

© ЭРИСТОВА С.Х., 2018

УДК 616.8-009.24-02:618.31.7]-07

*Эристова С.Х.***МЕТОДЫ ДОКЛИНИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКИ ПРЕЭКЛАМПСИИ. СРАВНЕНИЕ БИОХИМИЧЕСКИХ И ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫХ МЕТОДОВ ИССЛЕДОВАНИЯ**

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава РФ (Сеченовский университет), 119991, г. Москва

Для корреспонденции: Эристова Саида Хачимовна, студентка VI курса ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава РФ (Сеченовский университет), 119991, г. Москва, e-mail: saidaeristova@gmail.com

В обзоре представлена актуальная информация о предиктивной диагностике преэклампсии. Описаны данные инструментальной и лабораторной диагностики. Лабораторная диагностика включает в себя такие биохимические маркеры, как PAPP-A, PIGF, VEGF, sFlt-1, sEng, NSE; инструментальная диагностика состоит из ультразвуковой оценки структуры плаценты, УЗ-доплерометрии маточных артерий и определения индекса васкуляризации плаценты. Не все представленные автором методы исследования имеют диагностическую ценность в клиническом использовании. Наиболее точную диагностическую картину представляют биохимические маркеры. Необходимо оценивать sFlt-1, PIGF и другие маркеры в динамике, так как изменение их с нарастанием срока беременности значительно отличается от изменения таковых у женщин с нормально протекающей беременностью.

Ключевые слова: преэклампсия; скрининг; плацентарный фактор роста; маркеры; fms-подобная тирозинкиназа-1; фактор роста эндотелия сосудов; доплерометрия маточных артерий.

Для цитирования: Эристова С.Х. Методы доклинической диагностики преэклампсии. Сравнение биохимических и инструментальных методов исследования. *Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирёва*. 2018; 5(3): 128-131. DOI <http://dx.doi.org/10.18821/2313-8726-2018-5-3-128-131>

*Eristova S.Kh.***METHODS OF PRECLINICAL DIAGNOSIS OF PREECLAMPSIA. COMPARISON OF BIOCHEMICAL AND INSTRUMENTAL METHODS OF EXAMINATION**

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, 119991, Russian Federation

The review presents current information on the predictive diagnosis of preeclampsia. The data of instrumental and laboratory diagnostics are described. Laboratory diagnostics includes such biochemical markers as PAPP-A, PIGF, VEGF, sFlt-1, sEng, NSE; instrumental diagnostics consists of ultrasound evaluation of placental structure, ultrasound dopplerometry of uterine arteries and determination of the index of vascularization of the placenta. Not all methods of the examination presented by the author have diagnostic value in the clinical use. Biochemical markers present the most accurate diagnostic picture. It is necessary to evaluate sFlt-1, PIGF and other markers in dynamics since their change with the increase in the gestation age differs significantly from the change in those in women with normal pregnancy.

Keywords: preeclampsia; screening; placental growth factor; markers; fms-like tyrosine kinase-1; vascular endothelial growth factor; dopplerometry of uterine arteries

For citation: Eristova S.Kh. Methods of preclinical diagnosis of preeclampsia. Comparison of biochemical and instrumental methods of examination. *V.F. Snegirev Archives of Obstetrics and Gynecology, Russian journal*. 2018; (3): 128-131. (in Russ.). DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/2313-8726-2018-5-3-128-131>

For correspondence: Saida Kh. Eristova, a Sixth-year student of the I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, 119991, Russian Federation. E-mail: saidaeristova@gmail.com

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Acknowledgment. The study had no sponsorship.

Received 31.07.2018

Accepted 31.08.2018

Введение

Преэклампсия – мультисистемное патологическое состояние, возникающее во второй половине беременности (после 20-й недели) и характеризующееся артериальной гипертензией в сочетании с протеинурией, отёками и проявлениями полиорганной недостаточности. В патогенезе развития преэклампсии большое значение придаётся эндотелиальной дисфункции, в результате которой развивается дисбаланс регуляторов ангиогенеза. Преэклампсия – антиангиогенное состояние, при котором происходит повышение содержания антиангиогенных факторов (sFlt-1 и sEng) и снижение

уровней проангиогенных факторов (PIGF и VEGF) за 4–5 нед до проявления клинической симптоматики; это акушерская патология, которая сопровождается высокой материнской и перинатальной смертностью. Преэклампсия возникает исключительно у беременных женщин и в ранний послеродовой период (1–3-и сутки после родоразрешения), она является не этапным, а единым патологическим процессом; клиническая картина появляется после 20 нед гестационного срока. Преэклампсию классифицируют на умеренную и тяжёлую; одним из грозных осложнений преэклампсии может быть эклампсия [1, 2]. Преэклампсия широ-

ко распространена на территории Российской Федерации. Учитывая серьёзные последствия преэклампсии для здоровья как матери, так и ребёнка, очень важным остаётся вопрос о возможности ранней диагностики данного осложнения.

Прогнозирование преэклампсии основано на оценке соотношения проангиогенных и антиангиогенных факторов и анализе инструментальных методов исследования [3].

Несмотря на большой прогресс в изучении процесса репродукции человека, механизмы развития и ранняя диагностика преэклампсии остаются одними из ключевых вопросов акушерства. Актуальность их обусловлена высокой частотой возникновения данного осложнения на территории России [1, 4]. Раннее прогнозирование риска возникновения преэклампсии и профилактика возможных осложнений для матери и плода являются одними из основных задач современного акушерства. Единственным эффективным методом лечения преэклампсии в настоящее время является своевременное родоразрешение [3, 5]. Последние исследования показали, что профилактика аспирином на начальных этапах беременности может снижать распространённость заболевания [6]. Раннее прогнозирование риска также даёт возможность провести комплексное мультидисциплинарное обследование беременной, выявить и компенсировать имеющиеся заболевания, провести профилактику возможных осложнений, решить вопрос о пролонгировании беременности [5, 6]. Однако на сегодняшний день не существует теста с достаточно высокой чувствительностью для прогнозирования преэклампсии на доклинической стадии, и врачи акушеры-гинекологи вынуждены диагностировать преэклампсию на поздних клинических сроках проявления заболевания.

Цель работы – изучить данные о предиктивных маркерах развития преэклампсии и провести сравнительный анализ лабораторных и инструментальных методов прогноза развития преэклампсии на доклинической стадии, имеющихся в зарубежной и отечественной литературе, в целях повышения эффективности ранней диагностики преэклампсии на доклинической стадии.

В обзор включены данные зарубежных и отечественных статей, опубликованных за последние 10 лет, найденных в электронных базах Medline, PubMed, Cochrane Library, eLibrary по данной теме.

Лабораторные методы

1. Для ранней (доклинической) диагностики в настоящее время используются предиктивные биомаркеры – плацентарные белки. Известно, что уже на 6–7-й неделе гестации начинает развиваться до конца не изученный патогенетический каскад преэклампсии, клинические проявления появляются намного позже, после 20 недель гестации. Таким образом, уже на 10–13-й неделе можно прогнозировать появление клинических

симптомов преэклампсии. На сегодняшний день принято использовать следующие маркеры прогнозирования преэклампсии: PAPP-A, PlGF, VEGF, sFlt-1, sEng, NSE [7].

2. Pregnancy-associated Protein A (PAPP-A) – неспецифичный для преэклампсии маркер, но снижение уровня PAPP-A в I триместре косвенно служит предиктором развития преэклампсии. Его необходимо использовать в комплексе с другими маркерами, для более точной и информативной диагностики. Прогностическая ценность в качестве скринингового теста составляет 10–15%, а в сочетании с доплерометрией кровотока в маточных артериях диагностическая ценность увеличивается до 60% [8].

3. PlGF и VEGF являются проангиогенными факторами роста.

PlGF – плацентарный фактор роста, стимулирует ангиогенез в условиях ишемии, воспаления и репарации. Изолированное определение PlGF в 11–13 нед в качестве диагностического теста имеет прогностическую значимость 53–65%.

VEGF – сосудисто-эндотелиальный фактор роста, стабилизирует эндотелиоциты и необходим для поддержания функционального фенотипа эндотелия сосудов в почках и других органах. Антагонисты, блокируя данный фактор (VEGF), приводят к повреждению эндотелия гломерул почек, что в свою очередь приводит к протеинурии.

4. Растворимая fms-подобная тирозинкиназа-1 (sFlt-1) секретируется в материнский кровоток синцитиотрофобластом и является антагонистом PlGF и VEGF, связывает их в циркулирующей крови и блокирует их взаимодействие с рецепторами, что приводит к вазоконстрикции и, следовательно, к эндотелиальной дисфункции. Является наиболее специфичным биохимическим маркером развития преэклампсии, её уровень значительно возрастает при развитии преэклампсии, при нормально протекающей беременности остаётся низким вплоть до 33–36-й недели, впоследствии незначительно возрастает и остаётся таким до родов. Диагностическая ценность соотношения уровней sFlt-1 и PlGF в определении развития преэклампсии увеличивается до 88%. В настоящее время является наиболее информативным диагностическим тестом.

5. Повышенный уровень растворимого эндоглина (sEng) обнаруживается примерно за 2–3 мес до клинических признаков преэклампсии. Тем не менее не доказано, что в первом триместре с помощью sEng можно прогнозировать преэклампсию [9].

6. Нейроспецифические белки мозга развивающегося плода (NSE) появляются в сыворотке крови беременных не ранее 22 недель гестации, следовательно, обладают довольно низкой прогностической ценностью по отношению к другим биохимическим маркерам (sFlt-1, PlGF и VEGF), но доказано, что уровень этих белков повышается за 2–4 нед до проявления клинических признаков преэклампсии. Также следует отметить, что

у беременных с нормально протекающей беременностью уровень NSE не определяется [10].

В настоящее время в мировой и отечественной литературе приведено недостаточно достоверной информации о роли NSE в патогенетическом каскаде развития преэклампсии и прогнозировании риска её возникновения, но имеющиеся в литературе работы привносят новые данные в данной области и могут внести определённый вклад в будущие аналитические исследования о прогностической ценности NSE в предиктивной диагностике развития преэклампсии [11].

Данные, полученные лабораторными методами, являются достаточно специфичными и чувствительными скрининговыми тестами, позволяющими с высокой точностью судить о возможности развития преэклампсии до её клинического проявления. Однако не все лабораторные тесты дают достоверную прогностическую картину. Необходимы дальнейшие научные исследования в данной области.

Инструментальные методы

1. Ультразвуковая оценка структуры плаценты. Данные о прогностической значимости данного метода не найдены. Ультразвуковое исследование (УЗИ) структуры плаценты в целях прогнозирования риска развития преэклампсии не информативно.

2. УЗ-доплерометрия маточных артерий (оценка пульсационного индекса в маточных артериях у беременных) позволяет выявить низкую конечную диастолическую скорость кровотока в маточных артериях вследствие неадекватной трофобластической инвазии. В исследовании, проведенном J.S. Cnossen (оно охватило 79 545 пациенток с преэклампсией и 41 130 беременных с синдромом задержки роста плода), показано, что увеличение пульсационного индекса в маточных артериях в большей степени является предиктором преэклампсии, а не синдрома задержки роста плода [8]. Также возможно использовать трёхмерную доплерометрию – для визуализации объёмного изображения патологии плаценты. Но следует отметить, что изолированное использование доплерометрических индексов для прогнозирования преэклампсии имеет ограниченное значение. Чувствительность данного метода диагностики составляет 21,4%.

3. Определение индекса васкуляризации плаценты – то есть отношения объёма сосудистых элементов к определённому объёму плацентарной ткани. При преэклампсии выявляется редукция капиллярного русла плаценты. Прогностическая точность данного метода неизвестна [12].

Данные, полученные путём инструментальных методов диагностики, не являются наиболее достоверными в ранней постановке диагноза на доклинической стадии. Они направлены на визуализацию патологии развития плаценты, которая может отражать и другие акушерские патологии развития беременности. Следовательно, наибольшую прогностическую ценность в

раннем прогнозировании риска развития преэклампсии имеет соотношение уровней *PIGF* и *sFlt-1*.

Однако для наиболее точного прогноза следует использовать рациональный комплекс мероприятий, состоящий из определения соотношения уровней *PIGF* и *sFlt-1* с доплерометрией маточных артерий.

Заключение

Резюмируя вышеизложенное, следует отметить, что биохимические маркеры лабораторной диагностики дают более точную предиктивную картину риска развития преэклампсии на доклинической стадии исследования, чем инструментальные, так как последние не являются патогномоничными при развитии преэклампсии и могут отражать и другие патологии развития беременности, такие как задержка роста плода, преждевременные роды, поздние самопроизвольные выкидыши. Необходимо динамически следить за концентрацией ангиогенных и антиангиогенных факторов, которая изменяется при увеличении гестационного срока, необходимо оценивать *sFlt-1*, *PIGF* и другие маркеры в динамике, так как изменение уровней этих маркеров с нарастанием срока значительно отличается от изменения таковых у женщин с нормально протекающей беременностью. Рекомендуется использовать лабораторные методы исследования для прогнозирования развития преэклампсии. Однако ни один из методов предиктивной диагностики официально не рекомендован к практическому применению в связи с достаточно низкой чувствительностью и специфичностью по отношению к преэклампсии.

Необходимо проводить дальнейшее изучение особенностей развития преэклампсии и расширять спектр лабораторных и инструментальных методов раннего выявления характерных нарушений гомеостаза, продолжать поиск ранних предикторов развития патологии.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Сидорова И.С. *Преэклампсия*. М.: МИА; 2016.
2. Радзинский В.Е., Фукс А.М., ред. *Акушерство*: учебник. М.: ГЭ-ОТАР-Медиа; 2016.
3. Conde-Agudelo A., Villar J., Lindheimer M. World Health Organization systematic review of screening tests for preeclampsia. *Obstet. Gynecol.* 2004;104 (6):1367-91.
4. Сидорова И.С., Никитина Н.А. Научно обоснованная система прогнозирования преэклампсии. *Акушерство и гинекология*. 2017; 3: 55-61. doi: <http://dx.doi.org/10.18565/aig.2017.3.55-61>
5. Хлестова Г.В., Карапетян А.О., Шакая М.Н., Романов А.Ю., Баев О.Р. Материнские и перинатальные исходы при ранней и поздней преэклампсии. *Акушерство и гинекология*. 2017; (6): 41-7. doi: <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2017.6.41-7>
6. Roberge S., Villa P., Nicolaidis K., Vainio M. et al. Early administration of low-dose aspirin for the prevention of preterm and term preeclampsia: a systematic review and meta-analysis. *Am. J. Perinatol.* 2012; 29(7): 551-6. doi: 10.1055/s-0032-1310527
7. Сковородина Т.В., Вишнякова П.А., Шмаков Р.Г., Высоких М.Ю. Роль митохондриальных маркеров в патогенезе преэклампсии и оценка эффективности респираторной терапии в лечении пре-

Обзоры литературы

- эклампсии. *Акушерство и гинекология*. 2017; (6). doi: <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2017.6.5-9>
8. Cnossen J.S., Morris R.K., ter Riet G. et al. Use of uterine artery Doppler ultrasonography to predict preeclampsia and intrauterine growth restriction: a systematic review and bivariable meta-analysis. *Can. Med. Assoc. J.* 2008;178(6): 01-11. doi: 10.1503/cmaj.070430
 9. Холин А.М., Мунинова К.Т., Балашов И.С., Ходжаева З.С., Боровиков П.И., Иванец Т.Ю., Гус А.И. Прогнозирование преэклампсии в первом триместре: валидация алгоритмов скрининга на российской популяции. *Акушерство и гинекология*. 2017; (8): 74-84. doi: <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2017.8.74-84>
 10. Lamarca B. Endothelial dysfunction. An important mediator in the pathophysiology of hypertension during preeclampsia. *Minerva Ginecol.* 2012; 64(4): 309-20.
 11. Carty D.M., Delles Ch., Dominiczak A.F. Novel biomarkers for predicting preeclampsia. *Trends Cardiovasc. Med.* 2008;18(5):186-94. doi: 10.1016/j.tcm.2008.07.002
 12. Сюндыкова Е.Г. Клинико-морфологическая характеристика фетоплацентарного комплекса при преэклампсии. *Современные проблемы науки и образования*. 2016; (3). URL: <http://science-education.ru/ru/article/view?id=24604> (дата обращения).
- REFERENCES
1. Sidorova I.S. *Preeclampsia. [Preeklampsiya]*. Moscow: Meditsinskoye informatsionnoye agentstvo; 2016. (in Russian)
 2. Radzinskiy V.E., Fuks A.M., eds. *Obstetrics: a textbook [Akusherstvo: uchebnyk]*. Moscow: GEOTAR-Media; 2016. (in Russian)
 3. Conde-Agudelo A., Villar J., Lindheimer M. World Health Organization systematic review of screening tests for preeclampsia. *Obstet. Gynecol.* 2004;104 (6):1367-91.
 4. Sidorova I.S., Nikitina N.A. A scientifically based system for predicting preeclampsia. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2017; 3: 55-61. doi: <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2017.3.55-61>(in Russian)
 5. Khlestova G.V., Karapetyan A.O., Shakaya M.N., Romanov A.Yu., Bayev O.R. Maternal and perinatal outcomes for early and late preeclampsia. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2017; (6): 41-7. doi: <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2017.6.41-7> (in Russian)
 6. Roberge S., Villa P., Nicolaides K., Vainio M. et al. Early administration of low-dose aspirin for the prevention of preterm and term preeclampsia: a systematic review and meta-analysis. *Am. J. Perinatol.* 2012; 29(7): 551-6. doi: 10.1055/s-0032-1310527
 7. Skovorodina T.V., Vishnyakova P.A., Shmakov R.G., Vysokikh M.Yu. The role of mitochondrial markers in the pathogenesis of preeclampsia and evaluation of the effectiveness of respiratory therapy in the treatment of preeclampsia. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2017; (6). doi: <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2017.6.5-9> (in Russian)
 8. Cnossen J.S., Morris R.K., ter Riet G. et al. Use of uterine artery Doppler ultrasonography to predict preeclampsia and intrauterine growth restriction: a systematic review and bivariable meta-analysis. *Can. Med. Assoc. J.* 2008;178(6): 01-11. doi: 10.1503/cmaj.070430
 9. Kholin A.M., Muminova K.T., Balashov I.S., Khodzhayeva Z.S., Bоровиков P.I., Ivanets T.Yu., Gus A.I. Predicting pre-eclampsia in the first trimester: validation of screening algorithms for the Russian population. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2017; (8): 74-84. doi: <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2017.8.74-84> (in Russian)
 10. Lamarca B. Endothelial dysfunction. An important mediator in the pathophysiology of hypertension during preeclampsia. *Minerva Ginecol.* 2012; 64(4): 309-20.
 11. Carty D.M., Delles Ch., Dominiczak A.F. Novel biomarkers for predicting preeclampsia. *Trends Cardiovasc. Med.* 2008;18(5):186-94. doi: 10.1016/j.tcm.2008.07.002
 12. Syundyukova E.G. Clinical and morphological characteristics of the fetoplacental complex in pre-eclampsia. *Sovremennyye problemy nauki i obrazovaniya*. 2016; (3). URL: <http://science-education.ru/ru/article/view?id=24604> (date of the application). (in Russian)

Поступила 31.07.2018

Принята к печати 28.08.2018