



МЕНЕДЖМЕНТ ВАГІТНИХ І ПОРОДІЛЬ З ПРЕЕКЛАМПСІЄЮ (ЧАСТИНА 2)

Ігор Лахно

Профілактика

Метою прогнозування розвитку ПЕ під час вагітності є своєчасне визначення оптимальної тактики ведення вагітної та призначення профілактичного лікування. Однак, більшість спроб провести ефективну первинну або вторинну профілактику ПЕ не отримали вагомих науково підтверджених результатів. Використання антигіпертензивних препаратів у жінок з хронічною гіпертензією сприяє кращому контролю АТ, але не попереджує розвиток ПЕ (Browne J. L. et al. 2016). Біологічно активні добавки з риб'ячим жиром, кальцієм, антиоксидантними вітамінами С і Е не продемонстрували можливостей зниження частоти або ступеня тяжкості ПЕ (Kullenberg D. et al. 2016).

Антагоністи кальцію, що дієво попереджають вазоспазм, слід використо-

вувати протягом усієї вагітності у жінок з хронічною гіпертензією. Застосування антагоністів кальцію у комбінації з малими дозами ацетилсаліцилової кислоти та вітаміном С знижувало рівень ускладнень вагітності для матері та плоду. При цьому не було зареєстровано жодного випадку ПЕ тяжкого ступеня або передчасного відшарування плаценти (Uzan J. et al. 2011). Можна зробити висновок, що антагоністи кальцію як клас антигіпертензивних препаратів переслідують не тільки короткочасні цілі, але й забезпечують значний позитивний ефект з боку здоров'я матері та плоду при довготривалому використанні.

Але існують й обнадійливі результати використання окремих методів медикаментозної профілактики ПЕ. Зокрема, відомо, що малі дози ацетилсаліцилової кислоти завдяки селективному інгібуванню вазоконстрикторного простагландину тромбоксану А2 без впливу на вазорелаксуючу речовину проста-

циклін мають ангіопротекторну дію і завдяки цьому здатні попередити ПЕ. Переваги профілактики ПЕ з використанням малих доз ацетилсаліцилової кислоти були доведені у контингенту низького і високого ризику (Mone F. et al. 2016). Мета-аналіз 31 рандомізованого дослідження, що об'єднувало 32217 жінок, дозволив встановити переваги використання малих доз ацетилсаліцилової кислоти для профілактики ПЕ. Відносний ризик був 0,90 у загальній популяції жінок (довірчий інтервал – 95,0%). У пацієнток з групи високого ризику відносний ризик становив 0,75 (довірчий інтервал – 95,0%). Спостерігався профілактичний ефект ацетилсаліцилової кислоти у разі її призначення до 16 тижнів вагітності (Herrera J. A. et al. 2015; Roberge S. et al. 2013).

Чіткої відповіді на питання про доцільність застосування низькомолекулярних гепаринів у профілактиці ПЕ до сих пір немає. У одному дослід-

Список скорочень

АГ – артеріальна гіпертензія;
АФС – антифосфоліпідний синдром;
ВШ – відношення шансів;
ДНК – дезоксирибонуклеїнова кислота;
ДП – дисфункція плаценти;
ПІ – пульсаційний індекс;
РДС – респіраторний дистрес синдром;
РНК – рибонуклеїнова кислота;

CAT – середній артеріальний тиск;
С-РБ – С-реактивний білок;
СІ – серцевий індекс;
Flt – *fms-like tyrosine* (англ., тирозинові);
HbF – *fetal hemoglobin* (англ., плодний гемоглобін);
HELLP-синдром – синдром гемолізу, підвищення рівня трансаміназ і тромбоцитопенії (англ., *hemolysis, elevated liver ferments, low platelet count*);
IL – interleukin (англ., інтерлейкін);

PAPP-A – *pregnancy-associated plasma protein A* (англ., білок плазми, асоційований з вагітністю А);
PlGF – *placental growth factor* (англ., фактор росту плаценти);
PP – *placental protein* (англ., плацентарний протеїн);
TNF – *tumor necrosis factor* (англ., фактор некрозу пухлини);
VEGF – *vascular endothelial growth factor* (англ. судинний ендотеліальний фактор росту)

женні було встановлено, що додаткове до малих доз ацетилсаліцилової кислоти призначення низькомолекулярних гепаринів не мало переваг перед ізольованим використанням ацетилсаліцилової кислоти. Частота виникнення ПЕ у жінок з АФС на тлі вказаних варіантів превентивної терапії була однаковою. Але нещодавно з'явилися дані, що призначення низькомолекулярних гепаринів знижує частоту виникнення ПЕ у жінок, що мали у анамнезі ПЕ (Katsi V. et al. 2016). Ці результати можуть бути підставою для обгрунтованих клінічних випробувань у майбутньому, але не рекомендацією для негайного впровадження у клінічну практику. Тому потрібно продовжувати пошук цільового контингенту для профілактичного використання низькомолекулярних гепаринів під час вагітності.

На сьогодні вже є деякі результати досліджень, що обгрутовують доцільність використання L-аргініну або сілденафіла цитрату для профілактики ПЕ (Camarena Pulido E. E. et al. 2016; Trapani A. Jr. et al. 2016).

Оскільки порушення системи гемостазу відіграють важливу роль у патогенезі ПЕ, перспективним слід вважати дослідження можливостей використання препаратів антитромбіну III для профілактики розвитку цього грізного ускладнення вагітності (D'Angelo A. et al. 2016).

У кількох дослідженнях доведено зниження частоти виникнення ПЕ на 37,0% при вживанні препаратів аліментарного кальцію у дозі 2 г на добу. Відносний ризик був 0,63 (довірчий інтервал – 95,0%). Цей ефект пов'язують зі спроможністю іонів кальцію заблокувати вазоконстрикторний ефект гормону парашитовидної залози (Herrera J. A. et al. 2015). У разі зниження дози кальцію нижче 1 г на добу у 9 дослідженнях встановлено зниження ризику ПЕ на 62,0%. Відносний ризик дорівнював 0,38 (довірчий інтервал – 95,0%) (Uzan J. et al. 2011).

Однак, два послідовних дослідження профілактичного ефекту аліментарного кальцію, яке розпочинали у II триместрі вагітності, не продемонстрували значного зниження рівня ПЕ. Відносний ризик становив 0,94 (довірчий інтервал – 95,0%) (Leeman L. et al. 2016). Тому користь від превентивного призначення препаратів кальцію не є доведеною. У більшості досліджень оцінювали базальний рівень вживання кальцію, але не рівень материнських і плацентар-

них гормонів, що регулюють кальцієвий баланс. Також не брали до уваги рівень іонізованого кальцію. Надмірний рівень цього біоеlementу в крові призводить до його підсиленої екскреції (Kovacs C. S. et al., 2011).

Слід зазначити, що окрім пригнічення функції гормону парашито-видної залози, вазотропний ефект кальцію досягається впливом на кальцій-залежні ферменти. Серед них широко відомі фосфоліпаза А2 і синтетаза оксиду азоту. Ці ферменти відповідальні за синтез простагландину Е2 і оксиду азоту, що мають значні вазодилатуючі, дезагрегантні та ендотеліопротекторні властивості (Aguilar A. et al. 2016).

Досліджено вивчення комбінованого вживання препаратів кальцію з лінолевою кислотою, що підвищує його біодоступність. Застосування 450 мг на добу кон'югованої лінолевої кислоти з 600 мг на добу кальцію дозволило знизити ризик ПЕ на 80,0%. Відносний ризик складав 0,20 (довірчий інтервал – 95,0%) (Kovacs C. S. et al. 2011). Додавання лінолевої кислоти дозволяє поліпшити баланс між тромбоксаном А2/простагландином Е2, знизити рівень внутрішньоклітинного вільного кальцію, зменшити активність ренін-ангіотензин-альдостеронової системи. Зазначені механізми дозволяють сподіватися, що комбінація кальцію з лінолевою кислотою є ефективним заходом запобігання ендотеліальної дисфункції та метаболічного синдрому (Browne J. L. et al. 2016). Ці результати демонструють перспективність проведення широкомасштабних досліджень превентивних можливостей кальцію з позицій пошуку шляхів до збільшення його біодоступності.

У цілому слід зазначити, що більшість клінічних досліджень можливостей медикаментозної профілактики ПЕ не досягли доказових позитивних результатів, або вони були суперечливі та недостатні для обгрутованого впровадження у практику. Це вимагає перегляду усієї піраміди профілактики ПЕ, насамперед, з позиції впливу на провідні патогенетичні механізми.

Зокрема, встановлено, що α -1 антитрипсин має цитопротекторні властивості та захищає клітини ендотелію від оксидативного стресу. У жінок з ПЕ рівень α -1 антитрипсину у тканині плаценти значно нижчий, ніж у здорових вагітних. У експерименті на мишах було встановлено, що ін'єкція α -1 антитрипсину може знижувати АТ і протеїнурію. Спостерігається дозозалежний ефект

у виразності зазначеного впливу. Також було відмічене зниження рівня медіаторів запалення і оксидативного стресу з підвищенням концентрації представників АОСЗ і оксиду азоту (Phillips C. et al. 2016). Таким чином, α -1 антитрипсин можна вважати перспективною речовиною для подальшого вивчення можливостей її використання у профілактиці ПЕ.

Відомо, що метформін здатен знижувати активність антиангіогенних факторів (sFlt-1 та ендогліну). Однак, безпечної використання метформіну під час вагітності не є доведеною. У клінічному дослідженні було встановлено, що на тлі прийому метформіну відбувалося зниження рівня sFlt-1 і ендогліну в клітині ендотелію, цитотрофобласті та у плацентарних ворсинках. Можливо, що це було пов'язано з блокадою мітохондріального транспорту в електронному ланцюзі. Метформін також відновлював вазодилатацію, індуковану брадикиніном (Rowe H. et al. 2013). Зазначені ефекти метформіну роблять його перспективною речовиною для нормалізації процесів ангіогенезу з метою профілактики ПЕ.

Відомо, що профілактика і лікування гіпергомоцистеїнемії проводиться препаратами фолієвої кислоти і вітаміну В₆ вже з моменту початку медикаментозної «допомоги до зачаття». Крім цього, було встановлено, що у жінок з високим ризиком виникнення ПЕ відмічається мульти-системне зниження рівня фолієвої кислоти, а дефіцит фолатів і вітамінів групи В відіграє значну роль у патогенезі серцево-судинних захворювань (Ji Y. et al. 2006). Подальші дослідження дозволять більше дізнатися про участь фолатів у патогенезі ПЕ і розробити тактики їх профілактичного використання.

Також встановлено, що ПЕ супроводжується розвитком біоеlementозів. У деяких мета-аналізах доведено, що рівень цинку в жінок з ПЕ значно нижчий, ніж на тлі фізіологічної гестації (Ma Y. et al. 2015). В інших дослідженнях виявлено зниження рівня магнію і йоду у цього контингенту хворих (Zahiri Sorouri Z. et al. 2016; Onyegbule A. O. et al. 2016; Gulaboglu M. et al. 2010; Bakacak M. et al. 2015). Тому донація певних біоеlementів може бути перспективним напрямком профілактики ПЕ.

Однак не існує даних про наявність профілактичного впливу препаратів цих біоеlementів у загальній популяції вагітних або ендемічного контингенту на рівень ПЕ.

Як було зазначено вище, патогенез ПЕ пов'язаний з атерогенною дисліпідемією, оксидативним стресом і ендотеліальною дисфункцією. У зв'язку з цим, патогенетично обґрунтованим з профілактичною метою є використання гіполіпідемічних препаратів, зокрема, правастатину. За даними досліджень, фармакологічні ефекти правастатину дозволяють впливати на системну атерогенну васкулопатію і нормалізують стан ендотелію завдяки попередженню ураження продуктами оксидативного стресу і ССЗВ (*Lefkou E. et al. 2016*). Не дивлячись на те, що правастатин відноситься до категорії Х, не встановлено тератогенного впливу цього препарату у випробуваннях на тваринах і людях (*Costantine M. M. et al. 2016*). Однак, до цього часу рівень знань про використання правастатину у вагітних є недостатнім. З іншого боку, зниження летальності внаслідок атеросклерозу досягається вторинною профілактикою. Тому наявність ранньої діагностики і своєчасних акушерських втручань при ПЕ може привести до попередження поліорганної недостатності на тлі атерозу матково-плацентарних судин та материнської смертності (*Hu W. S. et al. 2016*).

NB! Медикаментозна терапія при ПЕ залежить від ступіня тяжкості захворювання і базується на антигіпертензивних ліках і сульфаті магнію

Згідно з наказом МОЗ України №676, доцільно використовувати малі дози ацетилсаліцилової кислоти (80–100 мг) один раз на день з 20 тижнів вагітності. При цьому, за даними Фонду медицини плоду, терапевтичним «вікном» для застосування аспірину є період з 12 до 16 тижня, а за рекомендаціями Американської асоціації сімейних лікарів – з 12 до 28 тижня.

У рекомендаціях NICE (національного інституту з удосконалення охорони здоров'я і медичної допомоги Великої Британії) вказано, що у жінок з підвищеним ризиком ПЕ прийом аспірину слід розпочинати до 13 тижнів вагітності та продовжувати до 36 тижнів.

За наказом МОЗ, доцільно призначати препарати кальцію (2 г на добу) з 20 тижнів вагітності. Також рекомендовано вживання морепродуктів з високим вмістом поліненасичених жирних кислот (*Sabry A. H. et al. 2012*).

Лікувальна тактика

У веденні хворих з ПЕ існує дві опції: розродження або спостереження. У веденні пацієнток використовують міждисциплінарний підхід – необхідними є консультації окуліста, невропатолога, кардіолога, а також нефролога. Антигіпертензивну терапію розпочинають при рівні АТ 150/100 і вище. При цьому, не існує доказів, що початок використання антигіпертензивних препаратів на стадії ПЕ легкого або середнього ступеня має переваги у наслідках вагітності порівняно до старту лікування лише при тяжкій ПЕ (*Block H. S., 2016*). При наявності ПЕ середнього або тяжкого ступеня вагітну слід госпіталізувати. При цьому, питання про можливість амбулаторного спостереження за жінками з ПЕ легкого ступеня є дискусійним (*Lin L. T. et al., 2016*).

Жінок з ПЕ тяжкого ступеня слід спрямувати до відділення інтенсивної терапії для подальшого ведення спільно з анестезіологом. Медикаментозна терапія при ПЕ залежить від ступеня тяжкості захворювання і базується на антигіпертензивних ліках і сульфаті магнію.

Консервативна терапія не має змоги протидіяти ПЕ, а її метою є запо-

бігання крововиливу у мозок і виникнення судом. Єдиним ефективним лікувальним заходом у жінок з ПЕ є розродження. Рішення про дострокове завершення вагітності базується на гестаційному терміні, стані матері та плоду і ступені тяжкості ПЕ (*Chaiworapongsa T. et al. 2016*).

Розродження бажано проводити у пацієнток з тяжкою ПЕ після 34 тижнів, а при середньому або легкому ступені ПЕ – після 37 тижнів, якщо це дозволяє клінічна ситуація.

У гестаційних термінах між 24 і 34 тижнями підходи до розродження мають бути індивідуальними (*Ueda A. et al. 2016*).

Якщо ПЕ тяжкого ступеня виникає до 26 тижнів вагітності, то консервативне ведення не має ніякого сенсу внаслідок глибокої недоношеності плоду і недостатності кількох днів, або тижнів для досягнення його дозрівання.

Підготовка до переривання вагітності до 34 тижнів потребує певного часу для проведення профілактики РДС новонародженого. Однак у випадку виникнення синдрому поліорганної недостатності або дистресу плода розродження має бути проведено негайно у будь-якому терміні вагітності.

Також показаннями до негайного переривання вагітності є неконтрольоване і нечутливе до антигіпертензивних ліків підвищення АТ, еклампсія, набряк легень, передчасне відшарування плаценти, підкапсулярна гематома печінки і тромбоцитопенія ($<50 \times 10^9 / \text{л}$). Під час кесаревого розтину перевагу слід віддавати при відсутності тромбоцитопенії нейроаксильній анестезії. Набряк дихальних шляхів і значне підвищення АТ під час інтубації – важливі моменти при проведенні загальної багатокомпонентної анестезії зі штучною вентиляцією легень. Більшість несприятливих наслідків ПЕ пов'язана з крововиливом у мозок, розривом печінки та гострою нирковою недостатністю (*Berhan Y. et al. 2016*).

Вибір антигіпертензивного препарату повинен здійснюватися у відповідності до типу ЦМГ за даними біоімпульс-данної кардіографії або реовазографії. При гіперкінетичному типі ЦМГ відмічається високий СІ і низький ЗПОС. Еукінетичний тип ЦМГ характеризується високим або середнім СІ та збільшеним ЗПОС. У жінок з гіпокінетичним типом ЦМГ відмічається низький СІ та високий ЗПОС. При гіперкінетичному типі призначають переважно β -блокатори. При еукінетичному частіше використовують центральні α_2 -агоністи. Гіпокінетичний тип ЦМГ потребує комбінованого застосування центральних α_2 -агоністів і антагоністів кальцію. Інформація щодо типу ЦМГ не є доступною у рутинній практиці. У більшості пацієнток САТ більше 130 мм рт. ст. свідчить про наявність підвищеного СІ і ЗПОС. При цьому застосування додаткового антигіпертензивного препарату, як правило, покращує контроль АТ. Гемодинамічний режим у пацієнток з ПЕ не є постійним і змінюється під впливом лікування. У жінок з ПЕ СІ підвищений порівняно до жінок з неускладненим перебігом вагітності. По мірі прогресування захворювання відмічається зростання ЗПОС. Індивідуалізація підбору антигіпертензивних препаратів сприяє підтриманню умов для забезпечення росту плода. При цьому препаратом вибору є метилдопа завдяки максимальній безпечності для плоду. Добова

доза – 2-3 г. Використання β -блокаторів має обмеження, тому що призводить до синдрому ЗРП (Uzan J. et al. 2011). У жінок з ПЕ тяжкого ступеня доцільно використовувати антагоністи кальцію (ніфедипін по 20–30 мг тричі на добу). Однак цей препарат може посилювати набряки. Для швидкого зниження АТ використовують лабеталол або гідралазін. При цьому лабеталол має значну перевагу перед іншими β -блокаторами завдяки наявності внутрішньої симпатоміметичної активності. Це дуже важливо на тлі зниженого СІ. Є дані, що використання лабеталолу стримує прогресуванню тяжкості ПЕ (Magee L. A. et al. 2016). Принциповим протипоказанням до застосування лабеталолу є бронхіальна астма. Діуретики можливо використовувати лише ситуативно на тлі набряку легенів або ниркової недостатності. Категорично протипоказані інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту і блокатори рецепторів ангіотензину II внаслідок емпріотоксичної дії. У трьох дослідженнях було проведено порівняння ефективності використання деяких антигіпертензивних ліків (гідралазін vs лабеталол, тімолол vs метилдопа, гідралазін vs метилдопа). Не встановлено значних переваг будь-якого з ліків (Anthony J. et al. 2016).

Використання сульфату магнію необхідне для профілактики судом у пацієнток з ПЕ тяжкого ступеня. Його також використовують для нейропротекції плоду (De Silva D. A. et al. 2015). На тлі нападу еклампсії розчин сульфата магnezії починають вводити внутрішньовенно у дозі 4–5 г протягом 15–20 хвилин, а потім продовжують інфузійне введення у дозі 1 г на годину протягом доби (Anjum S. et al. 2016).

Окрім протисудомної дії, сульфат магнію також має протизапальну і вазорелаксуючу дію. Цей препарат суттєво знижує рівень ІІ-6, що попереджує зростання рівня некротичних фрагментів трофобласту (Killion M. M. et al. 2015; Dalton L. M. et al. 2016).

Але слід зазначити, що призначення сірчанокислої магnezії сприяє накопиченню іонів магнію, тому потребує моніторингу рівня магnezіємії (Ugwuja E. I. et al. 2016). Цей моніторинг передбачає підрахунок балів за шкалою Glasgow (має бути не більше 15), перевірку сухожильних рефлексів, визначення частоти дихальних рухів (більше 12) і спостереження за темпом діурезу (більше 30 мл/год). При наявності будь-яких ознак передозування слід негайно припинити інфузію, ввести глюко-

нат кальцію і визначити рівень магнію (Cunningham F. G. et al. 2016). Інфузійна терапія, що переслідує за мету забезпечення гіперволемічної гемоділюції, має бути контрольованою внаслідок підвищеного ризику набряку легень. Швидкість інфузії не має перевищувати 80 мл/год. (приблизно 1 мл/кг маси тіла/год.). Олігурія не є показанням до підвищення обсягу інфузії, а відновлення темпу діурезу має бути одним з пріоритетів після розродження (Phillips C. et al. 2016).

NB! Використання сульфату магнію необхідне для профілактики судом у пацієнток з ПЕ тяжкого ступеня

Підготовка до переривання вагітності до 34 тижнів потребує певного часу для проведення профілактики РДС новонародженого. Однак, у випадку виникнення синдрому поліорганної недостатності або дистресу плода розродження має бути проведено негайно у будь-якому терміні вагітності. У разі відсутності тромбоцитопенії перевагу слід віддавати нейроаксальній анестезії. Набряк дихальних шляхів і значне підвищення АТ під час інтубації – важливі моменти при проведенні загальної багатокомпонентної анестезії з штучною вентиляцією легенів (Dennis A. T. et al. 2012).

У випадку, коли ПЕ виникла після 36 тижнів вагітності, подальше пролонгування не має переваг (Jadli A. S. et al. 2016). Застосування гелю простагландинів підвищує шанси народження через природні пологові шляхи. Застосування ергометрину категорично протипоказано (Rowe H. et al. 2013).

Ретельне спостереження за контингентом жінок з групи підвищеного ризику дозволяє своєчасно госпіталізувати жінку з клінічними ознаками ПЕ для визначення показань до дострокового розродження при прогресуванні захворювання. У країнах з низьким або середнім соціально-економічним рівнем життя впровадження подібної біопсихосоціальної моделі призвело до зниження материнської смертності на 25,0% (Zhou X. et al. 2016).

У післяпологовому періоді відмічається позитивна динаміка клініко-лабораторних показників пацієнток з ПЕ. Показники АТ тримаються вже на більш безпечному рівні. Можна вважати, що зниження внутрішньочеревного тиску призводить до покращення

гемодинамічного режиму в організмі матері. Показники протеїнурії також демонструють позитивну динаміку. Це вказує на оптимізацію кровоплину в нирках і відновлення стану мембран (Polonia J. et al. 2016). Однак гіперсимпатикотонія у породіль з ПЕ на 3 добу зберігається за рахунок підвищеного впливу центрального симпатичного контура регуляції (Walther T. et al. 2014). Це підтримує умови для персистенції гіповолемії та периферичного вазоспазму. Тому моніторинг стану гемо-

динаміки (АТ), лабораторних показників і продромальних явищ еклампсії проводять продовж 72 годин після пологів. У 20,0% породіль зберігається підвищений АТ і протеїнурія (Leslie M. S. et al. 2016). Слід відзначити ймовірне підвищення АТ на 4–5 добу після пологів. Вимірювання АТ продовжують не менше 4 разів на добу навіть після виписки додому. Значний ризик серцево-судинних захворювань відмічено у жінок, що перенесли ПЕ, протягом 30 років (Burgess A. et al. 2016). Тому породільям з ПЕ тяжкого ступеня потрібен період реабілітації з використанням антигіпертензивних ліків. Якщо підвищений АТ тримається протягом 3 тижнів після пологів, то жінку слід госпіталізувати до терапевтичного або кардіологічного відділення.

Через три місяці після пологів рівень АТ має бути оцінений сімейним лікарем. Якщо необхідно, кардіолог і нефролог мають бути залучені до лікування. Також тестування на антифосфоліпідний синдром або вроджену тромбофілію, пов'язану з дефіцитом протеїну С, протеїну S або антитромбіну III, є необхідним (Kesteren F. Van et al. 2016; Esteve-Valverde E. et al. 2016).

ПЕ як захворювання, що пов'язане з вагітністю, відомо вже більше 100 років. При цьому досягнутий великий прогрес у вивченні патогенезу ПЕ. Єдиний ефективний підхід у менеджменті пацієнток з ПЕ – своєчасне дострокове розродження. Тому розробка новітніх методів прогнозування, профілактики і лікування жінок з ПЕ є значним резервом сучасного акушерства.

Перелік літератури
знаходиться у редакції.

