



УДК 618.3:616.12-008.331.1-039.71

DOI: 10.24144/1998-6475.2019.43.18-21

## СУЧАСНІ МОЖЛИВОСТІ ДІАГНОСТИКИ ПРЕЕКЛАМПСІЇ У ВАГІТНИХ ЖІНОК ГРУПИ ВИСОКОГО РИЗИКУ

**Бисага Н. Ю., Корчинська О. О., Гецько Н. В.**

*ДВНЗ «Ужгородський національний університет», медичний факультет, кафедра акушерства та гінекології, м. Ужгород*

**Резюме.** Вступ. Успіхи в ранній діагностиці і профілактиці прогресу прееклампсії 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.

**Мета дослідження.** Узагальнення сучасних даних про діагностику прееклампсії у вагітних жінок групи високого ризику.

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

**Результати досліджень.** Гіпертензивні порушення при вагітності складають головну причину перинатальної захворюваності і смертності, зокрема, через відшарування плаценти, затримки внутрішньоутробного розвитку плода, стимульованих передчасних пологів або кесаревого розтину при спробі зупинити прогресування захворювання. Із точки зору сучасних уявлень про патогенез прееклампсії, найбільш перспективними є біохімічні маркери. Перевагу віддають неінвазивним або малоінвазивним біомаркерам периферичної крові та сечі. У даний час у літературі існують дані про роль NO в патогенезі ПЕ. Низка авторів виявили зменшення концентрації нітратів і нітритів у сироватці крові вагітних із ПЕ, порівняно з такою ж кількістю жінок із нормальним перебігом вагітності.

**Висновки.** 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.

### **Modern possibilities of preeclampsia diagnosis in pregnant women at high risk group**

*Bysaha N.Y., Korchyńska O.O., Hetsko N.V.*

**Abstract.** *Introduction.* Advances in early diagnosis and prevention of progress of preeclampsia depend on the expansion of existing perceptions about the pathogenesis of this pathology. According to the most accepted hypothesis, the reason for the development of PE during pregnancy is a violation of the process of remodeling spiral arteries in early gestational periods.

*The aim of the study.* Generalization of modern data on the diagnosis of preeclampsia in pregnant women of high-risk groups.

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

*Research results and their discussion.* Hypertension disorders in pregnancy are the main cause of perinatal morbidity and mortality, in particular, due to placental abnormalities, fetal delay, stimulated premature birth or cesarean section in an attempt to stop the progression of the disease. From the point of view of modern ideas about the pathogenesis of preeclampsia, biochemical markers are the most promising. The advantage is given to non-invasive or least invasive biomarkers of peripheral blood and urine. Currently, literature has data on the role of NO in the pathogenesis of PE. Several authors found a decrease in the concentration of nitrates and nitrites in serum of pregnant women with PE, compared to the same number of women with normal pregnancy.

*Conclusions:* it is necessary to consider that preeclampsia is a multifactorial pathology, therefore, there is a need for developing a strategy and conducting large-scale multicenter studies, taking into account the various risks of preeclampsia, environmental factors for determining the diagnostic and predictive value of different markers, in order to identify the most significant complex of markers of preeclampsia in order to use in clinical practice.

## Вступ

Успіхи в ранній діагностиці і профілактиці прогресу прееклампсії 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]. Унаслідок аномальної плацентації і порушення перфузії у плаценті вивільняються чинники, що викликають поширену ендотеліальну дисфункцію і синдром системної запальної відповіді (ССЗВ), що призводять до поліорганної недостатності [4, 5, 6]. Намагаючись оцінити значення гіпертензивних ускладнень при вагітності, слід розуміти, що ці порушення є частиною синдрому. Визначальні симптоми – підвищений артеріальний тиск і втрата білка з сечею – можуть бути викликані або самою вагітністю (гіпертензія без протеїнурії, прееклампсія та еклампсія з протеїнурією), або різними станами, що не відносяться до вагітності, але збіглися з нею (есенціальна гіпертензія або захворювання нирок), або їх поєднанням.

## Мета дослідження

Узагальнення сучасних даних про діагностику прееклампсії у вагітних жінок групи високого ризику.

## Матеріали та методи

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

## Результати досліджень

Викликані вагітністю гіпертензивні порушення мають не тільки загальний характер, але і часто стають однією з причин материнської захворюваності та смертності як в індустріально розвинених, так і в країнах, що розвиваються [3]. Найбільш загальною першопричиною смерті при цьому вважають крововилив у головний мозок. Гіпертензивні порушення при вагітності складають головну причину перинатальної захворюваності і смертності, зокрема, через відшарування плаценти, затримки внутрішньоутробного розвитку плода, стимульованих передчасних пологів або кесаревого розтину при спробі зупинити прогресування захворювання [4]. Згідно з даними літератури [7], порушення нормальної мікрофлори генітального тракту, що на-

віть безсимптомно перебігають, 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, 8]. Із точки зору сучасних уявлень про патогенез прееклампсії, найбільш перспективними є біохімічні маркери. Перевагу віддають неінвазивним або малоінвазивним біомаркерам периферичної крові та сечі. У даний час у літературі існують дані про роль NO в патогенезі ПЕ. Низка авторів виявили зменшення концентрації нітратів і нітритів у сироватці крові вагітних із ПЕ, у порівнянні з такою ж кількістю жінок із нормальним перебігом вагітності [9, 10]. Предметом великомасштабних досліджень стали маркери, що відносяться до групи факторів ангиогенезу [6, 7]. Процеси ангиогенезу під час вагітності є результатом складної взаємодії між проангіогенними факторами, судинним ендотеліальним фактором росту (VEGF), плацентарним фактором росту (PlGF) і рецепторами VEGF – VEGFR-1 (також називають *fms-like tyrosine kinase – flt-1*) і VEGFR-2 [8]. Наступним за діагностичною цінністю вважають розчинний ендоглін (sEng), який є ко-рецептором трансформуючого фактора росту (TGF- $\beta$ 1). Експресія TGF- $\beta$ 1 значно підвищена на клітинних мембранах судинного ендотелію і синцитіотрофобласта [11], у той час як sEng функціонує як модулятор передачі сигналів для TGF- $\beta$ 1, беручи участь у процесах ангиогенезу та регулювання судинного тону-су. Особливе значення в розвитку судинного спазму при ПЕ має дисбаланс співвідношення простагландинів (класи E і F, що володіють протилежними властивостями), тромбоксану (A2) і простагліну. 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.

Сучасні знання про патогенез прееклампсії (ПЕ) дозволяють розглядати це ускладнення вагітності як синдром дизадаптації. Численні наукові розробки свідчать про участь у формуванні каскаду «порочних кіл» практично усіх систем жіночого організму, що клінічно проявляється поліорганною та полісистемною функціональною недостатністю [1, 6]. Незважаючи на удавану очевидність участі центральних регуляторних механізмів організму у виникненні та підтримці патогенетичних ланок



ПЕ, на клінічно апробовану ефективність застосування лікувально-охоронного режиму в його різноманітних проявах, відомостей про особливості психоемоційного статусу та реакцій вагітних при ПЕ напрочуд мало [7]. Дотепер не відомо, чи існують психоемоційні особливості особистості, які зумовлюють дизадаптацію. Попередні дослідження продемонстрували наявність змін психічного стану у 70% обстежених вагітних та породіль [8], визначено особливості психологічного стану жінок, вагітність у яких ускладнилась прееклампсією [9]. Однак дотепер не відомо, як змінюються психоемоційні характеристики особистості впродовж фізіологічної та ускладненої вагітності. Одночасно клінічна практика свідчить про те, що психологічний та емоційний стан пацієнток нерідко стає значущим чинником у перебігу захворювань та в ефективності проведеного лікування.

Патофізіологічні зміни виникають відразу в декількох органах та системах, що свідчить про розвиток при гестозі проявів поліорганної дисфункції. Вивчення механізмів формування поліорганної недостатності останнім часом сприяло визнанню концепції розвитку системної запальної реакції (СЗР), одним із наслідків якої є розвиток у вагітних прееклампсії [10, 11].

Не остаточно визначено роль окису азоту (NO) при розвитку прееклампсії. Відомо, що NO не лише є могутнім вазодилататором та інгібітором агрегації тромбоцитів, але й регулює кровоплин у плаценті. Передбачалося, що дефіцит NO може пояснити багато чого з особливостей патофізіології гестозу. Однак, з'ясувалося, що при прееклампсії характерним зрушенням є збільшення синтезу NO ендотеліальними клітинами судин плаценти [9, 10]. Відомо, що збільшення продукції NO може відбуватися при індукції NO-синтетази прозапальними цитокінами [10]. Отже, посилення синтезу NO при розвитку гестозу є доказом активації СЗР. Разом із тим, NO також може взаємодіяти із супероксид-аніоном, утворювати пероксинітрит-аніон, що є довгодіючим оксидантом із вираженим пошкоджуючим ефектом. Значну роль в ураженні ендотелію внаслідок ішемії плаценти відводять дисбалансу між

окислюванням і механізмами антиокислювання, а також збільшеній продукції вільних радикалів та еластази активованими нейтрофілами й лімфоїдними клітинами в децидуальній оболонці за участю імунігенних механізмів.

### Висновки

У результаті проведеного аналізу даних літератури можна дійти висновку, 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 як маркери розвитку ПЕ на доклінічній стадії в ранні терміни вагітності. Раннє прогнозування розвитку ПЕ дозволить проводити ефективну профілактику цього грізного ускладнення вагітності.

ПЕ є кінцевим клінічним проявом різних за своїм походженням розладів вагітності. Дані біологічних, клінічних та епідеміологічних досліджень підтверджують точку зору про наявність двох різних фенотипічних проявів ПЕ: рання, або плацентарна, і пізня, або материнського походження, що необхідно враховувати як клініцистам, так і вченим. Молекулярна медицина незабаром здатна надати вагомі докази існування біомаркерів ПЕ.

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. Сидельникова В.М., Сухих Г.Т. Невынашивание беременности: Руководство для практикующих врачей. М.: МИА; 2010. 536 с.
8. Береина 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.
9. 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.
10. 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.
11. 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.

## REFERENCES

1. Klyncheskyi protokol. (2012). Hypertenziya vo vremia beremennosti. Preeklampsyia. Eklampsyia: proekt "Mat y dytia". [Hypertension during pregnancy. Pre-eclampsia. Eclampsia: Mother and Child Project]. M.: FHB "Nauchnyi tsentr akusherstva, hynekologyy y perynatologyy ym. akademyka V.Y. Kulakova"; Mynzdravsotsrazvytyia Rossyy; Ynstytut Zdorovia semy.
2. Nahornaia V.F. (2008). Patolohicheskoe akusherstvo (klyncheskiye lektsyy). [Pathological obstetrics (clinical lectures)]. Nezhyn: 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 E.K., Mozghovaia E.V. (2008). Hestoz: teoriya y praktyka. [Preeclampsia: Theory and Practice]. M.: 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). Trombohemorrhahicheskiye oslozhneniya v akushersko-hynekologicheskoi praktyke: Rukovodstvo dlia vrachei. [Thrombohemorrhagic complications in obstetric-gynecological practice: a guide for physicians]. M.: MYA.
7. Sydelnykova V.M., Sukhykh H.T. (2010). Nelynashyvanye beremennosti: Rukovodstvo dlia praktykuiushchykh vrachei. [Miscarriage: A Guide for Practitioners]. M.: MYA.
8. Vereyna N.K. (2012). Rol zabolevaniy vnutrennykh orhanov, faktorov tromboticheskoho ryska y sostoianiya hemostaza v razvytyi oslozhneniy beremennosti, assotsyirovannykh 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.
9. 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.
10. 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.
11. 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.