

Клинический взгляд на ведение беременных группы риска развития преэклампсии

П.Н. Веропотвелян¹, А.Ю. Соломкина², Н.П. Веропотвелян¹, Н.Ю. Троян²

¹«Межобластной центр медицинской генетики и пренатальной диагностики», г. Кривой Рог

²КУ «Криворожская городская клиническая больница № 2» ДООС»

Проведен обзор литературы по раннему развитию преэклампсии до 34 нед беременности, имеющей тяжелые и неблагоприятные исходы как для матери, так и для плода.

Представлены основные концепции патогенеза, а также обобщенные результаты систематических обзоров литературы последних лет. В соответствии с этим особое значение приобретает разработка предиктивной, превентивной и персонализированной системы ведения беременных группы высокого риска развития преэклампсии.

Ключевые слова: преэклампсия, прогноз, биомаркеры, профилактика.

Преэклампсия занимает особое место среди актуальных вопросов современной медицины. Артериальная гипертензия беременных является одной из наиболее распространенных форм патологии [1].

U. Anderson и соавторы (2012 г.) [2] отмечают, что развитие преэклампсии составляет 3–8%. В мире преэклампсию регистрируют ежегодно в 8,5 млн случаев. По данным исследователей (2010–2012 гг.), в развивающихся странах преэклампсия является одной из главных причин материнской смертности, в экономически развитых странах – занимает 2–3-е место в ее структуре (в общем 15–20%) [2, 3, 17].

E. Steegers (2010 г.) [4] сообщает, что эклампсия развивается в 2–3 случаях на 10 000 родов в странах Европы и США, в развивающихся странах – в 10–20 раз чаще. Интересные данные приводят S. Karumanchi, M. Lindheimer [5] – после перенесенной эклампсии риск развития преэклампсии при последующей беременности составляет 25%.

Преэклампсию определяют как специфическое для второй половины беременности осложнение, которое диагностируют при возникновении de novo артериальной гипертензии (АД > 140/90 мм рт.ст.) и протеинурии (свыше 0,3 г/сут) после 20 нед беременности. Раннее начало преэклампсии (до 32–34 нед беременности) и наличие признаков фетоплацентарной дисфункции должны использоваться как независимые критерии для обоснования тяжести преэклампсии (ВОЗ, Женева, 2011 г.) [1].

И. Сидорова, Н. Никитина (2014 г.) [9] отмечают, что несмотря на то что основные симптомы появляются только после 20–22 нед гестации, факты доказательной медицины, основанные на данных продолжительных многоцентровых исследований, демонстрируют то, что многие патофизиологические изменения развиваются в ранних сроках беременности. В связи с этим для прогнозирования, а в дальнейшем и диагностики преэклампсии, предложено множество биохимических и клеточных маркеров – ангиогенные факторы, плацентарные белки, свободный фетальный гемоглобин (HbF), маркеры почечной дисфункции эндотелия, метаболического статуса, окислительного стресса, гемолиза, воспаления и, кроме того, изменение показателей инструментальных исследований – эхографических и доплерометрических критериев.

S. Liu и соавторы (2011 г.), J. Uzan и соавторы [6, 7] в своих многоцентровых исследованиях выделяют факторы высокого риска развития тяжелой преэклампсии и эклампсии, которые можно представить по мере убывания значимости следующим образом:

- 1) антифосфолипидный синдром – отношение шансов (ОШ) 9,7; (95% доверительный интервал – ДИ 4,3–21,7);
- 2) заболевание почек – ОШ 7,8 (0,95% ДИ 2,2–28,2);
- 3) преэклампсия во время предыдущей беременности – ОШ 7,2 (95% ДИ 5,8–8,8);
- 4) первая беременность – ОШ 5,4 (95% ДИ 2,8–10,3);
- 5) хроническая артериальная гипертензия – ОШ 3,8 (95% ДИ 3,4–4,3);
- 6) сахарный диабет – ОШ 3,6 (95% ДИ 2,5–5,0);
- 7) многоплодие – ОШ 3,5 (95% ДИ 3,0–4,2);
- 8) отягощенная родословная (заболевание сердца и сосудов, инсульт у родственников 1-й степени родства) – ОШ 3,2 (95% ДИ 1,4–7,7);
- 9) метаболический синдром – ОШ 2,5 (95% ДИ 1,7–3,7);
- 10) преэклампсия у родственников 1-й степени родства (мать, сестра) – ОШ 2,3–2,6 (95% ДИ 1,8–3,6);
- 11) возраст старше 40 лет и моложе 18 лет – ОШ 1,96 (95% ДИ 1,3–2,8).

А также в литературе имеются сообщения о росте в последние годы числа женщин группы высокого риска в отношении преэклампсии после ЭКО, особенно при донации половых клеток, после гиперстимуляции яичников [8].

В публикациях описаны различные теории, ведущими считаются теории развития преэклампсии: иммунологическая, генетическая и теория ишемии плаценты вследствие поверхностной инвазии цитотрофобласта. Конечным звеном этиопатогенеза является дисфункция эндотелия с повышением проницаемости стенки сосудов, тромбофилий, артериальной гипертензией. Необходимо помнить, что артериальная гипертензия имеет большое компенсаторное значение (компенсация сниженного маточно-плацентарного кровотока за счет периферической вазоконстрикции).

Клинические проявления появляются, когда развивается дисфункция эндотелия и происходит активация воспалительных реакций в материнском организме в ответ на попадание в кровоток матери провоспалительных молекул, продуктов апоптоза, развития дисбаланса про- и антиангиогенных факторов. Однако снижение 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 имеющих преэклампсию: 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, поведен-

ческих 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 [10]. В нескольких исследованиях М. Lazdam было установлено, 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 [11]. Ряд исследователей [11, 13] считают, что повышение системных биомаркеров эндотелиальной дисфункции (в основном маркеров эндотелиального повреждения и воспаления) регистрируются в интервале от 6 нед до 20 лет после перенесенной преэклампсии.

В исследованиях ряда авторов рассматриваются вопросы, посвященные вкладу «опасного» отца в возникновение преэклампсии [13, 14]. Исследователи этой гипотезы сообщают, что преэклампсия является результатом иммунологической нетолерантности матери к антигенным детерминантам плода, имеющим отцовский генез. В этом плане в пользу важной роли антигенов отца свидетельствует повышение роли развития преэклампсии в следующих ситуациях:

- смена партнера перед наступлением настоящей беременности;
- короткий интервал между первым половым контактом и наступлением беременности (отсутствие экспозиции со спермой партнера);
- инсеминация, ЭКО донорской спермой (плод полуаллогенный для матери, интрацитоплазматическая инъекция сперматозоидов);
- барьерные методы контрацепции вплоть до наступления беременности (отсутствие экспозиции со спермой партнера);
- развитие тяжелой преэклампсии, эклампсии у других женщин при беременности, наступившей от данного партнера (в анамнезе) [9].

G. Redman, I. Sargent [15] отмечают, что семенная жидкость содержит отцовские антигены главного комплекса гистосовместимости (major histocompatibility complex) – МНС I класса и TGF- β (трансформирующий фактор роста β), индуцирующий регуляторные Т-клетки. Воздействие семенной жидкости вызывает формирование толерантности, специфичной к МНС I класса, к отцовским антигенам и накопление регуляторных Т-клеток в матке для успешной имплантации. В своих исследованиях Г. Сухих [13] установил, что в то же время на сперматозоидах экспрессируются антигены МНС II класса (HLA-DR), которые при вагинальной экспозиции индуцируют толерантность, специфичную к антигенам МНС II класса.

Приведенные факты прекоцепционно позволяют выделить пациенток группы высокого риска развития преэклампсии уже на самых ранних сроках беременности.

Одним из основных направлений исследований в последние годы считают определение плацентарных факторов у пациенток с преэклампсией для оценки их потенциальной роли в качестве независимого метода прогнозирования или ранней диагностики преэклампсии. Возможно, что определенные белки, обнаруживаемые в системе кровотока матери при преэклампсии, также могут служить для этой цели [16]. Но в тоже время, как установили последние исследования, патология плацентации (недостаточность инвазии цитотрофобласта, отсутствие ремоделирования маточно-плацентарных артерий, обструктивные поражения сосудов) может также клинически проявляться синдромом задержки роста плода (СЗРП) без преэклампсии, преждевременными родами, поздними самопроизвольными выкидышами, отслойкой плаценты (так называемые *great obstetrical syndromes*) [25], что делает оценку плацентарных маркеров затруднительной.

В настоящее время одними наиболее важными маркерами прогнозирования преэклампсии является PAPP-A – неспецифический для преэклампсии плацентарный белок. При нормальном кариотипе плода снижение уровня PAPP-A в первом триместре беременности ассоциируется с повышенным риском развития преэклампсии, СЗРП и рождения маловесного ребенка [18, 19]. L. Poop и соавторы, K. Goetzing и соавторы информируют, что при его изолированном использовании в качестве скринингового теста прогностическая ценность составляет лишь 10–20% [20, 21]. В сочетании с доплерометрией кровотока в маточных артериях прогностическая ценность увеличивается до 60–70% (с 5% ложноположительным результатом).

PP-13 – плацентарный протеин, продуцируемый клетками трофобласта с ранних сроков беременности. Его концентрация постепенно увеличивается по мере прогрессирования беременности. Как отмечают И. Сидорова, Н. Никитина [9], функция этого белка не совсем ясна. Авторы предполагают, что он индуцирует апоптоз некоторых иммунных клеток матери, способствуя формированию толерантности к полуаллогенному плоду. При аномальной плацентации, свойственной преэклампсии, концентрация PP-13 снижена уже с первого триместра беременности.

По данным U. Anderson и соавторов (2012 г.) [2], его прогностическая ценность в плане развития преэклампсии в 11–14 нед составляет от 37% до 52%. Как указывают А. Khalil и соавторы (2012 г.) [22], при сочетании с показателями доплерометрии его прогностическая значимость возрастает до 66–77%.

Согласно исследованиям U. Anderson и соавторов (2011 г.) [23] в патогенезе преэклампсии может участвовать свободный (внеклеточный) фетальный гемоглобин Hb. Так, авторы у пациенток с преэклампсией в ткани плаценты обнаружили повышенные уровни μ PHK, HbF, HbG – это высокореактивное соединение, которое способно привести к повреждению клеточных мембран.

Метаболиты HbF – гем и железо могут повреждать липиды, белки и ДНК путем прямого окисления и генерации активных форм кислорода. Гем также является провоспалительной молекулой, которая активизирует нейтрофильные гранулоциты. Проведенные исследования свидетельствуют, что в плазме и тканях имеется белок α_1 -микроглобулин (α_1 -МГ), который связывает и разрушает гем, обладает свойством поглощать свободные радикалы. В экспериментах *ex vivo* подтверждена патогенная роль HbF и защитная α_1 -МГ при преэклампсии.

Проведенные исследования HbF и α_1 -МГ в сроки беременности 10–16 нед имеют положительную прогностическую ценность в 69% случаев при 5% ложноположительном результате.

Множество проведенных исследований свидетельствуют, что преэклампсия сопровождается антиангиогенным состоянием, то есть снижением проангиогенных и повышением антиангиогенных факторов. Так, исследования J. Myers и соавторов (2013 г.) [24] установили, что за 4–5 нед до клинических проявлений в крови беременных выявляли достоверное повышение sFlt (растворимый тирозинкиназный рецептор VEGF) и sEng (растворимая форма эндоглина), достоверное снижение PlGF (плацентарный фактор роста) и VEGF (сосудистый эндотелиальный фактор роста).

R. Thadhani и соавторы [25] также установили, что изменение концентрации sFlt-1, PlGF и VEGF в плазме или в сыроворотке крови могут быть выявлены до развития симптомов преэклампсии. Согласно результатам 3 независимых исследований плазменные уровни про- и антиангиогенных факторов у пациенток с нормальным АД и женщин с преэклампсией существенно различаются [26]. Так, у пациенток с нор-

мальным АД уровень sFlt-1 в течение беременности оставался относительно стабильным и начинал меняться лишь в последние 6–8 нед, при этом отмечали его нарастание непосредственно перед родами. Данное увеличение отмечали гораздо более выраженным при беременности, осложненной преэклампсией, и оно могло быть выявлено примерно за 5–8 нед до возникновения симптомов заболевания.

VEGF стабилизирует эндотелиоциты и крайне важен для поддержания «здорового» фенотипа эндотелия сосудов в почках (необходим для процесса репарации клубочковых капилляров), печени и головном мозге. Дефицит VEGF может быть обусловлен несколькими причинами – избытком sFlt-1, полиморфизмом генов или анти-VEGF-антителами. V. Egemina и соавторы [27] сообщают, что введение блокаторов VEGF экспериментальным животным приводит к повреждению эндотелия клубочков почек с развитием протеинурии.

B. Young и соавторы [3] отмечают, что фенестрированный эндотелий, подобный гломерулярному, выявлен также в печеночных синусоидах, сосудистых сплетениях мозга, т.е. в органах, которые максимально поражаются при преэклампсии. sFlt-антагонист плацентарного (PlGF) и сосудистого эндотелиального (VEGF) факторов роста, связывая их в циркулирующей крови, блокирует их взаимодействие с рецепторами sFlt и секретируется, прежде всего, синцитиотрофобластом в материнский кровоток, что приводит к вазоконстрикции и развитию дисфункции эндотелия.

K. Wathen и соавторы [28] подтвердили, что повышение уровня этого фактора в кровотоке матери предшествует клиническим проявлениям и коррелирует с тяжестью преэклампсии. Из проведенного анализа множества публикаций следует, что PlGF по структуре гомологичен VEGF-A и, кроме того, является мощным ангиогенным фактором роста, который усиливает передачу сигнала от VEGF к его рецептору. PlGF стимулирует ангиогенез в условиях ишемии, воспаления и репарации. Блокада PlGF и VEGF у экспериментальных животных способствует развитию синдрома, подобного преэклампсии, что иллюстрирует о значимости функции эндотелия. Существенно то, что достоверное снижение концентрации PlGF у беременных отмечают достаточно рано, за 4–5 нед до развития преэклампсии, что позволяет считать данный фактор фактором риска.

R. Akolekar и соавторы (2011 г.) [29] отмечают, что прогностическая ценность изолированного определения PlGF в 11–14 нед беременности в качестве скринингового теста развития преэклампсии составляет 53–65%.

M. Olsson и соавторы [30] считают, что повышение прогностического числа до 82–88% дает сочетанное использование sFlt и PlGF в виде соотношения PlGF/sFlt. S. Verlohren и соавторы [31] сообщают, что в некоторых странах разработаны автоматизированные методы анализа этих белков, но в то же время их роль в качестве прогностических маркеров в первом триместре беременности до конца не определена. По мнению других исследователей A. De Vivo и соавторов [32] – целесообразно использование PlGF/sFlt со второго триместра гестации, прогностическая ценность в этом случае достигает 89%.

Результаты по sEng совершенно противоречивы. Эндоглин (сД 105) считается гомодимерным трансмембранным гликопротеином, который экспрессируется главным образом на эндотелиоцитах и является корецептором TGF-β. Он необходим для нормального развития сосудов, и его дефект может приводить к развитию некоторых сосудистых заболеваний, таких, как мальформации сосудов. sEng (свободная форма эндоглина, циркулирующая в кровотоке) усиливает травматизацию сосудов, опосредованное sFlt.

A. Maharaj и соавторы [33] установили, что чрезмерная экспрессия sFlt и sEng в эксперименте на животных вызывает локальный вазоспазм, гипертензию, эндотелиоз сосудов

тых сплетений и повышение проницаемости сосудов с отеком мозга, что при проведении магнитно-резонансной томографии (МРТ) напоминает PRES-синдром.

I. Brosens и соавторы [34] сообщают, что изолированное определение sEng в качестве скринингового теста в 11–13 нед гестации дает прогностическую ценность не более 30%. В то же время, как отмечают другие исследователи (2012 г.) [2], при сочетании с доплерометрией и PlGF прогностическая ценность составляет 77,8% в плане ранней преэклампсии, ложноположительный результат не более 5%.

Принимая во внимание отсутствие высокочувствительного и специфического маркера, исследователи пришли к необходимости разработки математических моделей, которые сочетают несколько факторов для прогнозирования преэклампсии. Так, R. Akolekar и соавторы (2011 г.) [29] провели крупное исследование (33 602 женщины в сроке 11–14 нед беременности) по оцениванию ряда параметров (доплерометрия с определением пульсационного индекса в маточных артериях, среднее артериальное давление, сывороточный уровень PAPP-A, PlGF, PP-13, sEng, ингибин-A, активин-A, пентраксин-3, P-селектин). Прогностическая ценность для раннего начала преэклампсии составила 91%, прогнозирование преэклампсии с поздним началом (после 34 нед) оказалось возможным не более чем в 61% случаев. Не представляет особого интереса разработка моделей E. Wortelboer и соавторами [35] для оценки в первом триместре биохимических маркеров PAPP-A, β-ХГЧ, PlGF, дезинтегрин, ADAM-12 (асимметричный диметиларгинин – мощный эндогенный ингибитор продукции NO), так как прогностическая ценность его составила лишь 44% при 5% ложноположительном результате. Заслуживает внимания исследование F. Audibert и соавторов [36], в котором у 893 женщин в I триместре беременности оценивали пульсационный индекс в маточных сосудах при доплерометрии и определении биохимических показателей – PAPP-A, ингибина-A, PlGF, PP-13, ADAM-12, β-ХГЧ. Исследователи установили 100% прогностическую ценность при ложноположительном результате, не превышающем 10%. Авторы сообщают, что дополнительное исследование величин PP-13, ADAM-12 не улучшило прогноз.

Другие авторы – A. Odibo и соавторы (2011 г.) [37], проводившие комплексную оценку материнских доплерометрических показателей (пульсационный индекс) с уровнем в сыворотке PAPP-A, PP-B в 11–14 нед, представили прогноз ценности данной модели – 68%. Необходимо отметить, что идея различных авторов проведения доплерометрии с целью прогнозирования преэклампсии базируется на особенностях плацентации, характерной для данного осложнения беременности.

Недостаточность инвазивных свойств вневорсинчатого цитотрофобласта, отсутствие ремоделирования маточно-плацентарных артерий, сохранение в них мышечных и эластичных компонентов приводят к дисфункции кровоснабжения плаценты, существенное снижению маточно-плацентарного кровотока.

Использование доплерометрического исследования показывает и определяет скорость кровотока в маточных артериях: низкая конечная диастолическая скорость кровотока или персистенция ранней диастолической выемки (после 24 нед гестации) ассоциируются с неадекватной трофобластической инвазией [9].

В своей работе J. Spossen и соавторы [38] провели анализ обзорных результатов у 79 547 женщин с преэклампсией и 41 131 женщины с СЗРП. Этим всем пациенткам проведено доплерометрическое оценивание кровотока в маточных артериях в I и во II триместрах гестации.

В данном обзоре показано, что увеличение пульсационного индекса в маточных артериях в большей степени является предиктором преэклампсии, а не СЗРП. А также у пациенток группы высокого риска развития преэклампсии более точным предиктором этого осложнения считают билатеральную регистрацию диастолической выемки или повышение пульсационного индекса с билатеральными диастолическими выемками во II триместре.

Диагностическая прогностическая ценность данного исследования положительных результатов колебалась от 2% до 50% в группах с низким риском и увеличивалась до 17–70% в группах с высокой степенью риска развития преэклампсии.

А что касается других доплерометрических параметров (индекс резистентности, систоло-диастолическое отношение), то они имели более низкую прогностическую ценность.

Множество публикаций, касающихся изолированного использования доплерометрических параметров для прогнозирования преэклампсии и СЗРП в I и во II триместрах (11–16 нед) беременности, также имеют ограниченное значение.

Согласно результатам исследования А. Pilalis и соавторов [39], чувствительность повышения пульсационного индекса в маточных артериях более 95-го перцентилиа или равного ему для прогнозирования преэклампсии, раннего начала тяжелой преэклампсии, СЗРП и отслойки плаценты составили 21,4%; 33,5%; 17,7% и 44,6% соответственно.

По результатам других исследователей – М. Afrakhteh и соавторов (2014 г.) [40], чувствительность определения повышенных показателей пульсационного индекса во II триместре показала 47,7–48,8%, специфичность – 90,7%, прогностическая ценность положительного теста составила 58,9%, а прогностическая значимость отрицательного теста была 86,9%. Следовательно, на основании изучения множества публикаций с учетом современных результатов доказательной медицины представляется целесообразной разработка специальных скрининговых программ по прогнозированию преэклампсии с целью более полноценного обследования и современного начала профилактических мероприятий.

И. Сидорова, Н. Никитина (2014 г.) [9] рекомендуют в сроке 10–12 нед проводить первый скрининг, который включает:

а) тщательный сбор анамнеза с целью выявления факторов риска развития преэклампсии (возраст моложе 18 лет, первая беременность, наступление беременности после ЭКО, многоплодие, заболевание сердечно-сосудистой системы, печени, почек, метаболический синдром, сахарный диабет, антифосфолипидный синдром, тромбофилии, преэклампсия в анамнезе);

б) суточное мониторирование артериального давления; в) определение биохимических маркеров PAPP-A, PLGF.

В случае наличия хотя бы одного из перечисленных факторов риска или патологических значений биохимических показателей пациентку относят к группе высокого риска раз-

вития ранней (до 34 нед), тяжелой преэклампсии и плацентарной дисфункции.

В настоящее время вопрос первичной профилактики является достаточно спорным и дискуссионным, но в то же время, основываясь на результатах доказательной медицины, пациенткам группы высокого риска развития преэклампсии для профилактики тяжелых осложнений можно рекомендовать препараты ацетилсалициловой кислоты 75 мг/сут, фолиевой кислоты 5 мг/сут, антикоагулянты – по показаниям.

Начало медикаментозной профилактики преэклампсии должно предшествовать второй волне инвазии цитотрофобласта для создания благоприятных условий развития плаценты, т.е. не позднее 12–14 нед беременности, затем предлагается проводить повторный скрининг в сроке беременности 20–21 нед [9]. А также целесообразны: определение микроальбуминурии, суточное мониторирование артериального давления, оценка системы гемостаза; обязательны: доплерометрическое исследование с определением пульсационного индекса в маточных артериях или индекса васкуляризации (признаки недостаточности инвазии трофобласта), фотометрия и определение биохимических маркеров sFlt (или sFlt/PlGF), VEGF и NSE (нейронспецифическая енолаза).

В случае обнаружения патологических показателей беременности относят к группе высокого риска развития преэклампсии, поэтому авторы [9] рекомендуют продолжение использования малых доз ацетилсалициловой кислоты (75 мг/сут), назначение антикоагулянтных препаратов в профилактических дозах и, кроме того, препаратов магния для предупреждения гипомagneмии.

При раннем диагностировании клинических симптомов преэклампсии (до 34 нед гестации) или тяжелом ее течении при обнаружении патологических показателей 1-го или 2-го скрининга, т.е. 20–21 нед беременности, необходимо решить вопрос о целесообразности дальнейшего пролонгирования опасной беременности.

При угрозе преждевременных родов у женщин с сочетанной преэклампсией и плацентарной дисфункцией нецелесообразно назначать медикаментозное лечение, направленное на пролонгирование беременности.

Сохраняет свое значение профилактика респираторного дистресс-синдрома у плода с помощью глюкокортикоидов в сроке 24–34 нед беременности, а также профилактика эклампсии с помощью сульфата магния в дозах, рекомендованных ВОЗ (2011) и утвержденных клиническими протоколами по акушерской и гинекологической помощи Минздрава Украины.

ВЫВОДЫ

Таким образом, особое значение приобретает разработка предиктивной, превентивной и персонализированной системы ведения беременных из группы высокого риска развития преэклампсии.

Клінічний погляд щодо ведення вагітних

групи ризику розвитку преєклампсії

П.М. Веропотвелян, А.Ю. Соломкіна,

М.П. Веропотвелян, Н.Ю. Троян

Проведений огляд літератури з раннього розвитку преєклампсії до 34 тиж вагітності, яка має важкі і несприятливі наслідки як для матері, так і для плода.

Представлені основні концепції патогенезу, а також узагальнені результати систематичних оглядів літератури останніх років. Відповідно до цього особливого значення набуває розробка предиктивної, превентивної та персоналізованої системи ведення вагітних групи високого ризику розвитку преєклампсії.

Ключові слова: преєклампсія, прогноз, біомаркери, профілактика.

Clinical look at management

of pregnancy at risk of developing preeclampsia

P.N. Veropotvelyan, A.Y. Solomkina,

N.P. Veropotvelyan, N.Y. Troyan

A review of the literature of the early development of pre-eclampsia before 34 weeks with severe and adverse outcomes for both mother and fetus is made.

Main conceptions of pathogenesis are given as well as summarized data of systematic reviews of literature in recent years. In accordance with this it is particularly important to develop a predictive, preventive and personalized system for pregnant women of the group with high risk of preeclampsia.

Key words: preeclampsia, prognosis, biomarkers, prevention.

Сведения об авторах

- Веропотвелян Петр Николаевич** – ОКУ «Межобластной центр медицинской генетики и пренатальной диагностики», 50000, г. Кривой Рог, пл. Освобождения, За; тел.: (0564)92-36-09. E-mail: genetika@ukrpost.ua
- Соломкина Алла Юрьевна** – КУ «Криворожская городская клиническая больница №2», 50000, г. Кривой Рог, пр. Победы, 2, тел.: (0564) 65-51-56
- Веропотвелян Николай Петрович** – ОКУ «Межобластной центр медицинской генетики и пренатальной диагностики», 50000, г. Кривой Рог, пл. Освобождения, За; тел.: (0564)92-36-09. E-mail: genetika@ukrpost.ua
- Троян Наталья Юрьевна** – КУ «Криворожская городская клиническая больница №2», 50000, г. Кривой Рог, пр. Победы, 2

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- World Health Organization. WHO Recommendations for Prevention and Treatment of Pre-eclampsia and Eclampsia. Geneva 2011.
- Anderson U.D., Olsson M.G., Kristensen K.H., Åkerstmm B., Hansson S.R. Review: Biochemical markers to predict preeclampsia. *Placenta* 2012; 33: Suppl: 42–47.
- Young B.C., Levine R.J., Karumanchi S.A. Pathogenesis of preeclampsia. *Annu Rev Pathol* 2010; 5: 173–192.
- Stegers E.A., von Dadelszen P., Duvekot J.J., Pijnenborg R. Preeclampsia. *Lancet* 2010; 376:9741: 631–644.
- Karumanchi S.A., Lindheimer M.D. Advances in the understanding of eclampsia. *Curr Hypertens Rep.* – 2008; 10: 4: 305–312.
- Liu S., Joseph K.S., Liston R.M., Bartholomew S., Walker M., Leon J.A., Kirby R.S., Sauve R., Kramer M.S. Maternal Health Study Group of Canadian Perinatal Surveillance System (Public Health Agency of Canada). Incidence, risk factors, and associated complications of eclampsia. *Obstet Gynecol* 2011; 118: 5: 987–994.
- Uzan J., Carbonnel M., Piconne O., Asmar R., Ayoubi J.-M. Preeclampsia: pathophysiology, diagnosis and management. *Vascular health and risk management* 2011; 7: 467–474.
- Стародубов В.И., Суханова Л.П. Репродуктивные проблемы демографического развития России. – М.: ИД Менеджер здравоохранения, 2012.
- Сидорова И.С., Никитина Н.А. Предиктивный, превентивный подход к ведению беременных группы риска развития преэклампсии //Рос. вестник акуш.-гинеко. – 2014. – Т. 14, № 5. – С. 44–49.
- 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. Published online Dec 8, 2011. doi: 10.1155/2012/704146
- 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.
- Преэклампсия: Руководство / Под ред. Г.Т. Сухих, Л.Е. Мурашко. – М: ГЭОТАР-Медиа, 2010.
- Dekker G., Robillard P.Y., Roberts C. The etiology of preeclampsia: the role of the father. *J Reprod Immunol* 2011; 89: 2: 126–132.
- Redman C.W., Sargent I.L. Immunology of pre-eclampsia. *Am J Reprod Immunol* 2010; 63: 6: 534–543.
- Grill S., Rusterholz C., Zanetti-Djellenbach R. et al. Potential markers of preeclampsia – a review. *J Reprod Biol Endocrinol* 2009; 7: 70.
- Веропотвелян П.Н., Веропотвелян Н.П., Смородская Е.П. Современные подходы к диагностике преэклампсии //Здоровье женщины. – 2013. – № 8 (84). – С. 79–84.
- Odibo A.O., Zhong Y., Longtine M., Tuuli M., Odibo L., Cahill A.G., Macones G.A., Nelson D.M. First-trimester serum analytes, biophysical tests and the association with pathological morphometry in the placenta of pregnancies with preeclampsia and fetal growth restriction. *Placenta* 2011; 32: 4: 333–338.
- Ranta J.K., Raatikainen K., Romppanen J., Pulkki K., Heinonen S. Decreased PAPP-A is associated with preeclampsia, premature delivery and small for gestational age infants but not with placental abruption. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2011; 157:1:48–52.
- Poon L.C., Maiz N., Valencia C., Plasencia W., Nicolaides K.H. First-trimester maternal serum pregnancy-associated plasma protein-A and preeclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2009; 33:1: 23–33.
- Goetzinger K.R., Singla A., Gerkowicz S., Dicke J.M., Gray D.L., Odibo A. O. Predicting the risk of pre-eclampsia between 11 and 13 weeks gestation by combining maternal characteristics and serum analytes, PAPP-A and free beta-hCG. *Prenat Diagn* 2010; 30: (12–13): 1138–1142.
- Eremina V., Sood M., Haigh J., Nagy A., Lajoie G., Ferrara N., Gerber H.P., Kikkawa Y., Miner J.H., Quaggin S.E. Glomerular – specific alterations of VEGF-A expression lead to distinct congenital and acquired renal diseases. *J Clin Invest* 2003; 111: 5: 707–716.
- Anderson U.D., Olsson M.G., Rutardottir S., Centlow M., Kristensen K.H., Isberg P.E., Thiaganathan B., Akerstmm B., Hansson S.R. Fetal hemoglobin and α 1-microglobulin as first – and early second-trimester predictive biomarkers for preeclampsia. *Am J Obstet Gynec* 2011; 204: 6: 520.el-5.
- Myers J.E., Kenny L.C., McCowan L.M., Chan E.H., Dekker G.A., Poston L., Simpson N.A., North R.A. SCOPE consortium. Angiogenic factors combined with clinical risk factors to predict preterm preeclampsia in nulliparous women: a predictive test accuracy study. *BJOG* 2013; 120: 10:1215–1223.
- 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.
- 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 pre-eclampsia. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2005; 17: 3-18.
- Eremina V., Sood M., Haigh J., Nagy A., Lajoie G., Ferrara N., Gerber H.P., Kikkawa Y., Miner J.H., Quaggin S.E. Glomerular-specific alterations of VEGF-A expression lead to distinct congenital and acquired renal diseases. *J Clin Invest* 2003; 111: 5: 707–716.
- Wathen K.A., Tuutti E., Stenmun U.H., Alfthan H., Halmesmaki E., Finne P., Ylikorkala O., Vuorela P. Maternal serum-soluble vascular endothelial growth factor receptor-1 in early pregnancy ending in preeclampsia or intrauterine growth retardation. *J Clin Endocrinol Metabol* 2006; 91: 1: 180–184.
- Akolekar R., Syngelaki A., Sarquis R., Zvanca M., Nicolaides K.H. Prediction of early, intermediate and late pre-eclampsia from maternal factors, biophysical and biochemical markers at 11–13 weeks. *Prenat Diagn* 2011; 31: 1: 66–74.
- Olsson M.G., Olofsson T., Tapper H., Akerstrom B. The lipocalin alpha1-microglobulin protects erythroid K562 cells against oxidative damage induced by heme and reactive oxygen species. *Free Radic Res* 2008; 42: 8: 725–736.
- Verlohren S., Galindo A., Schlembach D., Zeisler H., Herraiz I., Moerti M.G., Pape J., Dudenhausen J.W., Denk B., Stepan H. An automated method for the determination of the sFlt-1/PlGF ratio in the assessment of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2010; 202: 2:161.el-161.el.
- De Vivo A., Baviera G., Giordano D., Todarello G., Corrado E, Anna R. Endoglin, P1GF and sFlt-1 as markers for predicting pre-eclampsia. *Acta Obstet Gynec Scand* 2008; 87: 8: 837–842.
- Maharaj A.S., Walshe T.E., Saint-Geniez M., Venkatesha S., Maldonado A.E., Himes N.C., Matharu K.S., Karumanchi S.A. D'Amore P.A. VEGF and TGF-beta are required for the maintenance of the choroid plexus and ependyma. *J Exp Med* 2008; 205:2: 491–501.
- Brosens I., Pijnenborg R., Vercruyse L., Romero R. The «Great Obstetrical Syndromes» are associated with disorders of deep placentation. *Am J Obstet Gynec* 2011; 204: 3: 193–201.
- Wortelboer E.J., Koster M.P., Cuckle H.S., Stoutenbeek P.H., Schielen P.C., Visser G.H. First-trimester placental protein 13 and placental growth factor: markers for identification of women destined to develop early-onset preeclampsia. *BJOG* 2010; 117: 11: 1384–1389.
- Audibert E, Boucoiran I., An N., Aleksandrov N., Delvin E., Bujold E., Rey E. Screening for preeclampsia using first-trimester serum markers and uterine artery Doppler in nulliparous women. *Am J Obstet Gynec* 2010; 203:4: 383.el-8.
- Odibo A.O., Zhong Y., Goetzinger K.R., Odibo L., Bick J.L., Bower C.R., Nelson D.M. First-trimester placental protein 13, PAPP-A, uterine artery Doppler and maternal characteristics in the prediction of preeclampsia. *Placenta* 2011; 32: 8: 598–602.
- Crossen J.S., Morris R.K., ter Riet G., Mol B.W., van der Post J.A., Coomarasamy A., Zwinderman A.H., Robson S.C., Bindels P.J., Kleijnen J., Khan K.S. Use of uterine artery Doppler ultrasonography to predict pre-eclampsia and intrauterine growth restriction: a systematic review and bivariable meta-analysis. *CMAJ* 2008; 178: 6: 701–711.
- Pilalis A., Souka A.P., Antsaklis P., Basayiannis K, Benardis P., Haidopoulos D., Papantoniou N., Mesogitis S., Antsaklis A. Screening for preeclampsia and small for gestational age fetuses at the 11–14 weeks scan by uterine artery Dopplers. *Acta Obstet Gynec Scand* 2007; 86: 5: 530–534.
- Afrakhteh M., Moeini A., Taheri M.S., Haghghathkhan H.R., Fakhri M., Masoom N. Uterine Doppler velocimetry of the uterine arteries in the second and third trimesters for the prediction of gestational outcome. *Rev Bras Gynec Obstet* 2014; 36: 1: 35–39.

Статья поступила в редакцию 02.12.2014