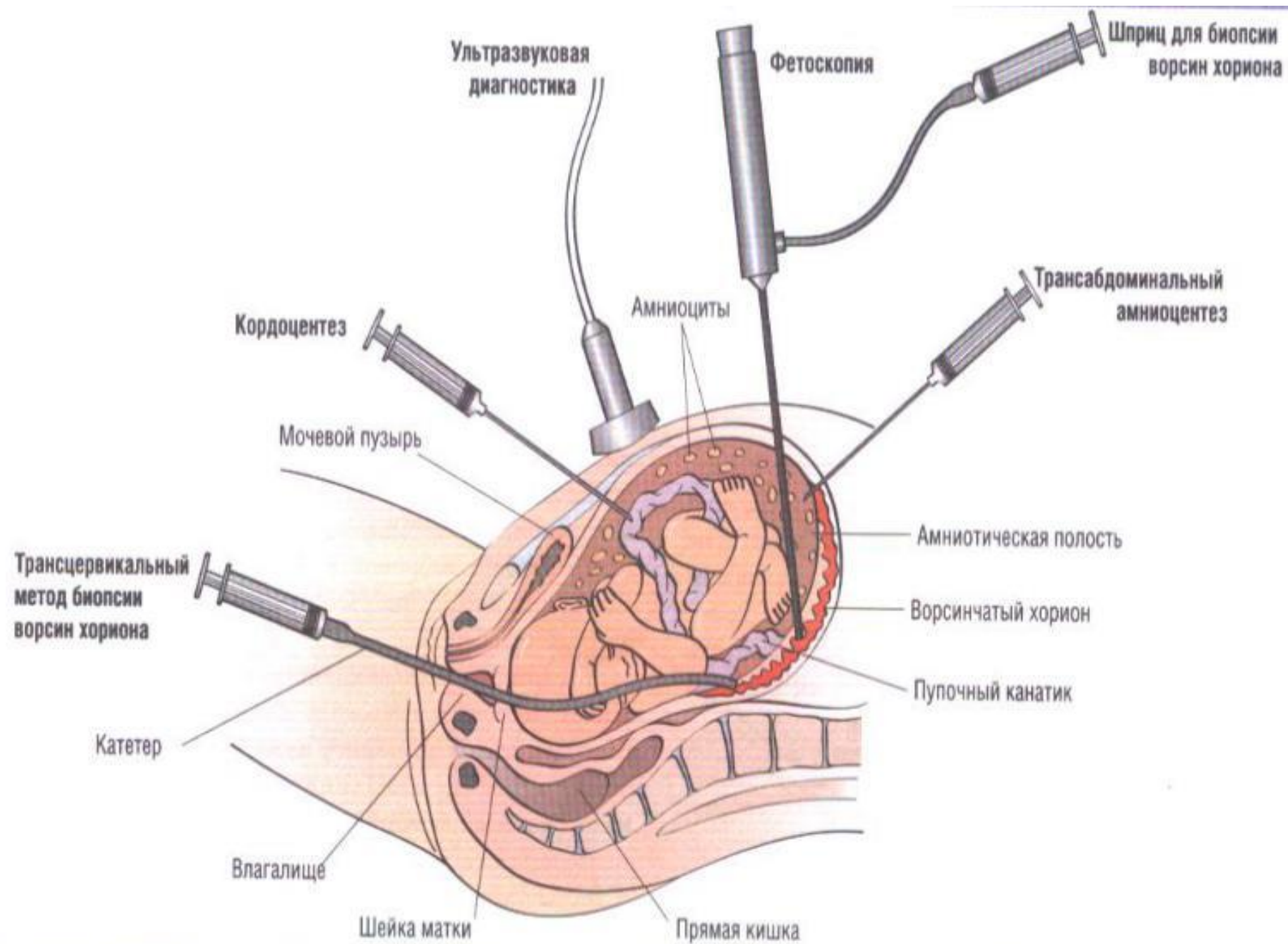
Амниоцентез (с 13/14 нед)



Амниоцентез

Кордоцентез (19-20 нед)





Методы наблюдения за состоянием плода

Во время беременности

- УЗИ
- ДМ
- КТГ
- Амниоскопия

В родах

- УЗИ
- ДМ
- КТГ
- рН или лактат в пробе крови с головки плода

УЗИ

1-УЗИ-скрининг: 11-14 нед

выявление эхомаркеров хромосомных аномалий

- воротниковый отек
- гипоплазия/отсутствие носа
- водянка плода
- несоответствие КТР эмбриона сроку беременности

2-УЗИ-скрининг: 18-21 нед

- оценка роста плода
- выявление пороков развития
- задержка развития плода
- локализация, толщина и структура плаценты
- количество околоплодных вод
- фетометрия

3-УЗИ-скрининг: 30-34 нед

- пороки развития
- ЗРП
- оценка функционального состояния плода
- фетометрия
- доплерометрия кровотока в системе мать-плацента плод



Normal



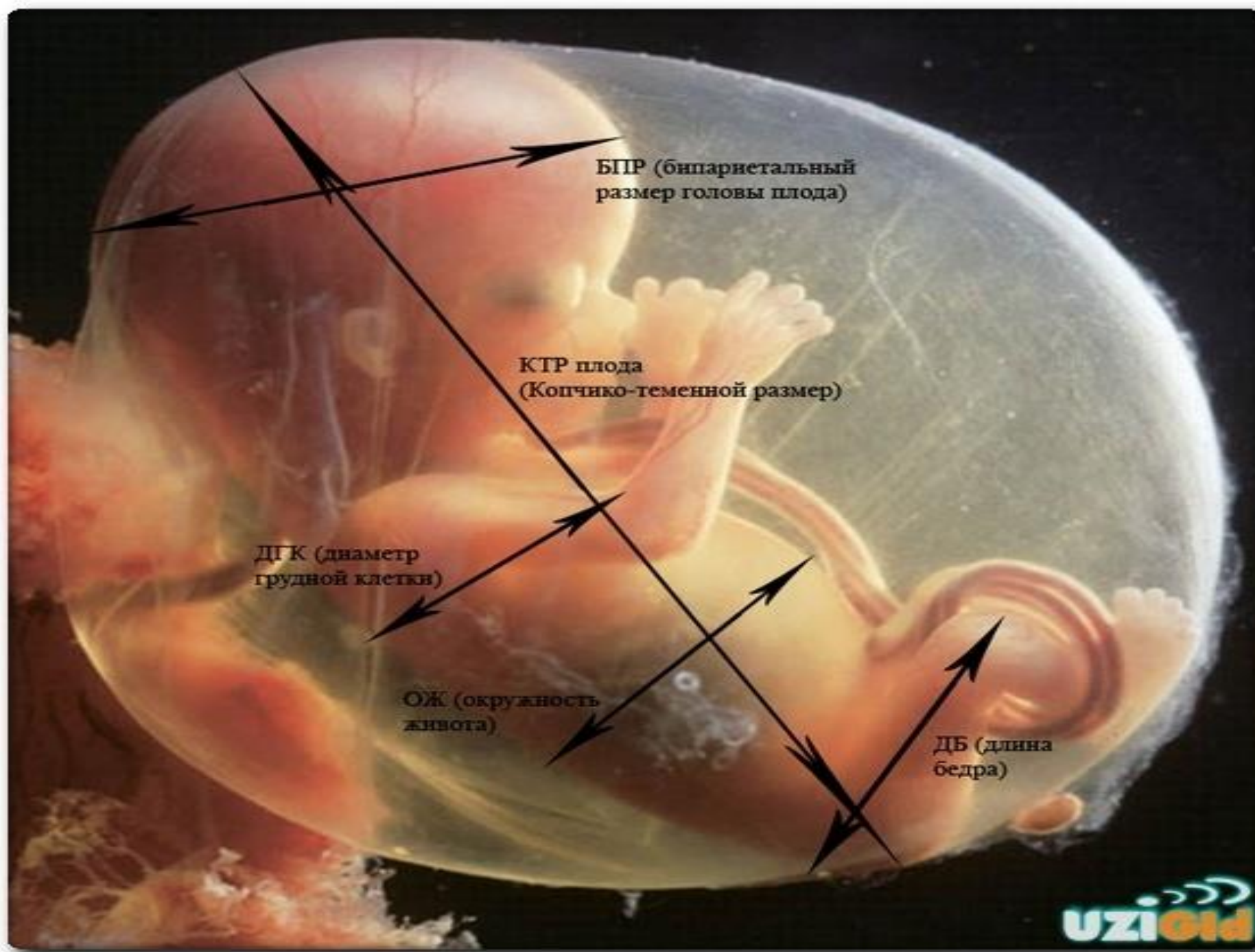
Abnormal



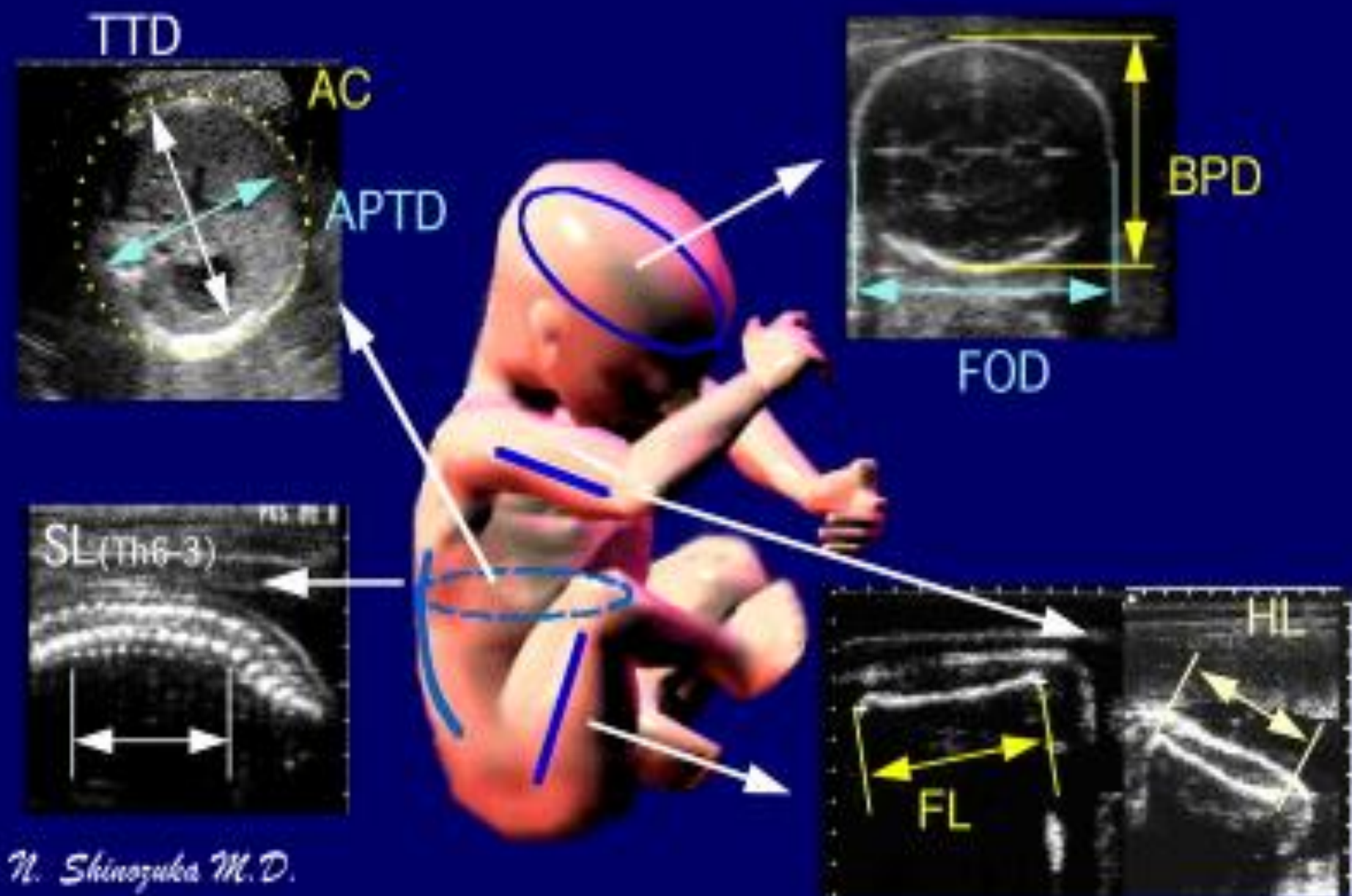


Normal

Abnormal

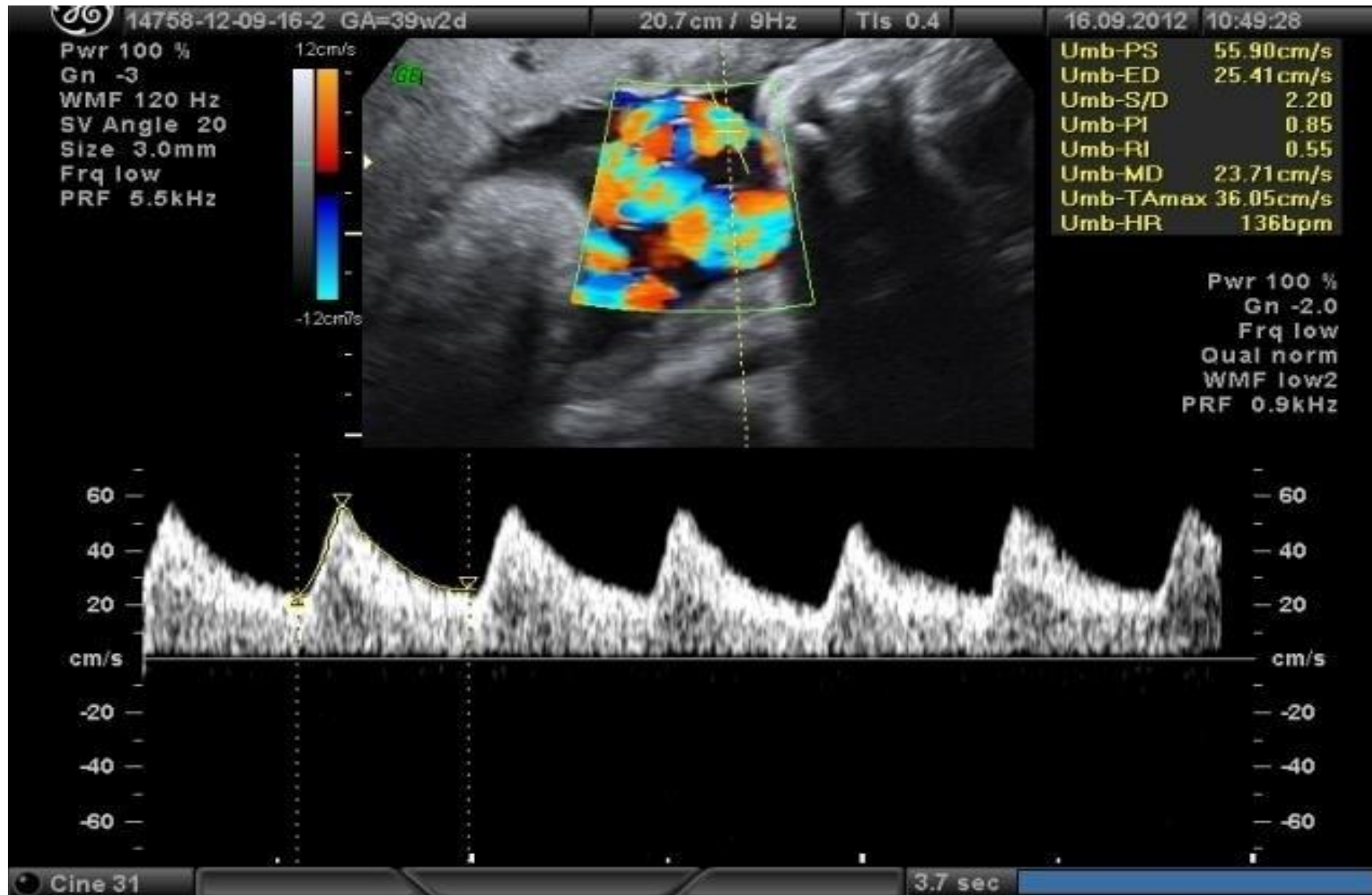


Ultrasound biometry of the fetus



N. Shinozuka M.D.

ДОППЛЕРОГРАФИЯ



Классификация нарушений маточно-плацентарного кровотока

- **1 степень**

А - нарушение маточно-плацентарного кровотока (маточные артерии) при сохранении плодово-плацентарного кровотока (артерия пуповины). Б - нарушение плодово-плацентарного кровотока при сохраненном маточно-плацентарном.

- **2 степень**

Нарушение маточно-плацентарного и плодово-плацентарного кровотока, не достигающее критических значений (сохранен диастолический кровоток).

- **3 степень**

Критическое нарушение плодово-плацентарного кровотока («нулевой» или ретроградный диастолический кровоток при сохраненном или нарушенном маточно-плацентарном).

КАРДИОТОКОГРАФИЯ



КАРДИОТОКОГРАФИЯ

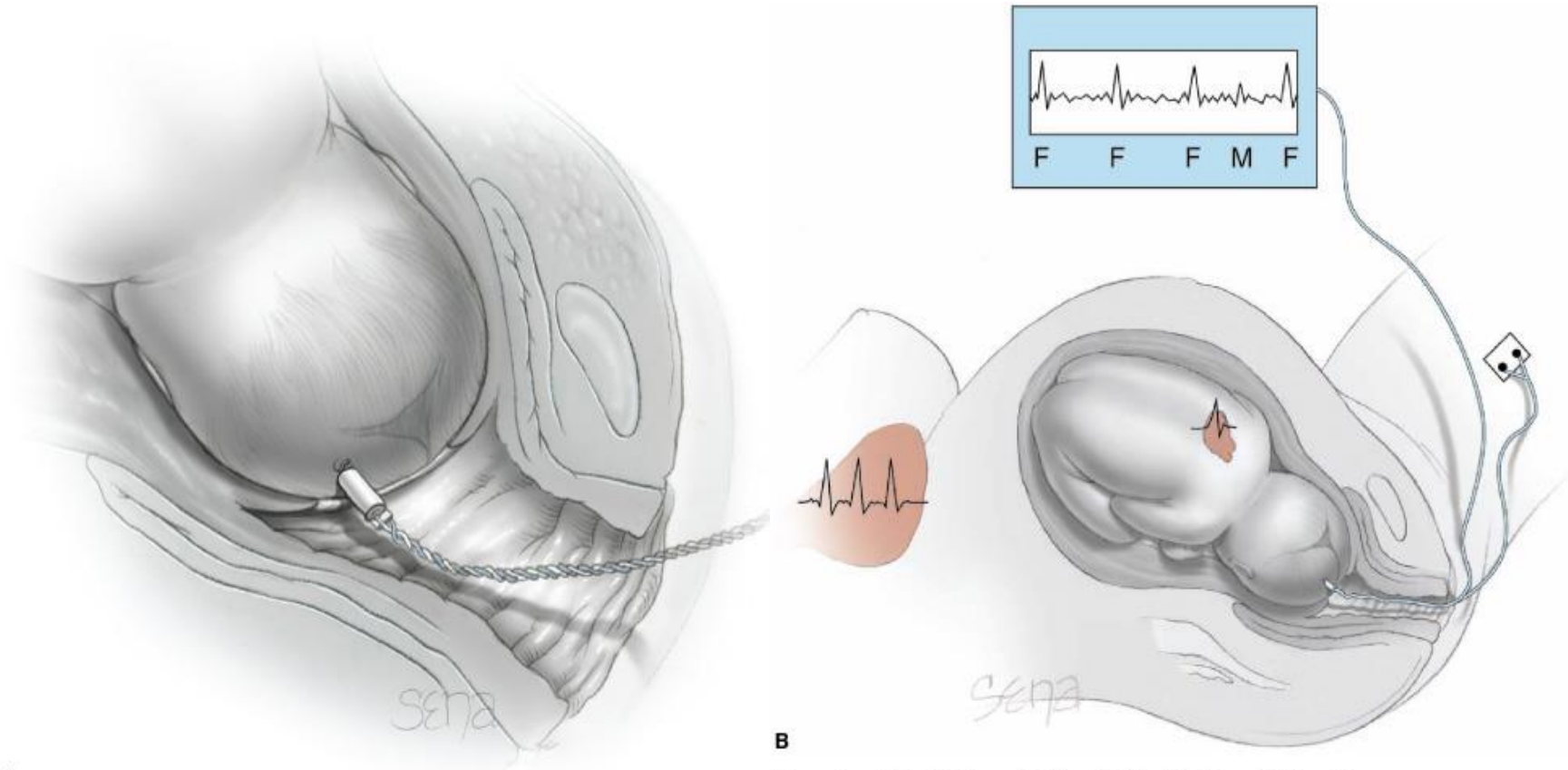
- **Различают:**

- **непрямую КТГ** (во время беременности, неинвазивна, датчик крепится на живот матери, более широкое применение)
- **прямую КТГ** (только во время родов, после излития вод, инвазивна, датчик крепится на кожу головки плода, мало применяется)

применение считается обоснованным с 32 недели (наличие миокардиального рефлекса)

Показания во время беременности: наличие факторов риска ПН и гипоксии плода

Внутренняя кардиотокография



A

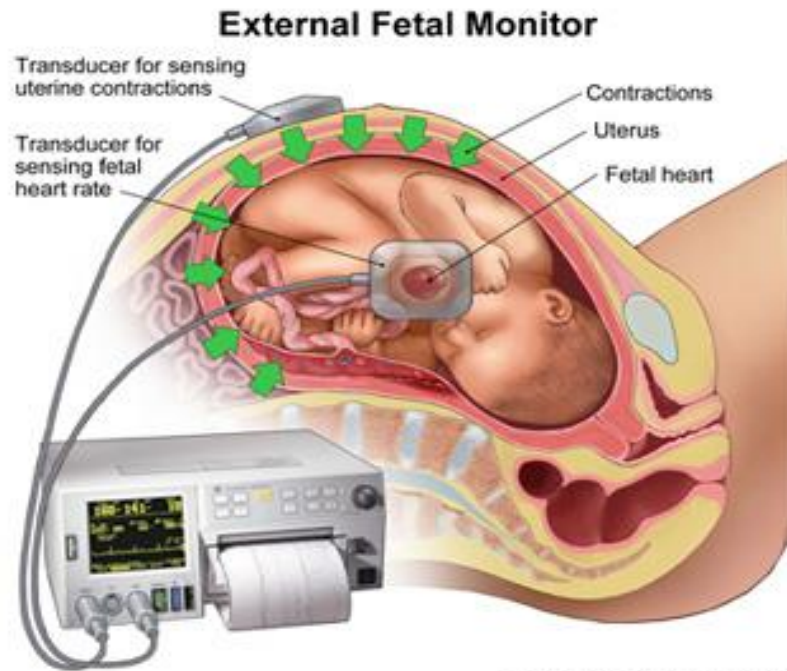
Source: Cunningham FG, Leveno KJ, Bloom SL, Hauth JC, Rouse DJ, Spong CY:
Williams Obstetrics, 23rd Edition: <http://www.accessmedicine.com>
Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc. All rights reserved.

B

Source: Cunningham FG, Leveno KJ, Bloom SL, Hauth JC, Rouse DJ, Spong CY:
Williams Obstetrics, 23rd Edition: <http://www.accessmedicine.com>
Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc. All rights reserved.

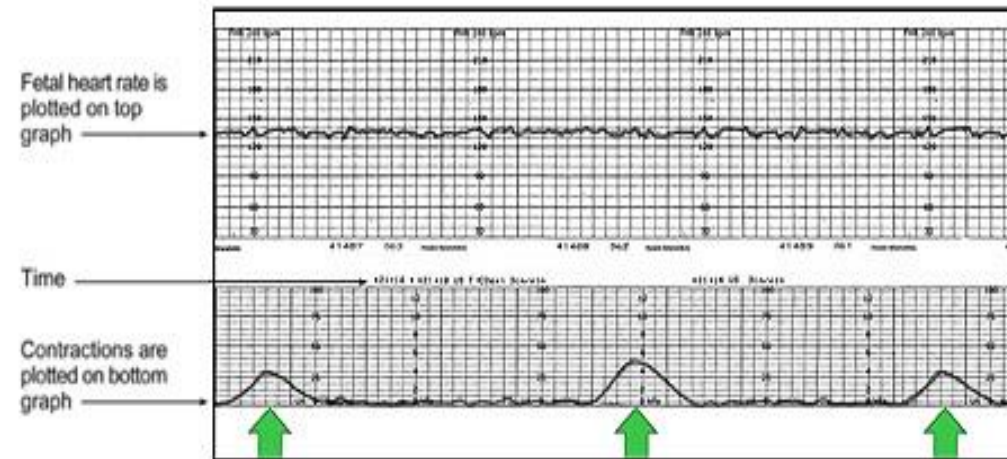
Наружная кардиотокография

Для проведения исследования наружный ультразвуковой датчик размещают на передней брюшной стенке беременной или роженицы в области наилучшей слышимости сердечных тонов плода (учитывая его позицию и положение) и крепят к ней при помощи эластического ремня или пояса. Токодатчик укрепляют в области дна матки, чаще справа



© 2007 AMICUS Visual Solutions

Fetal Heart Monitor Tracing



© 2007 AMICUS Visual Solutions

КАРДИОТОКОГРАФИЯ

проводится в двух режимах:

постоянном и периодическом.

Показания для постоянной КТГ (группа высокого риска)

1. Акушерские осложнения:

- Патологическая дородовая кардиотокограмма
- Нарушение кровообращения в артерии пуповины по результатам доплерометрии
- СЗРП или подозрение на него
- Много/маловодие
- Переношенная беременность (>42 полных недель)
- Многоплодная беременность
- Тазовое предлежание
- Кровотечение в III триместре
- Преждевременный разрыв плодных оболочек
- Врожденные пороки развития плода
- Влагалищные роды с рубцом на матке
- Преэклампсия

Показания для постоянной КТГ (группа высокого риска)

3. Экстрагенитальная патология:

- Сахарный диабет
- Бронхиальная астма
- Артериальная гипертензия

4. Психосоциальные факторы:

- Отсутствие дородового наблюдения
- Курение и злоупотребление наркотиками

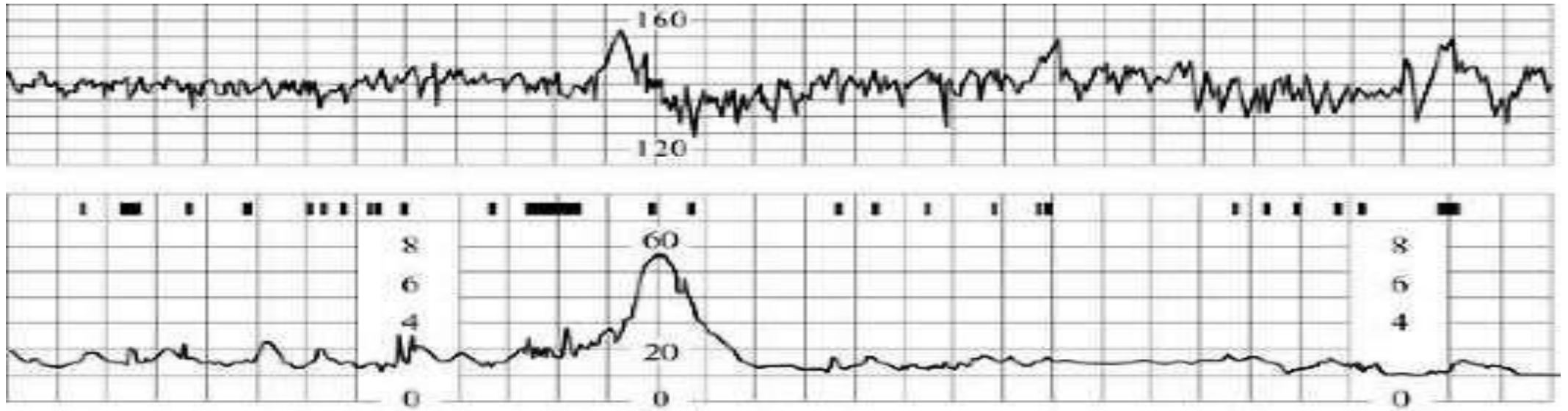
Периодическая КТГ

проводится по следующему протоколу

- не менее 15 минут каждые 2 часа
- отключение монитора **ТОЛЬКО** при нормальных показателях (реактивном ,т.е. нормальном типе КТГ)
- В перерывах между КТГ-мониторингом – контроль за сердцебиением плода проводится с использованием ручного доплеровского аппарата:
 - *каждые 15-30 минут в течение активной фазы I периода родов;*
 - *каждые 5 минут во II периоде родов.*

Контроль за сердцебиением плода проводится в течение всей схватки и 30 секунд после нее!!!

КАРДИОТОКОГРАММА



Базальная частота сердечных сокращений :

1 – тахограмма плода

2 - токограмма

КАРДИОТОКОГРАММА

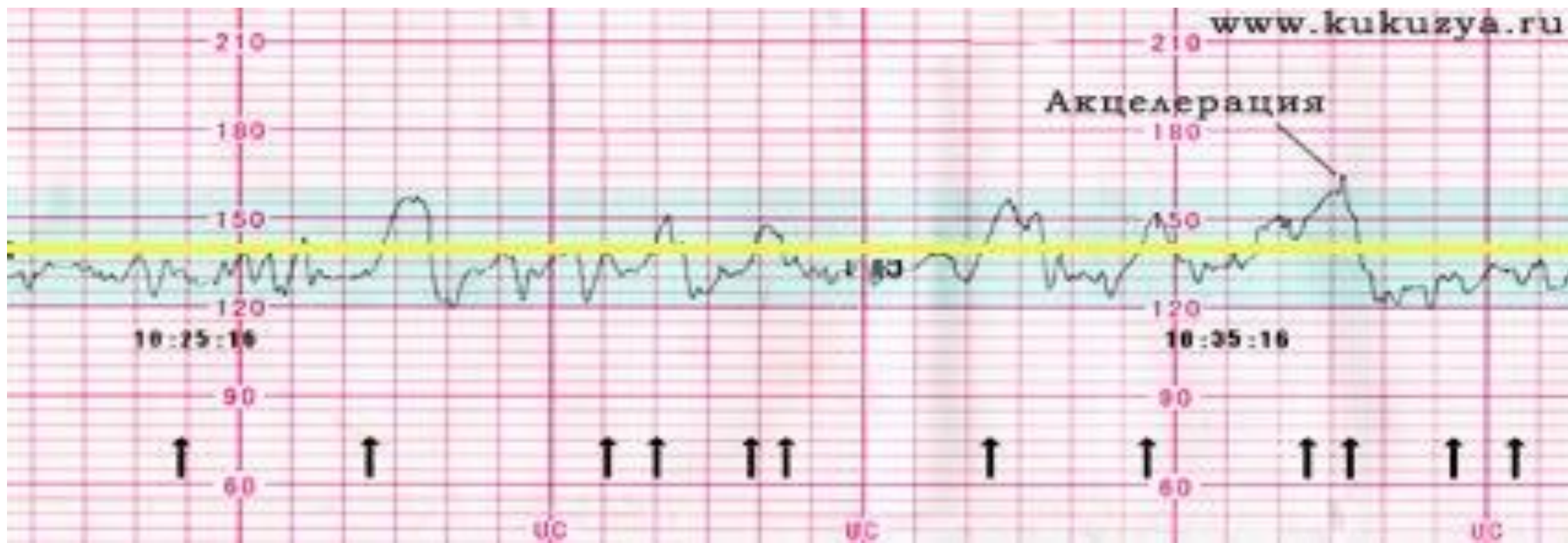
Базальный ритм- средняя величина между мгновенными значениями сердцебиения плода, сохраняющуюся неизменной в течение 10 мин и более; без акцелерации и децелерации

Вариабильность базального ритма

- немой - низкая амплитуда-менее 5/мин
- слегка ундулирующий - 5-10/мин
- ундулирующий - 10-15/мин
- салтаторный - 25-30/мин

КАРДИОТОКОГРАФИЯ

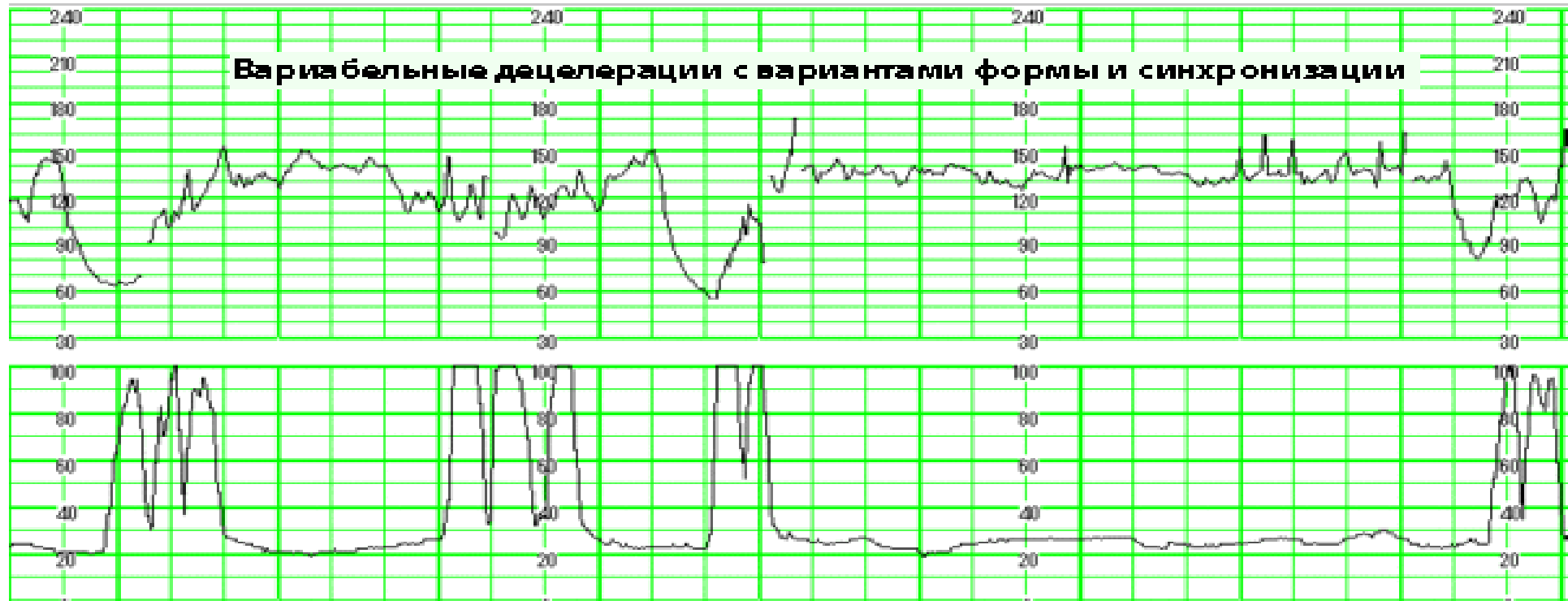
Акцелерации - повышение ЧСС на 15 в минуту и более по сравнению с исходным ритмом и длительностью более 15с



Децелерации- эпизоды замедления ЧСС на 15 ударов и более продолжительностью не менее 15 с.

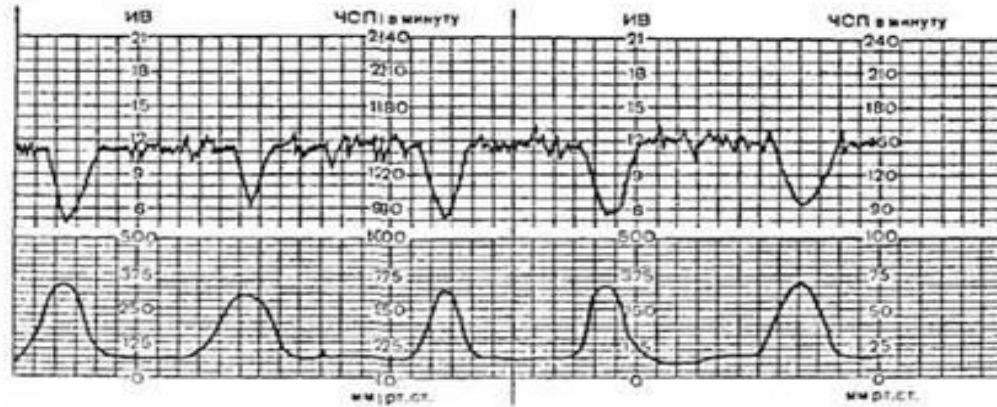
Различают:

- ранние децелерации - одновременно со схваткой или через 30с, но не более!
- поздние децелерации - через 30 с и более после схватки
- вариабельные децелерации - различные по времени и возникновению по отношению к началу схватки и имеют разную форму



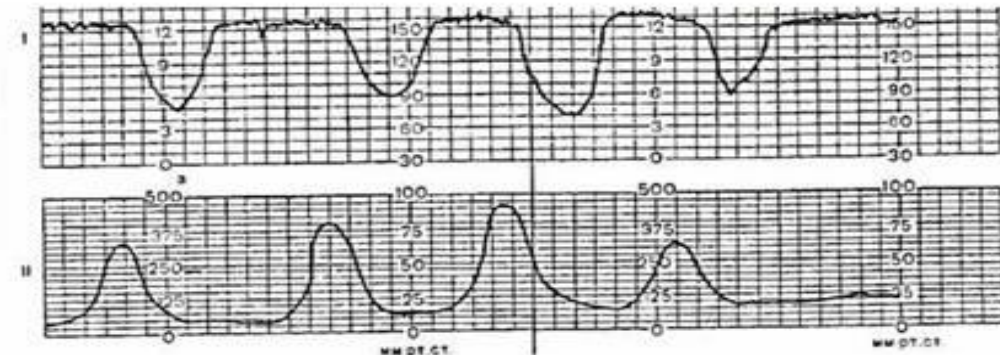
Под **децелерациями** понимают эпизоды замедления ЧСС на 15 ударов и более продолжительностью не менее 15 с.

Различают три основных типа децелераций

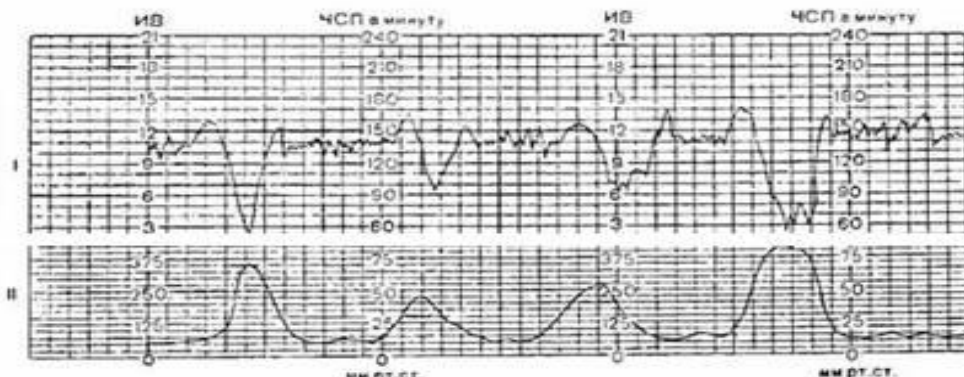


Поздние децелерации

Ранние децелерации



Вариабильные децелерации



КАРДИОТОКОГРАФИЯ

Критерии нормальной антенатальной кардиотахограммы:

- базальный ритм 120-160 уд\мин
- амплитуда вариабельности базального ритма 10-25/мин
- отсутствие децелераций
- наличие двух и более акцелераций на протяжении 10 мин записи

Характеристика КТГ в родах

КЛАССИФИКАЦИЯ КТГ

Классификация КТГ	Базальная ЧСС	Вариабельность / Акцелерации	Децелерации
Нормальная	110-160 уд/мин	5-25 уд/мин ≥ 2 акцелерации/60 мин	- Отсутствие децелераций - Одинаковые по форме ранние децелерации - Вариабельные неосложненные децелерации длительностью < 30 сек и амплитудой < 60 ударов
Сомнительная	100-110 уд/мин 160-170 уд/мин < 100 уд/мин в течение < 3 мин	< 5 уд/мин > 40 мин без акцелераций > 25 уд/мин (сальтаторный тип)	Вариабельные неосложненные децелерации длительностью 30-60 сек и/или амплитудой > 60 ударов
комбинация ≥ 2 сомнительных признаков - КТГ патологическая			
Патологическая	150-170 уд/мин и сниженная вариабельность > 170 уд/мин < 100 уд/мин в течение ≥ 3 мин	< 5 уд/мин в течение > 60 мин без акцелераций - Синусоидный тип	- Вариабельные осложненные децелерации длительностью > 60 сек - Одинаковые по форме поздние децелерации
Претерминальная	Отсутствие вариабельности (< 2 уд/мин) без акцелераций, независимо от децелераций/ЧСС		

Мероприятия при патологической КТГ

1. Изменение положения матери
2. Оценка температуры, АД, пульса
3. Прекратите введение окситоцина (при использовании)
4. При характере КТГ оценить необходимость внутривенного введения Bricanyl 0,25 мг
5. Проведение влагалищного исследования (исключить выпадения пуповины, быстрое опускание головы, ПОНРП)
6. Внутривенное введение растворов
7. Оценка лактата в пробе крови плода или родоразрешение
8. Если клиническая ситуация оценена как не требующая немедленного родоразрешения сохраняется патологический характер КТГ, то возможно повторить взятие скальп-лактат пробы (временной интервал зависит от характера КТГ и клинической ситуации, как правило, не более 30 минут)

Три этапа развития одного патологического процесса

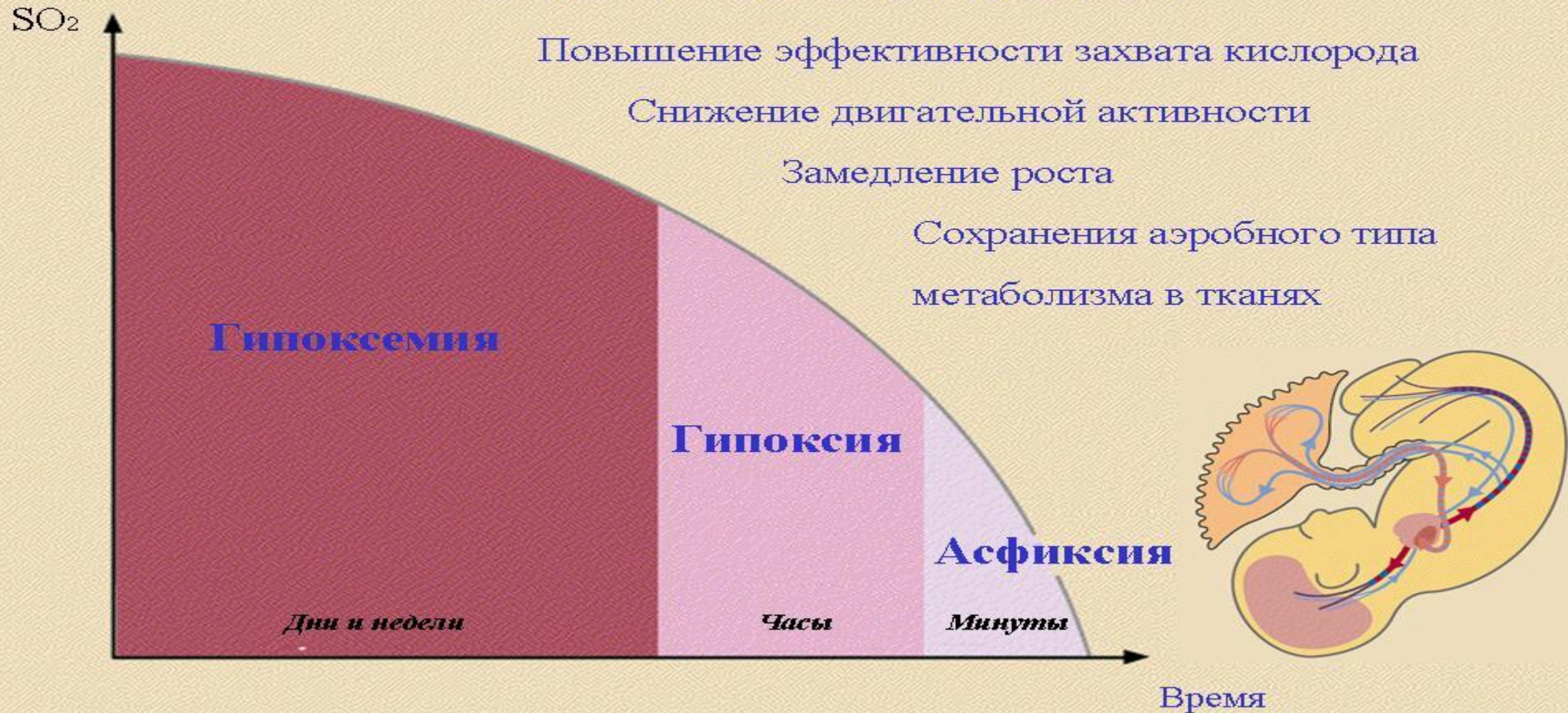
- **Гипоксемия** – снижение содержания кислорода в артериальной крови плода
- **Гипоксия** – недостаток внутриклеточного кислорода для осуществления аэробного метаболизма и выработки необходимого объема энергии
- **Асфиксия:**
 - полный переход на анаэробный путь метаболизма
 - недостаток выработки энергии, необходимой для поддержания функциональной активности клеток
 - нарушение функции органов и систем плода

Гипоксемия

- Для осуществления оптимального механизма выработки энергии в клетках тканей плода необходимо постоянное поступление в них кислорода
- При неосложненной беременности во время непродолжительного понижения концентрации кислорода в крови плода развиваются адаптивные реакции плодовоплацентарной гемодинамики
- Энергетический баланс системы может поддерживаться в **течении недель и месяцев**
- К концу беременности – предел резервных возможностей адаптации к гипоксемическим состояниям
- При длительном течении гипоксемии возможности адаптации быстро истощаются



Адаптация фетоплацентарной системы в ответ на гипоксемию

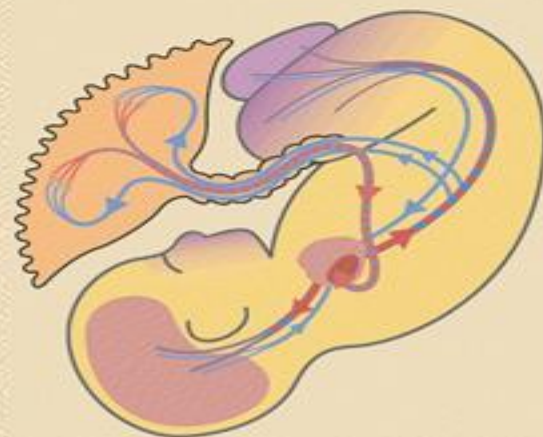
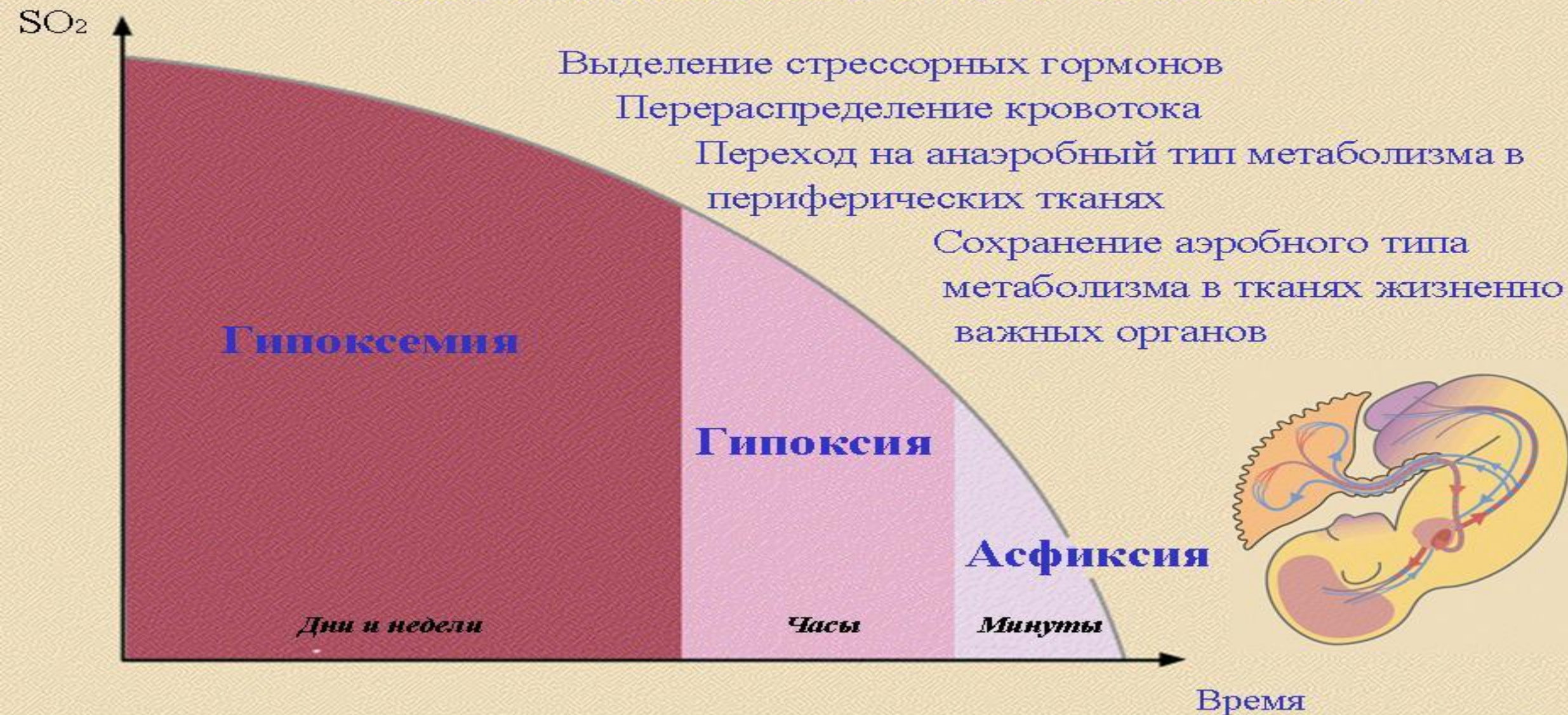


Гипоксия

- **Гипоксия** - концентрация кислорода в крови длительное время остается сниженной
- Недостаток кислорода затрагивает интересы не только периферических органов и тканей, но и систем, поддерживающих жизнеобеспечение организма в целом
- Для компенсации включаются более мощные защитные механизмы
- Энергетический баланс жизненно важных органов может поддерживаться уже только **в течении нескольких часов**



Компенсация фетоплацентарной системы в ответ на гипоксию

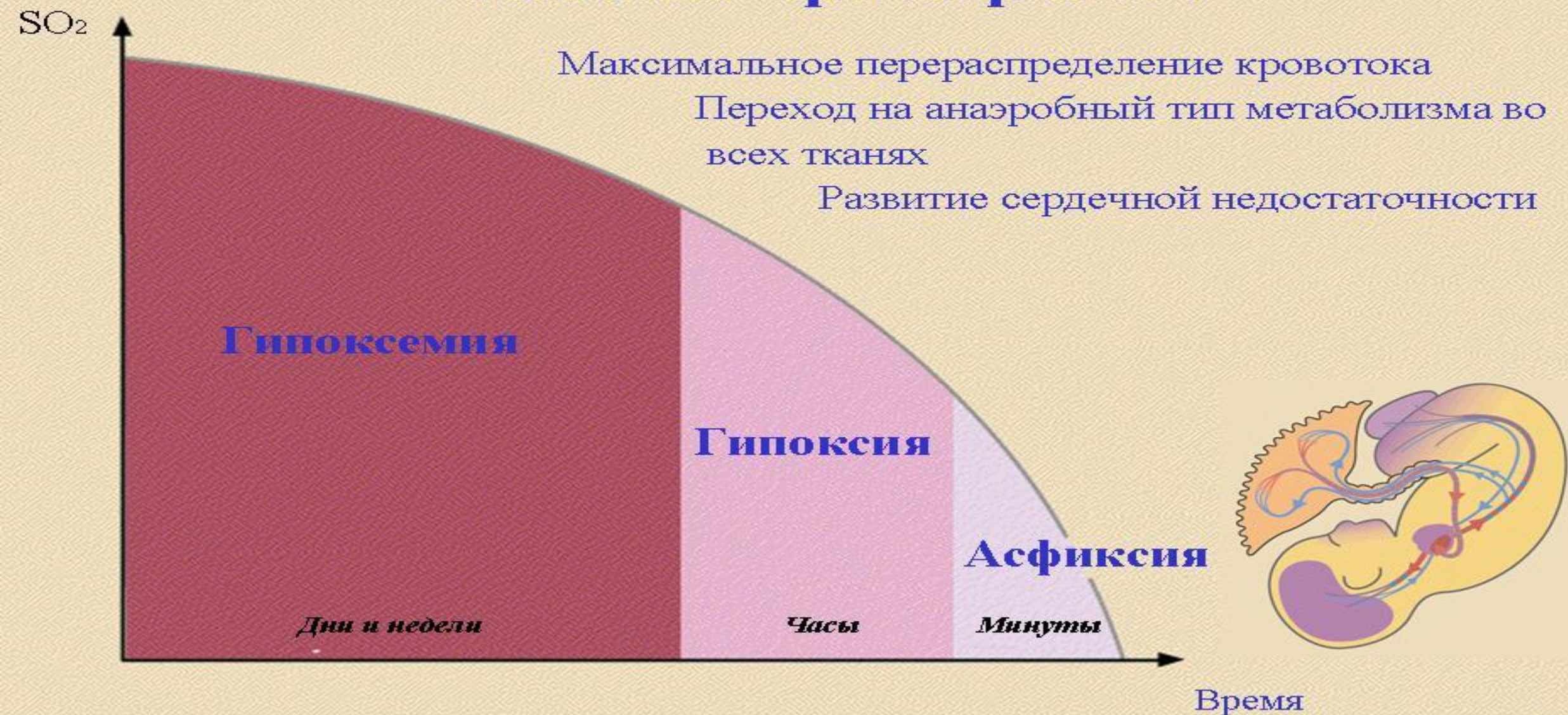


Асфиксия

- Возникают условия, приводящие к развитию необратимых нарушений в клетках жизненно важных органов – недостаточный объем вырабатываемой энергии для удовлетворения их потребностей
- Перераспределение крови становится еще более выраженным
- Когда возможности компенсации исчерпываются – наступает декомпенсация **в течении нескольких минут и развиваются** необратимые поражения тканей сердца и мозга – **смерть плода**



Декомпенсация фетоплацентарной системы при асфиксии





Методы наблюдения за состоянием плода

- Модифицированный биофизический профиль плода (МБПП)
- Включает в себя определение амниотического индекса (АИ) и результаты НСТ

Уменьшение количества амниотической жидкости является косвенным признаком уменьшения почечной фильтрации, вызванной уменьшением объема почечного кровотока (компенсаторная централизация кровообращения) в ответ на хроническую гипоксию. Следовательно, уменьшение АИ или маловодие может быть признаком угрожающего состояния плода

.

Определение объема амниотической жидкости/амниотического индекса (АИ):

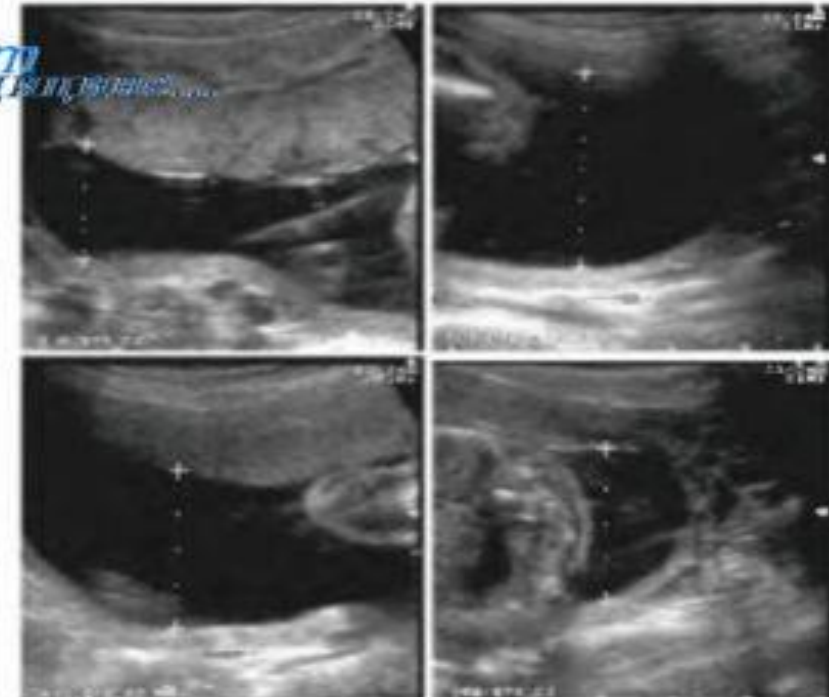
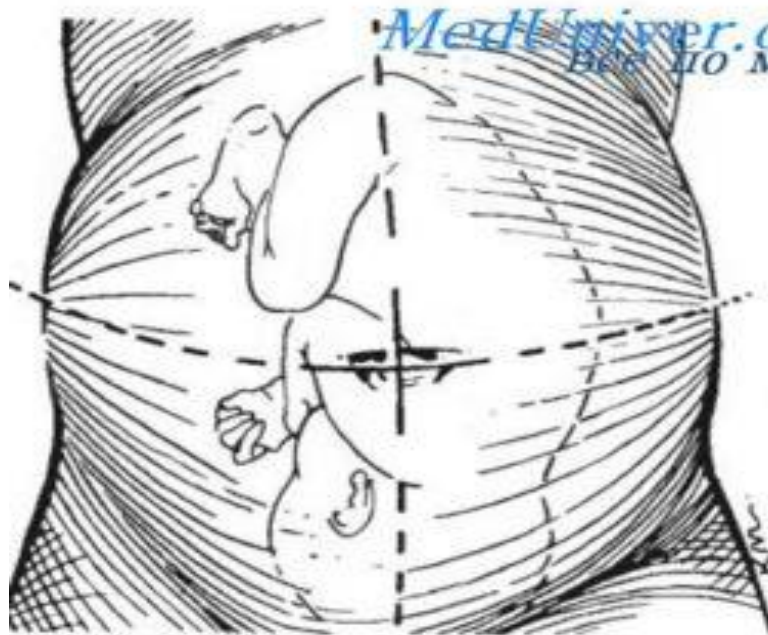
2 основные техники для измерения количества амниотической жидкости:

- ***Индекс амниотической жидкости(АИ)*** – сумма наибольших карманов жидкости, определяемых в каждом из 4-х квадрантах матки.
- < 5 см – маловодие;
- > 20 см – многоводие;

Более точное определение возможно при использовании специальных таблиц изменений АИ с гестационным сроком и учетом 5% и 95% процентилей

Методы наблюдения за состоянием плода

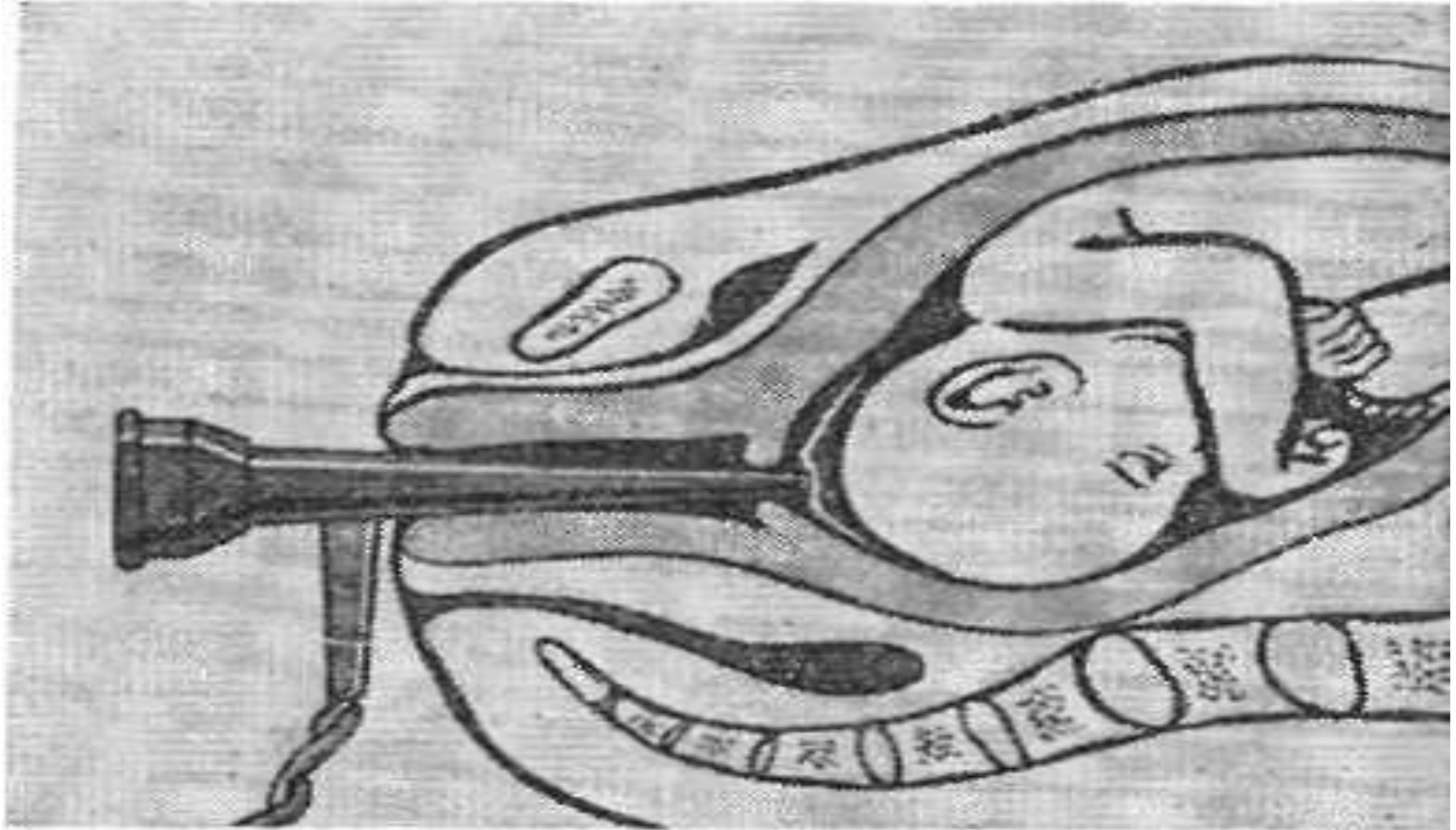
- **Максимальная глубина вертикального кармана**
 - определение объема самого большого кармана жидкости, свободного от мелких частей плода и петель пуповины, измеряемого в 2-х перпендикулярных друг другу плоскостях, является более специфичным.
- 2-8 см - норма
- 1-2 см - пограничный
- < 1 см — маловодие
- 8 см — многоводие



Срок беременности, нед	Индекс амниотической жидкости, мм				
	процентили				
	2,5	5	50	95	97,5
16	73	79	121	185	201
17	77	83	127	194	211
18	80	87	133	202	220
19	83	90	137	207	225
20	86	93	141	212	230
21	88	95	143	214	233
22	89	97	145	216	235
23	90	98	146	218	237
24	90	98	147	219	238
25	89	97	147	221	240
26	89	97	147	223	242
27	85	95	156	226	245
28	86	94	146	228	249
29	84	92	145	231	254
30	82	90	145	234	258
31	79	88	144	238	263
32	77	86	144	242	269
33	74	83	143	245	274
34	72	81	142	248	278
35	70	79	140	249	279
36	68	77	138	249	279
37	66	75	135	244	275
38	65	73	132	239	269
39	64	72	127	226	255
40	63	71	123	214	240
41	63	70	116	194	216
42	63	69	110	175	192

Амниоскопия

визуальный метод исследования околоплодных вод путем осмотра нижнего полюса плодного пузыря с помощью амниоскопа



Мероприятия при патологической КТГ

1. Изменение положения матери
2. Оценка температуры, АД, пульса
3. Прекратите введение окситоцина (при использовании)
4. При выражено патологическом характере КТГ оценить необходимость внутривенного введения Briscanyl 0,25 мг
5. Проведение влагалищного исследования (исключить выпадения пуповины, быстрое опускание головы, ПОНРП)
6. Внутривенное введение растворов
7. **Оценка лактата в пробе крови плода** или родоразрешение
8. Если клиническая ситуация оценена как не требующая немедленного родоразрешения сохраняется патологический характер КТГ, то возможно повторить взятие скальп-лактат пробы (временной интервал зависит от характера КТГ и клинической ситуации, как правило, не более 30 минут)

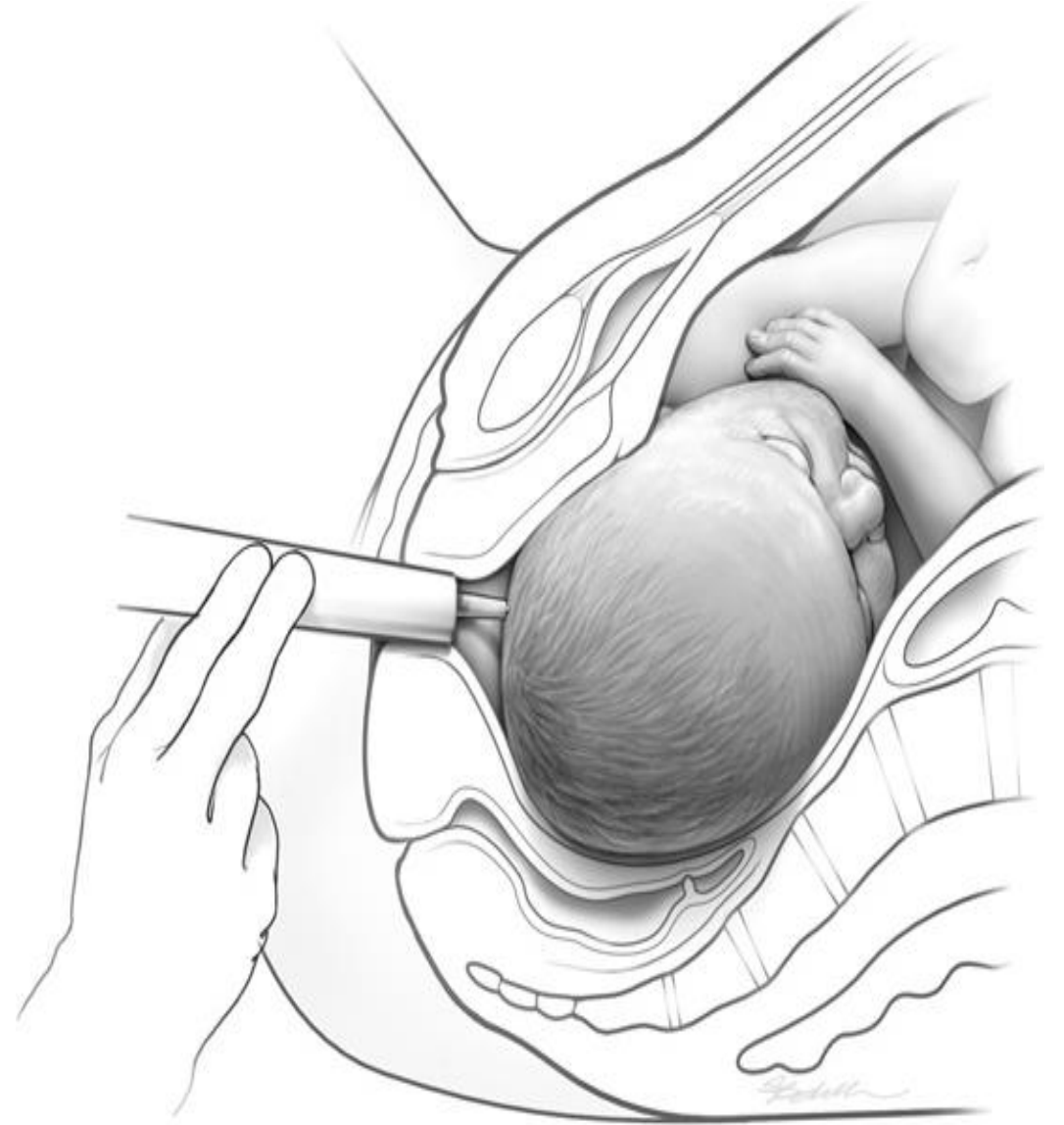
Забор крови из головки плода

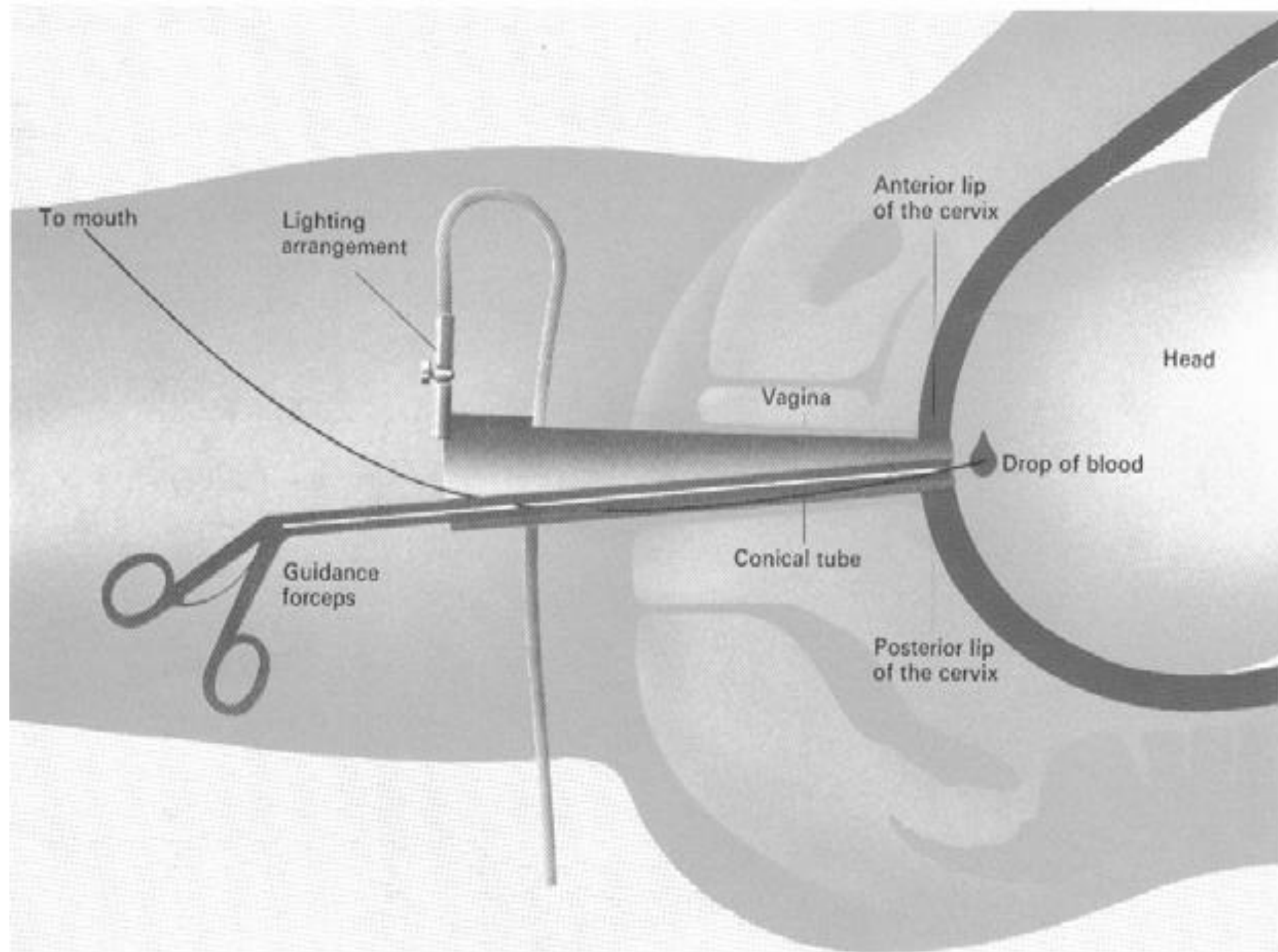
- При сомнительном КТГ или при наличии факторов риска (мекониальные околоплодные воды, СЗРП)
- Возможен при открытии шейки матки 5-6см
- Противопоказан: при ВИЧ, Гепатитах, ВУИ, патологии гемостаза, недоношенности (<34нед)



Набор для определения скальп лактата







Техника взятия пробы

- Производится при открытии шейки матки 2 см и более.
Предлежащая часть плода визуализируется с помощью амниоскопа.
- Кровь, слизь, околоплодные воды в участке забора тщательно просушиваются тампоном.

ПРИМЕЧАНИЕ: Концентрация лактата высока в околоплодных водах

- Вставьте тест-полоску в анализатор лактата (Lactate Scout).
Подготовленный участок кожи надсекают скальпелем.
- Собрать кровь в капилляр. Достаточно заполнить его на 5 мм.
- Перенести кровь из капилляра на невпитывающую поверхность (используй упаковку от скальпеля). Край тест-полоски прикладывают к капле крови

ПРИМЕЧАНИЕ: Кровь нельзя переносить непосредственно из капилляра на тест-полоску.

- При начале анализа раздается звуковой сигнал. Анализ результата занимает 10 секунд

Уровень лактата

Используется Для определения тяжести и длительности гипоксии

- Высокая корреляция с показателем рН
- Требуется 5 мкл крови из подлежащей части
- Нормативные значения
- $< 4,2$ ммоль/л - норма
- $4,2—4,8$ ммоль/л - преацидоз
- $\geq 4,8$ ммоль/л - ацидоз



Тактика при определении рН

- $\text{pH} > 7.25$ нормальные значения
- $\text{pH} 7.2 - 7.25$ преацидоз- рекомендовано повторное взятие крови из подлежащей части плода через 60 мин
- $\text{pH} < 7.2$ ацидоз- рекомендовано экстренное родоразрешение

Интерпретация результатов и алгоритм действий

Результаты регистрируются в истории родов непосредственно после проведения каждого теста

Лактат < 4,2 норма

Если КТГ продолжает оставаться патологической или сложно интерпретируемой, тест на лактат необходимо повторять, как правило, в пределах 30 минут

Планируй время взятия следующей пробы. Если КТГ нормализуется, запланированное время взятия можно изменить.

Лактат 4,2- 4,8 преацидоз

Новая проба в течение 15-30 минут, в зависимости от клинической ситуации.

Планируй время взятия следующей пробы

Лактат > 4,8 ацидоз

Пациентку следует родоразрешить.

Выбор способа родоразрешения и степень срочности зависит от клинической ситуации.

В исключительных случаях возможно проведение мероприятий, направленных на улучшение оксигенации крови плода. Решение о дальнейшем ведении вагинальных родов принимает ответственный врач родблока.

Фетальная хирургия



- раздел хирургии, объектом которого является плод в утробе матери
- первая операция была проведена в 1999 г. хирургом Джозефом Брюнером, который оперировал ребенка с ДС «spina bifida»
- операции на плодах проводятся в случаях, когда антенатальная коррекция состояния может улучшить исходы для здоровья и жизни новорождённых
- 2 основных типа доступа:
открытый (с рассечением брюшной стенки и матки)
фетоскопический (доступ при помощи эндоскопа)



ФЕТАЛЬНАЯ ХИРУРГИЯ

Открытые хирургические вмешательства

- осуществляют под общим обезболиванием, поскольку анестетики угнетают сократительную способность матки
- Плоду дополнительно могут вводить анальгетики и анестетики
- Доступ в матку осуществляется путём широкой лапаротомии (края раны на матке клипируют для предотвращения кровотечения)
- Плод частично обнажается и выводится в рану, во время операции осуществляют мониторинг его состояния
- После операции пациентку наблюдают в палате интенсивной терапии, при этом проводят массивный токолиз, который в настоящее время редко сопровождается побочными эффектами

ФЕТАЛЬНАЯ ХИРУРГИЯ

- пациенток выписывают из стационара в течение недели
- родоразрешение проводят путём операции кесарева сечения из-за угрозы разрыва матки
- **миеломенингоцеле** является наиболее частым показанием в настоящее время
- **врождённая кистозная аденоматозная дегенерация лёгкого и крестцово-копчиковая тератома** среди показаний в настоящее время фигурируют реже, хотя исторически эту патологию лечить у плодов стали раньше

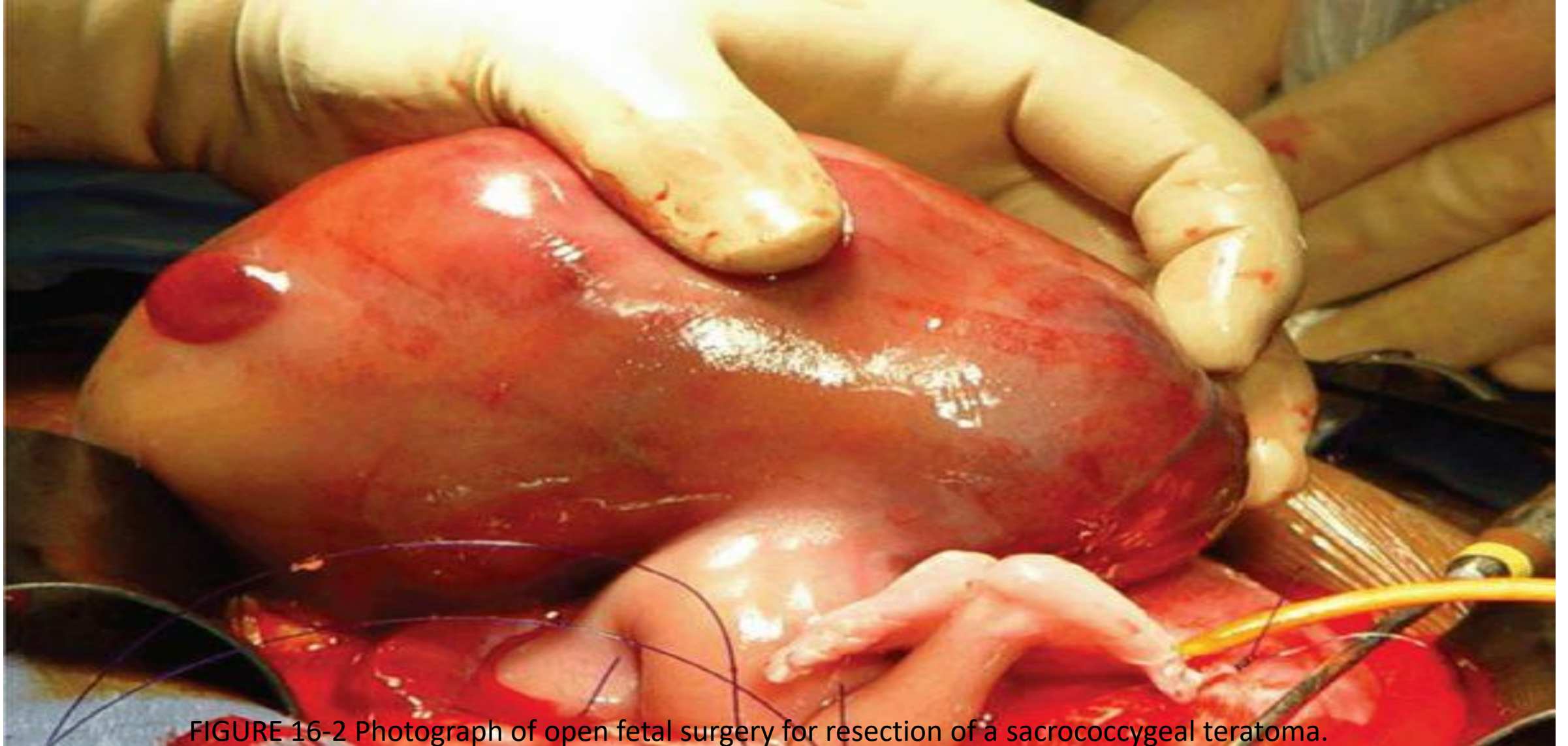


FIGURE 16-2 Photograph of open fetal surgery for resection of a sacrococcygeal teratoma. Hysterotomy has been completed, and the caudal portion of the fetus has been delivered onto the surgical field. The tumor is held by the surgeon's hand. (Photograph contributed by Dr. Timothy M.Crombleholme.)

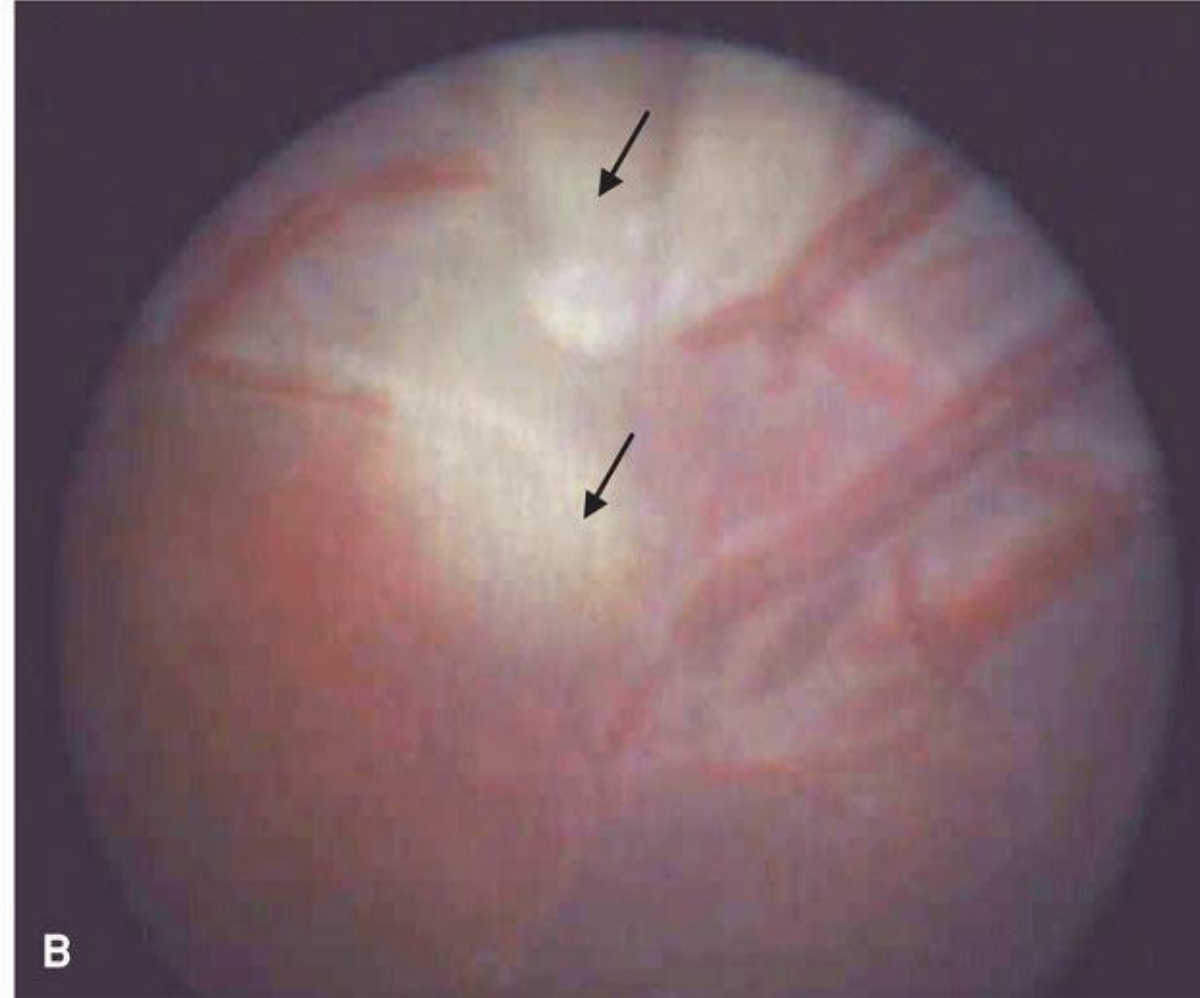
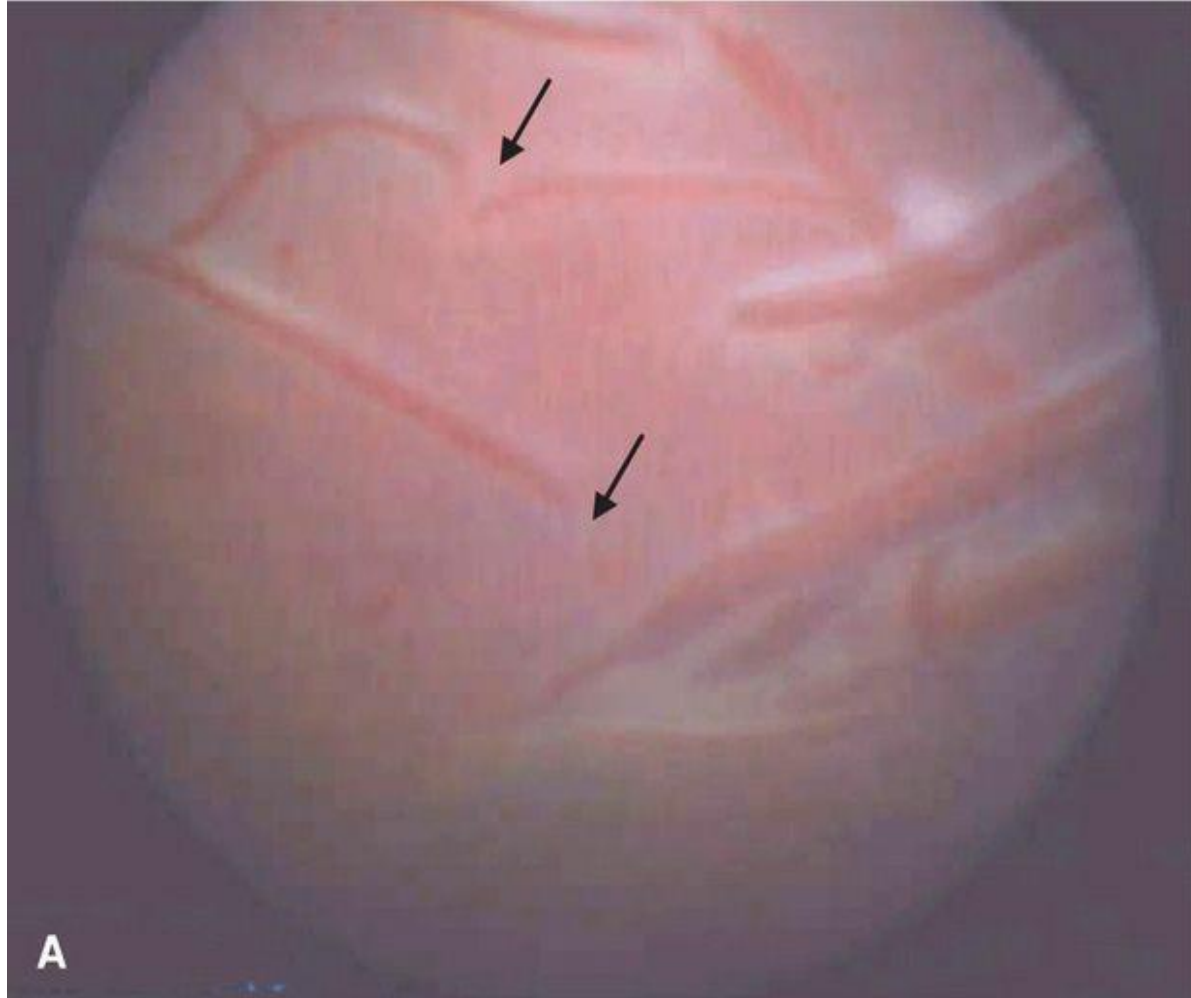
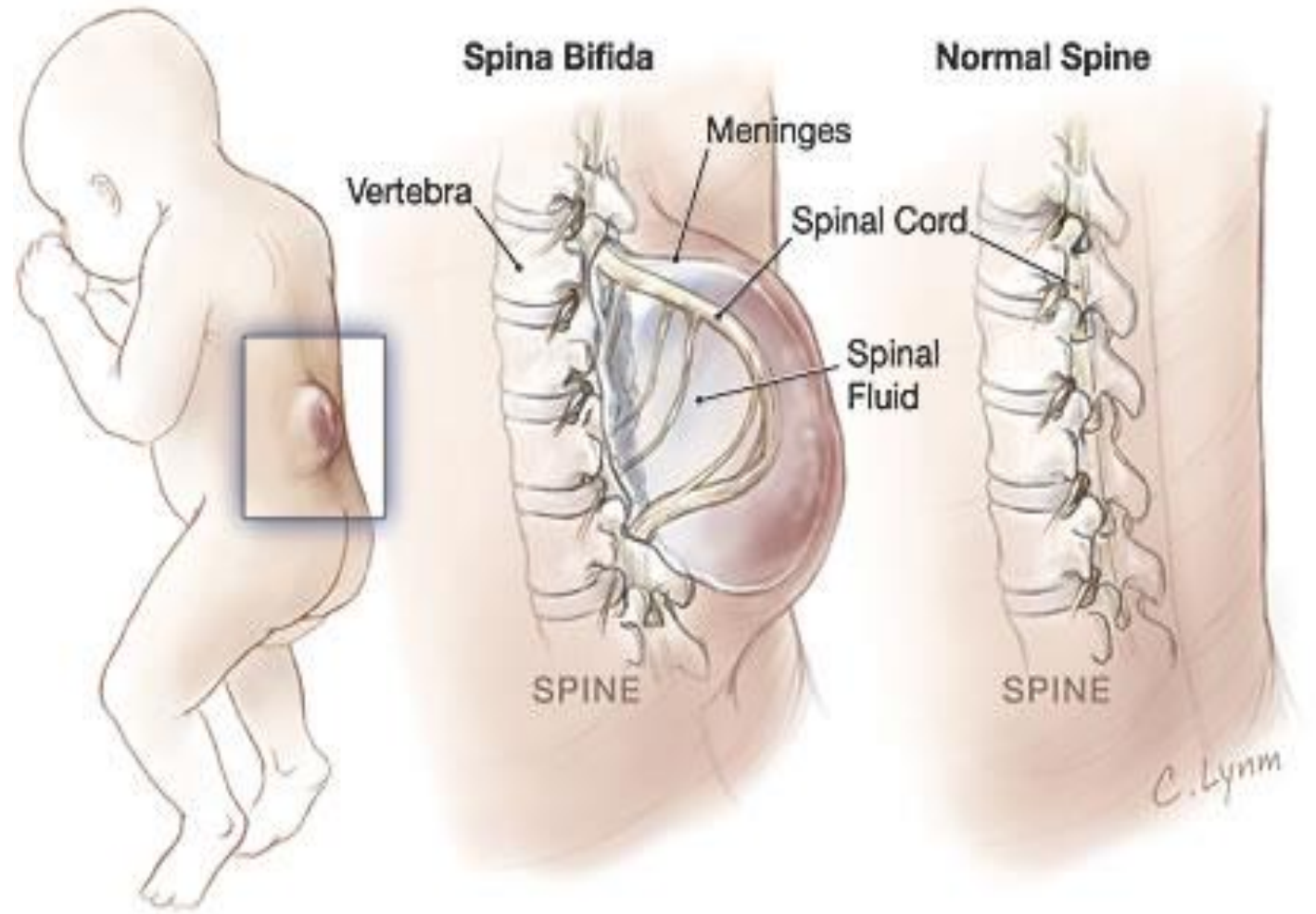
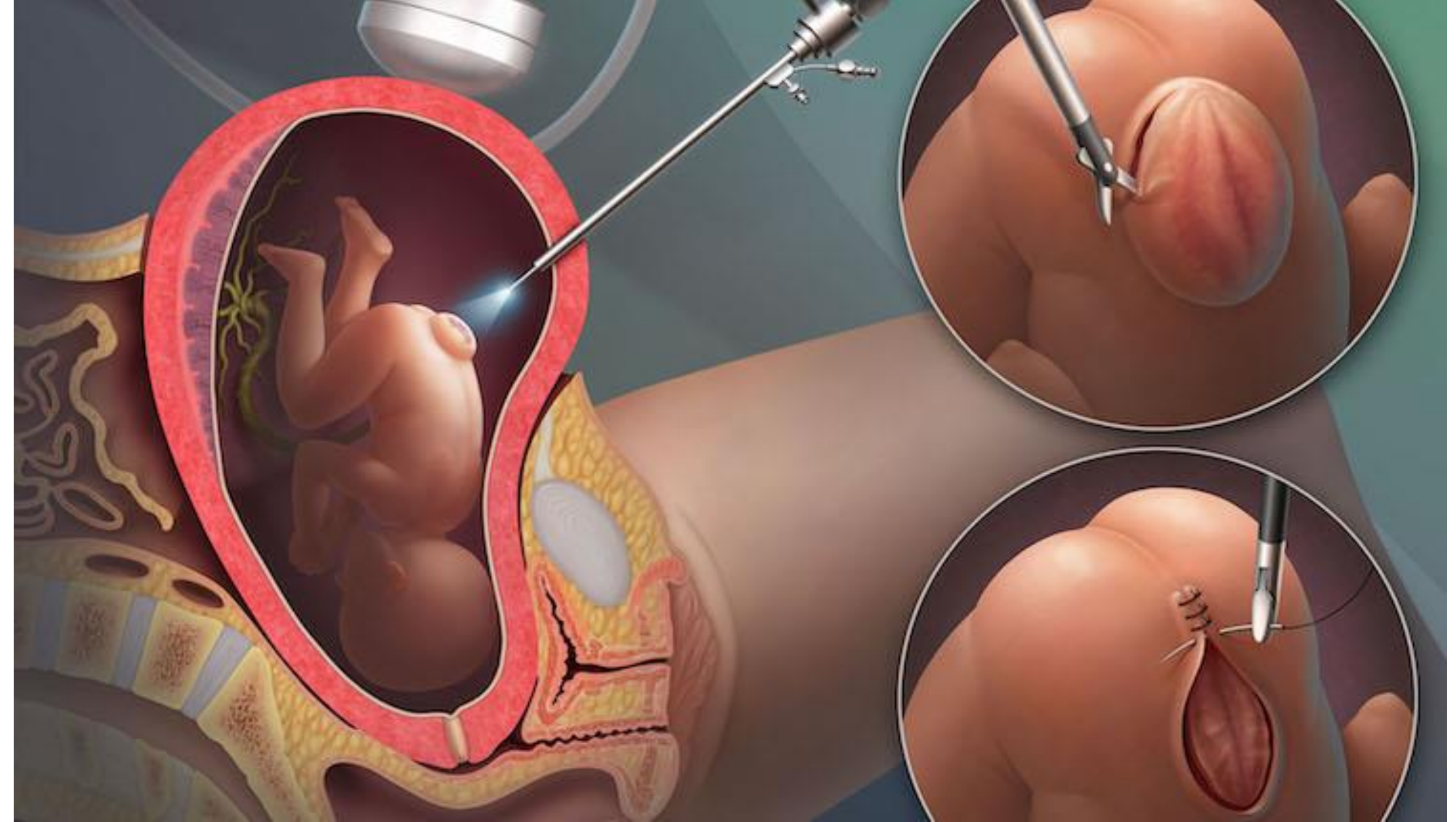


FIGURE 16-3 Laser therapy for twin-twin transfusion syndrome (TTTS). Fetoscopic photograph of the fetal surface of the placenta. A. Vascular anastomoses (arrows) are shown before selective laser ablation. B. Sites of ablation are seen as blanched yellow-white areas (arrows). (Photographs contributed by Dr. Timothy M. Crombleholme.)







Фетальная хирургия

Показания:

- пороки развития у монохориальных двоен
- синдром близнецовой трансфузии
- диафрагмальные и мозговые грыжи
- вальвулопластика
- дефекты межжелудочковых и межпредсердных перегородок
- синдром реверсивной артериальной перфузии



ПОКАЗАНИЯ К ОПЕРАТИВНЫМ ВМЕШАТЕЛЬСТВАМ В ФЕТАЛЬНОМ ПЕРИОДЕ:

ХИРУРГИЯ ПЛОДА:

- Диафрагмальная грыжа (с целью предотвращения гипоплазии легкого и предупреждения легочной гипертензии)
- Обструкция нижних отделов мочевыводящих путей (с целью предупреждения почечной недостаточности и нормализации объема амниотической жидкости)
- Крестцово-копчиковая тератома (с целью предупреждения сердечной недостаточности, причиной которой является артериовенозное шунтирование)
- Объемные образования в грудной клетке (с целью предупреждения гипоплазии легочной ткани и сердечной недостаточности)
- Дефекты нервной трубки (с целью закрытия грыжевого дефекта, предупреждения менингомиелоцеле, а также гидроцефалии)
- Пороки сердца (с целью предупреждения гипоплазии и других повреждений)

ХИРУРГИЯ ПЛАЦЕНТЫ, ПУПОВИНЫ И ОБОЛОЧЕК:

- Хориоангиома (с целью предупреждения сердечной недостаточности, водянки плода и плаценты)
- Амниотические тяжи (с целью предупреждения деформаций конечностей и функциональных потерь)
- Патология монохориальных двоен (с целью предупреждения развития сердечной недостаточности, фето-фетального трансфузионного синдрома — [рис. 1](#), синдрома акардии)
- «Плод без сердца» и дискордантные аномалии, когда один из плодов представляет угрозу для другого и создает риск прерывания беременности (редукция одного плода улучшает шансы другого и предупреждает прерывание беременности)

СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ

