
ПРОГНОЗИРОВАНИЕ И РАННЯЯ ДИАГНОСТИКА ПРЕЭКЛАМПСИИ

Л.Р. Зарипова, Т.В. Галина,
Т.П. Голикова, А.С. Гондаренко

Кафедра акушерства и гинекологии с курсом перинатологии
Медицинский факультет
Российский университет дружбы народов
ул. Миклухо-Маклая, 8, Москва, Россия, 117198

Актуальность прогнозирования и ранней диагностики преэклампсии обусловлена тем, что в настоящее время преэклампсия продолжает оставаться сложнейшим разделом акушерства, являясь одной из ведущих причин высокой материнской и перинатальной заболеваемости и смертности. В статье представлен обзор литературы, посвященной комбинированному пренатальному скринингу преэклампсии.

Ключевые слова: преэклампсия, факторы риска, комбинированный пренатальный скрининг.

В настоящее время проблеме преэклампсии (ПЭ) уделяется значительное внимание, что объясняется высокой частотой данного заболевания и отсутствием тенденции к ее снижению. ПЭ остается одной из основных причин перинатальной смертности (18—30%) и заболеваемости (64—78%) [1, 11]. Отсутствуют клинически значимые методы прогнозирования и профилактики ПЭ. Единственным успешным методом лечения остается своевременное завершение беременности. В связи с этим в современных условиях единственным реальным путем снижения тяжелых форм ПЭ и ее осложнений является ранняя диагностика, разработка и внедрение четкого алгоритма наблюдения и лечения в зависимости от степени тяжести.

Согласно современным представлениям, ведущую роль в этиологии и патогенезе ПЭ играют факторы нарушения процессов плацентации, имплантации и ангиогенеза:

- нарушение отношений между гуморальным, трансплантационным иммунитетом и иммунологической толерантностью;
- эндотелиальная дисфункция, обусловленная дисбалансом между ангиогенными и антиангиогенными факторами, выделяемыми плацентой;
- мутация генов, ответственных за синтез соединений, регулирующих тонус сосудов и ангиогенез в I триместре (факторов роста (ФР), интегринов, ангиотензина II);
- нарушение регуляции разветвляющегося и неразветвляющегося ангиогенеза [12, 21];
- недостаточность инвазии цитотрофобласта [9].

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

При тяжелой ПЭ, частота которой достигает 2—4% от общего количества беременных и рожениц, возникает необходимость родоразрешения до 34 недель беременности. Несмотря на более редкую частоту выявления, 80% экономических потерь и затрат на диагностику, лечение и реабилитацию пациентов связаны именно с данной формой ПЭ. Поэтому скрининг ранней ПЭ является актуальной проблемой и имеет важное практическое значение для современного акушерства, как медицинское, так и социально-экономическое [5, 7, 8].

В настоящее время ряд исследователей предполагают, что прогнозирование развития ПЭ в I триместре беременности возможно на основании некоторых клинических параметров, изменений гемодинамики и биохимических маркеров. Бесспорно, решающую роль играет комбинация факторов риска развития ПЭ [15, 23].

К основным клиническим параметрам риска реализации ПЭ относят следующие факторы: раса, индекс массы тела, наличие вредных привычек (курение), методы контрацепции, наличие хронической артериальной гипертензии, сахарного диабета, АФС, тромбофилии, отягощенного акушерско-гинекологического (привычное невынашивание беременности, ПЭ во время предыдущей беременности) и наследственного (ПЭ у матери или сестры, ПЭ у предыдущих жен мужа) анамнеза. Существует мнение [15], что гены отцов, матери которых перенесли гестоз во время беременности, могут быть предрасполагающим фактором развития ПЭ. Скрининг, основанный на оценке факторов риска со стороны матери, отличается низкой чувствительностью и высокими показателями частоты ложноположительных результатов (ЛПР).

В последнее время наряду с генетическими аспектами развития ПЭ большое внимание уделяется иммунологическим изменениям у беременных с данным заболеванием. Течение беременности находится во взаимосвязи с рядом показателей гуморального аутоиммунитета. В частности, выявлена закономерность развития ПЭ в зависимости от сывороточного содержания естественных аутоантител класса IgG к основному белку миелина (ОБМ), белку мозга S100, а также к фракциям анионных белков хроматина (АСВР14/18) и мембранных белков (MP65) нервной ткани. Для их определения был разработан метод ELI-P (ELISA — detected Probability of Pathology in Pregnancy), основанный на стандартном иммуноферментном анализе. Поддержание физиологических концентраций естественных регуляторных аутоантител — одно из условий нормального эмбриогенеза. В связи с этим особый интерес представляют диагностические методы изучения его иммунологических особенностей, позволяющие прогнозировать вероятность развития ПЭ и характер ее течения [2, 3].

В настоящее время в клиническую практику акушерства широко внедряется доплеровское исследование кровотока в маточных артериях на ранних сроках беременности. Большинство исследователей считают, что оно наиболее оправдано в 11—14 недель, когда проводится первое скрининговое ультразвуковое исследование. Существуют и другие исследования, согласно которым доплерометрия маточных артерий (МА) обеспечивает более точный прогноз, когда выполняется во втором триместре, а не в первом [19].

По данным разных авторов, колебания чувствительности, специфичности, прогностической ценности положительного и отрицательного результатов доплеровского исследования в I триместре находятся в довольно широких пределах. По данным L. Roop соавт., R. Napolitano и соавт., численные значения пульсационного индекса (PI) в МА в I и II триместрах гестации в группе пациенток с ранней и поздней ПЭ достоверно выше, чем у пациенток с физиологически протекающей беременностью ($p < 0,0001$). При этом комбинированный скрининг ПЭ, включающий факторы риска со стороны матери и показатели доплерометрии в МА, имеет более высокую чувствительность (80% — для ранней ПЭ, 45% — для поздней ПЭ) при частоте ЛПР 10%.

Среди гемодинамических факторов особое внимание уделяют простым методам диагностики ПЭ — в частности, динамике цифр артериального давления, начиная с I триместра беременности, используя суточное мониторирование артериального давления (СМАД). Этот метод позволяет верифицировать начальные отклонения в суточном ритме и величине АД, уточнять степень и стойкость его повышения, что помогает уже на ранних сроках гестации выделять женщин группы риска развития ПЭ и определять дальнейшую тактику ведения беременности [6, 10, 16].

По данным L. Roop и соавт., K. Harrington и соавт., среднее артериальное давление (САД), PI в МА в I и II триместрах беременности в группе пациенток с ПЭ различной степени тяжести достоверно выше, чем у пациенток с физиологически протекающей беременностью ($p < 0,0001$). Комбинированный скрининг ПЭ, включающий факторы риска со стороны матери, показатели доплерометрии в МА с учетом измерения АД, имеет более высокую чувствительность (89,2% — для ранней ПЭ, 57% — для поздней ПЭ) при частоте ЛПР 10%.

Учитывая, что одним из факторов, способствующих развитию ПЭ, является эндотелиальная дисфункция, обусловленная дисбалансом между ангиогенными и антиангиогенными факторами, выделяемыми плацентой, огромное количество исследований посвящено изучению роли ключевых биохимических маркеров в развитии ПЭ у беременных женщин. Для выявления эффективных маркеров ПЭ I триместра был протестирован целый ряд продуктов фетоплацентарного комплекса, среди которых наибольшее внимание уделяют PIGF и PAPP-A, позволяющим существенно повысить чувствительность скрининга ПЭ в I триместре и, в частности, тяжелых форм данного осложнения беременности.

В связи с тем, что практически все маркеры, используемые при проведении биохимического скрининга, имеют плодовое происхождение, и, в частности, продуцируются цитотрофобластом, изменение их синтеза может свидетельствовать о нарушении процессов формирования и развития плаценты и, следовательно, служить ранним маркером возможного развития таких осложнений беременности, как ПЭ, ФПН и преждевременные роды [14, 20].

Изучение роли ангиогенных ФР в развитии ПЭ, ЗВРП и других осложнений гестации началось с 70—80-х годов прошлого столетия, на сегодняшний день накопилось достаточное количество доказательств взаимосвязи между нарушением продукции и функционирования названных биомаркеров и развитием данных па-

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

Фактор роста плаценты (PIGF) — гликопротеин с молекулярной массой 30—46 кДа, относящийся к семейству сосудисто-эндотелиальных факторов роста VEGF. PIGF увеличивает продолжительность жизни, рост и миграцию эндотелиальных клеток, активно участвует в процессах неоангиогенеза. Во время беременности PIGF обеспечивает пролиферацию вневорсинчатого трофобласта, усиливает VEGF-индуцированный ангиогенез и проницаемость сосудов.

При физиологически протекающей беременности концентрация PIGF на протяжении I и II триместров повышается, а затем снижается. У женщин, у которых беременность осложняется развитием ПЭ во второй половине гестации, уровень PIGF в сыворотке крови значительно снижено при сроке 10—13 нед., что дает возможность прогнозирования, ранней диагностики и профилактики этого осложнения беременности.

Преимущество PIGF в том, что, во-первых, концентрация этого фактора роста отражает процессы плацентации, ангиогенеза, инвазии цитотрофобласта в материнские спиральные артерии (достоверное снижение содержания PIGF в сыворотке крови свидетельствует о прогрессирующей плацентарной гипоксии, эндотелиальной дисфункции); во-вторых, содержание его всегда может быть измерено в ранние сроки гестации [7].

В настоящее время важное прогностическое значение как диагностическому маркеру ПЭ уделяется эмбриоспецифическому белку PAPPA (протеин А, ассоциированный с беременностью).

Название PAPPA (pregnancy associated plasma protein A — ассоциированный с беременностью белок А) появилось в 1974 году для обозначения специфичного для беременных гликопротеина крови [20]. PAPPA относится к металлоцинковому суперсемейству металлопротеиназ. Данный белок имеет значительную молекулярную массу (820 кД), тетрамерное строение, развитый углеводный компонент и выраженное сродство к гепарину. По данным ряда исследователей, PAPPA также обладает антипротеиназной активностью по отношению к плазмину, трипсину, эластазе нейтрофилов, коллагеназу, тромбину и образует устойчивые эквимольные комплексы с протеиназами без блокировки активного центра последних.

На ранних стадиях синтез белка происходит в цитотрофобласте, а к концу I триместра основным местом продукции становится децидуальная ткань. У не-

беременных женщин он синтезируется клетками эндотелия и гладкомышечными клетками сердечно-сосудистой системы, фибробластами, остеокластами, в почках, толстой кишке, костном мозге, обнаруживается в преовуляторных фолликулах и слизистой оболочке маточных труб [25].

Свое биологическое значение PAPP-A проявляет через инсулиноподобный фактор роста. Как белок-регулятор он усиливает инвазию трофобласта, оказывает влияние на транспорт глюкозы и аминокислот в хорион, рост клеток [21, 27]. На фоне сниженной продукции PAPP-A происходит повышение резистентности сосудов в системе мать — плацента — плод с ранних сроков беременности.

Если у женщин вне беременности сывороточный уровень PAPP-A определяется только с помощью высокочувствительных вариантов радиоиммунологического и иммуноферментного анализа, то в течение беременности для него характерно постоянное нарастание концентрации в сыворотке крови от 0,05 мкг/мл во время имплантации яйцеклетки до 100—150 мкг/мл к моменту родов. Уровень PAPP-A в сыворотке крови у первородящих и у женщин, имеющих в анамнезе три беременности и более, снижен. Довольно часто при высокой концентрации PAPP-A масса плаценты также увеличена. Многоплодная беременность, как правило, сопровождается высоким содержанием этого макроглобулина в сыворотке крови матери. Уровень PAPP-A существенно не зависит от таких параметров, как пол и масса ребенка, оценка по шкале Апгар, концентрация билирубина у новорожденного и возраст матери. После родов наблюдается быстрое его снижение в течение первых 2—3 дней, а затем его содержание уменьшается в среднем в 2 раза каждые 3—4 дня.

По данным иммуногистологического анализа, высокое содержание PAPP-A определяется в цитоплазме синцитиотрофобласта, в ранней бластоцисте, в поверхностном эпителии эндометрия, прилежающем к зоне имплантации, в децидуальных клетках вокруг зоны имплантации и в эпителии амниотической оболочки, причем в конце беременности оно значительно ниже, чем в I триместре беременности. Антагонист прогестерона (Ru 486) подавляет продукцию PAPP-A в культуре трофобласта, а введение беременным обезьянам данного препарата приводит к заметному снижению уровня сывороточного и плацентарного PAPP-A. У этих обезьян наблюдается воспалительная нейтрофильная инфильтрация плаценты и матки, а также деградация ворсин хориона, что позволило авторам сделать вывод о важной роли данного белка беременности в защите плаценты от протеиназ и фагоцитов.

В настоящее время в доступной литературе имеются разноречивые работы, посвященные изучению риска развития осложнений беременности у пациенток с измененными показателями уровня PAPP-A [4].

Pilalis et al. (2007), Spencer et al. (2008), Poon et al. (2009), а также исследования, проведенные Р.И. Шалиной и соавт. (2009) показали сниженный уровень PAPP-A на 11—14-й неделе у беременных, у которых впоследствии развился ПЭ различной степени тяжести [15, 22, 23, 27, 28]. Р. Meloni [21] доказал значительное увеличение риска (в каждом 10-м наблюдении) развития ПЭ у пациенток с уров-

нем PAPP-A в первом триместре в пределах 0.53—1.08 МоМ. В то же время L.C. Roop и соавторы [25] представили анализ течения и исхода беременности у 8061 пациенток. По результатам исследования не было выявлено увеличения частоты развития преэклампсии при снижении концентрации PAPP-A.

Чувствительность только сниженных уровней PAPP-A для диагностики ПЭ колеблется в широких пределах (от 6,5% до 23,1%) и остается на низком уровне. По мнению ряда авторов, наибольшее значение имеет сочетание PAPP-A с измененными показателями доплерометрии в маточных артериях в сроки 11—14 недель, что повышает диагностическую возможность прогнозирования развития ПЭ в 3—4 раза [15, 22, 24, 26—28].

Ввиду того, что изолированное определение PAPP-A, как и любого другого используемого в биохимическом скрининге маркера, допускает получение как ложноотрицательных, так и ложноположительных результатов [17], некоторые авторы исключают целесообразность изолированного определения лишь одного из биохимических маркеров и обосновывают необходимость использования сочетанного теста (PAPP-A, PIGF) для дифференциальной диагностики физиологической и осложненной беременности [19, 21, 23].

Исследования, представленные в данном литературном обзоре, свидетельствуют о том, что возможно прогнозирование ПЭ в I триместре, учитывая изменение клинических параметров, цифр артериального давления, сочетание сниженных уровней PIGF, PAPP-A и измененных показателей доплерометрии маточных артерий. Указанные показатели определяются в любом лечебном учреждении, занимающемся ведением беременности с ранних сроков. Бесспорно, к настоящему моменту остается актуальным определение наиболее значимых факторов риска и их сочетаний в эффективности прогнозирования ПЭ.

ЛИТЕРАТУРА

- [1] Акушерство: Национальное руководство / Под ред. Э.К. Айламазяна, В.И. Кулакова, В.Е. Радзинского, Г.М. Савельевой. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007.
- [2] *Галина Т.В.* Преэклампсия: резервы улучшения исходов для матери и плода: Автореф. дисс. ... д.м.н. — М., 2011.
- [3] Женская консультация: Руководство / Под ред. В.Е. Радзинского. — Изд. 3-е, испр. и доп. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009.
- [4] *Заманская Т.А., Евсеева З.П., Евсеев А.В.* Биохимический скрининг в I триместре при прогнозировании осложнений беременности // *Российский вестник акушера-гинеколога*. — М., 2009. — № 3. — С. 14—18.
- [5] *Курочка М.П., Лебедева Е.Ю., Гайда О.В.* Прогнозирование развития гестоза в ранние сроки беременности // *Вестник Российского университета дружбы народов. Серия «Медицина»*. — 2011. — № 5. — С. 133—136.
- [6] *Логотова Л.С., Цивцивадзе Е.Б., Петрухин В.А., Гурьева В.М., Капустина М.В., Ахведиани К.Н., Коваленко Т.С.* Роль суточного мониторинга артериального давления в профилактике гестоза // *Российский вестник акушера-гинеколога*. — 2007. — Т. 7. — № 5. — С. 39—43.
- [7] *Маланина Е.Н., Медведев М.В.* Комбинированный скрининг преэклампсии в 11—14 недель беременности: литературный обзор современных методов прогнозирования и профилактики тяжелых гестозов // *Пренат. диаг.* — 2011. — № 3. — С. 197—207.

- [8] Радзинский В.Е. Акушерская агрессия. — М.: Изд-во журнала Status Praesens, 2011.
- [9] Радзинский В.Е., Оразмурадов А.А. Ранние сроки беременности // Status praesens. — М., 2009. — С. 480.
- [10] Руководство по амбулаторно-поликлинической помощи в акушерстве и гинекологии / Под ред. В.И. Кулакова, В.Н. Прилепской, В.Е. Радзинского. — М.: ГЕОТАР-Медиа. 2007.
- [11] Савельева Г.М., Серов В.Н., Сухих Г.Т. Клинические рекомендации. Акушерство и гинекология. — 3-е изд., доп. и испр. / Под ред. Г.М. Савельевой, В.Н. Серова и Г.Т. Сухих. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009.
- [12] Сидорова И.С., Макаров И.О., Солоницын А.Н. и др. Характер изменения маркеров ангиогенеза при гестозе // Акуш. Гинек. — 2009. — № 3. — С. 38—42.
- [13] Сухих Г.Т., Вихляева Е.М., Ванько Л.В. и др. Эндотелиальная дисфункция в генезе перинатальной патологии // Акуш. Гинек. — 2008. — № 5. — С. 3—7.
- [14] Хонина Н.А., Пасман Н.М., Останин А.А. Особенности продукции цитокинов при физиологической и осложненной беременности // Акуш. Гинек. — 2006. — № 2. — С. 11—14.
- [15] Шалина Р.И., Коновалова О.В., Нормантович Т.О., Лебедев Е.В. Прогнозирование гестоза в первом триместре беременности: миф или реальность? // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. — 2010. — 9 (4). С. 82—87.
- [16] Akolekar R., EtcheGARAY A., Zhou Y., Maiz N., NicolaidES K.H. Maternal serum activin a at 11—13 weeks of gestation in hypertensive disorders of pregnancy // Fetal Diagn Ther. — 2009. — 25(3). — P. 320—327.
- [17] Cnossen J.S., Morris R.K., ter Riet G. et al. Use of uterine artery Doppler ultrasonography to predict pre-eclampsia and intrauterine growth restriction: a systematic review and bivariable meta-analysis // CMAJ — 2008. — 178. — P. 701.
- [18] Giguère Y., Charland M., Bujold E. et al. Combining biochemical and ultrasonographic markers in predicting preeclampsia: a systematic review // Clin Chem — 2010. — 56. — P. 361.
- [19] Gilbert J.S., Ryan M.J., La Marca B.B. et al. Pathophysiology of hypertension during pre-eclampsia: linking placental ischemia with endothelial dysfunction // Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol. — 2008. — V. 294(3). — P. 541—550.
- [20] Goetzinger K.R., Singla A., Gerkowicz S. et al. The efficiency of first-trimester serum analytes and maternal characteristics in predicting fetal growth disorders // Am J Obstet Gynecol. — 2009. — Oct; 201(4).
- [21] Meloni P., D'Angeli I., Piazze J. et al. First trimester PAPP-A levels associated with early prediction of pregnancy induced hypertension // Hypertens Pregnancy. — 2009. Aug; 28(4). — P. 361—368.
- [22] Pilalis A., Souka A.P., Antsaklis P. et al. Screening for pre-eclampsia and fetal growth restriction by uterine artery Doppler and PAPP-A at 11—14 weeks gestation // Ultrasound Obstet. Gynecol. — 2007. — 29. — P. 135—140.
- [23] Poon L.C., Kametas N.A., Maiz N. et al. First-trimester prediction of hypertensive disorders in pregnancy // Hypertension. — 2009. — 53. — P. 812.
- [24] Poon L.C., Maiz N., Valencia C. et al. First-trimester maternal serum pregnancy-associated plasma protein-A and pre-eclampsia // Ultrasound Obstet. Gynecol. — 2009. — 33. — 1. — P. 23—33.
- [25] Poon L.C., Stratieva V., Piras S. et al. Hypertensive disorders in pregnancy: combined screening by uterine artery Doppler, blood pressure and serum PAPP-A at 11—13 weeks // Prenat Diagn. — 2010. — Mar; 30(3). — P. 216—223.
- [26] Spencer K., Cowans N.J., Chefetz I. et al. First trimester maternal serum PP13, PAPP-A and second trimester uterine artery Doppler pulsatility index as markers of pre-eclampsia // Ultrasound Obstet. Gynecol. — 2007. — 29. — P. 128—134.
- [27] Spencer K., Cowans N.J., NicolaidES K.H. Low levels of maternal serum PAPP-A in the first trimester and the risk of pre-eclampsia // Prenat. Diagn. — 2008. — 28. — P. 7—10.
- [28] Zhong Y., Tuuli M., Odibo A.O. First-trimester assessment of placenta function and the prediction of preeclampsia and intrauterine growth restriction // Prenat Diagn. — 2010. — 30. — P. 293.

PREDICTION AND EARLY DIAGNOSIS OF PREECLAMPSIA

**L.R. Zaripova, T.V. Galina,
T.P. Golikova, A.S. Gondarenko**

Department of Obstetrics and Gynecology with Perinatology
Medical faculty

Peoples Friendship University of Russia
Mikluho-Maklaya str., 8, Moscow, Russia, 117198

The relevance of prediction and early diagnosis of preeclampsia is due to the fact that the current preeclampsia continues to be the most complicated section of obstetrics, being one of the leading causes of high maternal and perinatal morbidity and mortality. This article provides an overview of the literature on combined prenatal screening of preeclampsia.

Key words: preeclampsia, factors of risk, combined prenatal screening.