

ВОЗМОЖНОСТИ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ПРЕЭКЛАМПСИИ

PREDICTION POSSIBILITIES
FOR PRE-ECLAMPSIA

G. Penzhoyan
F. Kazanchi
M. Andreeva

Summary. To date, more and more studies in the field of obstetrics and gynecology are considering the possibility of predicting preeclampsia, which is justified by the high incidence of this disease and the lack of a tendency to reduce it. According to official statistics, preeclampsia is increasingly the cause of perinatal mortality (more than 30% of cases) [1, p. eleven]. Despite the unfavorable morbidity picture, at the moment there are no clinically significant methods for predicting and preventing preeclampsia, while the only successful treatment is the timely termination of pregnancy. All of the above determines the relevance of studying the specifics of early diagnosis of preeclampsia, substantiating the algorithm for monitoring patients and their treatment, depending on the degree of progression of the disease.

Keywords: prediction of preeclampsia, risk factors for PE, clinical parameters of PE.

Пенжоян Григорий Артемович

Доктор медицинских наук, профессор
Кубанский государственный медицинский
университет

Казанчи Фатима Байзетовна

Кубанский государственный медицинский
университет
fatima.kazanchi.93@mail.ru

Андреева Маргарита Дарчоевна

Доктор медицинских наук, профессор
Кубанский государственный медицинский
университет

Аннотация. На сегодняшний день все больше исследований в области акушерства и гинекологии рассматривают тематику возможности прогнозирования преэклампсии, что обосновано высокой частотой данного заболевания и отсутствием тенденции к ее снижению. Согласно официальным статистическим данным, преэклампсия все чаще является причиной перинатальной смертности (в более чем 30% случаев) [1, с. 11]. Несмотря на неблагоприятную картину заболеваемости, на текущий момент отсутствуют клинически значимые методы прогнозирования и профилактики преэклампсии, при этом единственным успешным методом лечения является своевременное завершение беременности. Все вышеперечисленное обуславливает актуальность исследования специфики ранней диагностики преэклампсии, обоснования алгоритма наблюдения пациентов и их лечения в зависимости от степени прогрессирования болезни.

Ключевые слова: прогнозирование преэклампсии, факторы риска ПЭ, клинические параметры ПЭ.

Преэклампсия является одной из проблем здравоохранения мирового масштаба, ведь поражающая порядка 2–8% от общего количества беременных, заболевание инициирует перинатальные заболевания и смертность [8]. Как правило, преэклампсия сопровождается многочисленными осложнениями беременных женщин и внутриутробного плода, при этом последствия тяжелой преэклампсии ухудшают здоровье женщины в послеродовой период, так как увеличивается риск возникновения сахарного диабета, инсультов и ожирения. У детей, рожденных от матери, перенесшей преэклампсию, наблюдаются физиологические нарушения и сбои в психическом развитии, повышается риск возникновения соматических заболеваний. Важно акцентировать внимание на том, что в первые месяцы беременности (до 18ой недели) симптомы преэклампсии как правило не проявляются, таким образом преэклампсию рассматривают как заболевание, протекающее двустадийно (на первой стадии наблюдаются нарушения плацента-

ции, на второй же стадии происходит системная дисфункция эндотелия).

Данные современных обзоров литературы свидетельствуют о необходимости рассмотрения ПЭ не только как гетерогенного осложнения беременности, но и в качестве мультисистемного расстройства, протекающего вне связи с гестационным процессом [9, 10]. Такой подход представляется целесообразным и с точки зрения изучения ранних признаков генерализованного повреждения эндотелия и полиорганной недостаточности.

Известен тот факт, что на ранней стадии преэклампсия ассоциируется с задержкой роста плода, нарушением фетоплацентарного кровотока по данным ультразвуковой доплерометрии, формированием плаценты малых размеров, неонатальной заболеваемостью и смертностью, высокой частотой индуцированных преждевременных родов [11]. Механизм развития

ранней ПЭ связан с нарушением инвазии трофобласта, с дезадаптацией иммунной системы, повышением уровня таких маркеров эндотелиальной дисфункции, как fms-подобная тирозинкиназа 1-го типа (sFlt-1) и плацентарный фактор роста (PlGF), а также усилением окислительного стресса [12, 13].

Поздняя ПЭ, как правило, составляет 75–80% всех случаев, ассоциирована с такими материнскими патологиями, как метаболический синдром, ожирение, дислипидемия, нарушение толерантности к глюкозе, хроническая артериальная гипертензия. Для поздней ПЭ также характерны нормальный кровоток в маточных артериях при доплерометрическом исследовании, достаточный объем и зрелость плаценты, нормальная масса тела новорожденного [9, 11].

Учитывая все вышеизложенное, а именно тяжесть течения заболевания и высокие риски развития осложнений для беременных женщин и плода, основная задача акушерства и гинекологии на сегодняшний день состоит в обеспечении высокого качества раннего прогнозирования преэклампсии. Проблема тем более актуальна в случаях длительного бессимптомного течения ПЭ, завершающегося внезапным экламптическим финалом без предварительного проявления гипертензии и протеинурии [14]. Не менее актуальным является разработка точных моделей вероятности возникновения жизнеугрожающих осложнений, поскольку невыявленные факторы риска развития таких осложнений признаются очевидными причинами увеличения показателей материнской смертности [15].

Прогнозирование развития преэклампсии осложняется тем, что клинические проявления данного заболевания чаще всего оказываются неспецифичны и скрываются под рядом других заболеваний. Многочисленными исследованиями показано, что поиск универсальных специфических биомаркеров (предикторов ПЭ) является сложноразрешимой задачей. Учитывая гетерогенность этой патологии, некоторые исследователи считают, что поиски единого предиктора ПЭ не оправданы; особого внимания заслуживает применение системного подхода с целью разработки многомерных и многофункциональных моделей, которые объединяли бы потенциальные предикторы с уже изученными [16]. В этом отношении давно привлекают внимание вопросы становления ранней беременности, роль трофобласта и плаценты, различные механизмы, сопровождающиеся продукцией факторов и медиаторов, повреждающих материнский эндотелий [13, 17, 18].

Согласно современным представлениям, ведущую роль в этиологии и патогенезе преэклампсии играют

факторы нарушения процессов плацентации, имплантации и ангиогенеза [3]:

- ◆ нарушение отношений между гуморальным, трансплантационным иммунитетом и иммунологической толерантностью;
- ◆ эндотелиальная дисфункция, обусловленная дисбалансом между ангиогенными и антиангиогенными факторами, выделяемыми плацентой;
- ◆ мутация генов, ответственных за синтез соединительных, регулирующих тонус сосудов и ангиогенез в I триместре (факторов роста (ФР), интегринов, ангиотензина II);
- ◆ нарушение регуляции разветвляющегося и неразветвляющегося ангиогенеза;
- ◆ недостаточность инвазии цитотрофобласта.

Недостаточность инвазии цитотрофобласта, являющаяся предиктором ПЭ, развивается вследствие усиления индуцированного ФР и цитокинами апоптоза трофобласта, активизации децидуальных макрофагов, нарушения дифференцировки и накопления регуляторных Т-клеток. Нарушение продукции ФР может явиться маркером этих патологических состояний [12–14].

При прогрессирующей преэклампсии (на сегодняшний день наблюдается у 4–5% беременных от общего количества), возникает острая необходимость разрешения родов до 34 недели беременности. Несмотря на более редкую частоту выявления, 80% экономических потерь и затрат на диагностику, лечение и реабилитацию пациентов связаны именно с данной формой ПЭ. Поэтому скрининг ранней ПЭ является актуальной проблемой и имеет важное практическое значение для современного акушерства, как медицинское, так и социально-экономическое [5, 7, 8].

Миланина Е.Н. в своих трудах акцентирует внимание на том, что посредством некоторых клинических параметров, изменений гемодинамики и биохимических маркеров представляется возможным вывить и спрогнозировать течение преэклампсии на первом триместре беременности. Не менее важным при прогнозировании развития ПЭ является комбинация факторов риска развития преэклампсии к которым можно отнести массу тела, наличие у пациента вредных привычек, наличие сахарного диабета, артериальной гипертензии, наследственного анамнеза [15].

Галина Т.В. отмечает, что гены отцов, матери которых перенесли гестоз во время беременности, могут служить предрасполагающим фактором развития преэклампсии [2], при этом скрининг, основанный на оценке факторов риска со стороны матери, отличается низкой чувствительностью и высокими показателями частоты ложноположительных результатов (ЛПР).

В последние 5 лет пристальное внимание при исследовании специфики развития преэклампсии уделяется не только генетическим аспектам, но также и иммунологическим изменениям, происходящим во время беременности. Радзинский В.Е. указывает на корреляционную связь развитие преэклампсии с сывороточным содержанием естественных аутоантител класса IgG к основному белку миелина (ОБМ), белку мозга S100, а также с фракциями анионных белков хроматина (АСВР14/18) и мембранных белков (MP65) нервной ткани [3]. Для их определения был разработан метод ELI-P (ELISA — detected Probability of Pathology in Pregnancy), основанный на стандартном иммуноферментном анализе.

В целом, поддержание физиологических концентраций естественных регуляторных аутоантител является одним из условий нормального эмбриогенеза, поэтому особый интерес представляют диагностические методы изучения его иммунологических особенностей, позволяющие прогнозировать вероятность развития преэклампсии.

Одним из методов прогнозирования преэклампсии в современной акушерской практике является доплерометрия маточных артерии (МА), которая позволяет исследовать кровоток маточных артерий не только на ранних сроках беременности, но также на втором и третьей триместре беременности (численные значения пульсационного индекса пациенток с преэклампсией достоверно выше, нежели у пациенток с физиологически протекающей беременностью) [19].

Среди гемодинамических факторов особое внимание уделяют простым методам диагностики преэклампсии, к примеру динамике показателей артериального давления, при этом применяется метод СМАД (суточный мониторинг артериального давления), который позволяет определить начальные отклонения от нормы артериального давления и выделить женщин группы риска развития преэклампсии (так, артериальное давление пациенток с преэклампсией будет в разы выше, нежели у пациенток с физиологически протекающей беременностью) [6].

Учитывая тот факт, что одним из факторов развития преэклампсии является эндотелиальная дисфункция, значительное количество исследований посвящено роли биохимических маркеров в развитии преэклампсии (изменение синтеза биохимических маркеров свидетельствует как правило о возможном развитии преэклампсии) [14, с. 20]. Изучение роли ангиогенных ФР в развитии ПЭ, ЗВРП и других осложнений гестации началось с 70–80-х годов прошлого столетия, на сегодняшний день накопилось достаточное количество доказательств взаимосвязи между нарушением

продукции и функционирования названных биомаркеров и развитием данных патологических состояний. Факторы роста — полипептиды с молекулярной массой 5–50 кДа, объединенные в группу трофических регуляторных субстанций, являются биологически активными соединениями и принимают участие в процессах воспаления, онко- и эмбриогенеза. Факторы роста регулируют деление и дифференцировку клеток с начальных этапов гестации, инвазию, миграцию и метаболическую активность трофобласта, рост, развитие, проницаемость сосудов плаценты. Подобно гормонам, эти факторы обладают широким спектром биологического действия на многие клетки — стимулируют или ингибируют митогенез, хемотаксис, дифференцировку. В отличие от гормонов факторы роста, как правило, продуцируются неспециализированными клетками, находящимися во всех тканях, и оказывают эндокринное, паракринное и аутокринное действие.

Фактор роста плаценты (PIGF) — гликопротеин с молекулярной массой 30–46 а, относящийся к семейству сосудисто-эндотелиальных факторов роста VEGF увеличивает продолжительность жизни, рост и миграцию эндотелиальных клеток, активно участвует в процессах неоангиогенеза. Во время беременности PIGF обеспечивает пролиферацию вневорсинчатого трофобласта, усиливает VEGF-индуцированный ангиогенез и проницаемость сосудов. При физиологически протекающей беременности концентрация PIGF на протяжении I и II триместров повышается, а затем снижается. У женщин, у которых беременность осложняется развитием преэклампсии во второй половине гестации, уровень PIGF в сыворотке крови значительно снижен при сроке 10–13 недели течения беременности, что дает возможность прогнозирования, ранней диагностики и профилактики этого осложнения беременности.

Существенное значение при диагностике преэклампсии уделяется также биохимическому маркеру PAPP-A (протеин А, ассоциированный с беременностью), который усиливает инвазию трофобласта, оказывает влияние на транспорт глюкозы и аминокислот в клетках [21]. На фоне сниженной продукции PAPP-A происходит повышение резистентности сосудов в системе мать — плацента — плод с ранних сроков беременности. У пациенток с преэклампсией наблюдается сниженный уровень PAPP-A на 11–14 неделе беременности.

Таким образом все вышеизложенное подтверждает тот факт, что прогнозирование развития преэклампсии на ранних сроках беременности возможно посредством измерения показателей артериального давления, показателей доплерометрии маточных артерий и показателей биохимических маркеров PIGF и PAPP-A.

ЛИТЕРАТУРА

1. Галина Т.В. Преэклампсия: резервы улучшения исходов для матери и плода: Автореф. дисс. ... д.м.н. — М., 2011.
2. Заманская Т.А., Евсеева З.П., Евсеев А.В. Биохимический скрининг в I триместре при прогнозировании осложнений беременности // Российский вестник акушера-гинеколога. — М., 2019. — № 3. — С. 14–18.
3. Курочка М.П., Лебедеко Е.Ю., Гайда О.В. Прогнозирование развития гестоза в ранние сроки беременности // Вестник Российского университета дружбы народов. Серия «Медицина». — 2017. — № 5. — С. 133–136.
4. Логотова Л.С., Цивцивадзе Е.Б., Петрухин В.А., Гурьева В.М., Капустина М.В., Ахвледиани К.Н., Коваленко Т.С. Роль суточного мониторинга артериального давления в профилактике гестоза // Российский вестник акушера-гинеколога. — 2021. — Т. 7. — № 5. — С. 39–43.
5. Маланина Е.Н., Медведев М.В. Комбинированный скрининг преэклампсии в 11–14 недель беременности: литературный обзор современных методов прогнозирования и профилактики тяжелых гестозов // Пренат. диаг. — 2019. — № 3. — С. 197–207.
6. Радзинский В.Е., Оразмурадов А.А. Ранние сроки беременности // Status praesens. — М., 2019. — С. 480.
7. Савельева Г.М., Серов В.Н., Сухих Г.Т. Клинические рекомендации. Акушерство и гинекология. — 3-е изд., доп. и испр. / Под ред. Г.М. Савельевой, В.Н. Серова и Г.Т. Сухих. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009.
8. Хонина Н.А., Пасман Н.М., Останин А.А. Особенности продукции цитокинов при физиологической и осложненной беременности // Акуш. Гинек. — 2019. — № 2. — С. 11–14.
9. Akolekar R., Etchegaray A., Zhou Y., Maiz N., Nicolaides K.H. Maternal serum activin a at 11–13 weeks of gestation in hypertensive disorders of pregnancy // Fetal Diagn Ther. — 2020. — 25(3). — P. 320–327.
10. Cnossen J.S., Morris R.K., ter Riet G. et al. Use of uterine artery Doppler ultrasonography to predict pre-eclampsia and intrauterine growth restriction: a systematic review and bivariable meta-analysis // CMAJ — 2020. — 178. — P. 701.
11. Giguere Y., Charland M., Bujold E. et al. Combining biochemical and ultrasonographic markers in predicting preeclampsia: a systematic review // Clin Chem — 2018. — 56. — P. 361.
12. Gilbert J.S., Ryan M.J., La Marca B.B. et al. Pathophysiology of hypertension during pre-eclampsia: linking placental ischemia with endothelial dysfunction // Am J Physiol. Heart. Circ. Physiol. — 2019. — V. 294(3). — P. 541–550.
13. Goetzinger K.R., Singla A., Gerkowicz S. et al. The efficiency of first-trimester serum analytes and maternal characteristics in predicting fetal growth disorders // Am J Obstet Gynecol. — 2020, p. 78
14. Meloni P., D'Angeli I., Piazzè J. et al. First trimester PAPP-A levels associated with early prediction of pregnancy induced hypertension // Hypertens Pregnancy. — 2009. Aug; 28(4). — P. 361–368.
15. Pilalis A., Souka A.P., Antsaklis P. et al. Screening for pre-eclampsia and fetal growth restriction by uterine artery Doppler and PAPP-A at 11–14 weeks gestation // Ultrasound Obstet. Gynecol. — 2020. — 29. — P. 135–140.

© Пенжоян Григорий Артемович, Казанчи Фатима Байзетовна (fatima.kazanchi.93@mail.ru),

Андреева Маргарита Дарчоевна.

Журнал «Современная наука: актуальные проблемы теории и практики»