

Сучасні можливості прогнозування та профілактики прееклампсії



За матеріалами конференції

І.В. ЛАХНО, д. мед. н., професор кафедри акушерства і гінекології Харківського національного університету ім. В.Н. Каразіна

На міжнародній науково-практичній конференції «Якість життя сучасних жінок – шлях у майбутнє», що відбулася 4 лютого, із доповіддю на тему «Сучасні підходи до менеджменту вагітних із прееклампсією» виступив професор кафедри акушерства і гінекології Харківського національного університету ім. В.Н. Каразіна, д. мед. н. Ігор Вікторович Лакно. Детальне вивчення прогнозування та можливостей профілактики прееклампсії у ході представленого дослідження є надзвичайно актуальним, оскільки ця патологія залишається важливою проблемою сучасного акушерства.

Ключові слова: прееклампсія, комплексна медикаментозна профілактика, діосмін, Флебодіа 600.

Прееклампсія як одна із провідних причин розвитку життєзагрозливих станів у вагітних залишається тією нозологією, що у 5 разів підвищує ризик перинатальних втрат і щорічно призводить до понад 50 тис. випадків материнських смертей у світі. Поширеність прееклампсії коливається від 5 до 16% і не залежить від рівня соціально-економічного розвитку регіону. За прогнозами експертів, жінки із цією патологією належатимуть до групи значного ризику серцево-судинних захворювань протягом подальших 30 років.

В основі розвитку прееклампсії лежить так званий синдром ішемічної плаценти, який пов'язаний із синтезом й вивільненням у системний кровоток прозапальних цитокінів та вазоконстрикторів. Подальше формування ендотеліальної дисфункції та оксидативного стресу призводить до змін із боку системи гемостазу, чому сприяє наявність вродженої тромбофілії.

Досліджено також багато інших механізмів розвитку прееклампсії. Симпатикотонія є підставою для зростання периферичного судинного опору, зниження серцевого викиду й порушення перфузії внутрішніх органів. Збільшення потужності симпатичної ланки може бути зумовлене значним підвищенням внутрішньочеревного

тиску на фоні погіршення венозного повернення із судин нижньої частини тулуба. Хронічна венозна недостатність також є частим явищем у жінок із прееклампсією.

Прееклампсія характеризується гіповолемією та підвищеною проникністю судин. Ключовими факторами її патогенезу виступають: порушення інвазії трофобласта, що перешкоджає формуванню зони зниженої судинної резистентності в матково-плацентарному басейні; синдром системної запальної відповіді, матково-плацентарна гіпоксія, порушення стану клітинних мембран, ангіоспазм, антифосфоліпідний синдром, спадкові тромбофілії. Усі ці стани спричиняють розвиток дисфункції ендотелію та розладів гемостазу у вигляді хронічної форми синдрому дисемінованого внутрішньосудинного згортання.

Основні принципи профілактики прееклампсії включають:

- покращення матково-плацентарного кровотоку;
- оптимізацію метаболічних процесів;
- нормалізацію реологічних і коагуляційних властивостей крові для покращення мікроциркуляції, підтримання судинного тону, стану ендотелію.



На сьогодні ми маємо чималий досвід використання під час вагітності дезагрегантних препаратів венотонічної дії, до яких належить діосмін. Зокрема, за висновками французького дослідження NIMAGE (Beuens M.-N. et al., 2003), діосмін увійшов до п'ятірки найбільш часто призначуваних медикаментозних засобів у вагітних жінок. Дослідження EFEMERIS (Lacroix I. et al., 2016) підтвердило безпечність застосування цього препарату під час вагітності, навіть у I триместрі. Відомо, що діосмін, крім ангіопротекторної та дезагрегантної дії, має захисні властивості для мозку плода від прозапального впливу материнського організму, що з позицій плодового програмування запобігає виникненню девіацій соціальної поведінки дитини в майбутньому.

Доповідач зауважив, що хронічна венозна недостатність частіше виникає в осіб жіночої статі. Період вагітності та пологів, для якого характерні підвищення рівнів естрогенів та прогестерону, а також стан фізіологічної гіперволемії, виступає своєрідним тригером ушкодження венозної стінки: естрогени сприяють відшаруванню ендотелію від сполучної тканини, а прогестерон руйнує колагеново-еластинний матрикс. Відбувається протікання плазми через венозну стінку до паравазальних тканин, що підтримує запалення.

Препарат Флебодія 600, що містить напівсинтетичний діосмін, володіє вираженою венотонічною та ангіопротекторною дією. Ефект препарату проявляється за рахунок наступних механізмів:

- підвищення тону вен (збільшення тропності норадреналіну до міоцитів вен, підвищення скоротливої здатності вен);
- покращення мікроциркуляції (зниження проникності капілярів, зменшення набряку);
- протизапальна дія (антикомплементарна активність, зниження продукції лейкотрієнів).

Застосування препарату Флебодія 600 в акушерській практиці обґрунтоване його наступними властивостями:

- покращує дренажну функцію міжворсинчастого простору, венозних судин матки, малого таза і нижніх кінцівок;
- зменшує венозний застій у матково-плацентарному комплексі.

Спікер представив результати дослідження, метою якого була розробка методу комплексної медикаментозної профілактики (КМП) прееклампсії і вивчення його ефективності. Так, перший етап випробування передбачав відбір жінок згідно із критеріями включення (n=292). На другому етапі дослідження було проведено порівняння даних вибірових груп досліджуваних, яких було розподілено наступним чином:

- пацієнтки із фізіологічним перебігом вагітності (n=72):
 - I група (n=20) – I триместр;
 - II група (n=26) – II триместр;
 - III група (n=26) – III триместр;

- пацієнтки з підвищеним ризиком прееклампсії у II триместрі:
 - IV група (n=66):
 - підгрупа IV A (n=36), в якій не призначали фармакологічні засоби для профілактики прееклампсії;
 - підгрупа IV B (n=30), в якій застосовувався запропонований метод КМП прееклампсії;
- вагітні із прееклампсією:
 - V група (n=154):
 - підгрупа V A (n=56) – легкий ступінь;
 - підгрупа V B (n=53) – середній ступінь;
 - підгрупа V C (n=45) – тяжкий ступінь.

Даний розподіл передбачав наступне:

- порівняння отриманих даних між групами;
- визначення патогенетичних механізмів прееклампсії на підставі вивчення кореляційної залежності та обґрунтування доцільності запропонованої схеми КМП;
- встановлення ефективності лікування жінок із прееклампсією (V група).

Третій етап – це проспективне когортне дослідження, до якого були залучені пацієнтки IV групи для вивчення ефективності запропонованої КМП (підгрупа IV B) та порівняння наслідків вагітності для матері й плода з такими у жінок із прееклампсією, яким були призначені препарати зі схеми КМП.

КМП включала наступні компоненти:

- ацетилсаліцилова кислота в дозі 100 мг 1 раз на добу;
- Флебодія 600 мг 1 раз на добу;
- питний розчин L-аргініну по 1 чайній ложці 4 рази на добу;
- вітамінно-мікроелементний комплекс по 1 таблетці 2 рази на добу.

У процесі ведення пацієнток за умови маніфестації прееклампсії наприкінці II – у III триместрі призначалося лікування, що передбачало застосування антигіпертензивних препаратів, сульфату магнію (при тяжкому ступені), розчину L-аргініну внутрішньовенно, фосфоліпідів, антикоагулянтів та інфузійної терапії за показаннями.

Під час проведення дослідження застосовувалися наступні діагностичні методи:

- кардіоінтервалографія на основі ЕКГ матері та плода;
- реовазографія;
- доплерометрія кровотоку в судинах фетоплацентарної системи;
- імуноферментний аналіз;
- комп'ютерна агрегатометрія;
- біохімічні дослідження сироватки крові.

Крім того, проводилася математико-статистична обробка отриманих даних.

Було встановлено, що прееклампсія розвивається на фоні підвищення активності симпатичної ланки автономної нервової системи, зниження загального рівня вегетативної регуляції

та пригнічення парасимпатичної активності. Натомість нормальний перебіг вагітності характеризувався підвищенням парасимпатичної регуляції, що підтримує гіперволемію та периферичну вазодилатацію. Ці явища спостерігалися наприкінці I – на початку II триместру вагітності, коли існує терапевтичне вікно для профілактики прееклампсії: у цей час відбувається активний дисморфоз спільних судин матки в матково-плацентарні.

У жінок IV групи (із підвищеним ризиком розвитку прееклампсії у II триместрі) спостерігалось підвищення симпато-вагального балансу у положенні лежачи на правому боці, що було пов'язано з надмірним підвищенням внутрішньочеревного тиску. Таким чином, у ході експерименту було доведено участь венозної гемодинаміки в патогенезі прееклампсії. Аналіз кореляції між серцевим індексом, загальним периферичним опором судин і симпато-парасимпатичним балансом у пацієнток із прееклампсією дав можливість стверджувати, що в осіб із середнім ступенем її тяжкості гіперкінетичний тип гемодинаміки на фоні симпатикотонії носить характер компенсаторної реакції, яка є необхідною для підтримання мікроциркуляції й достатнього рівня перфузії органів.

Також у ході дослідження був встановлений кореляційний зв'язок між загальним рівнем автономної нервової регуляції, потужністю її симпатичної й парасимпатичної ланок (показниками варіабельності серцевого ритму матері й плода) та концентрацією маркерів запалення (прозапальних цитокінів та С-реактивного білка) у вагітних із прееклампсією. При цьому активність симпатичної ланки проявлялася у прозапальній дії, а холінергічні механізми були такими, що її пригнічують.

За результатами кореляційного аналізу біофізичних і біохімічних маркерів та основних діагностичних критеріїв прееклампсії було зроблено висновки, що найкращий результат прогностичної значущості продемонстрував протокол скринінгу, який містив наступні показники:

- симпато-парасимпатичний баланс у положенні лежачи на правому боці $>2,1$;
- симпато-парасимпатичний баланс в активній ортостатичній пробі $>7,2$;
- пульсаційний індекс у маткових артеріях $>2,25$;
- PAPP-A $<0,69$ МоМ;
- β -ХГЛ $>3,0$ МоМ;
- α -фетопроєїн $>2,5$ МоМ.

Зміни автономного балансу підвищували прогностичне значення традиційних біофізичних і біохімічних тестів у 4,5 раза. Чутливість методу становила 90,3%, специфічність – 84,3%, прогностична цінність позитивного результату – 84,8%, прогностична цінність негативного результату – 100,0%, індекс точності – 92,3%.

Доповідач наголосив, що у пацієнток (підгрупа IV B), котрим у ході даного дослідження застосовувався запропонований метод профілактики прееклампсії, відмічалось значне зниження частоти виникнення цього загрозливого стану, а також відтермінування його початку. Слід підкреслити, що в цій групі практично не зустрічалася прееклампсія з раннім початком.

На думку професора І.В. Лахно, проведене дослідження дало змогу підтвердити припущення, що венозна гемодинаміка відіграє значну роль у патогенезі прееклампсії. Так, депонування венозної крові у черевній порожнині та нижніх кінцівках знижує її повернення до серця, а фонові симпатикотонія призводить до формування не лише гіпокінетичного типу центральної материнської гемодинаміки у пацієнток із тяжкою прееклампсією, а й до абдомінального компартмент-синдрому. Це зумовлює вибір методу розродження шляхом кесаревого розтину у жінок із прееклампсією тяжкого ступеня.

Ефективність запропонованої схеми КМП, до складу якої входив препарат Флебодія 600, проявлялась у зниженні ризику виникнення (у разі) наступних ускладнень:

- передчасних пологів (4,2 раза);
- аномалій пологової діяльності (1,7);
- кровотечі у післяпологовому періоді (3,0);
- кесаревого розтину (3,0);
- ручної або інструментальної ревізії матки (1,8);
- субінволюції матки (2,5);
- гіпогалакції (1,9);
- дистресу плода (2,5);
- синдрому затримки росту плода (3,3);
- гіпоксично-ішемічного ураження центральної нервової системи (1,9);
- дихальних порушень (2,3);
- кон'югаційної жовтяниці (2,1);
- внутрішньоутробної інфекції (2,5).

Включення препарату Флебодія 600 до програми комплексної профілактики прееклампсії у вагітних жінок є патогенетично обґрунтованим і ефективним, саме тому він може бути рекомендований до застосування в акушерській практиці.