



УДК 618.3:616.12-008.331.1-07

## СУЧАСНІ МЕТОДИ ПРОГНОЗУВАННЯ ПРЕЕКЛАМПСІЇ

**Бисага Н.Ю., Корчинська О.О.**

*ДВНЗ “Ужгородський національний університет”, медичний факультет,  
кафедра акушерства та гінекології, м. Ужгород*

**Резюме.** *Вступ.* Причиною розвитку преєклампсії під час вагітності є порушення процесів ремоделювання спіральних артерій у ранні терміни гестації.

*Мета дослідження.* Узагальнення сучасних даних про патогенетичні та прогностичні аспекти преєклампсії.

*Матеріали та методи.* Вивчення іноземних та вітчизняних джерел літератури за останні 10 років щодо виявлення клініко-біохімічних предикторів розвитку преєклампсії.

*Результати досліджень.* При вивченні особливостей перебігу вагітності в першому триместрі встановлено, що генітальна інфекція достовірно частіше виявлялася у жінок, вагітність яких згодом ускладнилася преєклампсією. Єдине радикальне лікування преєклампсії – це розродження, в більшості випадків до терміну пологів. Особливе значення в розвитку судинного спазму при преєклампсії має дизбаланс співвідношення простагландинів, тромбоксану і простагліцину.

*Висновки.* На даний момент є переконливі дані, що доводять роль ендотеліальних біологічно активних речовин в патогенезі преєклампсії, що дає можливість використовувати їх як маркери розвитку преєклампсії на доклінічній стадії в ранні терміни вагітності.

**Ключові слова:** вагітність, преєклампсія, плацентарна дисфункція, ендотеліальні біологічно активні речовини.

### **Modern methods of predicting preeclampsia**

*Bysaha N.Y., Korchyńska O.O.*

**Abstract.** *Introduction.* The reason for the development of preeclampsia during pregnancy is the violation of the processes of remodeling of spiral arteries in the early gestational age.

*The aim of the study.* Generalization of modern data on pathogenetic and prognostic aspects of preeclampsia.

*Materials and methods.* Study of foreign and domestic literature sources over the past 10 years to identify clinical and biochemical predictors of preeclampsia.

*Research results.* In the study of the features of the course of pregnancy in the first trimester found that genital infection was significantly more common in women, whose pregnancy later complicated preeclampsia. The only radical treatment for preeclampsia is birth, in most cases, the term of delivery. Particular importance in the development of vascular spasm in preeclampsia has the balance of the ratio of prostaglandins, thromboxane and prostacyclin.

*Conclusions:* at the moment there are convincing data proving the role of endothelial biologically active substances in the pathogenesis of preeclampsia, which makes it possible to use them as markers for the development of preeclampsia at the preclinical stage in the early stages of pregnancy.

**Key words:** pregnancy, preeclampsia, placental dysfunction, endothelial biologically active substances.

### **Вступ**

Успіхи в ранній діагностиці і профілактиці прогресу преєклампсії залежать від розширення існуючих уявлень про патогенез цієї патології. Згідно з найбільш визнаною гіпотезою, причиною розвитку ПЕ під час вагітності є порушення процесів ремоделювання спіральних артерій у ранні терміни гестації [1, 2, 3]. Внаслідок аномальної плацентації і порушення перфузії у плаценті вивільнюються чинники, що викликають поширену ендотеліальну дисфункцію і синдром системної запальної відповіді (ССЗВ), що призводять до поліорганної недостатності [4, 5, 6]. Нині в медицині настав якісно новий етап – перехід від аналізів, спрямованих на постановку діагнозу, до тестів, призначених для кількісної оцінки ризику виникнення і розвитку захворювань на доклінічній стадії [7]. Встановлення можливих предикторів розвитку і наростання тяжкості ПЕ має безперечний клінічний інтерес.

теліальну дисфункцію і синдром системної запальної відповіді (ССЗВ), що призводять до поліорганної недостатності [4, 5, 6]. Нині в медицині настав якісно новий етап – перехід від аналізів, спрямованих на постановку діагнозу, до тестів, призначених для кількісної оцінки ризику виникнення і розвитку захворювань на доклінічній стадії [7]. Встановлення можливих предикторів розвитку і наростання тяжкості ПЕ має безперечний клінічний інтерес.



### Мета дослідження

Узагальнення сучасних даних про патогенетичні та прогностичні аспекти преєклампсії.

### Матеріали та методи

Вивчення іноземних та вітчизняних джерел літератури за останні 10 років щодо виявлення клініко-біохімічних предикторів розвитку ПЕ.

### Результати досліджень

При вивченні особливостей перебігу вагітності в першому триместрі встановлено, що генітальна інфекція достовірно частіше виявлялася у жінок, вагітність яких згодом ускладнилася ПЕ. Згідно з даними літератури [8], порушення нормальної мікрофлори генітального тракту, що навіть безсимптомно протікають, грають значну роль в активації прозапальних цитокінів, призводять до порушень системи гемостазу й імунітету, що є тригерним моментом у розвитку акушерських ускладнень, у тому числі ПЕ [4, 6, 9]. Згідно з даними літератури [4], при прогресуванні важкості ПЕ спостерігається зниження термінів розродження, ваги і зросту новонародженого, оцінки за шкалою Апгар, збільшення крововтрати, у зв'язку зі зростанням частоти оперативного розродження – збільшення тривалості інтенсивної терапії.

Ефективність скринінгового тесту вважається високою при 85% чутливості, специфічності та прогностичної цінності [3]. Беручи до уваги ці критерії, сучасними дослідженнями запропоновані біомаркери, які ізольовано або в комбінації з іншими могли б відповідати зазначеним вимогам. Більшість опублікованих даних є результатом досліджень у винятково рандомізованих і нечисленних групах пацієнток. Крім того, враховуючи нові стратегії скринінгу, необхідно оцінювати не тільки чутливість, специфічність і прогностичну значущість біомаркеру, але й витрати, прийнятність для пацієнта і контроль якості проведених досліджень [3].

Незважаючи на численні клінічні дослідження, ефективність сучасних методів лікування і профілактики преєклампсії не встановлена. Єдине радикальне лікування преєклампсії – це розродження, в більшості випадків до терміну пологів. Тому преєклампсія, незалежно від того, супроводжується вона розвитком патології з боку плода чи ні, зали-

шається головною причиною материнської і неонатальної захворюваності та смертності у всьому світі [3].

З точки зору сучасних уявлень про патогенез преєклампсії, найбільш перспективними є біохімічні маркери. Перевагу віддають неінвазивним або малоінвазивним біомаркерам периферичної крові та сечі. Протягом багатьох років було досліджено різні біофізичні і біохімічні маркери, обґрунтованість застосування яких базувалася на різних патофізіологічних механізмах преєклампсії, таких як плацентарна дисфункція, генералізована запальна відповідь, ендотеліальна дисфункція та активація системи коагуляції [4]. Основним об'єктом досліджень останніх років була ідентифікація плацентарних факторів, зміну експресії яких виявлено в плацентах при преєклампсії [5]. Частина дослідників вважає, що експресія відповідних материнських білків може також відповідати цим вимогам [3, 5].

У даний час у літературі існують дані про роль NO в патогенезі ПЕ. Ряд авторів виявили зменшення концентрації нітратів і нітритів у сироватці крові вагітних із ПЕ, у порівнянні з такою ж кількістю жінок із нормальним перебігом вагітності [10, 14]. Виявлено патогенетичний взаємозв'язок характеру порушень метаболізму NO і тяжкості клінічних проявів ПЕ. У міру ускладнення патології, розвитку набряково-протеїнуричного і гіпертензивного синдромів, мало місце прогресуюче зменшення вмісту метаболітів NO в сечі не тільки в порівнянні з показниками контрольної групи, але і з даними, отриманими в групах вагітних з легким і середньо-тяжким перебігом ПЕ [15].

Можливо, зниження вироблення NO при ПЕ обумовлено залученням його в окислювальні реакції з утворенням потужного оксиданта – пероксинітрида, продукти перетворення якого призводять до посилення оксидативного стресу, згортання крові, тромбоутворення. Таким чином, NO може впливати на розвиток ПЕ декількома способами: безпосередньо пошкоджуючи мембрани клітин ендотелію активними формами, приводячи до зростання порушення функції ендотелію, а також за рахунок гіперкоагуляції і вазоконстрикції, що виникають при дефіциті NO [17, 18].

Зниження концентрації NO при ПЕ може бути пов'язано з генетичним поліморфізмом ендотеліальної NO-синтази, що кодується геном NOS3. При обстеженні вагітних з ПЕ і нормальним перебігом вагітності проаналізо-



вано асоціацію поліморфізмів С825Т гена суб-одиниці  $\beta$ 3-гуанін зв'язуючого білка (GNB3) і -786Т/С і Glu298Asp гена NOS3 й алель 825Т гена GNB3, асоційовані з названим ускладненням вагітності, алель 298 Glu і генотип Glu / Glu гена NOS3, а також алель 825С гена GNB3, пов'язані зі зниженням ризику захворювання. Встановлено синергічну взаємодію між поліморфними локусами GNB3/С825Т і NOS3/(-786Т / С) при ПЕ, тоді як поліморфний локус NOS3/Glu298Asp надає незалежний ефект у формуванні цього ускладнення [19-21].

Предметом великомасштабних досліджень стали маркери, що відносяться до групи факторів ангіогенезу [6, 7]. Процеси ангіогенезу під час вагітності є результатом складної взаємодії між проангіогенними факторами, судинним ендотеліальним фактором росту (VEGF), плацентарним фактором росту (PIGF) і рецепторами VEGF – VEGFR-1 (також називають *fms-like tyrosine kinase – flt-1*) і VEGFR-2 [8]. Плацента є багатим джерелом цих факторів [12]. Згідно з отриманими даними, крім регулювання гомеостазу кровоносних судин, VEGF, PIGF і *flt-1* рецептор є також ключовими компонентами регуляції клітинного циклу і функції клітин трофобласта [11, 12]. Крім того, плацентарні клітини продукують розчинну ізоформу *flt-1*, тобто, *sflt-1*, яка утворюється завдяки альтернативному сплайсингу месенджера РНК, процесу, в ході якого екзони, що вирізаються з пре-мРНК, об'єднуються у різних комбінаціях. Це сприяє формуванню різних форм зрілої мРНК. У результаті цього один ген може кодувати не одну, а безліч форм *flt-1*, який діє як антиангіогенний фактор, нейтралізуючи PIGF і VEGF [13]. Є переконливі докази високої плацентарної експресії *sflt-1*, підвищення циркулюючих рівнів *sflt-1* і зменшення вільного біологічно активного PIGF і VEGF у пацієнток із прееклампсією [12, 14]. Припускають, що частина надлишку циркулюючого *sflt-1* може мати плацентарне походження.

Материнські рівні *sflt-1* у периферичному кровоплині, згідно з даними деяких досліджень, корелюють зі ступенем тяжкості прееклампсії, при цьому кількість біологічно активного VEGF і PIGF знижується у пацієнток із ознаками важкого і середнього ступенів тяжкості прееклампсії [15]. Більш явними, у разі раннього початку прееклампсії, є зміни в *sflt-1* і PIGF [16]. Крім того, встановлено, що формування судин *in vitro* за умов культури клітин ворсинчастих експлантів, отриманих із

плацент вагітних, які перенесли прееклампсію, знижено, але може бути відновлено шляхом попередньої елімінації *sflt-1* [17, 18]. На підставі цих даних було висловлено припущення, що материнська ендотеліальна дисфункція на тлі прееклампсії викликана дисбалансом рівнів циркулюючих ангіогенних факторів.

Зміну рівнів *sflt-1*, VEGF і PIGF в плазмі або сироватці вагітних жінок реєструють незадовго до появи клінічних ознак прееклампсії [19, 20]. Збільшену кількість *sflt-1* виявляють у II триместрі у жінок, схильних до розвитку прееклампсії, у той час рівні PIGF і VEGF змінені вже в кінці I триместру вагітності. Підвищення рівня *sflt-1* виникає приблизно за 5-8 тижнів до появи клінічних симптомів розвитку прееклампсії, і особливо різке підвищення відбувається у разі ранньої маніфестації прееклампсії. На відміну від *sflt-1*, рівні циркулюючого PIGF поступово збільшуються і досягають піка в середині вагітності при неускладнених вагітностях.

На підставі динаміки дисбалансу ангіогенних факторів у жінок із прееклампсією було встановлено, що співвідношення *sflt-1*/PIGF є надійним маркером ризику прееклампсії після 25 тижнів вагітності. У Європейських країнах вже розпочато тестування *sflt-1*/PIGF в якості скринінгового маркера прееклампсії II триместру [21].

Наступним за діагностичною цінністю вважають розчинний ендоглін (*sEng*), що є корецептором трансформуючого фактора росту (TGF- $\beta$ 1). Експресія TGF- $\beta$ 1 значно підвищена на клітинних мембранах судинного ендотелію і синцитіотрофобласта [21], в той час як *sEng* функціонує як модулятор передачі сигналів для TGF- $\beta$ 1, беручи участь у процесах ангіогенезу та регулювання судинного тону. Циркулюючу форму ендогліну – *sEng* було ідентифіковано як при нормальній вагітності, так і на тлі прееклампсії [15]. В умовах *in vitro* *sEng* діє як інгібітор ангіогенезу, шляхом конкурентної взаємодії з TGF- $\beta$ 1, послаблюючи формування капілярів ендотеліальними клітинами. *sEng* присутній у більшій кількості пацієнток із прееклампсією порівняно з контрольними групами, при цьому, його концентрація збільшується пропорційно прогресії ознак прееклампсії і досягає максимальних значень у жінок із прееклампсією, ускладненою HELLP-синдромом [22]. Вагітності, що супроводжуються розвитком синдрому ЗВУР, без вираженої патології з боку матері, також супроводжуються підви-



щенням рівня sEng, що дає підставу припускати, що цей фактор не є специфічним для преєкламсії, але може бути маркером клінічних станів, пов'язаних із плацентарною патологією. Проведено також дослідження, в якому встановлено, що sEng може виявитися значущим у диференціації преєкламсії від інших гіпертензивних порушень вагітності, таких як гестаційна або хронічна гіпертензія [23]. Концентрація sEng підвищується аналогічно sflt-1 протягом останніх двох місяців нормальної вагітності. У разі розвитку преєкламсії, підвищення його рівня відбувається раніше і різкіше. Різниця стає достовірною за 9-11 тижнів до клінічних ознак і є більш істотною у разі ранньої преєкламсії. Зміна рівня sEng протягом всієї вагітності виявляється на тлі розвитку внутрішньоутробної гіпотрофії плода без патології з боку матері.

Особливе значення в розвитку судинного спазму при ПЕ має дисбаланс співвідношення простагландинів (класи E і F, що володіють протилежними властивостями), тромбоксану (A2) і простацикліну. Тромбоксан синтезується в мембранах мікросом тромбоцитів, призводить до підвищення агрегації тромбоцитів із виділенням із них біологічно активних речовин (серотонін, іони  $Ca^{2+}$  і ін.), що підвищують судинний тонус. Простациклін утворюється в ендотелії судин, має виражену антиагрегантну активність і є потужним вазодилататором. Недостатня продукція простацикліну і надлишкова тромбоксану сприяє виникненню генералізованого судинного спазму в поєднанні з гіперкоагуляцією. При гострому ендотеліозі порушується динамічна рівновага в продукції простагландинів материнського походження (класу F) і плодово-плацентарної системи (класу E). Переважання простагландинів класу F, збільшення продукції тромбоксану призводять до спазму дрібних артерій, артеріол, прекапілярних сфінктерів, що супроводжується підвищенням периферичного судинного опору й артеріальною гіпертензією, порушенням мікроциркуляції в нирках, печінці і плаценті. Показано зменшення співвідношення в плазмі крові 6-кето-простагландину  $F1\alpha$  (стабільного метаболіту простацикліну)/тромбоксану B2 і екскреції з сечею 6-кето-простагландину  $F1\alpha$  у вагітних із ПЕ, в порівнянні з фізіологічним перебігом вагітності [24].

Під час ПЕ розвивається дисфункція ендотелію, яка супроводжується продукцією аномальної кількості прокоагулянтів, що при-

зводить до збільшення тромбогенного потенціалу крові і зниження тромборезистентності судинної стінки. Гіперкоагуляція в поєднанні зі схильністю до стазу крові навіть при фізіологічно перебігаючій вагітності призводить до розвитку тромбозів і тромбоемболій, ризик виникнення яких збільшується в 5-6 разів [20, 21]. У судинно-тромбоцитарному гемостазі істотну роль грає фактор Віллебранда, який бере участь у процесі фіксації тромбоцитів на субендотелії пошкодженої судинної стінки [22]. З іншого боку, фактор Віллебранда вважається загальноновизнаним маркером ендотеліальної дисфункції. Виявлено збільшення його концентрації в 2,1 разу в пацієток із HELLP-синдромом, у порівнянні з фізіологічною вагітністю і в 1,6 разу – з такою у вагітних з ПЕ. При цьому відзначалося зниження активності ADAMTS13 (a disintegrin and metalloproteinase with a trombospondin type 1 motif, member 13), відомої також як протеїназа, що розщеплює фактор Віллебранда на фрагменти, що володіють адгезивними властивостями. Дефіцит її призводить до того, що мультимери білка залишаються на мембранах клітин ендотелію, на них адгезуються тромбоцити і в непошкодженій судині формується локальний тромб [21]. Однак, за даними інших авторів, немає різниці в активності ADAMTS13 у пацієток із HELLP-синдромом, фізіологічною вагітністю та невагітних жінок, при цьому концентрація фактора Віллебранда була значно вище у пацієток із ПЕ, ніж у здорових вагітних і невагітних жінок ( $p < 0,001$ ) [20].

Ендотелій судин синтезує глікопротеїд-тромбомодулін, що виконує роль тромбінового рецептора. При патологічних станах, пов'язаних із порушенням функції ендотелію, концентрація тромбомодуліну в крові різко збільшується, що може служити маркером тяжкості патології. Показано, що при ПЕ концентрація тромбомодуліну в крові значно зростає [25]. В роботі А.А.М. Deghady і співавт. [23] показана кореляційна залежність між рівнем тромбомодуліну і тяжкістю ПЕ. М. Lobna і співавт. [24] також розглядають збільшення концентрації тромбомодуліну разом із інтерлейкіном-12 і трансформуючим фактором зростання  $\beta 2$  (Transforming Growth Factor (TGF) -  $\beta 2$ ) в якості предикторів ранньої ПЕ.

Існують неоднозначні погляди на роль фібронектину в розвитку ПЕ. Він викликає агрегацію тромбоцитів, які секретують вазоактивні речовини, що сприяють внутрішньо-



судинному згортанню, відкладенню фібрину, генералізованому спазму судин, порушенню структури ендотеліоцитів. У роботі М.Є. Chavarría і співавт. [25] було показано збільшення в 3 рази рівня фібрoneктину у жінок з ПЕ, в порівнянні з показником у вагітних без ускладнень. Різниця концентрацій виявляється з 9–12 тижнів, але найбільш значущою стає до 22–26 тижня гестації. I.S. Ekaidem і співавт. [26] виявили, що у вагітних з надмірною вагою підвищення концентрації фібрoneктину в плазмі позитивно корелює з рівнем АТ. Автори також припускають, що фібрoneктин може бути причиною ендотеліальної дисфункції, що викликає ускладнення вагітності, і розглядають його як маркер ПЕ, особливо у жінок з надмірною вагою.

Відомо, що прееклампсія супроводжується значною активацією тромбоцитів [27]. Селектини – рід адгезивних білків, із яких Р- і Е-селектини є маркерами ушкодження ендотелію. Р-селектин, що виробляється тромбоцитами й ендотеліальними клітинами у відповідь на їх активацію, відіграє важливу роль у запальних реакціях, а також у процесах коагуляції [28]. Підвищення рівня розчинного Р-селектину спостерігається у сироватці та плазмі пацієнток із прееклампсією [29]. Було виявлено, що концентрація їх в плазмі значно підвищується відповідно на 10–14 і 12–16 тижнях вагітності у жінок, у яких у подальшому розвивається ПЕ. Підвищений рівень Е-селектину зберігається до 28 тижня вагітності [30, 31]. Y. Yoneyama і співавт. [28] вважають, що збільшення концентрації Р-селектину при ПЕ пов'язано в тому числі з дефіцитом NO, який контролює експресію білка. Виявлено, що вітамін Е сприяє зниженню концентрації Р-селектину у жінок з ускладненою вагітністю [30].

До маркерів прееклампсії плацентарного походження відносять плацентарний білок 13 (PP13, galectin-13). Припускають, що PP13 забезпечує спеціальні гемостатичні й імунобіологічні функції у плодово-материнському комплексі. Рівні PP13 у сироватці поступово збільшуються під час нормальної вагітності. Критично низький рівень PP13 виявлено у сироватці жінок у I триместрі, у яких згодом розвинулися рання прееклампсія і синдром ЗВУР [30]. Підвищення концентрації PP13 було виявлено також у II і III триместрах у сироватці жінок із прееклампсією, ЗВУР і передчасними

пологами. У той же час, іншим дослідженням у I триместрі встановлено, що рівні PP13 у сироватці можуть служити маркером ранньої прееклампсії, але недостатньо чутливі для прогнозу тяжкої прееклампсії будь-якого терміну і неефективні для прогнозу прееклампсії середнього ступеня тяжкості в терміні пологів [31].

Багатообіцяючим маркером прееклампсії вважають пентраксин 3 (Pentraxin 3; РТХ3). РТХ3 активно взаємодіє з кількома факторами росту, компонентами позаклітинного матриксу, він також залучений до активації системи комплементу [30]. Експресію РТХ3 під час вагітності встановлено в амніотичному епітелії, мезодермі хоріона, трофобласті, термінальних ворсинах і периваскулярній стромі плаценти [32]. Cetin та ін. (2008) і Rovere-Querini та ін. (2008) довели, що у разі розвитку прееклампсії та ЗВУР рівні РТХ3 значно збільшені в плазмі вагітних протягом трьох триместрів.

Використовуваний протягом тривалого часу маркер RAPP-A (протеїн плазми А, асоційований із вагітністю) у результаті нових досліджень набуває великої діагностичної значущості. Дослідження показали, що синтез RAPP-A підвищується в тканинах у відповідь на пошкодження, і його біологічна дія здійснюється опосередковано через інсуліноподібний фактор росту (ІФР-1), який сприяє відновленню пошкоджених тканин завдяки підвищенню чутливості клітин до інсуліну, стимуляції неангіогенезу, вазодилатації і цитопротективній дії [31]. Отримано дані, які свідчать, що RAPP-A є місцевим регулятором активності ІФР-1 і може відігравати значну роль у місцевих проліферативних реакціях. Навіть незначні пошкодження в тканинах, такі як минуца ішемія, сприяють активації цього механізму захисту, завдяки чому RAPP-A може бути високочутливим біохімічним маркером запалення [33]. В останні роки виявлено зменшення плазменних рівнів RAPP-A у трьох триместрах у жінок із прееклампсією [34]. Крім того, є дані про кореляцію між масою новонароджених при народженні та рівнями RAPP-A в плазмі матері [33].

Враховуючи значення окисного стресу, що спричиняє пошкодження клітин плаценти, індукцію запальної відповіді й ендотеліальну дисфункцію, порушення функцію плацентарного бар'єру, які сприяють проникненню плацентарних та фетальних клітин і мікрочастинок у материнський кровоплин,



накопичення вільного фетального гемоглобіну (HbF) у плаценті й проникнення його в материнський кровоплин може бути однією з ланок патогенезу прееклампсії [35]. Вільна форма гемоглобіну викликає ушкодження тканин, руйнуючи мембрани клітин, причому пошкоджуючими факторами є метаболіти гемоглобіну – гем та залізо [34]. Гем здатний пошкоджувати клітини побічно, роблячи чутливими клітинні мембрани і протеїни до окислення або шляхом прямого окислення. Завдяки гідрофобній природі гема він може проходити крізь клітинні мембрани і пошкоджувати цитозольні білки, органели клітини і ДНК [36]. Гем і залізо також окислюють білки і ліпіди в цитотоксичні форми, які продовжують окисне пошкодження. Крім того, будучи сильним окислювачем, гем також стимулює формування активних форм кисню. Крім окисних властивостей, гем володіє здатністю викликати запальну відповідь шляхом активації нейтрофілів [37]. Таким чином, збільшене виробництво і накопичення вільного гемоглобіну може бути патофізіологічним механізмом, відповідальним за окислювальний стрес і ендотеліальні пошкодження, зареєстровані в плаценті при прееклампсії [36]. Вільний гемоглобін може, за умови проникнення в материнське русло, впливати на зміни гемодинаміки, типові для прееклампсії [38, 39]. Збільшення вільного гемоглобіну може бути новим важливим етіологічним фактором у прогресії прееклампсії і потенційно важливим діагностичним біомаркером. Значущість було встановлено тільки для пізніх термінів вагітності, і, відповідно, HbF не може бути застосований у I триместрі, що істотно знижує його цінність із точки зору маркера прогнозу прееклампсії у ранніх термінах, але підтверджує правильність припущення про його роль у патогенезі прееклампсії. У зв'язку з цим, було проведено зіставлення вмісту HbF прямим методом і опосередкованим, за допомогою кількісного визначення обсягу трансплацентарної фетоматеринської трансфузії методом Клейхауера-Бетке (КБ-тест) [37]. КБ-тест відноситься до найбільш розповсюджених методів визначення фетоматеринської трансфузії, заснованих на цитохімічних відмінностях HbF і HbA. Чутливість тесту, за даними різних досліджень, становить 92% [37]. Позитивну кореляцію між рівнем HbF в плазмі й обсягом

фетоматеринської трансфузії виявлена у разі пізнього початку прееклампсії у II–III триместрах. Таким чином, КБ-тест може бути запропонований як прямий недорогий і швидкий скринінговий тест прогнозу прееклампсії для груп ризику.

У результаті проведеного аналізу даних літератури можна зробити висновок, що, незважаючи на існування безлічі різних потенційних маркерів скринінгу і прогнозу прееклампсії, надійність цих маркерів для прееклампсії неоднозначна. Крім того, необхідно враховувати, що прееклампсія – це мультифакторіальна патологія, тому існує необхідність у виробленні стратегії і проведенні великомасштабних багатоцентрових досліджень, із урахуванням різних ризиків розвитку прееклампсії, факторів екологічної обстановки для визначення діагностичної та прогностичної цінності різних маркерів, для виявлення найбільш значущого комплексу маркерів прееклампсії з метою використання у клінічній практиці.

Таким чином, у літературі на даний момент є переконливі дані, що доводять роль ендотеліальних біологічно активних речовин в патогенезі ПЕ, що дає можливість використовувати їх в якості маркерів розвитку ПЕ на доклінічній стадії в ранні терміни вагітності. Раннє прогнозування розвитку ПЕ дозволить проводити ефективну профілактику цього грізного ускладнення вагітності.

### Висновки

1. Найбільш значущими, з позицій предиктивності прееклампсії, є такі маркери: sflt-1, sEng, VEGFR-1 і PlGF.

2. Важливим етіопатогенетичним фактором прогресії прееклампсії є збільшення вільного HbF у материнській плазмі.

3. Рівень вільного HbF є потенційно важливим діагностичним біомаркером, що відображає також ступінь тяжкості прееклампсії.

4. Рівень фетального гемоглобіну в плазмі може бути запропонований як скринінговий маркер у II і III триместрах як в абсолютному значенні, так і опосередковано у вигляді тесту Клейхауера-Бетке з метою ранньої діагностики та прогнозування розвитку прееклампсії.

Перспективи подальших досліджень – це продовження пошуку нових доступних високоінформативних патогенетичних біомаркерів, які оцінюють імовірність розвитку ПЕ на ранніх етапах.



## ЛІТЕРАТУРА

1. Клинический протокол. Гипертензия во время беременности. Преэклампсия. Эклампсия: проект "Мать и дитя". М.: ФГБУ "Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова"; Минздравсоцразвития России; Институт Здоровья семьи; 2012. 44 с.
2. Нагорная В.Ф. Патологическое акушерство (клинические лекции). Нежин: Гидромакс; 2008: 90-126.
3. Roberts J.M., Hubel C.A. The two stage model of preeclampsia: variations on them. *Placenta* 2009; 30 (Suppl. A): S32-S37.
4. Айламазян Э.К., Мозговая Е.В. Гестоз: теория и практика. М.: МЕДпресс-информ; 2008. 272 с.
5. Steegers E.A., von Dadelszen P., Duvekot J.J., Pijnenborg R. Pre-eclampsia. *Lancet*. 2010; 376:631-44.
6. Макацария А.Д., ред. Тромбогеморрагические осложнения в акушерско-гинекологической практике: Руководство для врачей. М.: МИА; 2011. 1056 с.
7. Вельков В.В. С-реактивный белок – в лабораторной диагностике острых воспалений и в оценке рисков сосудистых патологий. *Клинико-лабораторный консилиум*. 2008; 2(21): 37-48.
8. Сидельникова В.М., Сухих Г.Т. Невынашивание беременности: Руководство для практикующих врачей. М.: МИА; 2010. 536 с.
9. Вереина Н.К. Роль заболеваний внутренних органов, факторов тромботического риска и состояния гемостаза в развитии осложнений беременности, ассоциированных с тромбофилией: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук Челябинск; 2012. 46 с.
10. Levine R.J., Vatten L.J., Horowitz G.L., et al. Pre-eclampsia, soluble fms-like tyrosine kinase 1, and the risk of reduced thyroid function: nested case-control and population based stud. *BMJ* 2009. 17: 339:b4336.
11. Choi J.W., Im M.W., Pai S.H. Nitric oxide production increases during normal pregnancy and decreases in preeclampsia. *Ann. Clin. Lab. Sci.* 2008; 32(3):257-63.
12. Заварин В.В., Калинин М.Н., Радьков О.В. Роль межгенных взаимодействий вазоактивных генов в формировании предрасположенности к преэклампсии. *Фундаментальные исследования*. 2011; 11: 36-8.
13. Sandrim V.C., Palei A.C., Sertorio J.T. Effects of eNOS polymorphisms on nitric oxide formation in healthy pregnancy and in preeclampsia. *Mol. Hum. Reprod.* 2010; 16(7):506-10.
14. Chaiworapongsa T., Romero R., Gotsch F., et al. Low maternal concentrations of soluble vascular endothelial growth factor receptor-2 in preeclampsia and small for gestational age. *J. Matern. Fetal. Neonatal. Med.* 2008; 21: 41-52.
15. 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. Gynecol.* 2008; 198 (2): 175.
16. 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.
17. Lewis D.F., Canzoneri B.J., Gu Y., Zhao S., Wang Y. Maternal levels of prostacyclin, thromboxane, ICAM and VCAM in normal and preeclamptic pregnancies. *Am. J. Reprod. Immunol.* 2010; 64(6): 376-83.
18. Веропотвелян П.Н., Веропотвелян Н.П., Смородская Е.П., Лазаренко А.Т. Современный взгляд на проблему гестоза. *Медицинские аспекты здоровья женщины*. 2011; 6: 43-52.
19. Белова Н.Г., Агаркова Л.А., Удут В.В., Желев В.А. Особенности взаимосвязи сосудисто-тромбоцитарного гемостаза матери и новорожденных детей при физиологической беременности и беременности, осложненной гестозом. *Сибирский медицинский журнал*. 2010; 25(4-2): 91-3.
20. Molvarec A., Rigy J.Jr., Bxze T., Derzsy Z., Cervenak L., Maky V. et al. Increased plasma von Willebrand factor antigen levels but normal von Willebrand factor cleaving protease (ADAMTS13) activity in preeclampsia. *Thromb. Haemost.* 2009; 101(2): 305-11.
21. Stepanian A., Cohen-Moatti M., Sanglier T., Legendre P., Ameziane N., Tsatsaris V. et al. Von Willebrand factor and ADAMTS13: a candidate couple for preeclampsia pathophysiology. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2011; 31: 1703-9.
22. Dusse L., Godoi L., Kazmi R.S., Alpoim P., Petterson J., Lwaleed B.A. et al. Sources of thrombomodulin in preeclampsia: renal dysfunction or endothelial damage? *Semin. Thromb. Hemost.* 2011; 37(2): 153-7.



23. Deghady A.A.M., Fawzy A.M.A., Abassy H., Rizk A. Thrombomodulin is a marker of endothelial damage and severity in preeclampsia / eclampsia syndrome. *Bull. Alex. Fac. Med.* 2008; 43(1).
24. Lobna M., Saber M.D., Samia M., Eid M.D., Daad F.I., El-Fouhil M.D. et. al. The role of thrombomodulin, IL-12, transforming growth factor- $\beta$  2 in early onset preeclampsia: a potential biomarker for disease. *Med. J. Cairo Univ.* 2009; 77(3): 9-17.
25. Chavarria M.E., Gonzalez L.L., Gonzalez-Gleason A., Sojo I., Reyes A. Maternal plasma cellular fibronectin concentrations in normal and preeclamptic pregnancies: A longitudinal study for early prediction of preeclampsia. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2008; 187(3): 595-601.
26. Carty D.M., Brennand J., McCulloch J., Delles C., Dominiczak A.F. First trimester E-selectin levels predict preeclampsia. *J. Hypertens.* 2010; 28: e190-1.
27. Carty D.M., Anderson L.A., Freeman D.J., Welsh P.I., Brennand J.E., Dominiczak A.F., Delles C. Early pregnancy soluble E-selectin concentrations and risk of preeclampsia. *J. Hypertens.* 2012; 30(5): 954-9.
28. Yoneyama Y., Suzuki S., Sawa R., Miura A., Doi D., Otsubo Y., Araki T. Plasma nitric oxide levels and the expression of P-selectin on platelets in preeclampsia. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2008; 187(3): 676-80.
29. Wangkheimayum S., Kumar S., Suri V. Effect of vitamin E on sP-selectin levels in preeclampsia. *Indian J. Clin. Biochem.* 2011; 26(2): 169-71.
30. Sekizawa A., Purwosunu Y., Yoshimura S., et al. PP13 mRNA expression in trophoblasts from preeclamptic placentas. *Reprod. Sci.* 2009; 16: 408-413.
31. Romero R., Kusanovic J.P., Than N.G., et al. First-trimester maternal serum PP13 in the risk assessment for preeclampsia. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2008; 199(2): 117-122.
32. Popovici R.M., Krause M.S., Jauckus J., et al. The long pentraxin PTX3 in human endometrium: regulation by steroids and trophoblast products. *Endocrinology* 2008; 149: 1136-1143.
33. Jadowiec J., Dongell D., Smith J., et al. Pregnancy-associated plasma protein-a is involved in matrix mineralization of human adult mesenchymal stem cells and angiogenesis in the chick chorioallantoic membrane. *Endocrinology* 2008; 146: 3765-3772.
34. Miller B.S., Bronk J.T., Nishiyama T., et al. Pregnancy associated plasma protein-A is necessary for expeditious fracture healing in mice. *J. Endocrinol.* 2008; 192: 505-513.
35. Pepple D.J., Mullings A.M., Reid H.L. Fetal haemoglobin level in preeclampsia. *West. Indian Med. J.* 2009; 55(2): 130.
36. Gagnon A., Wilson R.D., Audibert F., et al. Obstetrical complications associated with abnormal maternal serum markers analytes. *J. Obstet. Gynecol. Can.* 2008; 30(10): 918-49.
37. Finning K., Martin P., Daniels G. A clinical service in the UK to predict fetal Rh (Rhesus) D blood group using free fetal DNA in maternal plasma. *Ann. NY Acad. Sci.* 2008; 1022: 119-123.
38. Olsson M.G., Centlow M., Rutardyttir S., et al. Increased levels of cell-free haemoglobin, oxidation markers and the antioxidative heme scavenger  $\alpha(1)$ -microglobulin in preeclampsia. *Free Radic. Biol. Med.* 2010; 15(2): 284-91.
39. May K., Rosenluf L., Olsson M.G., et al. Perfusion of human placenta with haemoglobin introduces preeclampsia-like injuries that are prevented by  $\alpha(1)$ -microglobulin. *Doi:10.1016/j.placenta.* 2011.

## REFERENCES

1. Клынычеськый протокол. (2012). *Гіпертензія во время беремності. Преэклампсія. Эклампсія: проєкт "Mat y dytia". [Hypertension during pregnancy. Pre-eclampsia. Eclampsia: Mother and Child Project].* М.: FHBU "Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академичка V.Y. Kulakova"; Мінздравсотсразвытыя Россы; Інстытут Здорovia сemy.
2. Nahornaia V.F. (2008). *Патологічне акушерство (клынычеськы лекцыі). [Pathological obstetrics (clinical lectures)].* Нежын: Hydromaks - Nezhin: Gidromaks, 90-126 [in Russian].
3. Roberts J.M., Hubel C.A. The two stage model of preeclampsia: variations on them. *Placenta* 2009; 30 (Suppl. A): S32-S37.
4. Ailamazian Э.К., Mozghovaia E.V. (2008). *Гестоз: теория и практика. [Preeclampsia: Theory and Practice].* М.: MEDpress-ynform.
5. Steegers E.A., von Dadelszen P., Duvekot J.J., Pijnenborg R. Pre-eclampsia. *Lancet.* 2010; 376:631-44.
6. Makatsaryia A.D., red. (2011). *Тромбогеморрагічне ускладнення в акушерско-гінекологічеській практиці: Руківодство для лікарів. [Thrombohemorrhagic complications in obstetric-gynecological practice: a guide for physicians].* М.: MYA.





7. Velkov V.V. (2008). S-реактивный белок – в лабораторной диагностике острых воспалений и в оценке рисков сосудистых патологий. [C-reactive protein - in the laboratory diagnosis of acute inflammation and in the risk assessment of vascular pathologies]. Klynyko-laboratornyy konsylyum - Clinical laboratory consultation, 2(21): 37-48 [in Russian].
8. Sydelnykova V.M., Sukhykh H.T. (2010). Nemyashyvanie beremennosti: Rukovodstvo dlia praktykuiushchykh vrachei. [Miscarriage: A Guide for Practitioners]. M.: MYA.
9. Vereyna N.K. (2012). Rol zabolevaniy vnutrennykh orhanov, faktorov trombotycheskogo ryska y sostoianiya hemostaza v razvytyy oslozhneniy beremennosti, assotsyurovannykh s trombofilyei [The role of internal diseases, thrombotic risk factors and the state of hemostasis in the development of pregnancy complications associated with thrombophilia]. Avtoref. dys. ... d-ra med. nauk Cheliabynsk.
10. Levine R.J., Vatten L.J., Horowitz G.L., et al. Pre-eclampsia, soluble fms-like tyrosine kinase 1, and the risk of reduced thyroid function: nested case-control and population based stud. BMJ 2009. 17: 339:b4336.
11. Choi J.W., Im M.W., Pai S.H. Nitric oxide production increases during normal pregnancy and decreases in preeclampsia. Ann. Clin. Lab. Sci. 2008; 32(3):257-63.
12. Zavaryn V.V., Kalyunkyn M.N., Radkov O.V. (2011). Rol mezhhennykh vzaumodeistviy vazoaktyvnykh genov v formirovaniy predispozitsiy k preeklampsii. [The role of intergenic interactions of vasoactive genes in the formation of predisposition to preeclampsia]. Fundamentalnye issledovaniya - Basic research, 11: 36-8. [in Russian].
13. Sandrim V.C., Palei A.C., Sertorio J.T. Effects of eNOS polymorphisms on nitric oxide formation in healthy pregnancy and in preeclampsia. Mol. Hum. Reprod. 2010; 16(7):506-10.
14. Chaiworapongsa T., Romero R., Gotsch F., et al. Low maternal concentrations of soluble vascular endothelial growth factor receptor-2 in preeclampsia and small for gestational age. J. Matern. Fetal. Neonatal. Med. 2008; 21: 41-52.
15. 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. Gynecol. 2008; 198 (2): 175.
16. 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.
17. Lewis D.F., Canzoneri B.J., Gu Y., Zhao S., Wang Y. Maternal levels of prostacyclin, thromboxane, ICAM and VCAM in normal and preeclamptic pregnancies. Am. J. Reprod. Immunol. 2010; 64(6): 376-83.
18. Veropotvelian P.N., Veropotvelian N.P., Smorodskaya E.P., Lazarenko A.T. (2011). Sovremennyy vzglyad na problemu hestozy. [Modern view on the problem of preeclampsia]. Medytsynskyye aspekty zdorovia zhenshchyny - Medical aspects of women's health, 6: 43-52 [in Russian].
19. Belova N.H., Aharkova L.A., Udut V.V., Zhelev V.A. (2010). Osobennosti vzaymosvyazy sosudysto-trombotsyarnogo hemostaza matery y novorozhdennykh detei pry fyziologicheskoy beremennosti y beremennosti, oslozhnennoy hestozom. [Features of the relationship of vascular-platelet hemostasis of the mother and newborns with physiological pregnancy and pregnancy complicated by gestosis]. Sybyrskiy medytsynskiy zhurnal - Siberian Medical Journal, 25(4-2): 91-3 [in Russian].
20. Molvarec A., Rigy J.Jr., Bxze T., Derzsy Z., Cervenak L., Maky V. et al. Increased plasma von Willebrand factor antigen levels but normal von Willebrand factor cleaving protease (ADAMTS13) activity in preeclampsia. Thromb. Haemost. 2009; 101(2): 305-11.
21. Stepanian A., Cohen-Moatti M., Sanglier T., Legendre P., Ameziane N., Tsatsaris V. et al. Von Willebrand factor and ADAMTS13: a candidate couple for preeclampsia pathophysiology. Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 2011; 31: 1703-9.
22. Dusse L., Godoi L., Kazmi R.S., Alpoim P., Petterson J., Lwaleed B.A. et. al. Sources of thrombomodulin in preeclampsia: renal dysfunction or endothelial damage? Semin. Thromb. Hemost. 2011; 37(2): 153-7.
23. Deghady A.A.M., Fawzy A.M.A., Abassy H., Rizk A. Thrombomodulin is a marker of endothelial damage and severity in preeclampsia / eclampsia syndrome. Bull. Alex. Fac. Med. 2008; 43(1).
24. Lobna M., Saber M.D., Samia M., Eid M.D., Daad F.I., El-Fouhil M.D. et. al. The role of thrombomodulin, IL-12, transforming growth factor- $\beta$  2 in early onset preeclampsia: a potential biomarker for disease. Med. J. Cairo Univ. 2009; 77(3): 9-17.



25. Chavarria M.E., Gonzalez L.L., Gonzalez-Gleason A., Sojo I., Reyes A. Maternal plasma cellular fibronectin concentrations in normal and preeclamptic pregnancies: A longitudinal study for early prediction of preeclampsia. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2008; 187(3): 595-601.
26. Carty D.M., Brennand J., McCulloch J., Delles C., Dominiczak A.F. First trimester E-selectin levels predict preeclampsia. *J. Hypertens.* 2010; 28: e190-1.
27. Carty D.M., Anderson L.A., Freeman D.J., Welsh P.I., Brennand J.E., Dominiczak A.F., Delles C. Early pregnancy soluble E-selectin concentrations and risk of preeclampsia. *J. Hypertens.* 2012; 30(5): 954-9.
28. Yoneyama Y., Suzuki S., Sawa R., Miura A., Doi D., Otsubo Y., Araki T. Plasma nitric oxide levels and the expression of P-selectin on platelets in preeclampsia. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2008; 187(3): 676-80.
29. Wangkheimayum S., Kumar S., Suri V. Effect of vitamin E on sP-selectin levels in preeclampsia. *Indian J. Clin. Biochem.* 2011; 26(2): 169-71.
30. Sekizawa A., Purwosunu Y., Yoshimura S., et al. PP13 mRNA expression in trophoblasts from preeclamptic placentas. *Reprod. Sci.* 2009; 16: 408-413.
31. Romero R., Kusanovic J.P., Than N.G., et al. First-trimester maternal serum PP13 in the risk assessment for preeclampsia. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2008; 199(2): 117-122.
32. Popovici R.M., Krause M.S., Jauckus J., et al. The long pentraxin PTX3 in human endometrium: regulation by steroids and trophoblast products. *Endocrinology* 2008; 149: 1136-1143.
33. Jadowiec J., Dongell D., Smith J., et al. Pregnancy-associated plasma protein-a is involved in matrix mineralization of human adult mesenchymal stem cells and angiogenesis in the chick chorioallantoic membrane. *Endocrinology* 2008; 146: 3765-3772.
34. Miller B.S., Bronk J.T., Nishiyama T., et al. Pregnancy associated plasma protein-A is necessary for expeditious fracture healing in mice. *J. Endocrinol.* 2008; 192: 505-513.
35. Pepple D.J., Mullings A.M., Reid H.L. Fetal haemoglobin level in preeclampsia. *West. Indian Med. J.* 2009; 55(2): 130.
36. Gagnon A., Wilson R.D., Audibert F., et al. Obstetrical complications associated with abnormal maternal serum markers analytes. *J. Obstet. Gynecol. Can.* 2008; 30(10): 918-49.
37. Finning K., Martin P., Daniels G. A clinical service in the UK to predict fetal Rh (Rhesus) D blood group using free fetal DNA in maternal plasma. *Ann. NY Acad. Sci.* 2008; 1022: 119-123.
38. Olsson M.G., Centlow M., Rutardyttir S., et al. Increased levels of cell-free haemoglobin, oxidation markers and the antioxidative heme scavenger alpha(1)-microglobulin in preeclampsia. *Free Radic. Biol. Med.* 2010; 15(2): 284-91.
39. May K., Rosenluf L., Olsson M.G., et al. Perfusion of human placenta with haemoglobin introduces preeclampsia-like injuries that are prevented by alpha(1)-microglobulin. [Doi:10.1016/j.placenta.2011](https://doi.org/10.1016/j.placenta.2011).

Отримано 08.10.2018 р.