

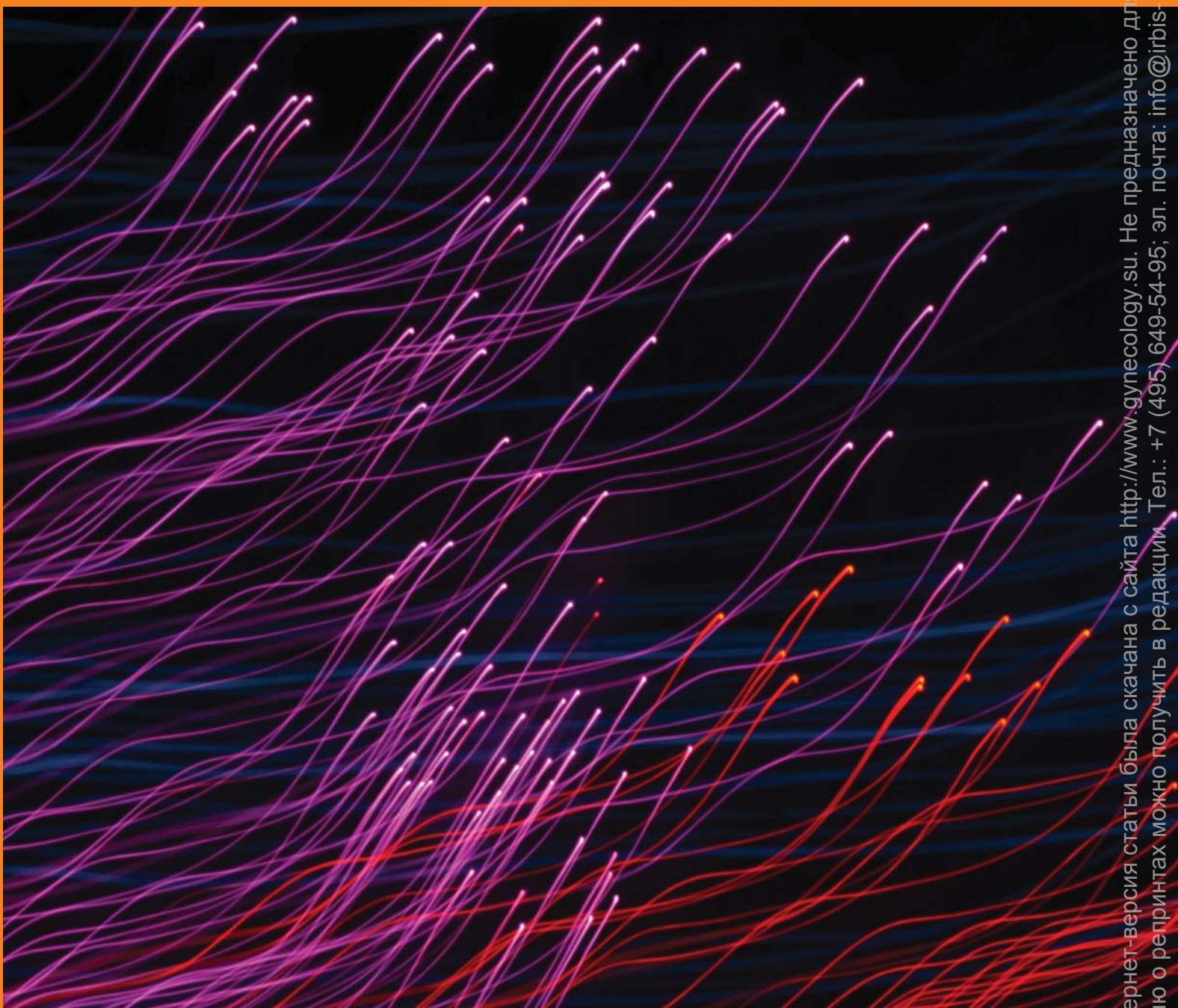
ISSN 2313-7347 (print)

ISSN 2500-3194 (online)

АКУШЕРСТВО ГИНЕКОЛОГИЯ РЕПРОДУКЦИЯ

Включен в перечень ведущих
рецензируемых журналов и изданий ВАК

2019 • Том 13 • № 1



OBSTETRICS, GYNECOLOGY AND REPRODUCTION

2019 Vol. 13 No 1

www.gynecology.ru

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта <http://www.gynecology.ru>. Не предназначено для использования в коммерческих целях. Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95; эл. почта: info@irbis-1.ru.



Имитаторы тяжелой преэклампсии: вопросы дифференциальной диагностики и мультидисциплинарного ведения

А.Н. Стрижаков, И.В. Игнатко, Е.В. Тимохина

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет);
Россия, 119991 Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

Для контактов: Ирина Владимировна Игнатко, e-mail: iradocent@mail.ru

Резюме

Преэклампсия (ПЭ) – не только заболевание беременных, но и болезнь с пожизненными последствиями для матери и плода. Крайне важны вопросы ее ранней диагностики и дифференциального диагноза, поскольку ПЭ имеет многочисленные маски терапевтической и хирургической патологии. Несмотря на полиморфизм клинической симптоматики тромботической микроангиопатии и далеко не всегда типичную картину ПЭ как одного из ее проявлений, во всех наблюдениях развивается тяжелая прогрессирующая полиорганная недостаточность. Перспективным является изучение роли матриксных металлопротеиназ и определение генетической предрасположенности к развитию ранней и тяжелой ПЭ. Прогнозирование и профилактику нужно начинать с фертильного цикла. Исследование биохимических и генетических маркеров наряду с клинко-инструментальными показателями позволит снизить заболеваемость и летальность.

Ключевые слова: преэклампсия, тромботическая микроангиопатия, полиорганная недостаточность, матриксные металлопротеиназы

Статья поступила: 03.09.2018; **в доработанном виде:** 17.01.2019; **принята к печати:** 15.03.2019.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии необходимости раскрытия финансовой поддержки или конфликта интересов в отношении данной публикации.

Все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

Для цитирования: Стрижаков А.Н., Игнатко И.В., Тимохина Е.В. Имитаторы тяжелой преэклампсии: вопросы дифференциальной диагностики и мультидисциплинарного ведения. *Акушерство, гинекология и репродукция*. 2019;13(1):70–78. DOI: 10.17749/2313-7347.2019.13.1.070-078.

Imitators of severe preeclampsia: on differential diagnosis and multidisciplinary management

Alexander N. Strizhakov, Irina V. Ignatko, Elena V. Timokhina

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Health Ministry of Russian Federation;
8/2, Trubetskaya St., Moscow 119991, Russia

Corresponding author: Irina V. Ignatko, e-mail: iradocent@mail.ru

Abstract

Preeclampsia (PE) is not only a disease of pregnant women, but also a disease with lifelong consequences for mother and child. Making an early diagnosis and differential diagnosis of PE is crucial yet challenging, since PE can be mistaken for other internal diseases or surgical conditions. Despite the variety of clinical symptoms of thrombotic microangiopathy that may manifest in a non-typical picture of PE, progressive multiple organ failure develops in all cases. It seems promising to study the role of matrix metalloproteinases and determine the genetic predisposition to early and severe PE. The forecast and prevention attempts must begin from the fertile cycle. A better knowledge of biochemical and genetic markers along with the clinical and instrumental tests will reduce the morbidity and mortality in PE patients.

Key words: preeclampsia, thrombotic microangiopathy, multiple organ failure, matrix metalloproteinases

Received: 03.09.2018; **in the revised form:** 17.01.2019; **accepted:** 15.03.2019.

Conflict of interests

The authors declare they have nothing to disclose regarding the funding or conflict of interests with respect to this manuscript. Authors contributed equally to this article.

For citation: Strizhakov A.N., Ignatko I.V., Timokhina E.V. Imitators of severe preeclampsia: on differential diagnosis and multidisciplinary management. *Akusherstvo, ginekologiya i reproduksiya = Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. 2019;13(1):70–78. (In Russ.). DOI: 10.17749/2313-7347.2019.13.1.070-078.

Введение / Introduction

Одной из важнейших концепций и целей развития системы родовспоможения и акушерства как науки является мультидисциплинарный подход к безопасному материнству и обеспечению здорового старта жизни новорожденного. Базируясь на этом подходе, сформировалось понятие «большие акушерские синдромы», которые вносят максимальный вклад в показатели материнской и перинатальной тяжелой заболеваемости и смертности. Особенно опасным, трудно контролируемым и чреватым неблагоприятными ранними и отдаленными последствиями осложнением беременности является преэклампсия (ПЭ), которая продолжает оставаться в центре внимания научного и клинического акушерства. В связи с тем, что ПЭ – не только заболевание беременных, но и болезнь с пожизненными последствиями для матери и плода, крайне важны вопросы ее ранней диагностики и дифференциального диагноза с другой патологией беременных, при которой развивается тяжелая полиорганная недостаточность, – имитаторами ПЭ [1]. Ежедневно 800 женщин умирают во время беременности и при осложнениях в родах [2, 3].

Дифференциальная диагностика и мультидисциплинарное ведение преэклампсии / Differential diagnostics and multidisciplinary management of preeclampsia

ПЭ – синдром полиорганной дисфункции, индуцированный беременностью, основными клиническими характеристиками которого являются впервые возникшая гипертензия – артериальное давление (АД) более 140/90 мм рт. ст. после 20-й недели беременности и протеинурия, купирующиеся в послеродовом периоде [1]. Другими словами, ПЭ – гипертензия, индуцированная беременностью, с поражением почек, печени, неврологической симптоматикой, поражением системы гемостаза и нарушением состояния плода [4].

В связи с недостаточной изученностью патогенеза ПЭ/эклампсии их характеристика и определение носят несколько условный характер, так как диагноз «преэклампсия» может включать разные клинические ситуации и другие клинические синдромы [1, 5]. Следует отметить, что частота развития полиорганной

недостаточности при ПЭ/эклампсии достигает более 52 %, частота индуцированного досрочного родоразрешения – 20–30 %, показатель материнской смертности превышает популяционный в 5–6 раз (25–30 ‰); перинатальная смертность почти в 8–10 раз выше популяционной (75 ‰ от числа живорожденных) [3, 6, 7]. Три четверти наблюдений составляет умеренно выраженная ПЭ, 15 % – тяжелая ПЭ; в 1/3 наблюдений ПЭ ассоциирована с нарушениями состояния плода и синдромом задержки роста плода (СЗРП); 15 % всех преждевременных родов являются индуцированными в связи с прогрессированием ПЭ, полиорганной недостаточности, развитием эклампсии. Классификации гипертензивных нарушений у беременных постоянно подвергаются пересмотру. В 2003 г. Американским колледжем акушеров-гинекологов была принята простая классификация, наиболее распространенная и у нас в России. Однако в 2013 г. она подверглась пересмотру, и в разделе «Преэклампсия» выделяют 2 варианта течения – без тяжелых клинических проявлений и с тяжелыми клиническими проявлениями, что, несомненно, подчеркивает вариабельность клинической картины и преобладание в настоящее время не классической картины, а различных вариантов формирования тяжелой полиорганной недостаточности [1]. Согласно данной классификации, ПЭ без тяжелых клинических проявлений – это гипертензия, возникшая при сроке более 20 нед в сочетании с протеинурией, и отсутствие признаков выраженной полиорганной недостаточности. ПЭ с тяжелыми клиническими проявлениями включает гипертензию и любой клинический признак из следующих:

- систолическое АД ≥ 160 мм рт. ст. или диастолическое АД ≥ 110 мм рт. ст.;
- тромбоцитопения < 100000 в мл;
- возрастание уровня билирубина, печеночных ферментов (в 2 и более раза);
- сильные боли в правом подреберье и/или эпигастрии;
- почечная недостаточность (креатинин $< 1,1$ мг/дл и удвоение его уровня);
- отек легких;
- впервые возникшие зрительные нарушения;
- неврологическая симптоматика, в том числе обусловленная различными вариантами нарушений церебральной гемодинамики;
- кардиальная дисфункция [1, 2, 8].

Несмотря на полиморфизм клинической симптоматики тромботической микроангиопатии (ТМА) и далеко не всегда типичную картину ПЭ как одного из ее проявлений, во всех наблюдениях развивается тяжелая прогрессирующая полиорганная недостаточность, на начальных этапах – с преимущественной манифестацией поражения 1–2 систем. Формирование патогенетической основы ранней ПЭ происходит, начиная с момента вскрытия трофобластом просвета спиральных артерий в области зоны преимущественной инвазии хориона и начала становления маточно-хориаль-

ного кровотока, и уже с конца второй волны инвазии (16–18 нед беременности) возможно появление «мягкой» артериальной гипертензии, микроальбуминурии, тенденции к тромбоцитопении и других минимально выраженных клинических симптомов. В начале III триместра в ряде наблюдений возможно быстрое прогрессирование полиорганной недостаточности или формирование критического состояния плода, что требует решения вопроса о родоразрешении. Особо следует отметить, что скрининг ПЭ проводится на сроке 11–14 нед беременности, а при высоком риске ее развития его необходимо проводить в фертильном цикле (используя показатели суточного мониторирования артериального давления, пульсационный индекс в маточных артериях, расчет индивидуального возрастного и анамнестического риска, индекс массы тела); кроме того, за 3 мес (минимум) до планируемой беременности необходима прегравидарная и прекоцепционная подготовка [1, 3, 5, 9–11]. Но и это на сегодня нас не устраивает – это уже опоздание в прогнозировании и профилактике и попытка лишь избежать тяжелых форм ПЭ.

Патогенетические особенности ранней (до 34 нед) и поздней (после 34 нед) ПЭ различаются. Нарушения плацентации и гестационных изменений спиральных артерий в сочетании с факторами риска у женщины характерны для ранней ПЭ, конституциональные особенности и экстрагенитальная патология – для поздней ПЭ [2, 8].

Однако независимо от начальных пусковых факторов, основными конечными звеньями патогенеза являются оксидативный стресс, чрезмерный провоспалительный ответ и тотальная эндотелиальная дисфункция. Именно ранняя ПЭ характеризуется тяжелым, быстро прогрессирующим течением, высокими цифрами материнской и перинатальной заболеваемости и смертности. Однако нами было установлено при анализе ранней и поздней ПЭ, что в 46,2 % наблюдений при ранней ПЭ и в 34 % при поздней ПЭ отмечается СЗРП [12]. Таким образом, можно считать более целесообразным в отношении ранней диагностики, тактики ведения и подходов к родоразрешению выделить 2 новых фенотипов ПЭ – ПЭ с задержкой роста плода и без нее. ПЭ с признаками нарушения состояния плода – всегда тяжелый вариант независимо от срока манифестации.

Практически почти все «большие акушерские синдромы» связаны одной патогенетической цепью, и во многом они «пересекаются» или даже обуславливаются тяжелыми формами ПЭ: преждевременная отслойка плаценты с предшествующими нарушениями маточно-плацентарной гемодинамики, тяжелая ранняя форма СЗРП, преждевременные роды, антенатальная гибель плода [3, 5, 9].

В настоящее время мировым консенсусом принята двухступенчатая модель ПЭ. На первом этапе за счет нарушенной и неполноценной инвазии трофобласта формируется плацентарная ишемия, на втором возни-

кает патофизиологический, а потом и клинический, материнский ответ на возникающий дефицит плацентарной объемной микроциркуляции: локальная и системная гиповолемия, острое тотальное поражение эндотелия с образованием микротромбов, сладжа эритроцитов и генерализованного вазоспазма с последующими органными нарушениями микроциркуляции, метаболизма и ишемией. Вышеуказанное и является основой синдрома материнской мультисистемной дисфункции [5, 10]. Запрограммированная клеточная гибель приводит к попаданию в кровоток беременной синцитиотрофобластных частиц, приводящих к активации синдрома системного воспалительного ответа, следствием чего являются патология ангиогенеза и инициация внутрисосудистого свертывания. Основными причинами, приводящими к нарушению про- и антиангиогенного равновесия, запускающего системную эндотелиальную дисфункцию, являются гипоксия, оксидативный стресс, прокоагуляционные факторы [3, 13]. В воздействии на децидуальную оболочку и последующем развитии ПЭ можно выделить следующие триггерные факторы: провоспалительные цитокины и тромбин, сонаправленное действие которых запускает системную дисфункцию у матери и плода.

Таким образом, ПЭ – результат целого каскада общепатологических синдромов, инициируемых беременностью.

Формируется порочный круг, из которого и проистекает некурабельность ПЭ. Сроки родоразрешения умерших женщин или «near miss» неоправданно затягиваются! Показаниями для досрочного родоразрешения при нетипичной клинической картине ПЭ или при сложностях проведения дифференциальной диагно-

стики с другими формами ТМА являются ремиттирующая артериальная гипертензия, с трудом поддающаяся коррекции, клиничко-лабораторные проявления органной дисфункции, ранняя форма СЗРП с нарушениями маточно-плацентарно-плодового кровообращения, изменения функционального состояния плода (сомнительный тип кардиотокографии) [3].

Эндотелиальная дисфункция является превалирующим патогенетическим механизмом ПЭ при различных фенотипах данного осложнения (рис. 1). Первый фенотип – беременные с метаболическим синдромом, ожирением, сахарным диабетом, хронической артериальной гипертензией, многоплодной беременностью, низкой физической активностью. Второй фенотип – женщины с задержкой роста плода в анамнезе, с антенатальной гибелью плода и мертворождениями, с заболеваниями соединительной ткани, тромбофилиями, заболеваниями почек.

На начальных этапах формирования эти фенотипы имеют различные патогенетические особенности, но при манифестации ПЭ они дают единый результат – системную эндотелиальную дисфункцию. Работа по изучению роли разных фенотипов в разработке системы профилактики, прогнозирования и ранней диагностики ПЭ должна быть продолжена. Важную роль играют и другие механизмы развития ПЭ. Гипергомоцистеинемия является полифакторным состоянием и хорошо изученной причиной генерализованной микроангиопатии и эндотелиоза, микро- и макротромбозов, повышения активности перекисного окисления липидов и оксидативного стресса [3, 5, 13]. Роль тромбофилии, как генетически обусловленной, так и приобретенной, в генезе тяжелой ПЭ не вызывает на

РАЗНЫЕ ФЕНОТИПЫ С РАЗЛИЧНЫМИ ФАКТОРАМИ РИСКА



Рисунок 1. Значение эндотелиальной дисфункции при разных фенотипах преэклампсии.

Figure 1. The importance of endothelial dysfunction in different phenotypes of preeclampsia.

сегодняшний день сомнений. Крайне важным аспектом в тактике ведения беременности и подготовки к ней является выяснение семейного тромботического анамнеза – инфаркты, инсульты, сосудистые катастрофы, ранние кардиальные смерти среди ближайших родственников указывают с высокой долей вероятности на наличие генетической тромбофилии [14]. Наличие протромбогенных мутаций в геноме женщины осложняет перинатальный прогноз и зачастую лежит в основе больших акушерских синдромов: ранние преждевременные роды, HELLP-синдром, отслойка плаценты, ДВС-синдром, антенатальная гибель плода и др. (рис. 2).

Недостаточная гестационная трансформация спиральных артерий, обусловленная нарушенной инвазией хориона, в свою очередь определяется определенным дисбалансом между процессами апоптоза и пролиферации с преобладанием запрограммированной клеточной гибели. Высокий уровень последней объясняет прогрессирующую локальную плацентарную ишемию в связи с неразвитостью и неглубокой инвазией хориона, что лежит в основе ранней ПЭ [5]. Это же является причиной образования микрочастиц, высвобождаемых клеточной поверхностью трофобласта. О высоком уровне апоптоза при тяжелой ПЭ свидетельствует не только низкий уровень экспрессии Bcl-2, но и высокая концентрация антител к аннексину V. На

сегодняшний день активно исследуются не только генетические полиморфизмы тромбофилий, но и генетическая предрасположенность к развитию артериальной гипертензии, нарушению функции эндотелия и ПЭ. Гены *AGTR1* и *AGT* регулируют деятельность ангиотензина-2 тип 1 и ангиотензиногена соответственно, которые вызывают спазм артерий. Мутация способствует усилению активности биологических веществ, сужению сосудов и развитию гипертонической болезни. А участок ДНК, содержащий ген *ACE*, влияет на превращение ангиотензина-1 в ангиотензин-2, при этом воздействие мутации увеличивает синтез второй фракции вещества. Ген *ADRB2* отвечает за работу β_2 -адренорецепторов, находящихся в гладкой мускулатуре и артериях скелетных мышц. Изменение нуклеотидной последовательности ДНК приводит к нарушению тормозного эффекта рецепторов и спазму артериальных сосудов, в том числе питающих миокард. Гены *AMPD1* и *CYP1A2* регулируют образование аденозинмонофосфатдезаминазы 1 и цитохрома соответственно, мутации которых усиливают вазопрессивное действие биологических веществ. Изменение гена *HIF1A* – фактора, индуцированного гипоксией 1-альфа, вызывает спазмирование артерий даже в условиях достаточного количества кислорода и является гиперреактивной реакцией. Ген *NOS3* отвечает за выработку фермента синтазы, который способ-

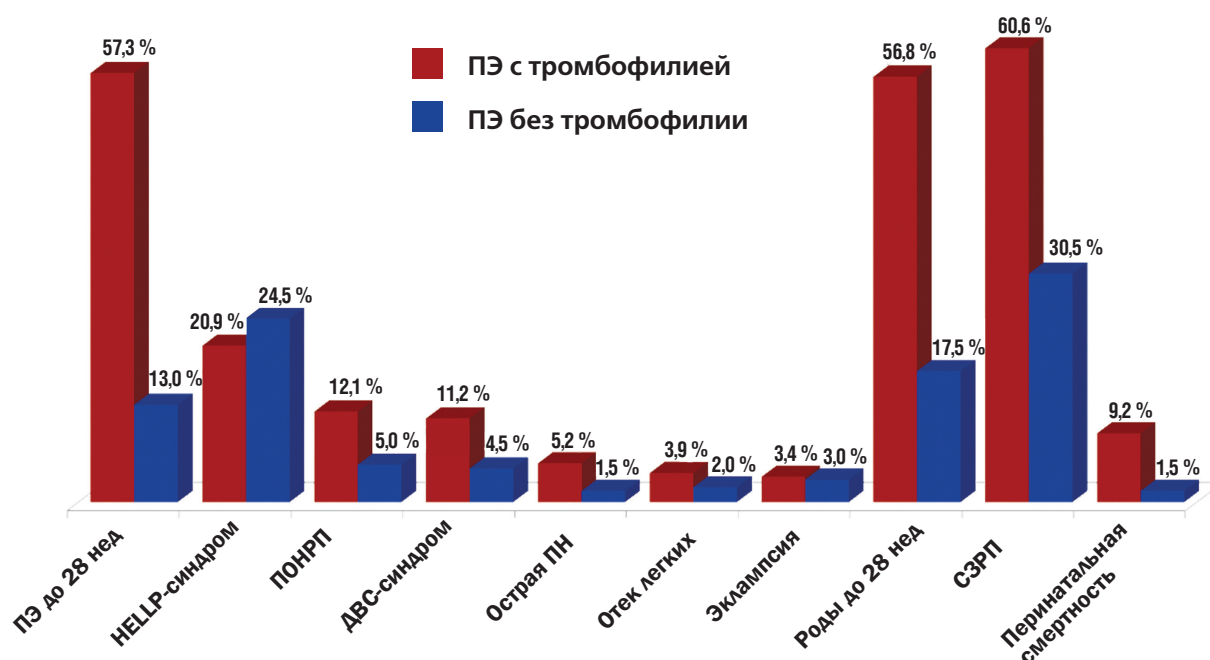


Рисунок 2. Острые осложнения в акушерстве и перинатальные исходы при тяжелой преэклампсии (ПЭ) с тромбофилией и без тромбофилии.

Примечание: ПОНРП – преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты; ПН – почечная недостаточность; СЗРП – синдром задержки роста плода.

Figure 2. Acute obstetrical complications and perinatal outcomes in severe preeclampsia (PE) with and without thrombophilia.

Note: ПОНРП – premature detachment of a normally situated placenta; ПН – renal failure; СЗРП – fetal growth retardation syndrome.

ствуется образованию окиси азота, расширяющей сосуды. Изменение ДНК в «рабочем» участке приводит к низкой концентрации вещества в крови и вазоспазму. Изменения гена *PPARD* нарушают защиту сосудов от окислительного воздействия перекиси водорода, что приводит к уменьшению просвета артерий. Ген *EDN1* кодирует сильное сосудосуживающее средство – эндотелин-1, его мутация активизирует действие вещества. Перспективным является изучение роли матричных металлопротеиназ (MMP) и определение генетической предрасположенности к развитию прежде всего ранней и тяжелой ПЭ [5]. MMP – группа экстрацеллюлярных цинк-зависимых эндопептидаз, способных специфически гидролизовать все типы белков внеклеточного матрикса [16, 19]. Они играют основную роль в обмене белков соединительной ткани, в процессах нормального развития и ремоделирования клеточного матрикса, репарации тканей, ангиогенезе, пролиферации, миграции и дифференцировки клеток, апоптозе, опухолевой трансформации и метастазировании. Установлено, что в формировании тяжелой ПЭ на территории России играют роль 7 генетических полиморфизмов MMP [16]. Следует помнить, что ПЭ и HELLP-синдром являются акушерскими вариантами TMA. TMA – группа патологических состояний, заболеваний и клинических синдромов, связанных общностью гистологической картины и симптоматикой при различии патогенетических механизмов. Основными клиническими проявлениями TMA являются микроангиопатическая гемолитическая анемия, тромбоцитопения, микроваскулярный тромбоз конечных артериол и капилляров с множественной дисфункцией органов. Клинические проявления TMA зависят от зоны поражения микрососудистого русла и, следовательно, формирования соответствующей органной дисфункции [3]. На сегодняшний день изучены механизмы развития воспаления и эндотелиального поражения при TMA, тромботической тромбоцитопенической пурпуре и гемолитико-уремическом синдроме (ГУС). Триггером развития системного воспалительного ответа могут служить токсины бактерий, вирусы, антигены и иммунные комплексы, лекарственные препараты. В ее основе может лежать и наследственная предрасположенность.

Особый интерес для понимания патогенеза тромботических тяжелых сосудистых акушерских осложнений представляет изучение роли металлопротеиназы ADAMTS-13, которая в плазме крови расщепляет фактор фон Виллебранда. Дефицит этой MMP приводит к внутрисосудистому микротромбозу. При беременности, особенно во II триместре, отмечается дефицит ADAMTS-13, усугубляющийся при ПЭ и особенно выраженный при HELLP-синдроме. Несмотря на то что клиническая картина различных типов TMA схожа, этиология и патогенез тромботических состояний уникальны и не всегда обусловлены тяжелым дефицитом ADAMTS-13 [7, 13].

Тяжелые формы ПЭ и HELLP-синдрома с современных позиций рассматриваются как микроангиопатические синдромы. Наиболее яркими формами также являются тромботическая тромбоцитопеническая пурпура и ГУС. Однако целый ряд угрожающих жизни синдромов также могут иметь место во время беременности и требуют дифференциальной диагностики, поскольку тоже являются микроангиопатическими – острый жировой гепатоз беременных, системная красная волчанка, катастрофический антифосфолипидный синдром. Одним из важных терапевтических мероприятий является плазматрансфузия или плазмообмен, так как именно плазма является основным источником ADAMTS-13. Применение плазмообмена позволяет снизить материнскую летальность более чем в 7 раз. При атипичном ГУС важнейшим при плазмаферезе является возмещение уровня ADAMTS-13, элиминация блокирующих антител, провоспалительных цитокинов, комплементарных компонентов, а также возмещение дефицита естественных антикоагулянтов – антитромбина III, протеинов S и C. Плазматерапию комбинируют с антикоагулянтами (гепарин, низкомолекулярные гепарины), антиагрегантами, но целесообразность и эффективность данных вариантов терапии требует дополнительной доказательной базы. Трансфузия тромбомассы является опасной и противопоказана, даже несмотря на прогрессирующую тромбоцитопению, так как это может спровоцировать усугубление TMA. Наиболее важным, патогенетически обоснованным является применение препарата моноклональных антител к комплементу – экулизумаба [3, 17].

Одной из основных проблем в клинической картине тяжелой ПЭ, существенно ухудшающих прогноз для беременных и родильниц, является развитие острого поражения почек с почечной недостаточностью. В акушерстве много причин, приводящих к почечной патологии. Наиболее неблагоприятный прогноз – при TMA с неизвестным патогенезом [5, 17]. Несмотря на то, что акушерская TMA – редкая патология, и в структуре всех форм на нее приходится 8–18 %, она является одной из основных причин гестационного острого поражения почек в развитых странах и ассоциирована с высокой материнской и перинатальной смертностью; характеризуется неблагоприятным почечным прогнозом – 3/4 больных, перенесших гестационный атипичный ГУС, в течение ближайших 12 мес развивают необратимое тяжелое поражение почек и терминальную почечную недостаточность и нуждаются в лечении гемодиализом [3, 18]. Следует отметить, что при акушерском атипичном ГУС, по сравнению с атипичным ГУС в целом, преобладают экстраренальные проявления: поражение центральной нервной системы – в 75 %, миокарда – в 42 %, печени – в 83 %, легких – в 75 %, полиорганное поражение – в 75 %. Материнская летальность достигает 42 %, перинатальная – 25 % [18].

Острые нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) представляют собой хотя и не частые, но тяжелые состояния с сомнительным и даже неблагоприятным прогнозом для матери, которые могут возникнуть во время беременности, родов и в послеродовом периоде [19–21]. ОНМК могут быть следствием сосудистой патологии головного мозга или соматических заболеваний (гипертензии, диабета, заболеваний соединительной ткани и т. д.), а кроме того, могут возникнуть в результате акушерской ТМА. Ишемический инсульт и внутримозговые кровоизлияния – одни из ведущих неакушерских причин тяжелой острой материнской заболеваемости и летальности. Причиной ишемических и/или геморрагических поражений головного мозга во время гестации в 25–45 % является акушерская патология. У 47,6 % женщин с ОНМК как по ишемическому, так и геморрагическому типу, во время беременности развивается гестационная артериальная гипертензия, ПЭ, эклампсия или другие формы ТМА. В 23,9 % клинических наблюдений артериальная гипертензия сочетается с цереброваскулярной патологией, при манифестации которой необходимо в первую очередь мультидисциплинарным консилиумом решать вопрос акушерской и симультантной тактики [1, 21].

ПЭ и гипертензия, индуцированная беременностью, являются доказанными факторами риска развития перипартальной кардиомиопатии (ППКМ) – это редкая, жизнеугрожающая форма (летальность до 15 %) дилатационной кардиомиопатии с неуточненной причиной возникновения, возникающая внезапно и впервые во время гестации и в послеродовом периоде у женщин, ранее не имевших проблем с сердцем; характеризуется острым развитием тяже-

лой систолической дисфункции левого желудочка и сердечной недостаточностью. Гипертензивные нарушения у беременных любой степени тяжести и механизма развития (ПЭ, гестационная гипертензия, хроническая артериальная гипертензия) отмечаются в среднем у 37 % женщин с данной патологией. Зачастую клинические проявления ППКМ ошибочно трактуются акушерами, кардиологами и анестезиологами-реаниматологами как проявления тяжелой ПЭ, в связи с этим у родильниц с ППКМ сопутствующим диагнозом является ПЭ. С другой стороны, у женщин с клинической картиной ТМА и эклампсией часто выявляют ППКМ – до 28 % [6]. Общность звеньев патогенеза миокардиальной дисфункции при ППКМ и ПЭ приводит к сложностям прогнозирования и превенции данных состояний; в этой связи может быть полезным скрининг ПЭ в I триместре и проведение эхокардиографии при развитии гестационной артериальной гипертензии [1, 2].

Заключение / Conclusion

Уже доказан на сегодняшний день тот факт, что перенесенная даже умеренная ПЭ оставляет пожизненные последствия для здоровья матери и ребенка. В перспективе у этих женщин существует значительно повышенный риск развития и хронизации социально значимых заболеваний: артериальной гипертензии, ишемической болезни сердца, нарушений мозгового кровообращения, сахарного диабета, почечной недостаточности и др. [3].

Проблема нарушений состояния плода при ПЭ не теряет своей актуальности и требует дальнейшей разработки совместно с неонатологами и детскими реаниматологами, поскольку в 100 % наблюдений при



Рисунок 3. Перинатальные исходы тяжелой преэклампсии.

Примечание: ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии.

Figure 3. Perinatal outcomes of severe preeclampsia.

Note: OPIU – intensive care unit.

антенатальном критическом состоянии новорожденные переводятся в отделение реанимации и интенсивной терапии, в 98 % являются недоношенными, в 7 % у них отмечается септическое поражение и в 8 % – тяжелые гипоксически-ишемические и геморрагические нарушения центральной нервной системы. Перинатальные потери почти в 4 раза превышают среднепопуляционные (рис. 3).

Таким образом, ПЭ является мультидисциплинарной проблемой, в решении которой должны принимать участие клиницисты различных специальностей.

Литература:

1. American College of Obstetricians and Gynecologists, Task Force on Hypertension in Pregnancy. Hypertension in pregnancy. Report of the American College of Obstetricians and Gynecologists' Task Force on Hypertension in Pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2013;122:1122–31.
2. Lisonkova S., Sabr Y., Mayer C. et al. Maternal morbidity associated with early-onset and late-onset preeclampsia. *Obstet Gynecol.* 2014;124(4):771–81.
3. Бицадзе В.О., Макацария А.Д., Стрижаков А.Н., Червеняк Ф.А. Жизнеугрожающие состояния в акушерстве и перинатологии. М.: МИА, 2019. 672 с.
4. Lain K.Y., Roberts J.M. Contemporary concepts of the pathogenesis and management of preeclampsia. *JAMA.* 2002;287(24):3183–6.
5. Стрижаков А.Н., Тимохина Е.В., Пицхелаури Е.Г., Белоусова В.С., Якушина Н.И. Преэклампсия сегодня: патогенез и возможности прогнозирования и лечения. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии.* 2016;15(3):24–31. DOI: 10.20953/1726-1678-2016-3-24-31.
6. Игнатко И.В., Стрижаков Л.А., Тимохина Е.В., Афанасьева Н.В., Рябова С.Г. Перипартальная кардиомиопатия и «клинические маски» тяжелой преэклампсии: вопросы дифференциальной диагностики и тактики ведения. *Акушерство и гинекология.* 2017;(11):114–22.
7. Коротчаева Ю.В., Козловская Н.Л., Бондаренко Т.В., Веселов Г.А. Особенности течения и лечения «акушерского» атипичного гемолитико-уремического синдрома (аГУС). *Нефрология.* 2015;19(2):76–81.
8. Lisonkova S., Joseph K.S. Incidence of preeclampsia: risk factors and outcomes associated with early- versus late-onset disease. *Am J Obstet Gynecol.* 2013;209(6):544.e1–12. DOI: 10.1016/j.ajog.2013.08.019.
9. Brosens I., Pijnenborg R., Vercruysse L., Romero R. The "Great Obstetrical Syndromes" are associated with disorders of deep placentation. *Am J Obstet Gynecol.* 2011;204(3):193–201.
10. Myatt L., Webster R.P. Vascular biology of preeclampsia. *J Thromb Haemost.* 2009;7(3):375–84.
11. Roberge S., Nicolaides K., Demers S. et al. The role of aspirin dose on the prevention of preeclampsia and fetal growth restriction: systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol.* 2017;216(2):110–20.

References:

1. American College of Obstetricians and Gynecologists, Task Force on Hypertension in Pregnancy. Hypertension in pregnancy. Report of the American College of Obstetricians and Gynecologists' Task Force on Hypertension in Pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2013;122:1122–31.
2. Lisonkova S., Sabr Y., Mayer C. et al. Maternal morbidity associated with early-onset and late-onset preeclampsia. *Obstet Gynecol.* 2014;124(4):771–81.
3. Bitsadze V.O., Makatsariya A.D., Strizhakov A.N., Chervenak F.A. Life-threatening conditions in obstetrics and perinatology. [Zizneugrozhayushchie sostoyaniya v akusherstve i perinatologii]. Moskva: MIA, 2019. 672 s. (In Russ.).

Особая роль принадлежит неонатологам-реаниматологам и педиатрам. Сохранение здоровья новорожденных и детей является не менее важной задачей, позволяющей в будущем снизить тяжелую заболеваемость и летальность взрослых.

Благодарности / Acknowledgments

Работа поддержана Проектом повышения конкурентоспособности ведущих российских университетов среди ведущих мировых научно-образовательных центров.

12. Игнатко И.В., Стрижаков Л.А., Флорова В.С., Мартиросова А.Л. Персонализированный подход к антигипертензивной терапии у беременных с точки зрения клинической фармакогенетики. *Вестник РАМН.* 2018;3(73):149–56.
13. Zhu M., Ren Z., Possomato-Vieira J.S., Khalil R.A. Restoring placental growth factor-soluble fms-like tyrosine kinase-1 balance reverses vascular hyper-reactivity and hypertension in pregnancy. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2016;311(3):R505–21. DOI: 10.1152/ajpregu.00137.2016.
14. Baptista F.S., Bortolotto M.R., Bianchini F.R. et al. Can thrombophilia worsen maternal and perinatal outcomes in cases of severe preeclampsia? *Pregnancy Hypertens.* 2018;11:81–6. DOI: 10.1016/j.preghy.2017.12.012.
15. Овчарова В.С. Роль генетических полиморфизмов матриксных металлопротеиназ в развитии преэклампсии: Автореф. дис. канд. биол. наук. Белгород, 2016. 18 с.
16. Van Lint P., Libert C. Chemokine and cytokine processing by matrix metalloproteinases and its effect on leukocyte migration and inflammation. *J Leukoc Biol.* 2007;82(6):1375–81. DOI: 10.1189/jlb.0607338. PMID 17709402.
17. Sarno L., Tufano A., Maruotti G.M. et al. Eculizumab in pregnancy: a narrative overview. *J Nephrol.* 2019;32(1):17–25. DOI: 10.1007/s40620-018-0517-z.
18. Gately R., San A., Kurtkoti J., Parnham A. Life-threatening pregnancy-associated atypical haemolyticuraemic syndrome and its response to eculizumab. *Nephrology (Carlton).* 2017;22(Suppl 1):32–5. DOI: 10.1111/nep.12938.
19. Fakhuri F., Vercel C., Frémeaux-Bacchi V. Obstetric nephrology: AKI and thrombotic microangiopathies in pregnancy. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2012;7(12):2100–6. DOI: 10.2215/CJN.13121211.
20. Noris M., Caprioli J., Bresin E. et al. Relative role of genetic complement abnormalities in sporadic and familial aHUS and their impact on clinical phenotype. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2010;5:1844–59.
21. Арустамян Р.Р., Ляшко Е.С., Кузьмин В.Н. Лечение цереброваскулярной патологии во время беременности. *Проблемы репродукции.* 2016;22(5):36–8.

4. Lain K.Y., Roberts J.M. Contemporary concepts of the pathogenesis and management of preeclampsia. *JAMA.* 2002;287(24):3183–6.
5. Strizhakov A.N., Timokhina E.V., Pitskhelauri E.G., Belousova V.S., Yakushina N.I. Pre-eclampsia today: pathogenesis and the ability to predict and treat. [Preeklampsiya segodnya: patogenez i vozmozhnosti prognozirovaniya i lecheniya]. *Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii.* 2016;15(3):24–31. (In Russ.). DOI: 10.20953/1726-1678-2016-3-24-31.
6. Ignatko I.V., Strizhakov L.A., Timokhina E.V., Afanasyeva N.V., Ryabova S.G. Peripartal cardiomyopathy and "clinical masks" of severe preeclampsia: issues of differential diagnosis and tactics of reference. [Peripartal'naya kardiomiopatiya i «klinicheskie maski»

- tyazhelej preklampsii: voprosy differencial'noj diagnostiki i taktiki vedeniya]. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2017;(11):114–22. (In Russ.).
7. Korotchayeva Yu.V., Kozlovskaya N.L., Bondarenko T.V., Veselov G.A. Features of the course and treatment of "obstetric" atypical hemolytic-uremic syndrome (aGUS). [Osobennosti techeniya i lecheniya «akusherskogo» atipichnogo gemolitiko-uremicheskogo sindroma (aGUS)]. *Nefrologiya*. 2015;19(2):76–81. (In Russ.).
 8. Lisonkova S., Joseph K.S. Incidence of preeclampsia: risk factors and outcomes associated with early- versus late-onset disease. *Am J Obstet Gynecol*. 2013;209(6):544.e1–12. DOI: 10.1016/j.ajog.2013.08.019.
 9. Brosens I., Pijnenborg R., Vercruysse L., Romero R. The "Great Obstetrical Syndromes" are associated with disorders of deep placentation. *Am J Obstet Gynecol*. 2011;204(3):193–201.
 10. Myatt L., Webster R.P. Vascular biology of preeclampsia. *J Thromb Haemost*. 2009;7(3):375–84.
 11. Roberge S., Nicolaidis K., Demers S. et al. The role of aspirin dose on the prevention of preeclampsia and fetal growth restriction: systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol*. 2017;216(2):110–20.
 12. Ignatko I.V., Strizhakov L.A., Florova V.S., Martirosova A.L. Personalized approach to antihypertensive therapy in pregnant women in terms of clinical pharmacogenetics. [Personalizirovannyj podhod k antigipertenzivnoj terapii u beremennyh s tochkii zreniya klinicheskoy farmakogenetiki]. *Vestnik RAMN*. 2018;3(73):149–56. (In Russ.).
 13. Zhu M., Ren Z., Possomato-Vieira J.S., Khalil R.A. Restoring placental growth factor-soluble fms-like tyrosine kinase-1 balance reverses vascular hyper-reactivity and hypertension in pregnancy. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2016;311(3):R505–21. DOI: 10.1152/ajpregu.00137.2016.
 14. Baptista F.S., Bortolotto M.R., Bianchini F.R. et al. Can thrombophilia worsen maternal and perinatal outcomes in cases of severe preeclampsia? *Pregnancy Hypertens*. 2018;11:81–6. DOI: 10.1016/j.preghy.2017.12.012.
 15. Ovcharova V.S. The role of genetic polymorphisms of matrix metalloproteinases in the development of preeclampsia. [Rol' geneticheskikh polimorfizmov matriksnykh metalloproteinaz v razvitii preeklampsii]. Avtoref. dis. kand. biol. nauk. *Belgorod*. 2016. 18 s. (In Russ.).
 16. Van Lint P., Libert C. Chemokine and cytokine processing by matrix metalloproteinases and its effect on leukocyte migration and inflammation. *J Leukoc Biol*. 2007;82(6):1375–81. DOI: 10.1189/jlb.0607338. PMID: 17709402.
 17. Sarno L., Tufano A., Maruotti G.M. et al. Eculizumab in pregnancy: a narrative overview. *J Nephrol*. 2019;32(1):17–25. DOI: 10.1007/s40620-018-0517-z.
 18. Gately R., San A., Kurtkoti J., Parnham A. Life-threatening pregnancy-associated atypical haemolyticuraemic syndrome and its response to eculizumab. *Nephrology (Carlton)*. 2017;22(Suppl 1):32–35. DOI: 10.1111/nep.12938.
 19. Fakhuri F., Vercel C., Frémeaux-Bacchi V. Obstetric nephrology: AKI and thrombotic microangiopathies in pregnancy. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2012;7(12):2100–6. DOI: 10.2215/CJN.13121211.
 20. Noris M., Caprioli J., Bresin E. et al. Relative role of genetic complement abnormalities in sporadic and familial aHUS and their impact on clinical phenotype. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2010;5:1844–59.
 21. Arustamyan R.R., Lyashko E.S., Kuzmin V.N. Treatment of cerebrovascular pathology during pregnancy. [Lechenie cerebrovaskulyarnoy patologii vo vremya beremennosti]. *Problemy reprodukcii*. 2016;22(5):36–8. (In Russ.).

Сведения об авторах:

Стрижаков Александр Николаевич – д.м.н., профессор, академик РАН, зав. кафедрой акушерства, гинекологии и перинатологии лечебного факультета ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» МЗ РФ. E-mail: kafedre-agp@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7718-7465>. Scopus Author ID: 7005104683.

Игнатко Ирина Владимировна – д.м.н., профессор РАН, член-корреспондент РАН, профессор кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии лечебного факультета ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» МЗ РФ. Тел.: +7(499)7823045. E-mail: kafedre-agp@mail.ru. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9945-3848>. Researcher ID: H-2442-2018. Scopus Author ID: 15118951800.

Тимохина Елена Владимировна – д.м.н., профессор кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии лечебного факультета ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» МЗ РФ. Тел.: +7(499)7823045. E-mail: kafedre-agp@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6628-0023>. Scopus Author ID: 25958373500.

About the authors:

Alexander N. Strizhakov – MD, PhD, Professor, Academician of RAS, Head of Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of General and Preventive Medicine, I.M. Sechenov First MSMU HM of RF. E-mail: kafedre-agp@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7718-7465>. Scopus Author ID: 7005104683.

Irina V. Ignatko – MD, PhD, Professor of RAS, Corresponding Member of RAS, Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of General and Preventive Medicine, I.M. Sechenov First MSMU HM of RF. Тел.: +7(499)7823045. E-mail: kafedre-agp@mail.ru. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9945-3848>. Researcher ID: H-2442-2018. Scopus Author ID: 15118951800.

Elena V. Timokhina – MD, PhD, Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of General and Preventive Medicine, I.M. Sechenov First MSMU HM of RF. Тел.: +7(499)7823045. E-mail: kafedre-agp@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6628-0023>. Scopus Author ID: 25958373500.