

Современные подходы к диагностике преэклампсии

П.Н. Веропотвелян, Н.П. Веропотвелян, Е.П. Смородская

ОКУ «Межобластной центр медицинской генетики и пренатальной диагностики», г. Кривой Рог

Проведен обзор литературы по диагностике преэклампсии, которая является причиной смерти матери и плода во всем мире.

Представлены основные концепции патогенеза, а также обобщенные данные систематических обзоров литературы последних лет. В статье рассмотрен ряд биохимических маркеров, которые могли бы быть использованы в практике врача для проведения мониторинга беременных с преэклампсией в будущем.

Ключевые слова: эклампсия, преэклампсия, биохимические маркеры, смертность матери и плода, обзор литературы.

Преэклампсия занимает особое место среди актуальных вопросов современной медицины. Несмотря на «бум» публикаций по данной патологии, еще многое не раскрыто и остается загадкой для врачей практического здравоохранения. Доказательством этого преэклампсия считается основной причиной смерти матери и плода. До сих пор также нет единой классификации алгоритма ведения пациенток с преэклампсией. По данным ВОЗ (2008 г.), преэклампсия наблюдается у 2–5% беременных в Европе, но в развивающихся странах число этого осложнения возрастает до 10–18% [1].

Артериальная гипертензия беременных занимает особое место среди актуальных вопросов современной медицины и считается одной из наиболее распространенных форм патологии у беременных. По мнению И. Сидорова, Н. Никитина [2], в соответствии с рекомендациями большинства научных организаций мира, включая ВОЗ, преэклампсия определяется как специфическое для второй половины беременности осложнение, которое диагностируют при возникновении де novo артериальной гипертензии (АД > 140/90 мм рт.ст) и протеинурии (свыше 0,3 г/сут) после 20 нед беременности.

Выделяют только две степени тяжести преэклампсии – умеренная (при отсутствии симптомов тяжелой преэклампсии) и тяжелая. Последнюю диагностируют при наличии одного и более следующих симптомов: выраженная головная боль, АД > 160/100 мм рт.ст. и более, измеренное, как минимум, дважды с интервалом 6 ч в горизонтальном положении беременной; протеинурия 5 г/сут и более или 3+ в отдельных порциях мочи, определенных дважды на протяжении 4 ч и более; олигурия 500 мл/сут и менее; отек легких или легочная недостаточность; боль в эпигастрии или правом подреберье, ухудшение функции печени; зрительные нарушения, неврологическая симптоматика; снижение количества тромбоцитов, тромбоцитопения; задержка роста плода.

Раннее начало преэклампсии (до 32–34 нед беременности) и наличие признаков фетоплацентарной дисфункции следует использовать как независимые критерии для обоснования тяжести преэклампсии (ВОЗ, 2011) [2], I. Fabry и соавторы [3], B. Schroeder [4], World Health Organization (WHO) recommendations for prevention and

treatment of preeclampsia and eclampsia, Geneva (2011) [5]. В большинстве стран мира принято выделять четыре основные формы артериальной гипертензии у беременных: хроническую артериальную гипертензию, гестационную гипертензию, преэклампсию/эклампсию и преэклампсию/эклампсию, развившуюся на фоне хронической артериальной гипертензии. Хроническая артериальная гипертензия – это повышение уровня АД до 20-й недели гестации без протеинурии. В тех случаях, когда гипертензия сохраняется на протяжении 12 нед после родов, устанавливают диагноз хронической артериальной гипертензии.

Преэклампсию/эклампсию, прогрессирующую на фоне хронической артериальной гипертензии, диагностируют при появлении после 20 нед беременности протеинурии (0,3 белка в суточной моче) или при заметном увеличении ранее начавшейся протеинурии; при резком повышении АД у тех пациенток, у которых до 20 нед беременности артериальную гипертензию легко контролировали, а также при появлении признаков полиорганной дисфункции (олигурия, увеличения креатинина, тромбоцитопения, гемолиз, повышение печеночных трансфераз) эклампсию диагностируют в случае возникновения у пациенток с преэклампсией генерализованных тонико-клонических судорог, которые не могут быть объяснены другими причинами (например, эпилепсия) [2].

В Украине гипертензивные расстройства у беременных определяются на основе классификации ISSHP, 2000 г. (Международного общества по изучению гипертензии у беременных) и регламентированы приказом МЗ Украины № 676 от 31 декабря 2004 г. «Об утверждении клинических протоколов по акушерской и гинекологической помощи» [58]:

- хроническая гипертензия;
- гестационная гипертензия;
- транзиторная,
- хроническая,
- преэклампсия/эклампсия:
- легкая,
- средней тяжести,
- тяжелая,
- эклампсия,
- сочетанная преэклампсия;
- гипертензия неуточненная.

Этиология преэклампсии остается невыясненной, очевидно, в связи с мультифакторным ее происхождением. Всем известно, что центральную роль играет беременность. J. Roberts, G. Hubel [6] отмечают, что преэклампсию часто рассматривают как заболевание, имеющее две стадии: первую – бессимптомную и вторую, связанную с появлением материнской симптоматики. На протяжении ряда лет в публикациях лидировала гипотеза, согласно которой преэклампсия развивается вследствие иммунной дезадаптации организма матери в ответ на присутствие плодовых антигенов на самых ранних сроках беременнос-

ти, что приводит к нарушению инвазии трофобласта в спиральные артерии, к аномальной плацентации и, как следствие, к нарушению плацентарной перфузии (бессимптомное течение).

Хроническая гипоксия вызывает активацию процессов, приводящих к усилению апоптоза в плацентарной ткани и некрозу. Как указывают О. Макаров и соавторы [1], клинические проявления появляются во второй стадии заболевания, когда развивается дисфункция эндотелия и происходит активация воспалительных реакций в материнском организме в ответ на попадание в кровоток матери провоспалительных молекул, продуктов апоптоза, развитие дисбаланса про- и антиангиогенных факторов. Однако снижения перфузии плацентарной ткани, которое возникает вторично в результате аномальной плацентации, недостаточно для развития преэклампсии. Необходимо учесть и то, что снижение плацентарного кровотока наблюдается при синдроме задержки развития плода у пациенток, не страдающих преэклампсией: в 1/3 числа беременностей, осложненных преждевременными родами, также была обнаружена аномальная плацентация и нарушение ремоделирования сосудов. Основываясь на изложенном выше, можно сделать заключение, что лишь сочетание сниженного плацентарного кровотока и определенных конституциональных особенностей матери, генетических, поведенческих и экологических факторов может привести к развитию преэклампсии.

Но нужно помнить, что многие из этих факторов, приводящих к преэклампсии, являются факторами риска развития сердечно-сосудистых заболеваний [6]. В работах ряда авторов [7, 8] были приведены результаты нескольких исследований, которые свидетельствуют, что материнская эндотелиальная дисфункция возникает еще до клинических проявлений преэклампсии и сохраняется после родоразрешения до 3 лет в сосудах макроциркуляции и до 25 лет – в сосудах микроциркуляции [7, 9]. Ряд исследователей [7, 10] считают, что повышение системных биомаркеров эндотелиальной дисфункции (в основном маркеров эндотелиального повреждения и воспаления) регистрируется в интервале от 6 нед до 20 лет после перенесенной преэклампсии.

S. Grill и соавторы проводили исследование в конце 10-летия данного столетия об этиологии этого угрожающего жизни осложнения беременности. Одним из основных направлений исследований в последние годы считают определение плацентарных факторов у пациенток с преэклампсией для оценки их потенциальной роли в качестве неинвазивного метода прогнозирования или ранней диагностики преэклампсии. Возможно, что определенные белки, обнаруживаемые в системе кровотока матери при преэклампсии, также могут служить для этой цели [57].

D. Clark и соавторы (1998) в своей работе установили, что плацентарные клетки также выделяют растворимую изоформу (sFlt-1), которая синтезируется путем альтернативного сплайсинга (вырезание участков РНК). РНК действует как антиангиогенный фактор, взаимодействуя с PIGF и VEGF, нейтрализуя их. T. Chaiworapongsa и соавторы [11], R. Levine, S. Karumanchi [12] представляют убедительные доказательства взаимосвязи повышенной экспрессии sflt-1 в плаценте, повышенной циркуляции свободных биологически активных PIGF и VEGF при преэклампсии. Предполагается, что превышение уровня плазменного sflt-1 частично может быть связано с плацентой. S. Maunard и соавторы [13], C. Robinson и соавторы [14] сообщают, что уровень sflt-1 в материнской крови положительно коррелирует с тяжестью преэклампсии, тогда как уровни биологически активных PIGF и VEGF сниже-

ны у пациенток с тяжелой преэклампсией по сравнению с таковыми у пациенток с физиологической беременностью или у женщин с более легким течением заболевания.

A. Wikstrom и соавторы [15] отмечают, что уровни про- и антиангиогенных факторов более выражены в начальной стадии преэклампсии по сравнению с ее поздними проявлениями. Но в то же время H. Stepan и соавторы [16] указывают, что повышение sflt-1 обнаруживалось у беременных с синдромом задержки роста плода (СЗРП). Экспериментально некоторые исследователи [13] вводили беременным крысам экзогенный sflt-1, что вызывало гипертензию и протеинурию – симптомы, характерные для преэклампсии. В связи с этим сделано предположение, что дисфункция эндотелия у матери при преэклампсии вызвана дисбалансом уровней сосудистых факторов роста [1].

R. Thadhani и соавторы [17] отмечают, что изменение концентрации sflt-1, PIGF и VEGF в плазме или в сыворотке крови может быть выявлено до развития симптомов преэклампсии. Согласно результатам 3 независимых исследований следующих авторов: T. Chaiworapongsa и соавторов [18], R. Levine соавторов [19], R. Romero и соавторов [20], плазменные уровни про- и антиангиогенных факторов у пациенток с нормальным АД и у женщин с преэклампсией существенно различаются. Так, у пациенток с нормальным АД уровень sflt-1 в течение беременности оставался относительно стабильным и начинал меняться лишь в последние 6–8 нед, при этом отмечалось его нарастание непосредственно перед родами. Данное увеличение было гораздо более выраженным при беременности, осложненной преэклампсией, и могло быть выявлено примерно за 5–8 нед до возникновения симптомов заболевания.

О. Макаров и соавторы [1] информируют, что в отличие от sflt-1 уровень PIGF во время беременности нарастал постоянно, достигая пика в 20 нед, после чего наблюдалось постепенное снижение уровня циркулирующего плацентарного фактора роста. Изменения концентраций PIGF при преэклампсии были подобны тем, которые описаны выше, однако амплитуда снижения уровня была больше. Концентрация PIGF была значительно снижена уже в I триместре и оставалась ниже нормы в течение всей беременности у пациенток с развившейся преэклампсией.

Различия между уровнями циркулирующего PIGF у беременных с нормальным АД и пациенток с преэклампсией было наиболее выражено в течение недели от появления первых симптомов болезни. T. Moore Simas и соавторы [21] указывают, что как в случае с sflt-1, предсимптомные уровни циркулирующего PIGF коррелировали с тяжестью и временем начала преэклампсии.

Проведенные исследования K. Wathen и соавторов [22] показали, что патологические предсимптомные изменения уровня sFlt-1 были специфическими для преэклампсии, так как никаких различий по концентрации этого фактора у пациенток с СЗРП, преждевременными родами и физиологической беременностью не было выявлено. A. H. Stepan и соавторы [23] опровергают данные об изменении уровней sflt-1 и PIGF у беременных со сниженной перфузией плаценты, у которых в дальнейшем развился СЗРП, аналогичный таковым при преэклампсии.

О. Макаров и соавторы [1] сообщают, что в данный период точно известно, что при преэклампсии развивается дисбаланс про- и ангиогенных факторов после 25 нед беременности, поэтому отношение sflt-1/PIGF признано наиболее надежным маркером для определения риска развития этого заболевания или диагностики на доклинической стадии.

Эндоглин – это корцептор, который является трансформирующим фактором роста TGF- β 1 TGF- β 3, экспрессия которых выражена на клеточных мембранах эндотелия сосудов и на клетках синцитиотрофобласта. S. Venkatesha и соавторы [24] считают, что циркулирующая форма белка – растворимый эндоглин (sEng) – является свободной внеклеточной частью молекулы, образующейся в результате распада плацентарной мембраносвязанной формы и обнаруживается как при нормальной беременности, так и при преэклампсии. In vitro sEng действует как ингибитор ангиогенеза, конкурирующий по действию с TGF- β , что приводит к нарушению формирования капилляров эндотелиальными клетками. Кроме того, повышение циркуляции растворимого эндоглина у беременных крыс вызвало повышение АД и сосудистой проницаемости. Интересно, что одновременное введение sEng и sflt-1 беременным животным вызвало изменения в почках, печени и плаценте, аналогичные изменениям при HELLP-синдроме [24].

A. Jayabalan и соавторы [25] отмечают, что выраженное повышение количества растворимого эндоглина выявлено у женщин с преэклампсией по сравнению с беременными пациентками, у которых определялось нормальное АД, наблюдалось также повышение его концентрации по мере утяжеления симптомов заболевания. Особенно высокие показатели наблюдались у беременных пациенток с преэклампсией, осложненной HELLP-синдромом [16, 24, 25]. Эти же авторы указывают, что для беременных с СЗРП без материнского синдрома преэклампсии также характерны повышение уровня sEng. Можно предположить, что растворимый эндоглин не является маркером только преэклампсии, но может быть маркером различной плацентарной патологии. Принимая во внимание эти результаты, они требуют дальнейшего изучения и являются предметом дискуссии, так как результаты не всех исследований свидетельствуют о связи между СЗРП и изменением уровня sEng.

Необходимо отметить, что кроме того, S. Salahuddin и соавторы [26] провели предварительное исследование и пришли к заключению, что sEng можно использовать в дифференциальной диагностике преэклампсии и других гипертензивных состояний у беременных пациенток, страдающих гестационной или хронической артериальной гипертензией. Но для этого необходимо провести многочисленные исследования для получения ответа на эти вопросы [1]. В течение последних 2 мес физиологической беременности концентрация sEng постоянно возрастает.

G. Robinson, D. Johnson [27], H. Stepan и соавторы [28] считают, что при беременности, осложненной преэклампсией, это возрастание происходит раньше и более выражено. Кроме того, авторы установили, что измерения различных отношений данных факторов (PIGF/sEng; (sflt-1 + sEng)/PIGF и т.д.) в 13–20 нед беременности являются более информативными, чем измерения отдельных биомаркеров или однократное их измерение [27, 28]. Возможно, продолжение исследований с большим количеством пациенток необходимо для подтверждения этих многообещающих предварительных результатов и, наверное, позволят определить истинную ценность изучения этих биомаркеров во врачебной клинической практике.

P-селектин – это молекула адгезии, расположенная на поверхности клетки, – является представителем семейства селектинов. Экспрессия P-селектина выражена на тромбоцитах и эндотелиальных клетках после их активации и играет важную роль в реализации воспалительных реакций [1]. При активации тромбоцитов P-селектин бы-

стро отщепляется от клеточной мембраны и попадает в кровотоки в виде растворимой изоформы молекулы, которая впоследствии обнаруживается в плазме.

По мнению M. Holthe и соавторов [29], преэклампсия связана с массовой активацией тромбоцитов. Исследования M. Chavarría и соавторов демонстрируют, что изменение уровня в сыворотке крови растворимого P-селектина до 20 нед беременности предшествует развитию симптомов преэклампсии в дальнейшем. Считают, что, возможно, концентрации растворимого P-селектина отражают существующие, но еще бессимптомные нарушения в материнской сосудистой системе. Некоторые исследователи расценивают P-селектин как маркер с самой высокой распознавательной способностью среди остальных биомолекул, оцененных при сроке беременности с 11 до 15 нед [30, 59].

Но в то же время комбинация P-селектина с двумя другими маркерами (с активинем A и рецептором к VEGF) показала, что правильный прогноз преэклампсии достигает лишь 59% (с ложноположительным результатом 5%). Это недостаточно для того, чтобы использовать данный метод в клинической практике в качестве теста для прогнозирования данной патологии [1].

Внеклеточная фетальная ДНК (cffDNA). При обнаружении ее в материнской сыворотке было проведено множество исследований в неинвазивных диагностических тестах – для определения пола будущего ребенка, резус-фактора плода, выявления точечных мутаций у плода, а также в качестве индикатора различной патологии у беременной и плода, например, СЗРП, многоводия, трисомии или преждевременных родов.

Для диагностики преэклампсии cffDNA впервые предложил использовать J. Lo с соавторами [31]. Они обнаружили пятикратное увеличение уровня cffDNA в сыворотке крови у пациенток с преэклампсией в III триместре. Самое многочисленное исследование в 2004 г. провели R. Levine и соавторы [32] у 120 беременных с преэклампсией и у 120 здоровых беременных. В этой работе авторы выявили увеличение уровня cffDNA в 2–5 раз, начиная с 17-й недели гестации и за 3 нед до клинического дебюта преэклампсии.

O. Макаров и соавторы [1] указывают, что в настоящее время проводят несколько многоцентровых исследований для подтверждения прогностической ценности cffDNA в комбинации с другими потенциальными маркерами, например P-селектином, PAPP-A, PP 13, sflt-1, sEng, PlGF.

Дисинтегрин и металлопротеаза 12 – это соединение дисинтегрина и металлопротеазы 12 (ADAM 12), которое является мембраносвязанной цинкзависимой протеазой и относится к семейству белков ADAM, группе белков, участвующих в межклеточных взаимодействиях при оплодотворении, мио- и нейрогенезе. Результаты нескольких исследований свидетельствуют, что плазменный уровень ADAM12 снижен у беременных, вынашивающих плоды с трисомией по 21-й или 18-й паре хромосом. В исследовании других авторов установлено, что уровень ADAM12 снижен у пациенток с СЗРП.

J. Laigaard и соавторы [33] впервые установили изменение уровня ADAM12 в сыворотке крови у 164 пациенток с преэклампсией и 324 здоровых пациенток в I триместре беременности. Сывороточная концентрация ADAM12 была значительно снижена у пациенток, у которых позже развилась преэклампсия. Но в то же время эти исследования не были подтверждены такими учеными, как L. Roop и соавторы [35], они пришли к заключению, что измерение ADAM12 не представляет прогностической ценности при преэклампсии и преждевременных родах.

Н. Vohn и соавторы в 1983 г. открыли плацентарный белок 13 (PP-13, галектин-13). Это низкомолекулярный белок, состоящий из 139 аминокислот (16 118 кДа). PP-13, возможно, обладает гемостатической и иммунобиологической активностью и играет важную роль в плодово-материнском взаимодействии и развитии плацентарной ткани. При нормальной физиологической беременности уровень PP-13 в сыворотке крови постепенно нарастает при увеличении срока гестации.

К. Spence и соавторы [36], А. Khalil и соавторы [37] выявили патологически низкий уровень PP-13 в I триместре у пациенток, у которых в дальнейшем развилась преэклампсия или СЗРП, причем снижение было особенно выражено в случаях с ранним развитием осложнений. Однако повышение концентрации PP-13 выявлено во II и III триместрах в сыворотке крови пациенток с преэклампсией, СЗРП и преждевременными родами [38]. О. Burger и соавторы [38] обследовали 514 пациенток группы сравнения с физиологической беременностью, 69 беременных с преэклампсией, 69 беременных с СЗРП, 52 беременные с преждевременными родами, 24 пациентки с преэклампсией, развившейся до 34 нед гестации. R. Romero и соавторы [39] считают, что определение уровня PP-13 в сыворотке крови в I триместре достаточно эффективно для прогноза преэклампсии, правда, отрицательным является то, что это не дает возможности прогнозировать тяжесть течения этого заболевания.

Следовательно, в таких случаях целесообразно проводить несколько диагностических маркеров, обеспечивающих более высокую прогностическую способность, например, при сочетанном измерении уровня PP-13 в I триместре беременности и измерении среднего индекса пульсации в маточной артерии при эхографии [1]. К. Nicolaidis и соавторы [40] считают, что такая комбинация достигла 90% выявляемости преэклампсии с ложноположительным уровнем в 6%. Однако К. Spence и соавторы считают, что такая комбинация теряет свою прогностическую ценность при исследовании уровня PP-13 в более поздние сроки (22–24 нед беременности) [41].

Пентраксин 3 (PTX3, фактор некроза опухоли, активирующий ген 14), принадлежит к тому же семейству провоспалительных молекул, что и С-реактивный белок (CRP) и Р-компонент плазменного амилоида (SAP) и состоит из 381 аминокислоты. Ген, кодирующий пентраксин 3, организован в три экзона и не изменен в процессе эволюции от млекопитающего к человеку. В ответ на провоспалительные стимулы CRP, SAP и PTX3 синтезируются различными тканями. PTX3 взаимодействует с некоторыми факторами роста, с компонентами межклеточного вещества, с определенными инфекционными агентами, участвует в активации системы комплемента и, кроме того, облегчает распознавание патогенных агентов фагоцитами.

Ряд исследователей в своих публикациях продемонстрировали, что при развитии преэклампсии и СЗРП плазменный уровень PTX3 повышен на протяжении всей беременности, начиная с I триместра [42, 43].

Согласно публикации, при проведенном обзоре литературы многими авторами не найдено данных, в которых бы изучалась прогностическая ценность пентраксина 3 в сочетании с другими потенциальными маркерами в отношении преэклампсии [1].

Ассоциированный с беременностью протеин-А плазмы (РАРР-А) был впервые описан в 1974 г. Это протеаза, расщепляющая протеин 4, связывающий инсулиноподобный фактор роста в виде высокомолекулярной белковой фракции в сыворотке крови женщин в поздние сроки беременности. В период беременности он вырабатывается в

огромном количестве трофобластом и поступает в материнскую систему циркуляции, концентрация его в сыворотке крови матери увеличивается с увеличением срока беременности. РАРР-А является один из белков, связывающих инсулиноподобный фактор роста. РАРР-А расщепляет этот белок (вызывает повышение инсулиноподобного фактора роста), который является важным фактором развития плода во время беременности.

Публикации предполагают, что РАРР-А участвует в модуляции иммунного ответа у матери при беременности, РАРР-А предположительно участвует в местных пролиферативных процессах, в частности, в реконструкции костной ткани. N. Cowans, K. Spence [44], K. Spence, N. Cowans [45] в последние годы обнаружили снижение плазменного уровня РАРР-А во всех трех триместрах беременности у беременных с преэклампсией. Исследования К. Тоор и соавторы (1981 г.) показали, что существуют корреляции между массой тела плода при рождении и уровнем РАРР-А в сыворотке крови матери.

Висфатин впервые открыт А. Fukuhara и соавторы в 2005 г. [46] – этот белок является адипоцитоксином, секретиремым жировой тканью. Концентрация этого белка изменяется при ряде нарушений: при сахарном диабете 2-го типа, СЗРП, гестационном сахарном диабете и ожирении. Имеются сообщения, что висфатин – это провоспалительный адипоцитоксин, который вызывает активацию лейкоцитов, увеличение синтеза IL-6, IL-1 и TNF- α , кроме того, он увеличивает экспрессию молекул CD54, CD40 и CD80 на поверхности клеток [47].

В своей работе W. Hu и соавторы [48], обследовав 27 пациенток с преэклампсией, 28 беременных без гипертензии в III триместре и 28 небеременных пациенток, показали, что концентрация висфатина в сыворотке крови намного снижена у женщин с преэклампсией средней степени тяжести и наблюдалось более значительное его снижение при тяжелой степени. Однако другие исследователи [49] отмечают противоположные результаты, что подтверждает проведение дальнейшего многочисленного исследования с целью оценки потенциала висфатина в качестве маркера для преэклампсии.

Адреномедуллин – впервые был выделен К. Kitamura и соавторами в 1993 г. [49] из феохромоцитомы – опухоли, исходящей из мозгового слоя надпочечников. Адреномедуллин – это пептид, состоящий из 52 аминокислот, дающий длительный гипотензивный эффект. Плазменный уровень его повышен при различной сосудистой патологии. А. Senna и соавторы [50] провели обследование 90 пациенток (15 беременных с нормальным АД во всех трех триместрах беременности, 15 пациенток с преэклампсией в сроке 25–38 нед гестации, 15 небеременных пациенток с нормальным АД и 15 небеременных пациенток с гипертонической болезнью) и пришли к заключению, что плазменный уровень адреномедулина увеличивается во время физиологической беременности, а при преэклампсии определяется более значительное увеличение.

R. Gratton и соавторы [51] считают, что эти результаты обусловлены тем, что повышенный уровень матричной РНК, кодирующей адреномедуллин, обнаружен в плацентарной ткани. Так как адреномедуллин оказывает сосудорасширяющий эффект, можно предположить, что увеличение его уровня при преэклампсии имеет компенсаторный характер [1].

Аутоантитела к рецептору ангиотензина II типа 1 (AT1) – F. Luft и соавторы [52] в 1999 г. в Берлине обнаружили в кровотоке у пациенток с преэклампсией. При исследовании обнаружено, что эти антитела могут вызывать нарушения, приводящие к гипертензии и нарушению

миграции клеток трофобласта. Проведенные ранее наблюдения, касающиеся прессорных гормонов при преэклампсии, были посвящены повышению концентрации нескольких компонентов ренин-ангиотензиновой системы. Уровни этих веществ были выше у пациенток с преэклампсией по сравнению с беременными, не страдающими гипертензией, и заметно выше по сравнению с небеременными пациентками.

Исследования Т. Walther и соавторов [53] продемонстрировали, что изменения концентрации аутоантител к рецептору ангиотензина II типа I не являются специфичными для преэклампсии и встречаются у беременных с СЗРП и нормальным АД. D. Dragun и соавторы [54] считают, что подобные изменения встречаются при исследовании женщин со злокачественной артериальной гипертензией при патологии почек. Согласно приведенным результатам исследований, можно предполагать, что аутоантитела вырабатываются в ответ на гипоксическое повреждение сосудов.

В то же время другие авторы отмечают роль исследования ренин-ангиотензина как ключевого фактора патогенеза преэклампсии, поднимаемая новую волну интереса к этим молекулам. Результаты, полученные исследователями, особенно интересны, поскольку отражают связь между аутоантителами и антиангиогенными факторами, предполагая, что эти циркулирующие аутоантитела могут быть ответственны за повышение концентрации плацентарной sFlt-1 при преэклампсии и что ангиотензин II стимулирует синтез плацентой sFlt-1 [55].

Положительных результатов добились и другие исследователи – F. Herse и соавторы [56], которые также выявили повышение уровня аутоантител AT1 у пациенток с преэклампсией.

Учитывая разное суждение по данному вопросу, О. Макаров и соавторы [1] считают, что несмотря на справедливость этих суждений, мы должны отметить определенные несоответствия, которые должны быть решены до приписывания аутоантителам AT1 особой роли в патогенезе преэклампсии. Уже упомянуто, что эти антитела ха-

рактерны не только для преэклампсии, они были обнаружены у небеременных пациенток с гипертензией и сосудистой патологией. Обращает внимание также то, что выработка альдостерона при преэклампсии не повышена, а, наоборот, снижена. Является ли подавление синтеза альдостерона вторичным при преэклампсии в результате дефекта альдостеронсинтазы неизвестно.

Следовательно, необходимо провести крупное научное исследование для подтверждения чувствительности и специфичности перечисленных маркеров и оценки их полезности в прогнозировании преэклампсии прежде, чем они могли бы использоваться в качестве скрининг-тестов в практическом здравоохранении.

Сучасні підходи до діагностики пре еклампсії

П.Н. Веропотвелян, Н.П. Веропотвелян, Е.П. Смородська

Проведено огляд літератури з діагностики прееклампсії, яка є причиною смерті матері та плода у всьому світі.

Наведені основні концепції патогенезу, а також узагальнені дані систематичних оглядів літератури останніх років. У статті розглянуто низку біохімічних маркерів, які могли бути використані в практиці лікаря для проведення моніторингу вагітних з прееклампсією в майбутньому.

Ключові слова: еклампсія, прееклампсія, біохімічні маркери, смертність матері та плода, огляд літератури.

Modern approached to diagnostics of preeclampsia

P.N. Veropotvelyan, N.P. Veropotvelyan, E.P. Smorodskaya

An overview of literature concerning diagnostics of preeclampsia which is a cause of mother's and fetus' death is done.

Main conceptions of pathogenesis are given as well as summarized data of systematic reviews of literature in recent years. In the present article a series of biochemical markers which may be used in a doctor's practice to monitor the pregnant with preeclampsia in future are reviewed.

Key words: eclampsia, preeclampsia, biochemical markers, maternal and fetal mortality, a review of the literature.

Сведения об авторах

Веропотвелян Петр Николаевич – ОКУ «Межобластной центр медицинской генетики и пренатальной диагностики», 50000, г. Кривой Рог, пл. Освобождения, 3а. E-mail: genetika@ukrpost.ua

Веропотвелян Николай Петрович – ОКУ «Межобластной центр медицинской генетики и пренатальной диагностики», 50000, г. Кривой Рог, пл. Освобождения, 3а. E-mail: genetika@ukrpost.ua

Смородская Елена Петровна – ОКУ «Межобластной центр медицинской генетики и пренатальной диагностики», 50000, г. Кривой Рог, пл. Освобождения, 3а

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Макаров О.В., Волкова Е.В., Джохадзе Л.С. Перспективы диагностики и прогнозирования преэклампсии // Рос. Вестник акуш.-гинекол., 2012; № 1 (том 12); 35–42.
- Сидорова И.С., Никитина Н.А. Современный взгляд на проблему преэклампсии: аргументы и факты // Акуш. и гинекол., 2013; № 5; 10–16.
- Fabry I.G., Richart T., Chengz X., Van Bortel L.M., Staessen J.A. Diagnosis and treatment of hypertensive disorders during pregnancy. Acta Clin. Belg. 2010; 65(4): 229–36.
- Schroeder B.M.; American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG practice bulletin of diagnosing and managing preeclampsia and eclampsia. American College of Obstetricians and Gynecologists. Am. Fam. Physician. 2002; 66(2): 330–1.
- World Health Organization. WHO recommendation for prevention and treatment of pre-eclampsia and eclampsia. Geneva; 2011.
- Roberts J.M., Hubel C.A. The two stage model of preeclampsia: variations on the theme. Placenta 2009; 30: 32–37.
- Lazdam M., Davis E.F., Lewandowski A.J., Worton S.A., Kenworthy Y., Kelly B., Leeson P. Prevention of vascular dysfunction after preeclampsia: a potential long-term outcome measure and an emerging goal for treatment. J. Pregnancy. 2012; 2012: 704146.
- Yinon Y., Kingdom J.C., Odutayo A., Moineddin R., Drewlo S., Lai V. et al. Vascular dysfunction in women with a history of preeclampsia and intrauterine growth restriction: insights into future vascular risk. Circulation. 2010; 122(18): 1846–53.
- Kvehaugen A.S., Dechend R., Ramstad H.B., Troisi R., Fugelseth D., Staff A.C. Endothelial function and circulating biomarkers are disturbed in women and children after preeclampsia. Hypertension. 2011; 58(1): 63–9.
- Evans C.S., Gooch L., Flotta D., Lykins D., Powers R.W., Landsittel D. et al. Cardiovascular system during the postpartum state in women with a history of preeclampsia. Hypertension. 2011; 58(1): 57–62.
- Chaiworapongsa T., Romero R., Espinoza J. et al. Evidence supporting a role for blockade of the vascular endothelial growth factor system in the pathophysiology of preeclampsia. Young Investigator Award. Am J Obstet Gynec 2004; 190: 1541–1547.
- Levine R.J., Karumanchi S.A. Circulating angiogenic factors in preeclampsia. Clin Obstet Gynec 2005; 48: 372–386.
- Maynard S.E., Min J.Y., Merchan J. et al. Excess placental soluble fms-like tyrosine kinase 1 (sFlt1) may contribute to endothelial dysfunction, hypertension, and proteinuria in preeclampsia. J Clin Invest 2003; 111: 649–658.
- Robinson C.J., Johnson D.D.,

- Chang E.Y. et al. Evaluation of placenta growth factor and soluble Fms-like tyrosine kinase 1 receptor levels in mild and severe preeclampsia. *Am J Obstet Gynec* 2006; 195: 255–259.
15. Wikstrom A.K., Larsson A., Eriksson U.J. et al. Placental growth factor and soluble FMS-like tyrosine kinase-1 in early-onset and late-onset preeclampsia. *Obstet Gynec* 2007; 109: 1368–1374.
16. Stepan H., Kramer T., Faber R. Maternal plasma concentrations of soluble endoglin in pregnancies with intrauterine growth restriction. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 2831–2834.
17. Thadhani R., Mutter W.P., Wolf M. et al. First trimester placental growth factor and soluble fms-like tyrosine kinase 1 and risk for preeclampsia. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 770–775.
18. Chaiworapongsa T., Romero R., Kim Y.M. et al. Plasma soluble vascular endothelial growth factor receptor-1 concentration is elevated prior to the clinical diagnosis of preeclampsia. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2005; 17: 3–18.
19. Levine R.J., Maynard S.E., Qian C. et al. Circulating angiogenic factors and the risk of preeclampsia. *N Engl J Med* 2004; 350: 672–683.
20. Romero R., Nien J.K., Espinoza J. et al. A longitudinal study of angiogenic (placental growth factor) and anti-angiogenic (soluble endoglin and soluble vascular endothelial growth factor receptor-1) factors in normal pregnancy and patients destined to develop preeclampsia and deliver a small for gestational age neonate. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2008; 21: 9–23.
21. Moore Simas T.A., Crawford S.L. et al. Angiogenic factors for the prediction of preeclampsia in high-risk women. *Am J Obstet Gynec* 2007; 197: 244–248.
22. Wathen K.A., Tuutti E., Stenman U.H. et al. Maternal serum-soluble vascular endothelial growth factor receptor-1 in early pregnancy ending in preeclampsia or intrauterine growth retardation. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 180–184.
23. Stepan H., Unversucht A., Wessel N., Faber R. Predictive value of maternal angiogenic factors in second trimester pregnancies with abnormal uterine perfusion. *Hypertension* 2007; 49: 818–824.
24. Venkatesha S., Toporsian M., Lam C. et al. Soluble endoglin contributes to the pathogenesis of preeclampsia. *Nat Med* 2006; 12: 642–649.
25. Jeyabalan A., McGonigal S., Gilmour C. et al. Circulating and placental endoglin concentrations in pregnancies complicated by intrauterine growth restriction and preeclampsia. *Placenta* 2008; 29: 555–563.
26. Salahuddin S., Lee Y., Vadnais M. et al. Diagnostic utility of soluble fms-like tyrosine kinase 1 and soluble endoglin in hypertensive diseases of pregnancy. *Am J Obstet Gynec* 2007; 197: 28–36.
27. Robinson C.J., Johnson D.D. Soluble endoglin as a second-trimester marker for preeclampsia. *Am J Obstet Gynec* 2007; 197: 174–175.
28. Stepan H., Geipel A., Schwarz F. et al. Circulatory soluble endoglin and its predictive value for preeclampsia in second-trimester pregnancies with abnormal uterine perfusion. *Am J Obstet Gynec* 2008; 198: 175–176.
29. Holthe M.R., Staff A.C., Berge L.N., Lyberg T. Different levels of platelet activation in preeclamptic, normotensive pregnant, and non-pregnant women. *Am J Obstet Gynec* 2004; 190: 1128–1134.
30. Banzola I., Farina A., Concu M. et al. Performance of a panel of maternal serum markers in predicting preeclampsia at 11–15 weeks' gestation. *Prenat Diagn* 2007; 27: 1005–1010.
31. Lo Y.M., Corbetta N., Chamberlain P.F. et al. Presence of fetal DNA in maternal plasma and serum. *Lancet* 1997; 350: 485–487.
32. Levine R.J., Qian C., LeShane E.S. et al. Two-stage elevation of cell-free fetal DNA in maternal sera before onset of preeclampsia. *Am J Obstet Gynec* 2004; 190: 707–713.
33. Laigaard J., Sorensen T., Placing S. et al. Reduction of the disintegrin and metalloprotease ADAM12 in preeclampsia. *Obstet Gynec* 2005; 106: 144–149.
34. Spencer K., Cowans N.J., Stamatopoulou A. ADAM12s in maternal serum as a potential marker of pre-eclampsia. *Prenat Diagn* 2008; 28: 212–216.
35. Poon L.C., Chelemen T., Granvillano O. et al. First-trimester maternal serum a disintegrin and metalloprotease 12 (ADAM12) and adverse pregnancy outcome. *Obstet Gynec* 2008; 112: 1082–1090.
36. Spencer K., Cowans N.J., Chefetz I. et al. First-trimester maternal serum PP-13, PAPP-A and second-trimester uterine artery Doppler pulsatility index as markers of preeclampsia. *Ultrasound Obstet Gynec* 2007; 29: 128–134.
37. Khalil A., Cowans N.J., Spencer K. et al. First trimester maternal serum placental protein 13 for the prediction of pre-eclampsia in women with a priori high risk. *Prenat Diagn* 2009; 8: 781–789.
38. Burger O., Pick E., Zwickel J. et al. Placental protein 13 (PP-13): effects on cultured trophoblasts, and its detection in human body fluids in normal and pathological pregnancies. *Placenta* 2004; 25: 608–622.
39. Romero R., Kusanovic J.P., Than N.G. et al. First-trimester maternal serum PP13 in the risk assessment for preeclampsia. *Am J Obstet Gynec* 2008; 199: 122.
40. Nicolaides K.H., Bindra R., Turan O.M. et al. A novel approach to first-trimester screening for early preeclampsia combining serum PP-13 and Doppler ultrasound. *Ultrasound Obstet Gynec* 2006; 27: 13–17.
41. Spencer K., Cowans N.J., Chefetz I. et al. Second-trimester uterine artery Doppler pulsatility index and maternal serum PP13 as markers of preeclampsia. *Prenat Diagn* 2007; 27: 258–263.
42. Cetin I., Cozzi V., Pasqualini F. et al. Elevated maternal levels of the long pentraxin 3 (PTX3) in preeclampsia and intrauterine growth restriction. *Am J Obstet Gynec* 2006; 194: 1347–1353.
43. Rovere-Querini P., Antonacci S., Dell'Antonio G. et al. Plasma and tissue expression of the long pentraxin 3 during normal pregnancy and preeclampsia. *Obstet Gynec* 2006; 108: 148–155.
44. Cowans N.J., Spencer K. First-trimester ADAM12 and PAPP-A as markers for intrauterine fetal growth restriction through their roles in the insulin-like growth factor system. *Prenat Diagn* 2007; 27: 264–271.
45. Spencer K., Cowans N.J., Nicolaides K.H. Low levels of maternal serum PAPP-A in the first trimester and the risk of pre-eclampsia. *Prenat Diagn* 2008; 28: 7–10.
46. Fukuhara A., Matsuda M., Nishizawa M. et al. Visfatin: a protein secreted by visceral fat that mimics the effects of insulin. *Science* 2005; 307: 426–430.
47. Moschen A.R., Kaser A., Enrich B. et al. Visfatin, an adipocytokine with proinflammatory and immunomodulating properties. *J Immunology* 2007; 178: 1748–1758.
48. Hu W., Wang Z., Wang H. et al. Serum visfatin levels in late pregnancy and pre-eclampsia. *Acta Obstet Gynec Scand* 2008; 87: 413–418.
49. Kitamura K., Kangawa K., Kawamoto M. et al. Adrenomedullin: a novel hypotensive peptide isolated from human pheochromocytoma. *Biochem Biophys Res Commun* 1993; 192: 553–560.
50. Senna A.A., Zedan M., Salam G.E., Mashad A.I. Study of plasma adrenomedullin level in normal pregnancy and preeclampsia. *Medscape J Med* 2008; 10: 29.
51. Gratten R.J., Gluszynski M., Mazza D.M. et al. Adrenomedullin messenger ribonucleic acid expression in the placenta of normal and preeclamptic pregnancies. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 6048–6055.
52. Herse F., Staff A.C., Hering L. et al. AT1-receptor autoantibodies and uteroplacental RAS in pregnancy and pre-eclampsia. *J Mol Med* 2008; 86: 697–703.
53. Walther T., Wallukat G., Jank A. et al. Angiotensin II type 1 receptor agonistic antibodies reflect fundamental alterations in the uteroplacental vasculature. *Hypertension* 2005; 46: 1275–1279.
54. Dragan D., Muller D.N., Brasen J.H. et al. Angiotensin II type 1-receptor activating antibodies in renal-allograft rejection. *N Engl J Med* 2005; 352: 558–569.
55. Zhou C.C., Ahmad S., Mi T. et al. Autoantibody from women with preeclampsia induces soluble Fms-like tyrosine kinase-1 production via angiotensin type 1 receptor and calcineurin/nuclear factor of activated T-cells signaling. *Hypertension* 2008; 51: 1010–1019.
56. Herse F., Verloren S., Wenzel K. et al. Prevalence of agonistic autoantibodies against the angiotensin II type 1 receptor and soluble fms-like tyrosine kinase 1 in a gestational age-matched case study. *Hypertension* 2009; 53: 393–398.
57. Grill S., Rusterholz C., Zanetti-Dillenbach R. et al. Potential markers of preeclampsia – a review. *J Reprod Biol Endocrinol* 2009; 7: 70.
58. Наказ МОЗ України № 676 від 31 грудня 2004 р. «Про затвердження клінічних протоколів з акушерської та гінекологічної допомоги».
59. Chavarria M.E., Lara-Gonzalez L., Garcia-Paletta Y. et al. Adhesion molecules changes at 20 gestation weeks in pregnancies complicated by preeclampsia. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2008; 137: 157–164.

Статья поступила в редакцию 28.08.2013