

online журнал

Вестник акушерской анестезиологии

online journal **Obstetric Anesthesia Digest**

№8 (46)

2021

Август

А.П.Зильбер
Е.М.Шифман

АКУШЕРСТВО
ГЛАЗАМИ
АНЕСТЕЗИОЛОГА



Vol. 2

Е. М. Шифман

преЭКЛАМПСИЯ
ЭКЛАМПСИЯ
HELLP-синдром



online журнал

Вестник акушерской анестезиологии

online journal **Obstetric Anesthesia Digest**

№8 (46)
2021
Август

Главный редактор: Е.М. Шифман, проф. (Москва, Россия)
Зам. главного редактора: А.В. Куликов, проф. (Екатеринбург, Россия)
А.М. Овезов, проф. (Москва, Россия)
Научный редактор: А.М. Роненсон, к.м.н. (Тверь, Россия)

Редакционная коллегия: И.С. Абазова, д.м.н. (Нальчик, Россия)
С.В. Баринов, проф. (Омск, Россия)
А.Ж. Баялиева, проф. (Казань, Россия)
Т.Е. Белокриницкая, проф. (Чита, Россия)
С.И. Блауман, к.м.н. (Омск, Россия)
В.Е. Радзинский, проф. (Москва, Россия)
Е.В. Ройтман, проф. (Москва, Россия)
В.А. Руднов, проф. (Екатеринбург, Россия)

Иностранные члены редакционной коллегии: Г. П. Тихова (Петрозаводск, Россия)
К.Г. Шаповалов, проф. (Чита, Россия)
А.М. Иоскович, проф. (Иерусалим, Израиль)
Й. Пунж, проф. (Нью-Дели, Индия)
Б. Туяков, к.м.н. (Польша)

Директор издания: Е.М. Шифман, проф. (Москва, Россия)
Корректор: Т.Н. Мороз (Москва, Россия)

Chief editor: E.M. Schiffman, Prof. (Moscow, Russia)
Deputy chief editor: A.V. Kulikov, Prof. (Ekaterinburg, Russia)
A.M. Ovezov, Prof. (Moscow, Russia)
Science editor: A.M. Ronenson, PhD (Tver, Russia)

Editorial board: I.S. Abazova, MD (Nalchik, Russia)
S.V. Barinov, Prof. (Omsk, Russia)
A.Z. Bayaliev, Prof. (Kazan, Russia)
T.E. Belokrinitskaya, Prof. (Chita, Russia)
S. I. Blauman, PhD (Omsk, Russia)
V.E. Radzinsky, Prof. (Moscow, Russia)
E.V. Roytman, Prof. (Moscow, Russia)
V.A. Rudnov, Prof. (Ekaterinburg, Russia)

Foreign members of the Editorial board: G. P. Tikhova (Petrozavodsk, Russia)
K.G. Shapovalov, Prof. (Chita, Russia)
A. M. Ioscovich, Prof. (Jerusalem, Israel)
J. Punj, Prof (New Delhi, India)
B. Tuyakov, PhD. (Poland)

Journal director: E.M. Schiffman, Prof. (Moscow, Russia)
Proofreader: T.N. Moroz (Moscow, Russia)

Все права защищены. Ни одна часть этого издания не может быть воспроизведена без предварительного письменного разрешения издателя. Ответственность за достоверность информации, содержащейся в рекламных материалах, несут рекламодатели.

All rights reserved. Any part of this journal shall not be reproduced without the prior written permission of the publisher. Advertisers are responsible for the information contained in the advertising materials.



Ассоциация акушерских анестезиологов-реаниматологов
Obstetrical Anesthesiologists Intensivists Association

ISSN 2686-8032 (Online)

online журнал

Вестник акушерской анестезиологии

№8 (46)

2021

online journal **Obstetric Anesthesia Digest** Август

С о д е р ж а н и е

Статья	Стр.
Подтипы преэклампсии. Понимание и определение клинической пользы	4
Анемия во время беременности	22
Внимание! Конкурс!	26
Дайджест публикаций	30

ПОДТИПЫ ПРЕЭКЛАМПСИИ. ПОНИМАНИЕ И ОПРЕДЕЛЕНИЕ КЛИНИЧЕСКОЙ ПОЛЬЗЫ

Перевод статьи Roberts JM, Rich-Edwards JW, McElrath TF, Garmire L, Myatt L; Global Pregnancy Collaboration. Subtypes of Preeclampsia: Recognition and Determining Clinical Usefulness. Hypertension. 2021 May 5;77(5):1430-1441. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.14781. Epub 2021 Mar 29. PMID: 33775113; PMCID: PMC8103569.

Резюме

Концепция о том, что преэклампсия является мультисистемным синдромом, принимается как в научных исследованиях, так и в клинической практике. Наше понимание патофизиологии признает роль воспаления, окислительного стресса и стресса эндоплазматического ретикулума, а также ангиогенной дисфункции. И все же мы существенно не продвинулись вперед к клинически полезному прогнозированию и не достигли успеха в профилактике или лечении. Одна из возможностей заключается в том, что материнский синдром может развиваться вследствие различных патофизиологических механизмов - то есть подтипов преэклампсии, которые по своей специфичности обеспечивают большую клиническую пользу. Например, раннее и позднее проявление преэклампсии обусловлено различными патофизиологическими механизмами, приводящими к общей клинической картине. Различные подтипы преэклампсии подтверждены разными клиническими исходами, долгосрочным прогнозом, вовлечением систем и органов, а также факторами риска. В этом обзоре мы рассмотрим вероятные подтипы, основанные на текущих знаниях. Мы представляем требования к клинически значимому подтипу преэклампсии. Полезный подтип преэклампсии должен:

- 1) выделить конкретный патофизиологический механизм;
- 2) конкретно указывать на исход у матери и/или плода;

3) быть определенным в клинически полезные сроки;

4) результаты исследования должны быть воспроизводимы и обобщаемы (но с различной частотой) в условиях низких ресурсов.

Мы рекомендуем по умолчанию учитывать, что преэклампсия включает в себя несколько подтипов, а не пытаться объединить все случаи в один патофизиологический механизм. Распознавание подтипов и расшифровка их различных патофизиологических особенностей обеспечат конкретные цели для профилактики, прогнозирования и лечения, обеспечивая персонализированную помощь.

Введение

За последние 30 лет произошел бурный рост в наших знаниях о патофизиологии преэклампсии. Отказавшись от подхода к пониманию преэклампсии, основанного на концепции «гипертония, вызванная беременностью», преэклампсия теперь признана синдромом, включающим в себя гораздо больше, чем просто гипертония и протеинурия. Роль окислительного стресса и стресса эндоплазматического ретикулума, воспаления и вторичной эндотелиальной дисфункции, а также важность ангиогенных и антиангиогенных факторов — все это относится к нашему пониманию патофизиологии преэклампсии. Однако, несмотря на это, наши возможности своевременно предотвращать и прогнозировать эту патологию не могут считаться удовлетворительными. Это можно объяснить

тем, что, возможно, существует более одного подтипа преэклампсии с различными патофизиологическими механизмами, ведущими к материнской и перинатальной заболеваемости и смертности (рис. 1). В этом обзоре мы рассмотрим:

- доказательства, подтверждающие подтипы преэклампсии;

- сложности на пути распознавания подтипов;
- последствия идентификации подтипов;
- постулируемые в настоящее время подтипы;
- как идентифицировать другие потенциальные подтипы;
- возможности распознавания и проверки клинической значимости подтипов.

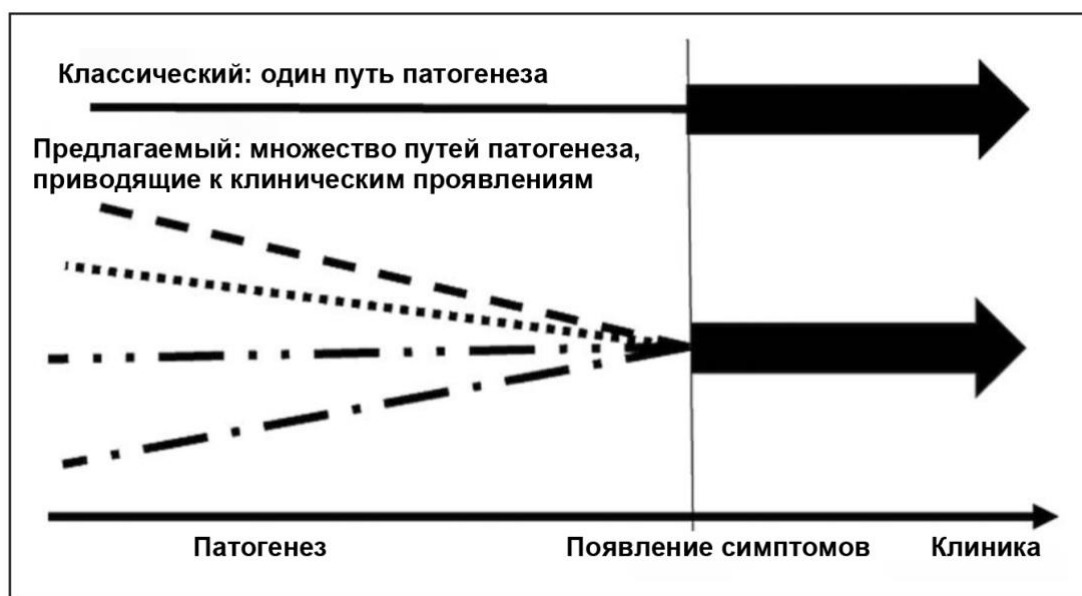


Рис. 1. Множественные патофизиологические пути. Классический путь развития преэклампсии рассматривается как единый патофизиологический механизм, приводящий к синдрому преэклампсии

Доказательства наличия подтипов преэклампсии

Множество данных подтверждают предположение о том, что преэклампсия не может быть единой патологией. Одним из очевидных подтверждений этой концепции является разнообразие клинической картины. Синдром впервые возникшей гестационной гипертензии и протеинурии или других системных проявлений, которые мы называем преэклампсией, включает женщин и со скрытой патологией, минимально изменяющейся с прогрессированием беременности, и женщин со «взрывной» клинической картиной - когда в первый день проявления минимальны, а на следующий день они находятся в критическом состоянии. Хотя концепции, определяющие наше понимание патофизиологии, поддерживают снижение перфузии плаценты,

только около трети новорожденных у женщин с преэклампсией имеют задержку роста плода. Кроме того, основные органы, участвующие в преэклампсии, различаются у разных женщин, особенно у тех, у кого, в основном, поражена печень с гемолизом, повышенными печеночными ферментами, вариантом с низким содержанием тромбоцитов. Лабораторные данные, связанные с преэклампсией, как клинически, так и в ходе исследований, значительно различаются. Это включает в себя разброс результатов исследования параметров, имеющих причинно-следственные связи с данной патологией, включая окислительный стресс и ангиогенные и антиангиогенные факторы (рис. 2).

Долгосрочные последствия преэклампсии для здоровья матери также различаются, предполагая, что различные подтипы

преэклампсии могут предвещать различные траектории риска хронических заболеваний после беременности. Например, преэклампсия связана с удвоением риска сердечно-сосудистых заболеваний у матери в более

позднем возрасте. Однако было бы неточно рассматривать преэклампсию как однородное воздействие: в то время как преэклампсия при

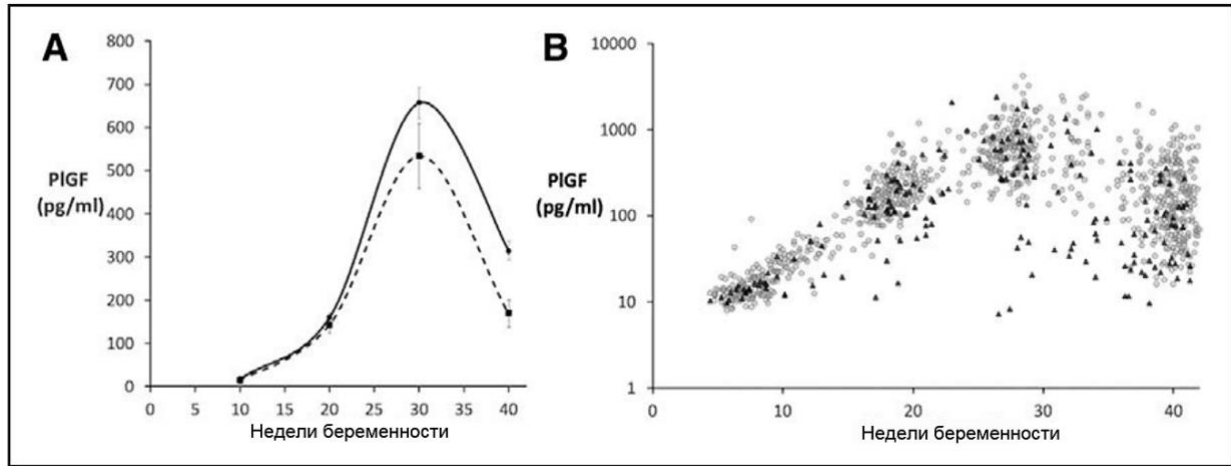


Рис. 2. PIGF (фактор роста плаценты), измеренный в продольном направлении во время беременности. PIGF был измерен у 50 женщин, у которых развилась преэклампсия, и у 300 женщин, у которых этого не произошло. Данные представлены в виде среднего значения и SEM (квадратная и пунктирная линия преэклампсии, контрольная линия по кругу и сплошная линия). В. Одни и те же данные расположены в виде точечной диаграммы (черный треугольник - преэклампсия, контрольный - серый круг), четко указывающей на неоднородность данных, которая не очевидна в А

срочных родах дает двукратный повышенный риск сердечно-сосудистых заболеваний у матери, преэклампсия с преждевременными родами создает более чем трехкратный риск, а ранняя преэклампсия - более чем пятикратный риск будущих сердечно-сосудистых заболеваний. Если преэклампсия возникает раньше 34 недель, этот риск может быть в 10 раз выше.

Попытки предотвратить преэклампсию имеют общее развитие. Небольшие ранние исследования сообщают о положительном результате, но последующие более крупные исследования уже не подтверждают этих данных. Одним из очевидных объяснений является предвзятость публикаций, когда для публикации рассматриваются только те небольшие исследования, которые прошли успешно. Дело в том, что небольшие исследования проводятся среди однородных групп населения, в то время как более крупные, многоцентровые исследования, гораздо более

неоднородны по этнической принадлежности, социально-экономическому статусу, возрасту, окружающей среде и другим критериям. При развитии патологии с несколькими патофизиологическими механизмами терапия, скорее всего, будет успешной, если механизм, на который она направлена, присутствует в исследуемой однородной популяции. Поддержку этому оказывают исследования The National Institute of Child Health and Human Development Network of Maternal-Fetal Medicine Units по применению аспирина (АСК) для профилактики преэклампсии у женщин с низким и высоким риском. Хотя эти многоцентровые исследования не подтвердили профилактический эффект АСК, когда данные из всех центров были объединены, в двух центрах АСК был эффективен в обоих исследованиях. Эффект АСК в этих двух центрах мог быть замаскирован неудачей в других центрах с пациентками, которые не

имели патофизиологического механизма, связанного с эффектом АСК.

Препятствия для распознавания подтипов преэклампсии

Несмотря на существенную вариабельность, концепция синдрома преэклампсии как единого расстройства с общей патофизиологией сохраняется. Отчасти это связано с подходом «Бритвы Оккама» к пониманию патофизиологии заболеваний. Эта концепция предполагает, что более простое объяснение болезни, скорее всего, имеет место. Соглашение, что гестационная протеинурия и гипертензия являются диагностическими признаками преэклампсии, не основывается на значимости этих результатов в патофизиологии преэклампсии. Скорее, это были наблюдения в конце XIX века за клиническими результатами, которые предшествовали приступам эклампсии. Все эти установки привели к умозаключению, которое стремилось свести все различия в единую патологию, игнорируя очевидные исключения. Это было подкреплено использованием представления данных, которые, как правило, маскировали многообразие форм. Недавно Weissgerber et al. подчеркнули, что наиболее распространенный подход к представлению непрерывных данных на рисунках в виде столбиков с SD или, тем более, с SE очень эффективен для маскировки изменчивости. Это привело к призыву, особенно уместному при таком синдроме, как преэклампсия, представлять данные таким образом, чтобы выявлять, а не скрывать, исключения. То же возражение относится и к другим массивам данных и их представлению, которые не обеспечивают показателя изменчивости (рис. 2).

Важность выделения подтипов преэклампсии

Мы представим несколько предложений, которые следует начать рассматривать как различные виды преэклампсии. Поиск подтипов внутри заболевания может быть

классифицирован по различным параметрам. Эти измерения могут включать классические эпидемиологические переменные, такие как время начала, тяжесть заболевания, анатомические или патофизиологические различия в системах пораженных органов, просто чтобы предложить несколько категорий. Однако важным фактом является то, что они могут указать нам на соответствующие различия в патофизиологических механизмах материнской и младенческой заболеваемости и смертности - острой и долгосрочной. При других медицинских расстройствах это стало правилом. Например, насколько успешной была бы терапия диабета, если бы мы не признавали существование различных патологических путей при диабете 1-го и 2-го типов? В этой публикации мы представляем результаты, позволяющие начать поиск потенциальных подтипов для клинически значимых механизмов. Важность выявления этих потенциальных патофизиологических подтипов невозможно переоценить. Существование нескольких подтипов преэклампсии делает маловероятным утверждение, что только диагностическая или только профилактическая терапия будет эффективной. Распознавание этих подтипов и расшифровка их различных патофизиологических механизмов обеспечит конкретные цели для диагностики и профилактики, определяя персонализированный подход и лечение.

Мы рассмотрим эти предполагаемые подтипы в качестве ранних целей для проверки гипотезы о вариантах преэклампсии и представим информацию, демонстрирующую связанные с ними проблемы.

Преэклампсия с ранним и поздним началом, тяжелая и легкая преэклампсия

Исторически сложилось так, что в клинической практике преэклампсия определялась как раннее (<34 недель беременности) или позднее начало (>34 недель)

(несмотря на определение, основанное на критерии начала развития, их лучше было бы описать как ранние и поздние роды, поскольку начало развития патологии известно редко) или как легкое или тяжелое (на основе артериального давления, клинических данных и степени протеинурии). Хотя тяжелая преэклампсия является, в первую очередь, субъективной клинической оценкой, и ее трудно четко отличить от менее тяжелых форм патологии, преэклампсию с ранним началом легко отделить от преэклампсии с поздним началом. Это проявляется явными отличиями от патологии с поздним началом. Раннее начало преэклампсии связано с увеличением ограничения роста плода и патологических признаков гипоперфузии плаценты. Это не относится к более позднему возникновению преэклампсии, которое также с меньшей вероятностью может предсказать сердечно-сосудистые заболевания в дальнейшей жизни. Кроме того, доступные предикторы и биомаркеры преэклампсии более эффективны при ранней, чем при поздней преэклампсии. Это привело к общему согласию в том, что раннее или позднее возникновение преэклампсии, вероятно, указывает на различные варианты течения заболевания.

Также представляется вероятным, что различные факторы риска, предсказывающие преэклампсию, включая предыдущую преэклампсию, хроническую гипертензию, ранее существовавший диабет, многоплодную беременность и ожирение, будут опосредованы различными генами, метаболитами и путями развития преэклампсии.

Однако ни ранняя, ни поздняя преэклампсия, ни патология у женщин с различными факторами риска не может быть разделена с помощью обычной лабораторной оценки биомаркеров, таких как PlGF (фактор роста плаценты), sFlt-1 (растворимая fms-подобная тирозинкиназа-1), PP13 (плацентарный белок 13), ADAM12 (дезинтегрин и белок 12, содержащий домен

металлопротеиназы), RAPP-A (паппализин, ассоциированный с беременностью протеин плазмы). Поэтому возникает проблема, связанная с вероятным пересечением нескольких механизмов, ведущих к синдрому преэклампсии. Это не следует рассматривать как явление, умаляющее значение различных путей возникновения патологии. Принцип, продемонстрированный в гериатрической медицине, заключается в том, что при заболеваниях, возникающих в результате взаимодействия нескольких механизмов, нормализация даже одного из них может привести к регрессу патологии в целом.

Гестационная гипертензия

При рассмотрении различных предполагаемых подтипов преэклампсии важно учитывать гестационную гипертензию. На протяжении многих и многих лет гестационная гипертензия рассматривалась просто как самая легкая форма преэклампсии. Однако Chesley давно указал, что, хотя гестационная гипертензия может быть ранней (самой легкой) формой преэклампсии (до 25% случаев протекают с преэклампсией), с такой же вероятностью это может быть хроническая гипертензия, замаскированная нормальным снижением кровяного давления на ранних сроках беременности. Наконец, это может быть совершенно другая форма гипертензии во время беременности. Теперь, когда при гипертензии рассматривается вовлечение других систем и органов для определения преэклампсии, гестационную гипертензию, вероятно, лучше всего рассматривать как несиндромное повышение артериального давления во время беременности. Это не должно умалять его важности. Повышение артериального давления при беременности с гиперурикемией даже без протеинурии является таким же хорошим предиктором ограничения роста плода или ятрогенных преждевременных родов, как и гипертензия с протеинурией. Однако гипертензия не

**КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ
ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА
ФЕРИНЖЕКТ® / FERINJECT®**

Регистрационный номер: ЛСР-008848/10
Торговое наименование: ФЕРИНЖЕКТ® / FERINJECT®. Группировочное (химическое) наименование: железа карбоксимальтозат. Лекарственная форма: раствор для внутривенного введения 50 мг/мл. Показания к применению: лечение дефицита железа (включая железодефицитную анемию) в том случае, когда пероральные препараты железа неэффективны или не могут быть назначены. Диагноз должен быть подтвержден лабораторными исследованиями; лечение дефицита железа при необходимости быстрого восполнения уровня железа. Противопоказания: применение препарата Феринжект® противопоказано в следующих случаях: повышенная чувствительность к комплексу железа карбоксимальтозата, раствору железа карбоксимальтозата или к любому из компонентов препарата; анемия, не связанная с дефицитом железа, например, другая микроцитарная анемия; признаки перегрузки железом или нарушение утилизации железа; беременность (I триместр); детский возраст до 14 лет. С осторожностью: препарат Феринжект® следует применять с осторожностью у пациентов с печеночной и почечной недостаточностью, острой или хронической инфекцией, астмой, экземой или атопическими аллергиями. Рекомендуется контролировать применение препарата Феринжект® у беременных женщин (II-III триместр). Побочное действие: нежелательные реакции, сообщения о которых были получены в ходе проведения клинических исследований, а также в постмаркетинговый период, встречающиеся часто ($\geq 1/100$ и $< 1/10$): гипофосфатемия (на основании результатов лабораторных исследований), головная боль, головокружение, «прилив» крови к лицу, артериальная гипертензия, тошнота, реакции в области инъекции/инфузии. Наименование и адрес юридического лица, на имя которого выдано регистрационное удостоверение / Компания, осуществляющая выпускающий контроль качества: Вифор (Интернэшнл) Инк., Рехенштрассе 37, CH-9014 Ст. Галлен, Швейцария. Организация, принимающая претензии потребителей: Представительство АО «Вифор (Интернэшнл) Инк.» (Швейцария); 125047, г. Москва, ул. Бутырский Вал, д. 10, здание А, этаж 15, офис 36а, БЦ «Белая Площадь»; телефон +7 (495) 766-25-25; электронная почта: info.mo@viforpharma.com; Интернет: www.viforpharma.ru
*Полная информация содержится в инструкции по применению.

1. Funk F., et al. Arzneim. Forsch. 2010; 60 (6a): 345-53.
2. Neiser S., et al. Int. J. Mol. Sci. 2016; 17: 1185.
3. Beshara S., et al. Br J Haematol. 2003; 120: 853-9
По сравнению с декстран-содержащими препаратами

125047, Москва
ул. Бутырский вал, д. 10, эт. 15, оф. 36а
Тел.: +7 (495) 564-82-66
e-mail: info.mo@viforpharma.ru
www.viforpharma.com

RU-FCM-2100001. Январь 2021.

Железная защита полноценной жизни



Реклама

1 **ЕДИНСТВЕННЫЙ НЕДЕКСТРАНОВЫЙ
ВЫСОКОДОЗНЫЙ ПРЕПАРАТ ЖЕЛЕЗА
ДЛЯ ВНУТРИВЕННОГО ВВЕДЕНИЯ¹**

2 **БОЛЕЕ НИЗКАЯ² ИМУНОГЕННОСТЬ²
И УБЕДИТЕЛЬНАЯ ДОКАЗАТЕЛЬНАЯ БАЗА**

3 **УТИЛИЗАЦИЯ СОЗРЕВАЮЩИМИ
ЭРИТРОЦИТАМИ ДО ~90% ВВЕДЕННОГО
ЖЕЛЕЗА В ТЕЧЕНИЕ 6-9 ДНЕЙ³**

4 **ИННОВАЦИОННЫЙ
ВЫСОКОСТАБИЛЬНЫЙ КОМПЛЕКС
ЖЕЛЕЗА С КАРБОКСИМАЛЬТОЗОЙ¹**

5 **ВОЗМОЖНОСТЬ ВВЕДЕНИЯ ДО 1000 МГ
ЖЕЛЕЗА ЗА ОДНУ 15-МИНУТНУЮ
ИНФУЗИЮ БЕЗ ВВЕДЕНИЯ ТЕСТ-ДОЗЫ**

МАТЕРИАЛ ПРЕДНАЗНАЧЕН ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ. ИМЕЮТСЯ ПРОТИВПОКАЗАНИЯ.
ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

сопровождается повышением мочевой кислоты или протеинурия не отличается от нормальной беременности по отношению к этим исходам. Тем не менее, несмотря на минимальное влияние на исход плода, связь гестационной гипертензии с увеличением числа сердечно-сосудистых заболеваний в более позднем возрасте так же сильна, как и у преэклампсии. Таким образом, гестационная гипертензия может иметь свой собственный подтип и не должна рассматриваться просто как легкая форма преэклампсии.

Другие предполагаемые подтипы

Только около трети случаев преэклампсии связаны с ограничением роста плода. Как уже упоминалось, они присутствуют, как правило, при ранней преэклампсии. Однако даже в этих условиях не у всех женщин с преэклампсией есть дети с ограниченными возможностями роста. Вполне возможно, что эти беременности могут отличаться от беременностей с нормальным ростом плода.

В настоящее время четко установлено, что признаки и симптомы преэклампсии могут проявляться в первые дни или недели после прерывания беременности. В одном исследовании, 0,5% рожениц вернулись с вновь возникшей послеродовой преэклампсией. Почти ничего не известно о патофизиологии или долгосрочном прогнозе этого состояния, но обычные пути, такие как гипоперфузия плаценты, маловероятны.

Также важно сравнить механизм преэклампсии в условиях высоких и низких ресурсов. Хотя ожирение, являющееся ведущим фактором риска развития преэклампсии, увеличивается во многих местах с низким уровнем ресурсов, недоедание так же связано с преэклампсией в этих местах. Существует мало углубленных исследований уникального патогенеза преэклампсии в условиях ограниченных ресурсов. Тем не менее, представляется разумным, что преэклампсия с недостаточным и избыточным

потреблением пищи может быть различна. Кроме того, разные микробиомы, качественное потребление пищи, уровни активности и сексуальные практики, включая сроки беременности, также могут определять различные пути развития преэклампсии.

Наличие исключений тоже не следует игнорировать. Редко бывает, чтобы какой-либо предиктор преэклампсии или компонент манифестного заболевания не был сильно разбросан с исключениями и значительным совпадением с результатами у женщин без преэклампсии. Следует учитывать и, по возможности, проверять, что такое разнообразие обусловлено различными видами преэклампсии. Это показано на рисунке 2, на котором упорядочение данных как средних и SE полностью маскирует разнообразие результатов по преэклампсии, которые при исследовании в продольном направлении идентифицировали подмножества субъектов с преэклампсией.

ВЫЯВЛЕНИЕ ДРУГИХ ВОЗМОЖНЫХ ПОДТИПОВ ПРЕЭКЛАМПСИИ

Ведущие гипотезы

В дополнение к вышеуказанным вариантам преэклампсии имеющиеся данные свидетельствуют о том, что могут быть успешно изучены и другие подтипы.

Вовлечение различных материнских органов и систем - показатель подтипов?

Органы, участвующие в клинической картине преэклампсии, весьма разнообразны. В то время как основной определяющей особенностью является гипертензия у матери, существует вовлечение различных систем материнских органов, включая почечную, печеночную, сосудистую, кроветворную, свертывающую и фибринолитическую системы, ЦНС и иммунную систему. Возможно ли, что различные вовлеченные органы могут указывать на разные пути развития преэклампсии?

Различная вовлеченность систем и органов предполагает, что биомаркеры, связанные с этими системами, могут идентифицировать подтипы; однако большая часть доказательств, касающихся конкретных органов, получена в результате перекрестных исследований женщин с преэклампсией, особенно в период беременности. Хотя такие исследования не показали достаточной прогностической силы биомаркера в конце первого триместра измерения, например, PIGF, sFlt-1, они показали повышенную прогностическую способность в более поздние сроки беременности и при последовательном измерении биомаркеров, но все еще не достигли клинической полезности. Возможно, тщательно собранные данные от более крупных популяций укажут на связи с различными системами и органами, обеспечивая конкретные цели.

Плацентарная или материнская преэклампсия?

Плацента считается центральной в патофизиологии преэклампсии, поскольку рождение плаценты облегчает состояние женщины. Вовлечение дефектов вневорсинчатого трофобласта, инвазия и адаптация спиральных артерий при ранней преэклампсии в настоящее время являются общепринятыми, однако до сих пор существуют разногласия относительно участия этого механизма в поздней преэклампсии. Существует относительная нехватка стандартизированных исследований плацентарного ложа при поздней преэклампсии, но есть доказательства того, что в таких случаях наблюдается нормальная инвазия трофобласта и адаптация сосудистой сети, снабжающей плаценту. В чем же тогда может заключаться лежащая в основе патофизиология? Redman and Staff предположили, что аномальная плацентация на ранних сроках беременности и неспособность плаценты на поздних сроках беременности

поддерживать собственное адекватное снабжение кислородом из-за увеличения роста трофобласта приводит к общему поражению, стрессу синцитиотрофобласта, общей точке схождения отдельных поражений. Эти альтернативные пути развития плацентарной дисфункции, один из которых присутствует с ранней беременности, а другой не проявляется до поздней беременности, должны предполагать различные предикторы и превентивные стратегии.

Альтернативное объяснение состоит в том, что поздняя преэклампсия в значительной степени обусловлена материнскими факторами. Возросшая частота преэклампсии у женщин с уже существующей сосудистой дисфункцией (предшествующая преэклампсия, хроническая гипертония и гестационный диабет) является убедительным доказательством того, что состояние сосудов у матери является предрасполагающим фактором. Кроме того, знание, что женщины, перенесшие преэклампсию, подвергаются повышенному риску сердечно-сосудистых заболеваний и инсульта в более позднем возрасте, позволяет предположить, что стресс-тест на беременность, возможно, выявил у женщин основное субклиническое сердечно-сосудистое заболевание, в результате которого у них развилась преэклампсия. Следовательно, у некоторых женщин плацента может быть «нормальной», но стресс во время беременности взаимодействует с предрасполагающим неоптимальным состоянием сосудов матери, вызывая преэклампсию. Однако данные не подтверждают гипотезу о том, что материнские факторы более важны при поздней преэклампсии. Влияние материнских рисков, связанных с беременностью, неотличимо для ранней и поздней преэклампсии, в то время как связь с сердечно-сосудистыми заболеваниями в позднем возрасте намного выше для ранней, чем для поздней преэклампсии.

Упрощенно рассматривать отдельные материнские и плацентарные варианты преэклампсии. Плацента всегда задействована, но вполне вероятно, что материнская генетика, эпигенетика, поведение и окружающая среда взаимодействуют с плацентарными факторами, изменяющими путь к плацентарной дисфункции или реакцию на плацентарную дисфункцию. Эти переменные материнские реакции поднимают важные вопросы при рассмотрении подтипов и результатов. Из текущих наблюдений очевидно, что две женщины с аналогичными лабораторными данными, этническим происхождением, ИМТ и т.д. могут иметь различные клинические исходы. Вполне возможно, что несколько плацентарных синдромов: отслойка, ранняя потеря беременности, мертворождение, ограничение роста плода и преждевременные роды могут представлять различные реакции матери на одно и то же повреждение - трудно отличить причину от следствия. Именно это послужило причиной начала исследований по продольному прогнозированию.

Различные отдаленные исходы преэклампсии, как индикаторы подтипов

Как преэклампсия, так и гестационная гипертензия предсказывают будущий сердечно-сосудистый и кардиометаболический риск у матерей, включая хроническую гипертензию, диабет 2-го типа, инфаркт миокарда, сердечную недостаточность и инсульт. Тем не менее, только примерно у половины женщин с преэклампсией развивается хроническая гипертензия в возрасте от 50 до 60 лет. Могут быть различия в преэклампсии у женщин, у которых впоследствии развиваются ССЗ и у которых их нет. Например, преждевременная преэклампсия и рецидивирующая преэклампсия - особенно мощные предикторы ССЗ у матери, предполагающие, что клинически тяжелая преэклампсия является наиболее вероятным прогнозом ССЗ. Тем не менее, на сегодняшний

день в исследованиях, достаточно крупных для изучения конечных точек ССЗ, не было подробной информации о клинической тяжести эпизода преэклампсии, поэтому это еще предстоит подтвердить.

По мере изучения преэклампсии как фактора, предсказывающего будущее здоровье матери, могут быть выявлены различные подтипы преэклампсии. Мы можем даже сделать вывод, что некоторые подтипы преэклампсии могут быть лучше сгруппированы с другими осложнениями беременности, предсказывающими сердечно-сосудистые заболевания у матери. Например, самопроизвольные преждевременные роды и отслойка плаценты также связаны с повышенным риском ССЗ. Преэклампсия имеет некоторые общие клинические и гистологические особенности с этими осложнениями беременности. Данные наблюдения могут побудить нас мыслить за пределами гипертонической болезни и рассматривать возможность группировки преэклампсии с другими особенностями беременности, которые являются результатом или предсказанием кардиометаболического здоровья матери.

Кроме того, мы можем предположить новые подтипы преэклампсии, изучив долгосрочные последствия для здоровья матери кроме кардиометаболических заболеваний. Например, в исследовании «Nurses' Health Study 2» женщины с гипертонической беременностью в анамнезе имели повышенный риск смертности от респираторных, неврологических и инфекционных заболеваний, чем женщины с нормотензивной беременностью, даже после корректировки на такие факторы, как индекс массы тела.

Такие последствия преэклампсии в более поздней жизни ставят вопрос о том, предшествуют ли факторы риска хронических заболеваний беременности с преэклампсией, но остаются незамеченными, потому что они редко тестируются у молодых женщин, или

потому что факторы риска редко превышают клинические пороговые значения у молодого населения. Субклиническое повышение артериального давления, глюкозы натощак, абдоминальное ожирение, воспаление, дислипидемия, маркеры плохой гемодинамической функции и ферменты печени, указывающие на эндотелиальную дисфункцию, иногда проявляются в годы, предшествующие беременности с преэклампсией. Аналогичным образом большая часть (хотя и не вся) риска ССЗ, связанного с преэклампсией в анамнезе, объясняется появлением традиционных сердечно-сосудистых факторов риска, таких как гипертония, после беременности. Как существование и вариабельность кардиометаболических факторов риска в период до и после беременности может указывать на полезные подтипы преэклампсии.

Понимание связи преэклампсии с поздними ССЗ может дать новое представление о сосудистых и метаболических типах преэклампсии: возможно, преэклампсию можно классифицировать по эндотелиальной дисфункции, резистентности к инсулину, воспалению или ангиогенезу. Некоторые исследования выявляют характеристики преэклампсии, которые знакомы кардиологам, включая изменения в определенных липидах и карнитинах. По мере того, как мы исследуем омикс-технологии, может быть плодотворным исследование омических сигнатур, связанных с ССЗ, в качестве априорных гипотез.

Иммунологически определенные подтипы преэклампсии

Во время беременности аллотрансплантат плода должен переноситься иммунной системой матери. Долгое время считалось, что преэклампсия и другие нарушения беременности связаны с нарушением этой иммунной толерантности. Основными эффекторами на границе раздела мать - плод являются естественные клетки-киллеры матки,

которые не являются цитотоксическими, но регулируют инвазию трофобласта и ремоделирование спиральных артерий. Они распознают самостоятельные основные комплексы гистосовместимости матери и несамоаллогенные основные комплексы гистосовместимости от отцовского генотипа. Естественные клетки-киллеры матки экспрессируют KIRs (Ig-подобные рецепторы клеток-киллеров), в то время как экстравиллярный трофобласт экспрессирует полиморфный лиганд KIR HLA-C. Каждая беременность выражает уникальную комбинацию материнских KIR и фетальный HLA-C (имеет отцовский компонент), который влияет на успех плацентации и беременности. Ингибирование естественных реакций клеток-киллеров матки основными комплексами гистосовместимости-самопознания может привести к дефектному ремоделированию спиральной артерии. Кроме того, некоторые материнские гаплотипы KIR могут защищать от преэклампсии в то время, как другие повышают риск. Эти иммунологические взаимодействия определяют специфический иммунный подтип, который может быть предсказан генами матери и отца и который когда-нибудь может поддаться вмешательству.

С другой стороны, нам давно известно, что беременности, возникающие в результате использования вспомогательных репродуктивных технологий, подвергаются более высокому риску развития преэклампсии. Считается, что это является результатом иммунологического взаимодействия и асинхронность между развитием бластоцисты и эндометрия во время имплантации (гипотеза о семенах и почве) из-за использования гормональных схем для облегчения сбора яйцеклеток. Это несоответствие может изменить развитие плаценты и вневорсинчатую инвазию трофобласта, как это наблюдается при ранней преэклампсии. Эти взаимодействия могли бы стать выгодной областью для

изучения в качестве источника подтипов, имеющих значение для всех беременностей.

Подтипы преэклампсии, основанные на новых открытиях

Еще одна стратегия определения альтернативных путей к преэклампсии заключается в использовании возможностей науки об открытиях. Современные мощные аналитические стратегии позволили агностически определять подтипы заболеваний. Быстрое развитие омических технологий значительно расширило число измерений, которые могут быть добавлены к более традиционным категориям, с соответствующим увеличением как физиологической проницательности, так и аналитической сложности, независимо от источника информации. Однако основное предположение будет заключаться в том, что люди, имеющие общий подтип заболевания, также будут иметь схожие патофизиологические особенности. Поиск подтипов затем становится попыткой определить наличие этих групп.

Кластеризация белка, связанного с микрочастицами в преэклампсии

Одна из наших групп проанализировала протеомные данные микрочастиц плазмы, собранные на 12-й неделе беременности у 23 женщин с ранней преэклампсией, достаточно тяжелой по своей природе, чтобы потребовать родов на 35-й неделе беременности или до нее. Анализ показал две подгруппы. Белки в одном кластере были связаны с функцией тромбоцитов, в то время как белки во втором были связаны с активностью комплемента. Интересно, что второй кластер был связан с более тяжелым клиническим течением с более ранним средним гестационным сроком при родах, более высоким артериальным давлением и более серьезными лабораторными нарушениями. Этот неконтролируемый поиск подгрупп заболеваний у женщин с диагнозом

«Преэклампсия» был внутренне подтвержден тем, что он связан с различными биологическими процессами, и подтвержден различиями в клинических характеристиках и результатах, связанных с каждым кластером. По крайней мере, в отношении ранней преэклампсии с достаточной степенью тяжести, чтобы потребовать родов во время или до 35-й недели беременности, эти кластеры могут идентифицировать различные подмножества с различными патофизиологиями внутри заболевания.

Данные о подтипах, полученные в результате геномных исследований

Биоинформационный подход был использован для извлечения из опубликованной литературы и систематизации, применяя кластерный анализ и онтологию генов, генов и вариантов, связанных с различными клиническими фенотипами преэклампсии. Наблюдалась четкая сегрегация генов по тяжести и срокам преэклампсии с сопутствующими состояниями, такими как ограничение роста и гемолиз, повышенные ферменты печени, синдром низкого уровня тромбоцитов, а также по биологическому источнику (матери, плода или обоих). Последующие геномные исследования плаценты предполагают по крайней мере три подгруппы преэклампсии. Используя сигнатуры метилирования ДНК из смешанной группы преэклампсии с ранним началом, преэклампсии с поздним началом и преждевременных родов, Wilson et al. провели анализ иерархической кластеризации и обнаружили два отдельных кластера. В рамках ранней преэклампсии они также обнаружили доказательства второй подгруппы, однако без сильных корреляций с клиническими фенотипами.

В попытке разгадать возможное участие плаценты в гетерогенных подтипах преэклампсии, Ливей и соавт. провели общегеномный микрочиповый анализ



12-13 ноября 2021 г. в смешанном формате – очно на площадке РУДН и онлайн - пройдет **XXIII Всероссийская конференция с международным участием «Жизнеобеспечение при критических состояниях».**

Конференция проводится более 20 лет и является знаковым событием в мире анестезиологии-реаниматологии, ежегодно собирая 800-1000 участников из России и зарубежья.

На конференции запланировано выступление ведущих российских и зарубежных анестезиологов-реаниматологов, лекционный образовательный курс, практические мастер-классы, выставка современного медицинского оборудования, соревнования реанимационных бригад «ЖКС-практикум».

В программе конференции будут рассмотрены наиболее актуальные проблемы анестезиологии-реаниматологии: механизмы развития критических состояний; травма, кровопотеря, шок; острая дыхательная недостаточность, искусственная вентиляция легких, экстракорпоральная оксигенация; острые расстройства гемодинамики, вспомогательное кровообращение; структурно-функциональные изменения центральной нервной системы при критических состояниях; инфекционные осложнения в реаниматологии, сепсис; экстракорпоральные методы детоксикации; анестезиология-реаниматология в специализированных областях (педиатрия, акушерство-гинекология, сердечно-сосудистая хирургия, нейрохирургия и др.); гемостазиология; современные образовательные технологии в анестезиологии-реаниматологии.

В рамках конференции будут доложены результаты фундаментальных и прикладных научных исследований, проводимых на базе Федерального научно-клинического центра реаниматологии и реабилитологии, являющимся уникальной структурой в Российской Федерации и большинстве иностранных государств, занимающейся лечением и реабилитацией сложнейшей категории пациентов с тяжёлыми повреждениями головного мозга.

Участие в конференции бесплатное по предварительной регистрации на сайте <https://criticalconf.ru>

профилей экспрессии генов в ткани плаценты у нормотензивных женщин по сравнению с женщинами с преэклампсией. Было выявлено пять различных плацентарных генов:

- 1) материнская преэклампсия с плацентарными профилями экспрессии генов, похожих на здоровую беременность;
- 2) «канонический» гестоз с высоким выражением ангиогенных генов, связанных с гипоксией и измененной секрецией гормонов;
- 3) иммунологическая преэклампсия с чрезмерным представлением иммунных и провоспалительных генов;
- 4) нормотензивные женщины с преждевременными родами с гиперэкспрессией генов, связанных с пролиферацией клеток и реакциями на стресс;
- 5) гены, не имеющие сильные клинические, экспрессионные или эпигенетические ассоциации, вероятно, являющиеся хромосомными аномалиями.

Впоследствии в пятой группе провели дополнительные исследования и обнаружили 65-процентное соответствие между экспрессией генов плаценты и гистопатологическим фенотипом, и убедительными доказательствами трех различных форм плацентарного заболевания, лежащих в основе преэклампсии.

В кластере 1 развилась преэклампсия с очень незначительными признаками поражения плаценты, в кластере 2 была наиболее тяжелая патология плаценты с признаками материнской сосудистой гипоперфузии, дистальной гипоплазией ворсинок, инфарктами, прогрессирующим созревaniem ворсинок и увеличением синцитиальных узлов и преимущественно ранняя преэклампсия. Иммунный подтип кластера 3 также имел значительную патологию плаценты с глубокой активацией иммунных генов, например, сверхэкспрессией TNF α , IFN γ , лиганда хемокина-10. В кластере 4 наблюдались проявления гистологического хориоамнионита, но они были нормотензивными, а в кластере 5

(группа хромосомных аномалий) не было признаков поражения плаценты.

В целом, современная литература подтверждает неоднородность преэклампсии на молекулярном уровне. Различная клиническая картина, биомаркеры систем и органов, которые могут быть измерены, и различная экспрессия генов плаценты и гистологические подтипы — по крайней мере два различных подтипа «канонической» или иммунной восприимчивости — помогут выделить малоизвестные подтипы. Более точное количество подтипов еще предстоит подтвердить дополнительными масштабными когортными исследованиями на уровне мультиомика. Тем не менее, омикс — это наука, основанная на открытиях, и она оказалась клинически полезной при лечении других сложных заболеваний, таких как рак. Стало ясно, что в этой области будет по-прежнему накапливаться все больше информации, которая будет организована в базы данных, такие как Центр обработки данных и образцов в National Institute of Child Health and Human Development. Это в конечном итоге приведет к более всесторонней и объективной идентификации молекулярных подтипов преэклампсии с соответствующими клиническими фенотипическими различиями.

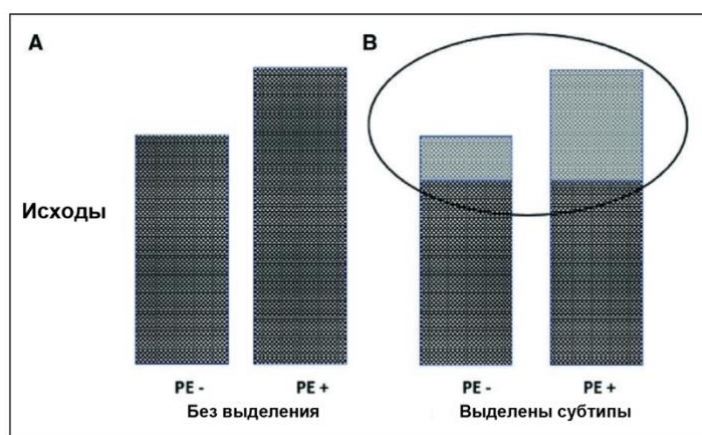
ОПРЕДЕЛЕНИЕ АКТУАЛЬНОСТИ ПОДТИПОВ ПРЕЭКЛАМПСИИ

Клиническая значимость

Имеющиеся в настоящее время и появляющиеся новые данные подтверждают, что синдром преэклампсии можно разделить на несколько подтипов. Но какие из них являются клинически значимыми? Существуют особенности, которые указывают, имеет ли тот или иной подтип отношение к лечению:

1. Подтип определяет механизм, поддающийся терапии. Он определяет конкретный целевой патофизиологический механизм.
2. Предполагаемый подтип предсказывает радикально разные исходы для матери и/или ребенка (рис. 3).

Рис. 3. Увеличенная информация о неблагоприятном исходе, определенном по подтипу. А - указывает на общий неблагоприятный исход у женщин с преэклампсией или без нее. У всех женщин с преэклампсией частота неблагоприятных исходов увеличивается от незначительного до умеренного. Обведенная область В указывает на то, что среди тех же женщин женщины, принадлежащие к определенному кластеру или подтипу (затемнение, указывающее, что конкретный кластер отсутствует), демонстрируют большую разницу в пропорциональном возникновении результата



3. Подтип должен быть узнаваемым – должна быть возможность своевременно идентифицировать подтип для непосредственного прогнозирования, профилактики и лечения. Это особенно актуально, учитывая, что многие исследования, посвященные преэклампсии, проводятся на тканях матери или плода, включая плаценту, в конце беременности.
4. Результаты должны быть воспроизводимыми и обобщаемыми. Воспроизводимость должна быть проверена на подтип в аналогичных популяциях. Как только воспроизводимость будет установлена, обобщаемость следует изучить в разных популяциях.

Мы подозреваем, что большинство подтипов будет присутствовать в большинстве популяций, но возможно, с совершенно другой частотой. Это объяснило бы трудность демонстрации успешного прогнозирования или профилактики в гетерогенных популяциях. Мы настоятельно призываем к тому, чтобы оценка обобщаемости включала в себя условия с низкими ресурсами, в которых происходит основная масса случаев младенческой и материнской смертности.

Оценка клинической значимости

Общепринятые эпидемиологические взаимосвязи могут служить доказательством наличия признаков, указанных в качестве релевантных для подтипа:

1. Подтип определяет механизм, поддающийся терапии – если конкретная терапия почти повсеместно эффективна в каком-либо подтипе, это направляет внимание на определенный путь (пути).
2. Подтип предсказывает результат – исходы у матери и плода с данным подтипом следует сравнивать с таковыми в общей популяции с преэклампсией (рис. 3).
3. Подтип должен быть узнаваем, чтобы предсказать результат достаточно рано для направления терапии. Корреляция подтипа с общепринятыми клиническими данными, которые в некоторых случаях будут определять подтип (ожирение, раса, артериальное давление на ранних сроках беременности и т.д.), должна быть достаточно специфичной, чтобы оправдать изменение лечения. Аналогичным образом биомаркеры, которые, возможно, были использованы для идентификации определенного подтипа, должны обладать аналогичной специфичностью.
4. Результаты должны быть воспроизводимыми и обобщаемыми. Воспроизводимость и обобщаемость должны быть проверены на подтип в сходных и разных популяциях, в том числе у субъектов с низкими ресурсами.

ПРОБЛЕМЫ И РЕШЕНИЯ

Распознавание подтипов

Серьезной проблемой для признания преэклампсии более чем единой патологией является подход многих исследователей к изучению преэклампсии. Увеличение информации о неблагоприятном исходе, определяемом подтипом, указывает на общий неблагоприятный исход у женщин с преэклампсией или без нее. У всех женщин с преэклампсией наблюдается небольшое или умеренное увеличение неблагоприятного исхода. В указанной области видно, что в пределах этих же женщин те, кто относится к определенному кластеру или подтипу (затемнение, указывающее на отсутствие конкретного кластера) демонстрируется большая разница в пропорциональности результатов. Выделение подтипов областей преэклампсии, на примере такой патологии как рак, стало догмой, что заболевания с фенотипическим сходством не обязательно имеют общий патогенез. В 2015 году Wang et al. заявили: «...становится все более необходимым учитывать патогенез и врожденную неоднородность любого конкретного состояния здоровья и исхода. Как следует из принципа уникальной болезни, ни один биомаркер не может точно определить болезнь». Это не было воспринято большинством исследователей преэклампсии.

Неоднократно предпринимаются усилия, чтобы все случаи преэклампсии соответствовали определенному патогенетическому механизму (например, ангиогенезу) или какой-либо другой модели преэклампсии, так что в некоторых случаях утверждается, что если конкретный маркер отсутствует, то заболевание не является преэклампсией.

Этот подход необходимо изменить с помощью предположения по умолчанию, что существует более одного подтипа преэклампсии. В соответствии с этим, данные должны оцениваться и представляться таким образом, чтобы подчеркивать, а не скрывать

изменчивость. Чрезвычайно ценным дополнением к нашему пониманию преэклампсии являются открытия науки, которые не только идентифицируют ранее неизвестные подмножества, но также обладают способностью расшифровывать механизмы и точно настраивать факторы риска. Учитывая гетерогенность синдрома, возможно, что один и тот же молекулярный подтип проявляет разные профили при метилировании гена или ДНК или уровня метаболита, однако их общность проявляется аналогично измененными биологическими функциями. Таким образом, необходимо признать целостный взгляд на определение молекулярного подтипа.

Основной проблемой при поиске подтипов является наличие больших объемов высококачественных данных. Электронные медицинские записи, по-видимому, являются легкодоступным источником больших объемов данных. К сожалению, хотя объем данных велик и имеет приемлемое качество, собираемые данные, скорее, подчеркивают необходимость выставления счетов, а исследования и жизненно важная информация отсутствуют.

Попытки сбора свидетельств о рождении и административных данных предоставляют большие объемы данных, но они, как правило, не отличаются высоким качеством и опять же часто не содержат достаточной детализации. Практически неиспользованным источником высококачественных данных являются научные исследования, однако даже очень крупные единичные исследования не обеспечивают достаточного количества данных для современного анализа. Очевидным решением является обмен данными, однако это создает свои собственные проблемы. Серьезной проблемой является мышление исследователей, финансовых учреждений и академических учреждений, для которых индивидуальный кредит является основным соображением. Кроме того, даже в хорошо продуманных исследованиях области данных, включая

результаты, недостаточно четко охарактеризованы, поскольку в настоящее время не существует общепринятой стандартизации.

Сбор, хранение и управление данными сопряжены с другими проблемами. Очень немногие базы данных разработаны с возможностью приоритетного обмена данными. Объединение различных баз данных – затея дорогостоящая и трудоемкая. К тому же, из-за отсутствия согласованных стандартов она становится менее ценной. Есть некоторые обнадеживающие признаки прогресса. Финансирующие учреждения расширяют свои правила обмена данными и академические учреждения все больше ценят и поощряют такой обмен. Также предпринимаются усилия, чтобы побудить исследователей определить ценность совместного использования, как указано в совместных усилиях групп, изучающих Covid. Глобальное сотрудничество в области беременности (CoLab) представило предложения по облегчению совместного использования и рекомендованных полей данных для изучения преэклампсии, а Международное Сотрудничество для согласования результатов при преэклампсии предложило свои результаты для включения в исследования преэклампсии. Чтобы попытаться облегчить обмен и объединение данных, CoLab также подготовила базу данных по преэклампсии (COLLECT), доступную для всех исследователей за умеренную плату или даже бесплатно для исследователей с ограниченными ресурсами или начинающих исследователей, у которых нет финансирования. Эта согласованная база данных является модульной и содержит данные, доступные только исследователю. Однако исследователи, использующие эту базу данных, могут легко обмениваться данными друг с другом.

ВЫВОДЫ/РЕКОМЕНДАЦИИ

Выводы

Существует множество доказательств того, что преэклампсия существует как более чем один подтип (например, преэклампсия с ранним и поздним началом). Наше нынешнее понимание variability, представления и прогноза преэклампсии также направляет проверку гипотез о том, что некоторые случаи преэклампсии (например, с ожирением и без него, влияющие на различные системы и органы или с последствиями для дальнейшей жизни или без них) также могут представлять клинически полезные подтипы. Эти результаты дополняются методами биомедицинской информатики, позволяющими открыть новые подтипы преэклампсии.

Рекомендации

1. Мы должны распознавать подтипы преэклампсии как вариант по умолчанию и учитывать, а не игнорировать исключения.
2. Усилия должны быть направлены на проверку клинической полезности предполагаемых подтипов и, в конечном итоге, на разработку специфичного для определенного подтипа прогноза, профилактики и терапии.
3. Научные открытия должны использоваться для выявления и уточнения подтипов, путей, факторов риска и результатов. Поскольку предложено несколько различных подтипов, основанных на разных омиксах (например, экспрессия генов, метилирование ДНК), важно объединить эти выводы с помощью передовой биоинформатики в алгоритмы, которые могут интегрировать несколько типов данных.
4. Крайне важно установить согласованные и стандартные протоколы для сбора и обработки образцов, генерации данных и конвейеров анализа данных. Не менее важно, что для реализации подхода «больших данных» срочно необходима гармонизация данных и обмен ими. Сообществу исследователей беременности, как и в других биомедицинских областях, необходимо быстро адаптироваться к образу мышления «обмен данными» и «открытые

данные», чтобы обеспечить обновление наших знаний.

5. Мы должны изменить сбор, обмен и анализ данных для поддержки будущих «идеальных» исследований. Уже сейчас необходимо начать более эффективно использовать доступные материалы, чтобы различать подтипы преэклампсии.

Аналитические стратегии, направленные на характеристику и использование неоднородности, которые стали частью

арсенала исследователей в других областях, должны начать применяться для изучения преэклампсии. Инструменты являются доступными для определения клинически полезных подтипов. Важность распознавания и использования этих подтипов невозможно переоценить. С помощью этих подходов мы определим рациональные индивидуальные подходы к прогнозированию, профилактике и терапии.



Фраксипарин

надропарин кальция

Антикоагулянт, на который вы можете положиться

- **Фраксипарин – единственный НМГ**, достоверно снижающий смертность у оперированных пациентов^{1,2}
- **Фраксипарин – единственный НМГ**, достоверно снижающий риск тромбоза глубоких вен* по сравнению с гепарином³
- **Фраксипарин – сопоставимый** риск развития кровотечений по сравнению с НФГ⁴
- **Фраксипарин имеет сравнимую эффективность и меньший риск** кровотечений, чем эноксапарин^{5,6}
- **Фраксипарин** (кальциевая соль надропарина) переносится⁵ лучше эноксапарина натрия⁷

* Бессимптомные ТГВ; * В исследовании принимали участие пациенты с колоректальным раком; * Локальная переносимость

1. Geerts W. et al. Prevention of Venous Thromboembolism: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition) Chest 2008; 133: 381-453. 2. Franco Piovella and Marisa Barone. Clinical Experience of Nadroparin in Patients with Cancer. European Oncological Disease. Volume 4 issue 1, 2008; 3. Mismetti P et al. Meta analysis of low molecular weight heparin in the prevention of venous thromboembolism in general surgery. Br J Surg. 2001; 88: 913-30; 4. European Fraxiparine Study Group. Comparison of a LMWH and UFH for the prevention of deep venous thrombosis in patients undergoing abdominal surgery. The EFS Group. Br J Surg. 1988; 75: 1058-63; 5. Simonneau G et al. A randomized study comparing the efficacy and safety of nadroparin 2850 IU (0.3 ml) vs. enoxaparin 4000 IU (40 mg) in the prevention of venous thromboembolism after colorectal surgery for cancer. Journal of Thrombosis and Haemostasis, 2006(4): 1693-1700; 6. Сравнение эффективности в отношении ВТЭО между Фраксипарином и эноксапарином в данном исследовании статистически не подтверждено, однако эноксапарин не доказал преимуществ перед Фраксипарином; 7. Albanese C et al. Comparison

КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ФРАКСИПАРИН, раствор для подкожного введения, 9500 МЕ анти-Ха/мл. МНН: Надропарин кальция. ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ: Профилактика тромбозов и тромбоэмболий: при общехирургических и ортопедических вмешательствах; у пациентов с высоким риском тромбообразования (при острой дыхательной и/или респираторной инфекции, и/или сердечной недостаточности), находящихся на постельном режиме в связи с острой терапевтической патологией или госпитализированных в отделения реанимации или интенсивной терапии. Лечение тромбозов легочной артерии средней/тяжелой степени тяжести или проксимального тромбоза глубоких вен нижних конечностей. Профилактика свертывания крови во время гемодиализа. СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ: ПРОФИЛАКТИКА ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ: При общехирургических вмешательствах: рекомендованная доза Фраксипарина составляет 0,3 мл (2850 анти-Ха МЕ) подкожно за 2-4 часа до операции, затем 1 раз в день в течение всего периода риска тромбообразования (но не менее 7 дней). При ортопедических вмешательствах: дозировка в зависимости от массы тела пациента. Начальная доза назначается за 12 ч до операции, 2-ая доза - через 12 ч после завершения операции. Далее до 3-его дня после операции 1 раз в сутки: до 50 кг - 0,2 мл, 50 - 69 кг - 0,3 мл, более 70 кг - 0,4 мл; с 4 дня: до 50 кг - 0,3 мл, 50 - 69 кг - 0,4 мл, более 70 кг - 0,6 мл), подкожно. Минимальный срок терапии составляет 10 дней. Пациенты с высоким риском тромбообразования, находящиеся на постельном режиме в связи с острой терапевтической патологией или госпитализированные в отделения реанимации или интенсивной терапии: Фраксипарин назначается подкожно 1 раз в сутки. Доза зависит от массы тела (до 70 кг - 0,4 мл, более 70 кг - 0,6 мл). Фраксипарин применяют в течение всего периода риска тромбообразования. ЛЕЧЕНИЕ ТРОМБОЭМБОЛИИ: Фраксипарин назначают подкожно 2 раза в день (каждые 12 часов) в течение 10 дней. Доза зависит от массы тела пациента (из расчета 86 анти-Ха МЕ/кг массы тела). ПРОФИЛАКТИКА СВЕРТЫВАНИЯ КРОВИ В СИСТЕМЕ ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ ПРИ ГЕМОДИАЛИЗЕ: Доза Фраксипарина должна быть установлена для каждого пациента индивидуально с учетом технических условий диализа и веса пациента (до 50 кг - 0,3 мл, до 69 кг - 0,4 мл, 70 кг и более - 0,6 мл). Фраксипарин вводится однократно в артериальную линию петли диализа в начале каждого сеанса. В случае, если сеанс диализа продолжается дольше 4 часов, Фраксипарин может быть введен дополнительно в меньших дозах. У пациентов с повышенным риском кровотечения рекомендовано применять половинную дозу препарата для проведения диализа. ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ: Очень часто - кровотечение (чаще всего выявлялись у пациентов с другими факторами риска), гематомы в месте инъекции. Часто - повышение активности «печеночных» трансаминаз, как правило, транзиторное. ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ: повышенная чувствительность к надропарину или любому другому компоненту препарата; наличие в анамнезе тяжелой гепарин-индуцированной тромбоцитопении (ГИТ) II типа, вызванной применением нефракционированного или низкомолекулярного гепарина, или любой тромбоцитопении, вызванной применением надропарина; тромбоцитопения в сочетании с положительным тестом на антигепаринные антитела in vitro в присутствии надропарина кальция; признаки кровотечения или повышенный риск кровотечения, связанный с нарушением гемостаза, за исключением ДВС-синдрома, не вызванного гепарином; органические поражения органов со склонностью к кровоточивости (например, острая язва желудка или двенадцатиперстной кишки); внутримозговое кровоизлияние; острый инфекционный эндокардит; тяжелая почечная недостаточность (клиренс креатинина менее 30 мл/мин) у пациентов, получающих Фраксипарин с целью лечения тромбозов и венозных тромбозов, нестабильной стенокардии и инфаркта миокарда без зубца Q; травмы или оперативные вмешательства на головном и спинном мозге или на глазах; местная и регионарная анестезия при плановой хирургии у пациентов, получающих Фраксипарин с целью лечения тромбозов легочной артерии, тромбоза глубоких вен, нестабильной стенокардии и инфаркта миокарда без зубца Q. С ОСТОРОЖНОСТЬЮ: при заболеваниях с повышенным риском кровотечения, в т.ч. в анамнезе, при комбинации с препаратами, усиливающими риск кровотечения, при тяжелой артериальной гипертензии и др. заболеваниях - полностью см. Инструкцию по медицинскому применению препарата. ПРИМЕНЕНИЕ В ПЕРИОД БЕРЕМЕННОСТИ И ГРУДНОГО ВСКАРМЛИВАНИЯ, ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ, ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ: см. Инструкцию по медицинскому применению препарата. УСЛОВИЯ ОТПУСКА: по рецепту. РЕГИСТРАЦИОННОЕ УДОСТОВЕРЕНИЕ: П N015872/01. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ: Аспен Фарма Трейдинг Лимитед. 3016 Лейн Драйв, Ситивест Бизнес Кампус, Дублин 24, Ирландия. ДАТА ОБНОВЛЕНИЯ: май 2019. ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ ПРЕПАРАТА ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ.

Наименование, адрес организации, уполномоченной владельцем регистрационного удостоверения лекарственного препарата на принятие претензий от потребителя: ООО «Аспен Хэлс» 123112, г. Москва, Пресненская наб., д. 6, стр. 2 Тел.: +7 (495) 969-20-51. Для получения дополнительной информации, пожалуйста, направляйте запросы на электронную почту: aspenmedinfo@professionalinformation.co.uk или звоните по телефону +7 (495) 108 02 40. www.aspenpharma.com RU-NAD-03-20-00001

Obstetric Anesthesia Digest 2021 №8(46)



АНЕМИЯ ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ

Перевод статьи American College of Obstetricians and Gynecologists' Committee on Practice Bulletins—Obstetrics. Anemia in Pregnancy: ACOG Practice Bulletin, Number 233. Obstet Gynecol. 2021 Aug 1;138(2): e55-e64. doi: 10.1097/AOG.0000000000004477. Number 233 (Replaces Practice Bulletin Number 95, July 2008)

Committee on Practice Bulletins—Obstetrics. This Practice Bulletin was developed by the ACOG Committee on Practice Bulletins—Obstetrics with the assistance of Maureen Malee, PhD, MD.

Введение

Предлагаем вам познакомиться с рекомендациями Американского общества акушеров-гинекологов, посвященными вопросам анемии во время беременности.

АНЕМИЯ - наиболее распространенная гематологическая патология: снижение количества эритроцитов или концентрации гемоглобина в крови. Двумя наиболее распространенными причинами анемии во время беременности и послеродового периода являются дефицит железа и острая кровопотеря. Потребность в железе увеличивается во время беременности, и неспособность поддерживать его достаточный уровень может привести к неблагоприятным последствиям для матери и плода. Цель этого документа - дать краткий обзор причин анемии во время беременности, рассмотреть требования к железу и дать рекомендации по скринингу и клиническому лечению анемии во время беременности.

Клинический анализ и рекомендации

Кого следует обследовать на анемию во время беременности?

Все беременные женщины должны пройти скрининг на анемию с полным анализом крови в первом триместре и на 24-28 неделе беременности. У пациенток, которые соответствуют критериям анемии на основе уровней гематокрита менее 33% в первом и третьем триместрах и менее 32% во втором триместре, необходимо определить причину. Если дефицит железа исключен, следует исследовать другие этиологические факторы. Те, у кого выявлена железodefицитная анемия, должны получать препараты железа в дополнение к пренатальным витаминам.

Существуют различия в распределении гематокрита и гемоглобина по расам. The National Academy of Medicine (ранее известная как the Institute of Medicine) исторически рекомендовала изменить порог диагностики анемии на основе расы по этой причине. Тем не менее, поскольку этиология этих различий не известна и использование другого стандарта может привести к невозможности выявления и

лечения людей с риском неблагоприятных исходов беременности, связанных с анемией, для всех групп населения должны использоваться одни и те же критерии. Вторичный анализ беременных женщин с внутриутробным гемоглобином менее 110 г/л, которые были родоразрешены в одном учреждении, показал, что есть различный порог для добавок железа. У чернокожих женщин шансы на развитие анемии в родах были значительные выше по сравнению с остальными женщинами при одном и том же уровне гемоглобина перед родами, что определяет различия в материнских и неонатальных исходах.

Высокогорные условия и курение вызывают генерализованное увеличение уровня гематокрита и гемоглобина, и необходимо учитывать эти факторы при интерпретации результатов тестов.

Как следует оценивать бессимптомных беременных женщин с легкой и средней анемией?

Первоначальная оценка беременных женщин с анемией легкой и средней степени

тяжести может включать историю болезни, физическое обследование и измерения полного анализа крови, показателей эритроцитов, уровня железа в сыворотке и уровня ферритина. Исследование периферического мазка полезно для диагностики гемолитического или паразитарного заболевания. В зависимости от личного и семейного анамнеза и показателей эритроцитов может быть показана оценка гемоглобинопатий с анализом гемоглобина и генетическим тестированием. С помощью биохимических тестов определяют железodefицитную анемию по результатам аномальных значений уровней сывороточного ферритина, насыщения трансферрина и уровней протопорфирина свободных эритроцитов, а также низких уровней гемоглобина или гематокрита в таб. 1 и таб. 3. На практике диагноз железodefицитной анемии легкой и средней степени тяжести часто

является предположительным. У пациентов без доказательств причин анемии, отличных от дефицита железа, может быть разумным эмпирически инициировать терапию железом без предварительного получения результатов теста железа. После проведения адекватного лечения железом у беременных с умеренной железodefицитной анемией ретикулоцитоз может наблюдаться через 7-10 дней с последующим повышением уровня гемоглобина и гематокрита. Отсутствие реакции на терапию железом свидетельствует о неправильном диагнозе, сопутствующем заболевании, мальабсорбции (иногда вызванной использованием таблеток с энтеросолюбильным покрытием или сопутствующим использованием антацидов), невыполнении рекомендаций или кровопотере. В этом случае необходимо провести дополнительное исследование.

Table 1. Normal Iron Indices in Pregnancy

Test	Normal Value
Plasma iron level	40–175 micrograms/dL
Plasma total iron-binding capacity	216–400 micrograms/dL
Transferrin saturation	16–60%
Serum ferritin level	More than 30 micrograms/L
Free erythrocyte protoporphyrin level	Less than 3 micrograms/g

Table 3. Biochemical Tests for Diagnosis of Anemia

Test	Results Indicating Iron Deficiency Anemia	Results Indicating Thalassemia	Results Indicating Anemia of Chronic Disease
Iron level	Decreased level	Normal	Decreased level
Total iron-binding capacity	Increased capacity	Normal	Decreased capacity
Ferritin level	Decreased level	Normal	Increased level
Iron/Total iron-binding capacity	Less than 18%	Normal	More than 18%

Есть ли преимущества добавок железа для пациентов, которые не являются анемичными?

Рекомендуемая суточная норма содержания железа во время беременности составляет 27 мг. Низкие дозы железа во время беременности улучшают гематологические параметры матери, снижают вероятность дефицита железа и не связаны с

осложнениями. Centers for Disease Control and Prevention (CDC) рекомендует всем беременным назначать прием низкодозовых добавок железа при первом дородовом посещении. The U.S. Preventive Services Task Force пришла к выводу, что было недостаточно доказательств, чтобы рекомендовать или выступать против рутинных добавок железа во время беременности для улучшения исходов

матери или новорожденного, и определила это как критический пробел в доказательствах. В частности, неясно, влияет ли добавка железа у хорошо питающихся беременных женщин, которые не являются анемичными, на перинатальные исходы. Существует мало доказательств того, что добавки железа приводят к заболеваемости за пределами желудочно-кишечных симптомов, за исключением пациентов с гемохроматозом или некоторыми другими генетическими нарушениями. Низкодозовые добавки железа рекомендуется назначать с первого триместра, чтобы снизить распространенность материнской анемии при родах.

Когда следует рассматривать переливание крови у пациентки - перед родами или перед операцией?

Переливание эритроцитов редко показано, если нет массивной кровопотери или не проводится оперативное родоразрешение пациентке с анемией. Потребность в переливании крови у женщин с дородовыми осложнениями можно предсказать только у 24% женщин. Наиболее распространенные диагнозы, связанные с трансфузией, включают травму, вызванную оперативными влагиальными родами, атонией матки, предлежанием плаценты, задержкой фрагментов плаценты, отслойкой плаценты и коагулопатией (например, синдром гемолиза, повышенные ферменты печени и низкое количество тромбоцитов [HELLP]). Наличие этих диагнозов у пациентки с анемией должно стимулировать рассмотрение трансфузии, особенно при наличии нестабильных показателей жизнедеятельности (*в первую очередь, гемодинамики - прим. ред.*).

Тяжелая анемия с уровнями материнского гемоглобина менее 6 г/дл была связана с аномальной оксигенацией плода, что привело к неубедительным паттернам сердечного ритма плода, уменьшению объема амниотической жидкости, вазодилатации головного мозга

плода и смерти плода. Таким образом, в случаях тяжелой анемии материнское переливание следует рассматривать по показаниям плода (*в Российской Федерации критический уровень гемоглобина как триггер для трансфузии эритроцитов – 70 г/л – прим. ред.*)

Когда следует использовать парентеральное железо у беременных? Есть ли роль эритропоэтина?

Пероральное и парентеральное железо являются эффективными для восстановления запасов железа. Три мета-анализа оценили преимущества и риски пероральных препаратов железа против парентерального железа для беременных или послеродовых женщин с железодефицитной анемией. Для лечения железодефицитной анемии во время беременности внутривенное введение железа было связано с более высоким уровнем материнского гемоглобина при родах (weighted mean difference, 0,66 г/дл; 95% ДИ, 0,31-1,02 г/дл) и меньше реакций на лекарства (relative risk OR 0,34; 95% ДИ, 0,20-0,57) в одном обзоре и большую вероятность достижения целевого гемоглобина ((pooled odds ratio [OR], 2,66; 95% ДИ, 1,71-4,15), повышенный уровень гемоглобина через 4 недели (pooled weighted mean difference, 0,84 г/дл; 95% ДИ, 0,59-1,09 г/дл) и снижение побочных реакций (pooled OR, 0,35; 95% ДИ, 0,18-0,67). В послеродовом периоде женщины, получавшие внутривенное железо, имели более высокие концентрации гемоглобина через 6 недель после родов (mean difference, 0,9 г/дл; 95% ДИ, 0,4-1,3 г/дл) и меньше побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта. Основываясь на имеющихся данных об эффективности и профиле побочных действий для использования после первого триместра беременности и после родов, парентеральное железо может рассматриваться для тех пациенток, кто не переносит или не реагирует на пероральное железо, или для тех, у кого

тяжелый дефицит железа выявлен на поздних сроках беременности.

В нескольких исследованиях изучалась роль эритропоэтина у беременных пациенток с анемией. В рандомизированном контролируемом исследовании, в котором изучалось время достижения целевого значения гемоглобина и изменения в измерениях эффективности, включая количество ретикулоцитов и уровни гематокрита, использование парентерального железа и парентерального железа плюс эритропоэтин улучшали измеренные параметры. Однако

использование одного только адъюванта эритропоэтина было связано со значительно меньшим эффектом до целевого уровня гемоглобина и улучшенными показателями (количество ретикулоцитов, уровни гематокрита) менее чем через 2 недели после начала лечения. О различиях в параметрах безопасности матери и плода не сообщалось. Напротив, рандомизированное исследование женщин с послеродовой анемией не показало дополнительной пользы от использования эритропоэтина и железа по сравнению с одним лишь железом.

Table 2. Iron Supplements

Preparation	Dose
Ferrous fumarate	106 mg elemental iron per 325 mg tablet
Ferrous sulfate	65 mg elemental iron per 325 mg tablet
Ferrous gluconate	34 mg elemental iron per 300 mg tablet
Iron dextran	50 mg elemental iron per milliliter, intramuscularly or intravenously
Ferric gluconate	12.5 mg iron per milliliter, intravenously only
Iron sucrose	20 mg iron per milliliter, intravenously only

В таблице АСОГ не указан железа карбоксималтозат для внутривенного введения, который не зарегистрирован в США, но который широко используется в Российской Федерации и входит в перечень ЖНВЛП - прим ред.

Есть ли роль аутологичной трансфузии и реинфузии аутоэритроцитов?

Сообщения о случаях предполагают роль аутологичной трансфузии у пациенток с высоким риском кровопотери, такой как предлежание плаценты. Предлагаемые критерии для аутологичного донорства включают уровень гематокрита более 32% при 32 неделях беременности. Однако аутологичные трансфузии проводят редко, и неспособность предсказать возможную потребность в переливании привела к выводу, что они не являются экономически эффективными.

Интраоперационная реинфузия аутоэритроцитов была связана со снижением потребности в переливании крови в неакушерских ситуациях, включая травматологическую, ортопедическую, сердечную и сосудистую хирургию. Использование реинфузии аутоэритроцитов во время операции в акушерстве выполнимо,

безопасно и потенциально эффективно при сокращении потребности в трансфузии, особенно у женщин с повышенным риском значительной кровопотери во время родоразрешения. В таких ситуациях как предлежание плаценты или вращение плаценты, в которых ожидается значительная потеря крови, наличие этого инструмента может уменьшить потребность в трансфузии или уменьшить объем трансфузии. Интраоперационная реинфузия аутоэритроцитов также может быть приемлема для некоторых людей, которые являются Свидетелями Иеговы (организация, запрещенная в Российской Федерации - прим. ред.) и не будут принимать трансфузию крови, в зависимости от используемого метода.

Рекомендации

Основана на хороших и последовательных научных данных (уровень А):

- для снижения распространенности материнской анемии при родах рекомендуется применять низкодозовые добавки железа, начиная с первого триместра.

Основаны на ограниченных или противоречивых научных данных (уровень В):

- железодефицитная анемия во время беременности связана с повышенным риском низкой массы тела новорожденного, преждевременных родов и перинатальной смертности и должна лечиться добавками железа в дополнение к пренатальным витаминам;
- тяжелая анемия с уровнем материнского гемоглобина менее 6 г/дл была связана с аномальной оксигенацией плода, что приводит к нарушениям сердечного ритма плода, уменьшению объема амниотической жидкости, вазодилатации головного мозга плода и смерти плода. Таким образом, трансфузию матери следует рассматривать и по показаниям плода в случаях тяжелой анемии (*в Российской Федерации критический уровень гемоглобина как триггер для трансфузии эритроцитов – 70 г/л – прим. ред.*);
- основываясь на имеющихся данных об эффективности и профиле побочных действий

для использования во время беременности после первого триместра и после родов, парентеральное железо может рассматриваться для тех, кто не переносит или не реагирует на пероральное железо, или для тех, у кого тяжелый дефицит железа выявлен на поздних сроках беременности.

Основаны, главным образом, на консенсусе и мнении экспертов (уровень С):

- все беременные женщины должны пройти скрининг на анемию с полным количеством крови в первом триместре и на 24-28 неделе беременности. Пациентки, которые соответствуют критериям анемии на основе уровней гематокрита менее 33% в первом и третьем триместрах и менее 32% во втором триместре, должны пройти диагностику для определения причины. Если дефицит железа исключен, следует рассмотреть другие этиологические факторы;
- неспособность реагировать на терапию железом должна вызвать дальнейшее исследование и может свидетельствовать о неправильном диагнозе, сопутствующем заболевании, мальабсорбции (иногда вызванной использованием таблеток с энтеросолюбильным покрытием или сопутствующим использованием антацидов), несоблюдением рекомендаций или кровопотерей.

Уважаемые читатели!!!

Ассоциация акушерских анестезиологов-реаниматологов предлагает вам принять участие в конкурсе!

Участие в конкурсе бесплатное, для победы вам всего лишь нужно быстро и правильно ответить на вопросы к задаче, опубликованной в текущем номере нашего журнала.



Первые три участника, правильно ответившие на все вопросы, будут объявлены победителями.

Ответы присылайте на почту: oad@arfpointr.ru

Победителем конкурса в июле стал

Данила Гришеквич



Ответы на вопросы к задаче, опубликованной в прошлом номере

1. Преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты.
2. Экстренное кесарево сечение.
3. ОАК (эр, Нв, Нт), коагулограмма, ТЭГ / РОТЭМ.
4. Предоперационная подготовка не требуется.
5. Метод анестезии — в/в анестезия с ИВЛ, препарат выбора — кетамин.
6. Венозный доступ — 2-3 периферические вены катетером 16-18G.
7. Учитывая клинические проявления геморрагического шока, показано введение VII фактора, который запускает обходной гемостаз. После определения группы крови, размораживается СЗП — трансфузия 1000 мл, эр. взвесь 1000 мл, КПП 10 доз.
8. Инфузионная терапия — 1500 мл — солевые сбалансированные кристаллоиды + 1000 коллоиды (крахмалы/желатины).

Задача для конкурса

Беременная Н., 36 лет, со сроком гестации 33 недели доставлена бригадой скорой помощи в родильный дом с жалобами на сильную головную боль, боль в эпигастрии, тошноту, однократную рвоту.

В анамнезе – вторичное бесплодие, два самопроизвольных аборта.

Данная беременность – четвертая, наступила в результате использования репродуктивных технологий.

Из сопутствующей патологии – хроническая артериальная гипертензия, ожирение 1 степени.

Объективно: АД на правой руке - 165/95 мм рт. ст., на левой – 170/95 мм рт. ст. При использовании в приемном покое тест-полоски для определения уровня белка в моче – «2+».

Задание:

1. Поставьте диагноз, обоснуйте его.
2. Перечислите факторы, позволяющие отнести данную беременную к группе повышенного риска развития осложнений беременности.
3. Какие мероприятия неотложной помощи необходимо назначить в данном случае?

ООО «Хирана+»

Российский производитель современных аппаратов ИВЛ и наркозно-дыхательного оборудования

Производство наркозных аппаратов и аппаратов ИВЛ компании ООО «Хирана+» расположено в особой экономической зоне «Технополис Москва». Компания оказывает услуги по обслуживанию и ремонту медоборудования. Проводит обучение врачей-специалистов, работающих на аппаратах производства Chirana



**Аппарат ИВЛ
Chirolog SV Basic**



**Аппарат ИВЛ
Chirolog SV AURA Profi**



**Высокочастотный
аппарат ИВЛ
Paravent PAT**



**Аппарат ИВЛ
Chirolog SV Profi (Zabka)**



**Наркозно-
дыхательный аппарат
VENAR Omega**



**VentiSim – симулятор
дыхания лёгких для
обучения реаниматологов**



**Комплектующие
и расходные
материалы**

В современных аппаратах ИВЛ CHIRANA+ реализована уникальная технология многоуровневой вентиляции легких.

«Использование многоуровневой ИВЛ улучшает результаты лечения пациентов как с обструктивными так и с рестриктивными заболеваниями легких, приводящих к дыхательной недостаточности»

Профессор Павол Торок (Pavol Török), Словакия

тел.: 8-800-600-53-83

e-mail: info@chirana.plus, сайт: www.chirana.plus

ДАЙДЖЕСТ ПУБЛИКАЦИЙ

OBSTETRICS AND PERINATOLOGY

DOI: 10.31550/1727-2378-2021-20-6-26-32

Оригинальная
статья

Взаимосвязь протеинурии, регистрируемой перед родоразрешением, с исходом беременности и родов у пациенток с преэклампсией

Н.Ю. Пылаева¹, Е.М. Шифман², А.В. Куликов³, А.В. Пылаев⁴¹ ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского»; Республика Крым, г. Симферополь² ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф. Владимирского»; Россия, г. Москва³ ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, г. Екатеринбург⁴ ГБУЗ РК «Республиканская клиническая больница имени Н.А. Семашко»; Республика Крым, г. Симферополь

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: оценка взаимосвязи протеинурии (ПУ), регистрируемой перед родоразрешением у пациенток с преэклампсией, с исходами беременности/родов для матери и плода.**Дизайн:** ретроспективное исследование.**Материалы и методы.** Проведено ретроспективное изучение 149 историй родов пациенток с ПУ, диагностированной перед родоразрешением, у которых беременность осложнилась преэклампсией. По степени выраженности ПУ участницы были разделены на две группы — с умеренной и выраженной ПУ. Исследовались частота осложнений у матери и плода, исходы беременности/родов для плода, а также антропометрические и демографические показатели матерей, их соматические заболевания и акушерский анамнез.**Результаты.** У женщин с выраженной ПУ, отмеченной перед родоразрешением, наблюдали более высокий, статистически и клинически значимый риск развития HELLP-синдрома, а также повышение активности аспартатаминотрансферазы и аланинаминотрансферазы по сравнению с таковыми у пациенток с умеренной ПУ.

Среди исходов для новорожденного отметили отчетливую статистически значимую ассоциативную связь между дыхательными расстройствами у ребенка и степенью ПУ у матери, зарегистрированной перед родоразрешением. Указанное осложнение чаще наблюдалось у новорожденных от матерей с выраженной ПУ, чем с умеренной.

Заключение. Абсолютная количественная оценка ПУ перед родоразрешением является методом прогнозирования неблагоприятных исходов у матери и плода.**Ключевые слова:** преэклампсия, умеренная протеинурия, тяжелая протеинурия, исходы беременности и родов.**Вклад авторов:** Пылаева Н.Ю. — разработка концепции исследования, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста в печать, обоснование научной значимости; Шифман Е.М. — разработка концепции исследования, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста в печать; Куликов А.В., Пылаев А.В. — получение и анализ фактических данных.**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.**Для цитирования:** Пылаева Н.Ю., Шифман Е.М., Куликов А.В., Пылаев А.В. Взаимосвязь протеинурии, регистрируемой перед родоразрешением, с исходом беременности и родов у пациенток с преэклампсией. Доктор.Ру. 2021; 20(6): 26–32. DOI: 10.31550/1727-2378-2021-20-6-26-32Original
Paper

Association Between Pre-delivery Proteinuria and Pregnancy and Delivery Outcome in Patients with Preeclampsia

N.Yu. Pylaeva¹, E.M. Shifman², A.V. Kulikov³, A.V. Pylaev⁴¹ V.I. Vernadsky Crimean Federal Institute; 4 Prospect Akademika Vernadskogo, Simferopol, Crimea 295007² M.F. Vladimirsky Moscow Regional Clinical Research Institute; 61/2 Shchepkin St., Moscow, Russian Federation 129110³ Ural State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 3 Repin Str., Ekaterinburg, Russian Federation 620028⁴ N.A. Semashko National Clinical Hospital; 69 Kievskaya Str., Simferopol, Crimea 295017

ABSTRACT

Study Objective: To assess the association between pre-delivery proteinuria (PU) in patients with preeclampsia and pregnancy/ delivery outcomes for mother and child.

Пылаева Наталья Юрьевна — к. м. н., доцент кафедры общей хирургии, анестезиологии-реаниматологии и скорой медицинской помощи Медицинской академии имени С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского». 295007, Республика Крым, г. Симферополь, пр-т Академика Вернадского, д. 4. eLIBRARY.RU SPIN: 7841-3886. <https://orcid.org/0000-0001-7220-0421>. E-mail: natalja.pylaeva@yandex.ua

Шифман Ефим Муневич (автор для переписки) — д. м. н., профессор, заведующий кафедрой анестезиологии и реаниматологии ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского», эксперт по анестезиологии и реаниматологии Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения. 129110, Россия, г. Москва, ул. Щепкина, д. 61/2. eLIBRARY.RU SPIN: 4582-8494. <https://orcid.org/0000-0002-6113-8498>. E-mail: eshifman@mail.ru (Окончание на с. 27.)

OBSTETRICS AND PERINATOLOGY

DOI: 10.31550/1727-2378-2021-20-6-20-25

Оригинальная
Статья

Факторы риска развития перипартальной кардиомиопатии

И.Е. Зазерская¹, К.А. Руденко¹, Я.С. Таланина¹, Е.В. Карелкина¹, Н.А. Осипова^{1, 2}, А.В. Якубов¹¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, г. Санкт-Петербург² ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет»; Россия, г. Санкт-Петербург

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: оценка факторов риска развития перипартальной кардиомиопатии (ПКМП) на основании данных анамнеза, наследственной предрасположенности и особенностей течения настоящей беременности.**Дизайн:** тематическое когортное ретроспективное исследование.**Материалы и методы.** Проведен ретроспективный анализ историй беременности и родов 13 пациенток ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России с диагнозом ПКМП за период 2012–2019 гг. Для постановки диагноза и дифференциальной диагностики применялись общеклинические, лабораторные и инструментальные методы исследования.**Результаты.** Обнаружены такие значимые факторы риска, как отягощенная наследственность по сердечно-сосудистой патологии (61,5%), возраст более 35 лет (53,8%), ожирение (53,8%), первые роды (46,2%), преэклампсия (38,4%), родоразрешение путем кесарева сечения (23,1%), гестационный сахарный диабет (15,4%), многоплодная беременность (15,4%) и курение в анамнезе (15,4%). У 76,9% пациенток ПКМП развилась во время беременности, у 23,1% — на 1–3-и сутки после родов, при этом значимым фактором являлось оперативное родоразрешение, выполненное по акушерским показаниям; в одном из случаев кесарево сечение сочеталось с массивной кровопотерей вследствие отслойки нормально расположенной плаценты. Медикаментозная профилактика преэклампсии проведена лишь у одной женщины, несмотря на тот факт, что у 15,4% пациенток она была диагностирована в предыдущую беременность, а у 38,4% преэклампсия имела место во время настоящей беременности.**Заключение.** ПКМП является редкой патологией с малоизученной этиологией и высоким риском материнской смертности. Анализируя клинические случаи 13 пациенток, поступивших с диагнозом ПКМП в ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России, мы обнаружили значительное количество факторов риска ПКМП, однако отчетливых доказательств преимущественного влияния какого-то определенного фактора не выявили. Важным является вывод о взаимосвязи ПКМП с преэклампсией, которая прослеживается как в нашем исследовании, так и у иностранных коллег, что дает возможную платформу для дальнейшего изучения этого феномена.**Ключевые слова:** перипартальная кардиомиопатия, факторы риска, беременность, роды.**Вклад авторов:** Зазерская И.Е. — разработка дизайна исследования, отбор пациенток, анализ и интерпретация данных, проверка критически важного содержания, утверждение рукописи для публикации; Руденко К.А., Таланина Я.С. — сбор материала, обработка, анализ и интерпретация данных, статистическая обработка данных, обзор публикаций по теме статьи, написание текста рукописи; Карелкина Е.В. — отбор и ведение пациенток, обработка, анализ и интерпретация данных, проверка критически важного содержания; Осипова Н.А., Якубов А.В. — отбор и ведение пациенток, обработка, анализ и интерпретация данных.**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.**Для цитирования:** Зазерская И.Е., Руденко К.А., Таланина Я.С., Карелкина Е.В., Осипова Н.А., Якубов А.В. Факторы риска развития перипартальной кардиомиопатии. Докл.РФ. 2021; 20(6): 20–25. DOI: 10.31550/1727-2378-2021-20-6-20-25Original
Paper

Risk Factors of Peripartum Cardiomyopathy

I.E. Zazerskaya¹, K.A. Rudenko¹, Ya.S. Talanina¹, E.V. Karelkina¹, N.A. Osipova^{1, 2}, A.V. Yakubov¹¹ V.A. Almazov National Medical Research Center; 2b Akkuratova Str., St. Petersburg, Russian Federation 197341² St. Petersburg State University; 7–9 Universitetskaya naberezhnaya, St. Petersburg, Russian Federation 199034

ABSTRACT

Study Objective: To assess risk factors of peripartum cardiomyopathy (PCMP) based on the past medical history, genetic predisposition and peculiarities of this pregnancy.**Study Design:** retrospective cohort case study.Зазерская Ирина Евгеньевна — д. м. н., профессор, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России. 197341, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Акkuratova, д. 26. eLIBRARY.RU SPIN: 5683-6741. <https://orcid.org/0000-0003-4431-3917>. E-mail: zazera@mail.ruРуденко Ксения Александровна (автор для переписки) — клинический ординатор кафедры акушерства и гинекологии ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России. 197341, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Акkuratova, д. 26. eLIBRARY.RU SPIN: 3534-4785. <https://orcid.org/0000-0001-8498-7938>. E-mail: xeniarru@yandex.ru

Таланина Яна Сергеевна — клинический ординатор кафедры акушерства и гинекологии ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России. 197341, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Акkuratova, д. 26. E-mail: www.yana.ru94@mail.ru

Карелкина Елена Викторовна — научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории кардиомиопатий ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России. 197341, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Акkuratova, д. 2. eLIBRARY.RU SPIN: 7454-5322. <https://orcid.org/0000-0002-3655-9709>. E-mail: ekarelkina@mail.ru

(Окончание на с. 21.)



Ассоциация акушерских анестезиологов-реаниматологов
Obstetrical Anesthesiologists Intensivists Association

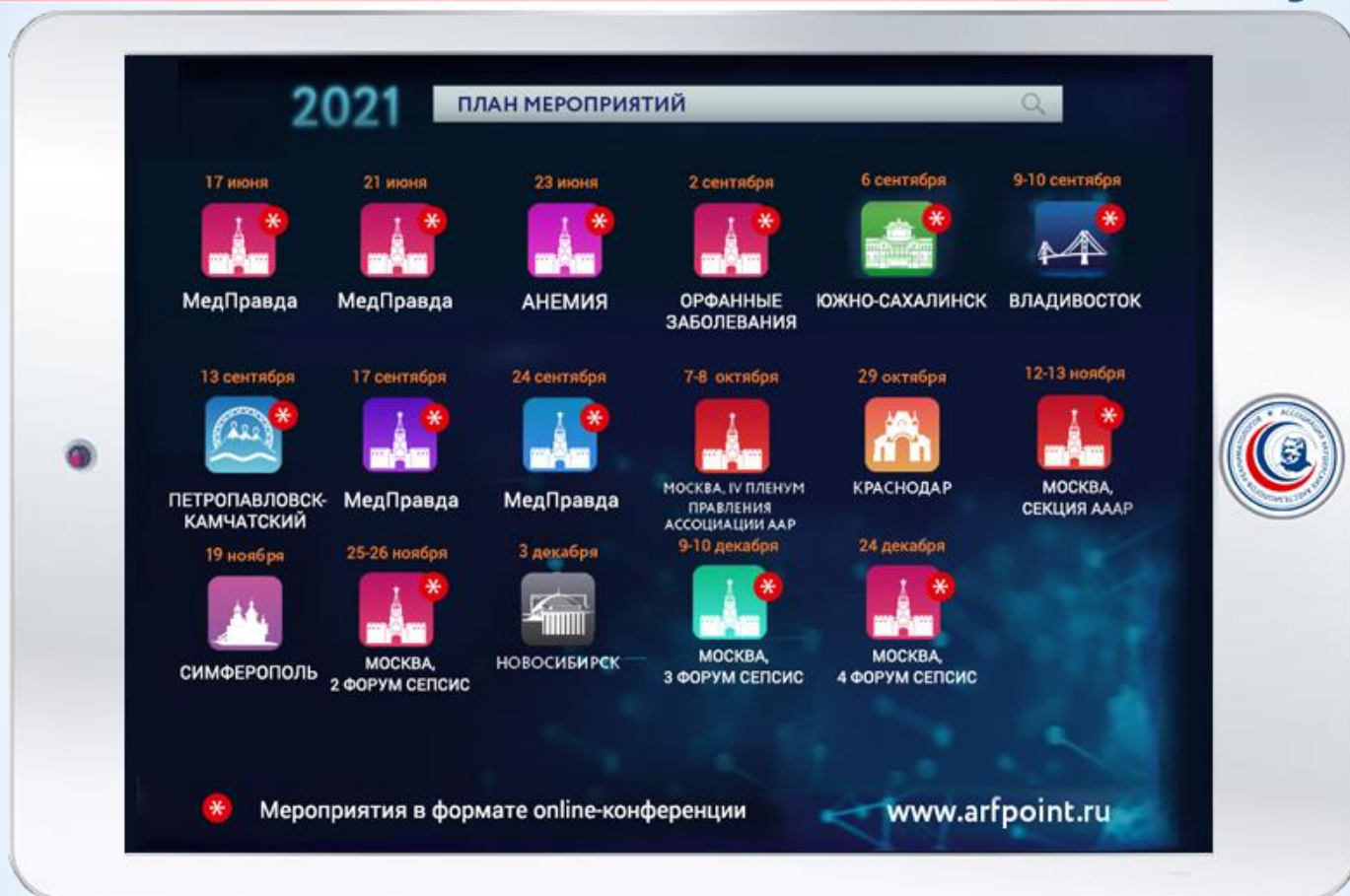
ISSN 2686-8032 (Online)

online журнал

Вестник акушерской анестезиологии

online journal **Obstetric Anesthesia Digest**

№8 (46)
2021
Август



Номер свидетельства — ЭЛ № ФС 77 – 75663

Дата регистрации — 26.04.2019

Статус свидетельства — Действующее

Наименование СМИ — «Вестник акушерской анестезиологии»

Форма распространения — Сетевое издание

Территория распространения — Российская Федерация,
зарубежные страны

Учредитель — Ассоциация акушерских анестезиологов-реаниматологов

Адрес редакции: 119415, Москва, пр-т Вернадского, д. 41 стр. 1, офис 545

Языки — русский, английский