

## ПРОГНОСТИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ ПРЕЭКЛАМПСИИ

Муцалханова Ю.С.

*ГБОУ ВПО Ростовский государственный медицинский университет Минздрава России, Ростов-на-Дону, yulduzka111@mail.ru*

**В настоящей работе представлен краткий анализ перспективных маркеров прогнозирования преэклампсии. Как предикторы преэклампсии имеют значение ангиогенные факторы. Однако и они не могут быть использованы в условиях массового скрининга населения, так как их чувствительность и специфичность пока еще очень низка. Тем не менее поиск маркеров продолжается, поскольку они позволят выделить когорту больных, угрожаемых по развитию преэклампсии. Имеются исследования, которые показали, что можно продлить беременность при проведении афереза, когда целенаправленно удаляют sFlt1 у женщин с тяжелой, ранней преэклампсией. Однако пока нет рандомизированных контролируемых исследований для интерпретации результатов, которые могут доказать эффективность афереза.**

Ключевые слова: преэклампсия, беременность, биомаркеры, прогноз.

## PREDICTIVE MARKERS IN PREECLAMPSIA

Muzalchanova Y.S.

*Rostov State Medical University of the Russian Federation, Rostov-on-Don, yulduzka111@mail.ru*

**In the present work there is the analysis of prospective markers for prediction of preeclampsia. As predictors of preeclampsia, currently have the best value of angiogenic factors. In order they were used in mass screening of the population, their sensitivity and specificity is still very low. The markers will identify a cohort of patients requiring surveillance and threatened for preeclampsia, for preventive measures. This paper presents a brief analysis of the promising markers prediction preeclampsia. As a predictor of preeclampsia are important angiogenic factors. However, they are not It can be used in mass screening of the population as their sensitivity and Specificity is still very low. However, the search continues markers, because they it possible to identify a cohort of patients threatened by the development of preeclampsia. There are studies, which showed that it is possible to prolong the pregnancy during the apheresis, when purposefully sFlt1 removed in women with severe, early preeclampsia. However unavailable randomized controlled studies for the interpretation of the results that may prove the effectiveness of apheresis.**

Keywords: preeclampsia, pregnancy, biomarker, prognosis.

Преэклампсия (ПЭ) – заболевание, которое продолжает оставаться основной причиной летальности и осложнений беременности со стороны матери и плода в 5–8 % беременностей, достигая 11 % при преждевременных родах [9], развивается после 20 недели беременности и характеризуется гипертонией и протеинурией [10]. Согласно данным ВОЗ, гипертония во время беременности – причина от 9 до 25 % всей материнской смертности, однако точные данные определить сложно [25]. Наряду с тем, что ПЭ является одной из ведущих причин материнской и перинатальной смертности, это заболевание и его осложнения обуславливают круг медицинских проблем [8, 34]. До сих пор не существует способа, позволяющего с достаточной степенью достоверности определять степень тяжести ПЭ и прогнозировать её дальнейшее течение [1, 4, 5]. Во многих исследованиях предпринята попытка создать новую модель и проанализировать патогенез гестоза для лучшего прогноза развития преэклампсии [14].

Многочисленные научные исследования последних лет посвящены возможностям прогнозирования данной патологии, выявлению групп высокого риска развития преэклампсии с целью обеспечения более благоприятного течения беременности [15,24]. Патофизиология преэклампсии остается неизвестной. Однако продуцируемые плацентой в результате окислительного стресса и вызывающие чрезмерный системный воспалительный ответ факторы [36] приводят к дисфункции эндотелия матери, оказывая влияние на клинические особенности преэклампсии [24]. Неправильная плацентация с аномальным вторжением цитотрофобласта и неполным ремоделированием спиральных артерий, снабжающих плаценту, предположительно вызывает изменение циркуляции и последующий окислительный стресс в плаценте, а также связанный с ним выброс факторов эндотелиальной дисфункции в систему кровообращения [24,12]. В случае нарушений кровотока в маточно-плацентарно-плодовом комплексе развиваются осложнения беременности. Факторы ангиогенеза начинают продуцироваться на ранних этапах роста плода еще до начала формирования плаценты и ремоделирования материнских сосудов. К настоящему времени известно, что, помимо регуляции процессов ангиогенеза, большинство этих факторов регулируют дифференцировку и пролиферацию клеток, что проявляется в их влиянии на инвазию трофобласта [2].

Из наиболее значимых факторов риска развития преэклампсии во время беременности стоит отметить следующие: повторная беременность у первородящих, наличие сопутствующей экстрагенитальной патологии (гипертензивных состояний, патологии почек, ожирения), наличие в анамнезе тяжелой преэклампсии, невынашивания, осложнение данной беременности угрозой прерывания, острые вирусные инфекции во время беременности, обострение хронического пиелонефрита [3]. Развитие преэклампсии у 65 % женщин сопряжено с вирусным и бактериально-вирусным инфицированием плаценты [3].

Для постановки диагноза ПЭ и оценки степени его тяжести используют классификацию Американской ассоциации акушеров-гинекологов, согласно которой выделяют умеренную ПЭ (АД  $\geq$ 140/90 мм рт. ст., протеинурия  $>$  0,3 г/л, генерализованные отеки) и тяжелую ПЭ (АД  $\geq$ 160/100 мм рт.ст., протеинурия  $\geq$ 5 г/л, олигурия, мозговые или зрительные нарушения, нарушение функции печени и почек, тромбоцитопения  $<$ 100х10<sup>9</sup>/л, эклампсия).

С момента внедрения в практику маркеров, коррелирующих с синдромом Дауна, в ряде других исследований была обнаружена корреляция иных неблагоприятных исходов беременности с изменениями в уровне анализируемых маркеров [16]. Повышение  $\alpha$ -фетопротеина, эстриола и хорионического гонадотропина отмечено разными авторами [20].

Кроме того, в последние годы в литературе появились немногочисленные результаты исследования роли и диагностической значимости естественных регуляторных аутоантител при различных осложнениях беременности [3].

К настоящему времени изучено более 50 генов, предположительно связанных с развитием преэклампсии, однако полностью определить спектр генов, ответственных за развитие ПЭ, не удалось [6].

Для развития преэклампсии черная раса является таким же значительным фактором, если даже не большим, чем возраст первородящей или присутствие болезни в семейном анамнезе. Материнские и отцовские генотипы вносят вклад в развитие преэклампсии [25]. Курение уменьшает риск возникновения преэклампсии на 50 % в зависимости от дозы, если продолжать его в течение всей беременности. Точный механизм этого не известен, но есть доказательства, что подверженность сигаретному дыму может влиять на кровеносные сосуды и эндотелиальную функцию, снижая проявления преэклампсии. Тем не менее ученые не выступают в поддержку его употребления из-за других его вредоносных влияний на мать и плод [24].

Изучение патогенеза преэклампсии способствовало выявлению новых биомаркеров для раннего обнаружения и предотвращения данной патологии. Ангиогенные и антиангиогенные факторы – тоже «много обещающие» маркеры в прогнозе преэклампсии [11].

Хорошо изучены ангиогенные факторы – растворимая FMS-подобная тирозинкиназа-1 (sFlt1), также называемая рецептор-1 фактора роста эндотелия сосудов (VEGF-R1), был предложен в 2003 году как возможный повреждающий эндотелий фактор при преэклампсии [9]. Повышение sFlt1 во втором триместре прогнозирует развитие преэклампсии [31,37], он является лучшим предиктором ранней преэклампсии. Низкая концентрация sFlt1 в первом триместре, прогнозирующая раннее начало преэклампсии, была подтверждена в исследованиях J.P. Kusanovic [29] и O. Erez [18] с учетом ИМТ, возраста и отсутствия родов в анамнезе.

У 11 пациенток проведен аферез с целью элиминации sFlt1. Возраст пациенток был в пределах от 20 до 38 лет. Срок гестации колебался между 23 и 32 неделями. Критериями включения были: систолическое давление выше 140 мм, диастолическое давление выше 90 мм, сочетание протеина к креатинину выше 0,30 г/г и sFlt1 к фактору роста выше 85. Аферез привел к 18 % снижению уровня среднего sFlt1 (7-28%), а также снижению на 44 % отношения белка/креатинина. Удалось пролонгировать беременность в среднем на 8 дней (2–11) у женщин, прошедших один сеанс афереза, и в среднем на 12 дней (7–19) у женщин, прошедших несколько сеансов афереза. Исследование показало, что можно продлить беременность, когда целенаправленно удаляют sFlt1 у женщин с тяжелой, ранней

преэклампсией. Однако интерпретация результатов без рандомизированного контролируемого исследования, которое может доказать эффективность афереза, является сложной задачей [23].

Повышенный уровень растворимого эндоглина (sEng) обнаруживается примерно за 2–3 месяца до клинических признаков преэклампсии [30]. Тем не менее не доказано, что в первом триместре sEng способен прогнозировать преэклампсию [18].

Индивидуальные уровни sEng, фактора роста плаценты (PIGF) и sFlt-1 не прогнозируют преэклампсию достаточно хорошо, соотношение PIGF/sEng обладает 100 % чувствительностью, а специфичность варьирует от 98 % до 99 % [29].

R.J. Levine с соавторами показали, что уровни sFlt-1 увеличились за 5–6 недель до клинических проявлений преэклампсии, с другой стороны, уровни sEng увеличились за 2–3 месяца [30]. По тому, как уровни PIGF и sFlt одновременно изменяются при преэклампсии, соотношение sFlt-1/PIGF считается лучшим предсказателем преэклампсии, чем какие-либо другие виды прогнозирования [32].

Большинство исследований показали, что низкая концентрация PIGF во втором триместре прогнозирует позднее развитие преэклампсии [27,41], но другие не смогли подтвердить эту связь [21].

В других исследованиях установлена связь между низкой концентрацией в сыворотке крови PAPP-A (pregnancy-associated plasma protein) [13,39].

Также ингибин А и активин А являются гликопротеидными гормонами из  $\beta$ -группы TGF (трансформирующих факторов роста). Плацента – это основной источник этих циркулирующих белков, их концентрация увеличивается в третьем триместре при неосложненных беременностях. Часто встречается одновременное увеличение активина А и ингибина А, возможно из-за того, что активин А стимулирует секрецию ХГЧ (хорионический гонадотропин человеческий), в то время как ХГЧ, в свою очередь, стимулирует продукцию ингибина А [9].

Плацентарный белок-13 (PP-13) – это еще один маркер, прогнозирующий не только преэклампсию, но и задержку внутриутробного роста плода. В сыворотке крови пациенток при развитии преэклампсии концентрация PP13 увеличивается, несмотря на уменьшение его экскреции плацентой. Возможно, сброс PP13 в материнскую кровь происходит из-за расширенной синцитиотрофобластической мембраны [40].

Низкая концентрация PP13 в материнской сыворотке в первом триместре прогнозирует преэклампсию [38] как в группах населения с умеренным и с низким уровнем риска [35], так и в группах высокого риска [28]. В целом же, низкий уровень PP13 в первом триместре

может быть лучшим прогностическим маркером раннего начала и тяжелого течения преэклампсии, чем легкой преэклампсии [28].

Отмечается растущий интерес к использованию подоцитов как возможных прогностических маркеров преэклампсии. W.D. Garovic с соавторами, в своих исследованиях, продемонстрировали, что при биопсии почек у пациентов с преэклампсией экспрессия специфического для подоцитов белка снижена [21]. Кроме того, они могут быть выделены в моче у таких пациентов [22]. Интересно отметить, что даже у 9 из 45 нормотензивных женщин на 4-й день после родов выявлена подоцитурия, что означает либо то, что подоцитурия не является специфической для преэклампсии, либо то, что она может также определяться и у здоровых женщин [7,26]. Несмотря на первоначальный энтузиазм по поводу подоцитурии, этот метод остается слабым диагностическим критерием, учитывая трудную изоляцию, частую контаминацию точного определения верного подоцита.

### **Выводы**

Одной из наиболее актуальных проблем современного акушерства является поиск способов диагностики преэклампсии у беременных. Поскольку до настоящего времени остаются неизвестными этиологические факторы возникновения преэклампсии, маркеры скорости прогрессирования патологических изменений, возможности лечения и предотвращения преэклампсии ограничены. Разработанные прогностические критерии позволят прогнозировать развитие преэклампсии на поздних сроках беременности, что даст возможность выделить когорту больных, требующих наблюдения и угрожаемых по развитию этого осложнения течения беременности. Своевременная диагностика позволит вовремя начать профилактику внутриутробного страдания плода и, как следствие, снизить процент реанимационной помощи новорожденным при необходимости досрочного родоразрешения, снизить показатели перинатальной заболеваемости и смертности.

Все вышесказанное диктует необходимость поиска новых высокочувствительных методов.

### **Список литературы**

1. Айламазян Э.К., Мозговая Е.В. Гестоз: теория и практика. – М.: Медпресс-информ, 2008.
2. Никитина Л.А. Роль матриксных белков, цитокинов и факторов ангиогенеза маточно–плацентарного комплекса в регуляции имплантации и плацентации / Л.А. Никитина, Е.М. Демидова, В.Е. Радзинский и др. // Акушерство и гинекология. – 2007. – № 3. – С. 6–10.

3. Осипова Н.А. Клиническое значение исследования уровня регуляторных аутоантител при преэклампсии: дис.... канд. мед. наук. – М., 2014. – С.5-6.
4. Сидорова И.С. Гестоз: учебное пособие. – М.: Медицина, 2003.
5. Стрижаков А.Н., Давыдов А.И., Мусаев З.М. Гестоз: диагностика, акушерская тактика и интенсивная терапия. – М.: Информед, 2007.
6. Халфора-Князева И.П. Генетические маркеры прогнозирования преэклампсии: дис. ... канд. мед. наук. – М., 2013. – С.4.
7. Aita K., Etoh M., Hamada H., Yokoyama C., Takahashi A., Suzuki T. et al. Acute and transient podocyte loss and proteinuria in preeclampsia. *Nephron. Clin. Pract.* 2009; 112(2): 65-70.
8. Akolekar R., Minekawa R., Veduta A. et al. Maternal plasma inhibin A at 11-13 weeks of gestation in hypertensive disorders of pregnancy // *Prenat. Diagn.* – 2009. – Vol. 29, № 8. – P. 753-760.
9. American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Committee on Practice Bulletins–Obstetrics. ACOG practice bulletin: diagnosis and management of preeclampsia and eclampsia; 2002; Hauth J.C., Ewell M.G., Levine R.J. et al., 2002).
10. American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG practice bulletin. Diagnosis and management of preeclampsia and eclampsia. Number 33, January 2002. *Int. J. Gynaecol. Obstet.* 2002; 77(1): 67–75.
11. Anderson U.D., Olsson M.G., Kristensen K.H., Åkerström B., Hansson S.R. Review: Biochemical markers to predict preeclampsia. *Placenta.* 2012; 33(Suppl.): S42–7.
12. Burton G.J., Woods A.W., Jauniaux E., Kingdom J.C. Rheological and physiological consequences of conversion of the maternal spiral arteries for uteroplacental blood flow during human pregnancy. *Placenta* 2009; 30(6): 473–82.
13. Canini S., Prefumo F., Pastorino D., Crocetti L., Afflitto C.G., Venturini P.L. et al. Association between birth weight and first-trimester free beta-human chorionic gonadotropin and pregnancy-associated plasma protein A. *Fertil. Steril.* 2008; 89(1): 174–8.
14. D'Alton M., Cleary-Goldman J., 2005; Ree P.H., Hahn W.B., Chang S.W. et al., 2011; Huang T., Hoffman B., Meschino W., Kingdom J., Okun N., 2010; Scazzocchio E., Figueras F., 2011).
15. D'Alton M., Cleary-Goldman J. First and second trimester evaluation of risk for fetal aneuploidy: the secondary outcomes of the FASTER trial. *Semin. Perinatol.* 2005; 729: 240-6.
16. Dugoff L. First-trimester maternal serum PAPP-A and free-beta subunit human chorionic gonadotropin concentrations and nuchal translucency are associated with obstetric complications: a population-based screening study / L. Dugoff, J.C. Hobbins, F.D. Malone et al. // *Am. J. Obstet Gynecol.* – 2004. – N 191. – P. 1446–1451.

17. England L., Zhang J. Smoking and risk of preeclampsia: a systematic review. *Front. Biosci.* 2007; 12: 2471-2483
18. Erez O., Romero R., Espinoza J., Fu W., Todem D., Kusanovic J.P. et al. The change in concentrations of angiogenic and anti-angiogenic factors in maternal plasma between the first and second trimesters in risk assessment for the subsequent development of preeclampsia and small-for-gestational age. *J. Matern. Fetal. Neonatal. Med.* 2008; 21(5): 279–87.
19. Espinoza J., Romero R., Nien J.K., Gomez R., Kusanovic J.P., Goncalves L.F. et al. Identification of patients at risk for early onset and/or severe preeclampsia with the use of uterine artery Doppler velocimetry and placental growth factor. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2007; 196(4): 326e.1–13.
20. Gagnon A., Wilson R.D., Audibert F., Allen V.M., Blight C., Brock J.A., Désilets V.A., Johnson J.A., Langlois S., Summers A., Wyatt P. Obstetrical complications associated with abnormal maternal serum markers analytes. *J Obstet Gynaecol Canad* 2008; 30: 10: 918-949.
21. Garovic VD, Wagner SJ, Petrovic LM, Gray C.E, Hall P., Sugimoto H., Kalluri R. et al. Glomerular expression of nephrin and synaptopodin, but not podocin, is decreased in kidney sections from women with preeclampsia. *Nephrol. Dial. Transpl.* 2007; 22(4): 1136-1143.
22. Garovic V.D., Wagner S.J., Turner S.T., Rosenthal D.W., Watson W.J., Brost B.C. et al. Urinary podocyte excretion as a marker for preeclampsia. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2007; 196(10): 320e.1-7.
23. Hackethal V. New Treatment for Preeclampsia May Allow for Delayed Delivery  
Образование: исследовано в мире: междунар. науч. мед. интернет-журн.,  
[www.medscape.com/viewarticle/851541\\_print](http://www.medscape.com/viewarticle/851541_print) (дата 26.09.2015).
24. Huang T., Hoffman B., Meschino W., Kingdom J., Okun N. Prediction of adverse pregnancy outcomes by combinations of first and second trimester biochemistry markers used in the routine prenatal screening of Down syndrome. *Prenat. Diagn.* 2010; 730: 471-7.
25. Jim B., Phipps E., Polsani S. Emerging New Biomarkers of Preeclampsia Advances in Chronic Kidney Disease 2013; 20(3): 271-279.
26. Jim B., Jean-Louis P., Qipo A., Garry D., Mian S., Matos T. et al. Podocyturia as a diagnostic marker for preeclampsia amongst high-risk pregnant patients. *J. Pregnancy.* 2012; 2012:984630.
27. Kim S.Y., Ryu H.M., Yang J.H., Kim M.Y., Han J.Y., Kim J.O. et al. Increased sFlt-1 to PlGF ratio in women who subsequently develop preeclampsia. *J. Korean Med. Sci.* 2007; 22(5): 873–7.
28. Khalil A., Cowans N.J., Spencer K., Goichman S., Meiri H., Harrington K. First trimester maternal serum placental protein 13 for the prediction of preeclampsia in women with a priori high risk. *Prenat. Diagn.* 2009; 29(8): 781–9.

29. Kusanovic J.P., Romero R., Chaiworapongsa ., et al. A prospective cohort study of the value of maternal plasma concentrations of angiogenic and anti-angiogenic factors in early pregnancy and mid- trimester in the identification of patients destined to develop preeclampsia. *J. Matern. Fetal. Neonatal. Med.* 2009; 22(11): 1021-1038.
30. Levine R.J., Lam C., Qian C., Yu K.F., Maynard S.E., Sachs B.P. et al. Soluble endoglin and other circulating antiangiogenic factors in preeclampsia. *N. Engl. J. Med.* 2006; 355(10): 992-1005.
31. Moore Simas T.A., Crawford S.L., Solitro M.J., Frost S.C., Meyer B.A., Maynard S.E. Angiogenic factors for the prediction of preeclampsia in high-risk women. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2007; 197(3): 244–8.
32. Noori M., Donald A.E., Angelakopoulou A., Hingorani A.D., Williams D.J. Prospective study of placental angiogenic factors and maternal vascular function before and after preeclampsia and gestational hypertension. *Circulation* 2010; 122(5): 478-487.
33. Ree P.H., Hahn W.B., Chang S.W., Jung S.H., Kang J.H., Cha D.H. et al. Early detection of preeclampsia using inhibin and other second-trimester serum markers. *Fetal. Diagn. Ther.* 2011; 29: 280-6.
34. Rodie V.A., Freeman D.J., Sattar N. et al. Pre-eclampsia and cardiovascular disease: metabolic syndrome of pregnancy // *Atherosclerosis*. 2004. Vol. 175, № 2. P. 189–202.
35. Romero R., Kusanovic J.P., Than N.G., Erez O., Gotsch F., Espinoza J. et al. First-trimester maternal serum PP13 in the risk assessment for preeclampsia. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2008; 199(2): 122.
36. Staff A.C. Circulating predictive biomarkers in preeclampsia. *Pregnancy Hypertension: An International Journal of Women’s Cardiovascular Health* 2011; 1(1): 28–42.
37. Stepan H., Geipel A., Schwarz F., Kramer T., Wessel N., Faber R. Circulatory soluble endoglin and its predictive value for preeclampsia in second-trimester pregnancies with abnormal uterine perfusion. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2008; 198(2): 175–6.
38. Spencer K., Cowans N.J., Chefetz I., Tal J., Meiri H. First-trimester maternal serum PP-13, PAPP-A and second-trimester uterine artery Doppler pulsatility index as markers of preeclampsia. *Ultrasound. Obstet. Gynecol.* 2007; 29(2): 128–34.
39. Spencer K., Yu C.K., Cowans N.J., Otigbah C., Nicolaides K.H. Prediction of pregnancy complications by first-trimester maternal serum PAPP-A and free beta-hCG and with second-trimester uterine artery Doppler. *Prenat. Diagn.* 2005; 25(10): 949–53.
40. Than N.G., Abdul R.O., Magenheimer R., Nagy B., Fule T., Hargitai B. et al. Placental protein 13 (galectin-13) has decreased placental expression but increased shedding and maternal serum concentrations in patients presenting with preterm preeclampsia and HELLP syndrome. *Virchows Arch.* 2008; 453(4): 387–400.



41. Unal E.R., Robinson C.J., Johnson D.D., Chang E.Y. Second-trimester angiogenic factors as biomarkers for future-onset preeclampsia. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2007; 197(2): 211–4.

**Рецензенты:**

Андреева В.О., д.м.н., главный научный сотрудник акушерско-гинекологического отдела, ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский институт акушерства и педиатрии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону;

Чеботарева Ю.Ю., д.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии № 2, ГОУ ВПО «Ростовский медицинский университет» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону.