

К ЭВОЛЮЦИИ СКРИНИНГА ПРЕЭКЛАМПСИИ: ПОСЛЕДНИЕ ДОСТИЖЕНИЯ**Ю. Г. Расуль-Заде, А. А. Климашкин, С. К. Усманов, Д. С. Атабаева**

Ташкентский педиатрический медицинский институт, Ташкент

Медицинский институт Каракалпакстана, Нукус, Узбекистан

Ключевые слова: преэклампсия, скрининг, беременность.**Таянч сўзлар:** преэклампсия, скрининг, хомиладорлик.**Key words:** preeclampsia, screening, pregnancy.

Проведен анализ последних публикаций, сфокусированных на области исследований преэклампсии, в которых оценивается прогностическая ценность ряда клинических, биохимических, генетических и ультразвуковых критериев в целях улучшения диагностики преэклампсии у женщин с риском или подтвержденной преэклампсией.

ПРЕЭКЛАМПСИЯ СКРИНИНГИНИНГ ЭВОЛЮЦИЯСИ САРИ: СЎНГГИ ЮТУҚЛАР**Ю.Г. Расуль-Заде, А.А. Климашкин, С.К. Усманов, Д.С. Атабаева**

Тошкент педиатрия тиббиёт институти, Тошкент,

Қорақалпоғистон тиббиёт институти, Нукус, Ўзбекистон

Преэклампсия ривожланиш хавфи мавжуд ёки преэклампсия ҳолати тасдиқланган аёлларда преэклампсия диагностикасини яхшилаш мақсадида бир қатор клиник, биокимёвий, генетик ва ультратовуш мезонларнинг прогностлаш аҳамияти баҳолаган преэклампсияни ўрганишга йўналтирилган сўнги нашрлар таҳлили ўтказилди.

TOWARDS THE EVOLUTION OF SCREENING FOR PREECLAMPSIA: RECENT ADVANCES**Yu.G. Rasul-Zade, A.A. Klimashkin, S.K. Usmanov, D.S. Atabayeva**

Tashkent Pediatric Medical Institute, Tashkent

Medical Institute of Karakalpakstan, Nukus, Uzbekistan

A review of recent publications focused on the field of preeclampsia research has been conducted that evaluates the prognostic value of a number of clinical, biochemical, genetic, and ultrasound criteria to improve the diagnosis of preeclampsia in women at risk or with confirmed preeclampsia.

Гипертензивные расстройства осложняют в среднем 10% всех беременностей и, по оценкам, являются причиной 40 000 случаев материнской смертности в мире ежегодно [1,2]. Беременности, осложненные преэклампсией, характеризуются ростом материнской и перинатальной заболеваемости и смертности.

Преэклампсия является трудно диагностируемым состоянием и серьёзным осложнением беременности. Примерно у 25% пациенток с хронической гипертензией развивается наложенная преэклампсия, которая определяется как обострение гипертензии в сочетании с недавно возникшей дисфункцией органов матери [3].

Известно, что форсированное родоразрешение при преэклампсии на поздних сроках беременности может защищать от неблагоприятных исходов матерей, но повышает риск госпитализации в неонатальное отделение.

В последнее время произошли ощутимые изменения в прогнозировании, профилактике, диагностике и лечении ПЭ. В 2019 году Международное общество по изучению гипертензии при беременности (FIGO) опубликовало обновленное руководство по диагностике и лечению гипертензивных расстройств при беременности. Пересмотренное определение преэклампсии – это гипертензия de novo после 20 недель беременности без/с протеинурией, дисфункцией основных органов, включая почечные, печеночные, гематологические или неврологические особенности, или ограничением роста плода [4]. Важным изменением является то, что это определение не требует наличия протеинурии для постановки диагноза преэклампсии. Эти более широкие диагностические критерии соответственно увеличили число женщин с подозрением на преэклампсию, число обследований и нагрузки на медицинских работников. Последние исследования были посвящены вопросу о том, влияет ли

амбулаторный или домашний динамический контроль артериального давления на исходы для матери при преэклампсии (Munyingula J. и др.) [5]. Исследование BUMP (Мониторинг Артериального Давления При Беременности Высокого Риска для Улучшения Выявления и Мониторинга Гипертонии) – это РКИ, сфокусированное на определении возможной пользы самоконтроля для более ранней диагностики повышенного артериального давления и в снижении среднего систолического артериального давления между исходным уровнем и родами [6]. Исследование OPTIMUM (Optimising Titration and Monitoring of Maternal Blood Pressure) – РКИ по приемлемости самоконтроля артериального давления во время беременности для женщин с хронической гипертензией, цель которого – оценить возможность проведения более крупного исследования [7]. Дискуссии ведутся и по оценке протеинурии. Выполнение «Золотого стандарта» оценки протеинурии с суточным сбором мочи оказалось сложным с логистической точки зрения и чревато ошибками. В исследовании DAPPA (Диагностическая Точность Оценки Протеинурии при Преэклампсии) сравнили соотношение протеин/креатинин (PCR) и соотношение альбумин/креатинин (ACR) с эталонным стандартом 24-часового сбора мочи [8] при тяжелой преэклампсии. Диагностическая точность ПЦР и ACR была идентична с 24-часовым сбором мочи, но чувствительность ACR была значительно выше - 99% по сравнению с ПЦР- 90%. Поэтому NICE рекомендует проводить скрининг на протеинурию с помощью тест-полоски и, в случае положительного результата (1+ или более), использовать ACR или ПЦР для количественного определения протеинурии [9].

Как известно, преэклампсию трудно предсказать. Неадекватное распознавание риска способствует некачественной медицинской помощи, связанной с материнской смертностью. Поэтому прогнозированию риска уделяется большое внимание в области исследований преэклампсии. Обозначилась потребность в более совершенных методах диагностики и стратификации риска у женщин, подверженных риску преэклампсии.

Моделирование риска используется для выявления женщин, потенциально наиболее подверженных развитию преэклампсии, а также для прогнозирования неблагоприятных исходов для матери при подтвержденном заболевании. Проведено значительное количество исследований, в которых изучались множественные маркеры для прогнозирования преэклампсии аналогично скринингу анеуплоидии в первом триместре беременности.

В норме начальная стадия формирования плаценты происходит в относительно гипоксической среде, что может способствовать инвазии клеток трофобласта и образованию кровеносных сосудов. Клетки трофобласта обладают свойствами инвазии и миграции, подобно опухолевым клеткам. Однако постоянная гипоксия приводит к аномальной дифференцировке трофобласта и недостаточной инвазии, что приводит к нарушению перестройки спиральной артерии матки и снижению перфузии плацентарной крови. В конечном итоге ангиогенетическая функция плаценты становится аномальной (Verkane и др., 2007). Недостаточная инвазия клеток трофобласта и плохое ремоделирование сосудов связаны с осложнениями беременности, включая привычный аборт, преэклампсию/эклампсию и внутриутробное ограничение роста.

По сравнению с поздней ПЭ, ранняя ПЭ обычно имеет меньшую фракцию плацентарной перфузии и более тяжелые осложнения (Lisonkova и др., 2014; Sohlberg и др., 2014). Патологические особенности ранней ПЭ обусловлены неглубокой инвазией трофобласта, которая влияет на ремоделирование спиральных артерий, в результате чего снижается маточно-плацентарный кровоток и оксигенация, что приводит к усилению плацентарного окислительного стресса. Нарушения ремоделирования сосудов при ПЭ приводят к снижению плацентарной перфузии и оксигенации, усиливая окислительный стресс, связанный с перекисным окислением липидов (Myatt, 2010). Снижение плацентарной перфузии и окислительный стресс являются ключевыми факторами, стимулирующими высвобождение цитокинов, антиангиогенных факторов и связанных с ними продуктов. В конечном итоге при ПЭ, особенно ранней стадии, наблюдаются воспаление и эндотелиальная дисфункция мно-

гих органов и систем (включая сосудистую систему, почки, печень и мозг) (Kim и др., 2017).

ПЭ позднего периода проявляется в результате перегрузки ворсин в срок. Из-за ограниченного газообмена и поступления нутриентов рост клеток конкурентно подавляется, что в конечном итоге приводит к плацентарному окислительному стрессу (Salomon и др., 2017).

Недостаточная реконструкция маточной спиральной артерии может быть связана с факторами регуляции ангиогенеза, дисбаланс которых обуславливает повреждение эндотелия сосудов (Zhang M. и др., 2016). Сбалансированный динамический характер взаимодействия между вазопрессорными факторами – эндотелиальным фактором роста (VEGF) и его рецептором -sFlt-1 (Zhu и др., 2009), плацентарным фактором роста (PLGF) и эндотелином способствует поддержанию целостности интимы сосудов и проницаемости плацентарных сосудов.

Роль ангиогенных биомаркеров в диагностике и стратификации риска преэклампсии интенсивно изучалась, и в последнее время появились новые разработки. Ангиогенные биомаркеры тесно связаны с патофизиологией преэклампсии, а нарушения в концентрации ангиогенных биомаркеров, таких как PlGF и sFlt-1, были выявлены за 10 недель до клинического начала заболевания [10]. В большом проспективном многоцентровом исследовании PELICAN были сделаны выводы, что низкие концентрации PlGF имели высокую чувствительность (0,96, 95% ДИ 0,89-0,99) и отрицательную прогностическую ценность (0,98, 95% ДИ 0,93-0,995) для диагностики преэклампсии, требующей родоразрешения в течение 2 недель у женщин с подозрением на раннюю преэклампсию [11].

С точки зрения клинической и экономической выгоды обновленное руководство NICE по гипертензии при беременности рекомендует проведение одного теста на основе PlGF при подозрении на раннюю преэклампсию в период от 20 до 34+6 недель беременности [12]. В большом систематическом обзоре сравнивались "простые" модели риска развития преэклампсии, использующие рутинно собираемые характеристики матери, и "специализированные" модели, включающие специальные тесты [13]. Модель для прогнозирования раннего начала преэклампсии, использующая паритет, преэклампсию в анамнезе, этническую принадлежность, хроническую гипертензию и метод зачатия, достигла площади под кривой (AUC) 0,76 (95% доверительный интервал [ДИ] 0,74-0,77), и результат был расценен как малозначимый. В последующем, в девяти исследованиях, сравнивших простые и специализированные модели в одной и той же популяции, AUC была выше в пользу специализированных моделей. У простой модели оказалось меньше ложных результатов, чем в рекомендованном NICE спектре факторов риска, и клиническая ценность различных моделей относительно профилактики аспирином еще не определена.

Изучен эффект двухэтапного скрининга: проведение на первом этапе скрининга популяции беременных на основе материнских факторов риска, а на втором - "тройной тест" для отнесенных к группе высокого риска с дополнительным акцентом на среднее артериальное давление, индекс пульсации маточных артерий и PlGF (Райт и др.) [14]. Исходные характеристики участников были получены из их медицинских карт и с помощью вопросника, который включал следующее: индекс массы тела, способ зачатия (самопроизвольное, индукция овуляции, ЭКО), курение во время беременности (любое количество сигарет в день), употребление алкоголя во время беременности (любой объем), употребление наркотиков во время беременности, анамнез (хроническая гипертензия, сахарный диабет, преэклампсия в семейном анамнезе (у матери или сестры) и акушерский анамнез, включая паритет и преэклампсию при предыдущей беременности. В результате проведенного авторами исследования показано, что предложенный ими тройной тест превосходит скрининг на основе факторов риска и может предсказать 90% ранней преэклампсии (требующей родоразрешения до 32 недель беременности) и 75% поздней преэклампсии при частоте положительных результатов скрининга 10% [15]. По мнению авторов, использование этой двухэтапной стратегии скрининга означает, что только 7 из 10 беременных потребуется тройной тест, что в пер-

спективе означает экономические и финансовые преимущества по сравнению с интенсивным скринингом всего населения.

Адаптация маточной среды к благоприятной иммунологической и воспалительной среде является физиологическим процессом, необходимым для нормальной беременности. Аномальная активация воспалительных путей матки не только вносит вклад в патогенез акушерских синдромов, таких как повторная потеря беременности – привычное невынашивание, преждевременные роды и преэклампсия, но и коррелирует с их тяжестью. Более глубокое понимание молекулярных механизмов воспаления, вовлеченных в патогенез акушерских синдромов, может привести к идентификации новых потенциальных терапевтических мишеней. Так, роль воспаления в развитии ПЭ интенсивно изучается. Окончательного ответа на вопрос, какой тип воспаления участвует в возникновении свойственных ПЭ признаков пока не найдено, поскольку иммунные реакции при ПЭ не всегда схожи с вызываемыми инфекционными агентами - бактериальными и вирусными инфекциями (Girard и др., 2014). Озвучено мнение о ряде причин локального и системного воспаления, не связанных с инфекционными агентами (Girard и др., 2014; Brien и др., 2019). В частности, были описаны протеинопатии (заболевания, связанные с неправильным формированием белков из-за нарушенного свертывания, агрегации и старения), как возможные эффекторы повышенного воспаления при ПЭ (Burton and Yung, 2011; Cheng и др., 2016; Homayouni и др., 2020; Paolino и др., 2021),

В последнее десятилетие измерение циркулирующей внеклеточной ДНК (cf-DNA) для скрининга анеуплоидии плода получило широкое клиническое применение. Далее наблюдался беспрецедентный рывок в применении этой технологии для мониторинга пренатального здоровья путём измерения циркулирующей РНК в цельной крови либо внеклеточной РНК (cf-RNA) в плазме. В настоящее время измерения циркулирующей и cf-RNA применяются для прогнозирования и характеристики сопряжённых с беременностью осложнений, таких как спонтанные преждевременные роды, преэклампсия и внутриутробное ограничение роста. В отличие от уровней внеклеточной (cf-DNA, уровни cf-RNA определенных генов изменяются во время гестации предсказуемым образом. Доказана их тесная связь с экспрессией плацентарных и фетальных генов [16]. Эти временные закономерности позволяют получить моментальный снимок пренатального здоровья на протяжении всего периода гестации и могут быть использованы для прогнозирования осложнений беременности за несколько месяцев до постановки клинического диагноза, а возможно, и для мониторинга здоровья плода [17].

Аналогичные аргументы можно приводятся в ряде научных источников и в отношении гестационного сахарного диабета (Homayouni и др., 2020; Paolino и др., 2021).

В течение многих лет ультразвук был и остается основным инструментом, используемым для мониторинга здоровья плода. Метод позволяет напрямую регистрировать некоторые аспекты физиологии плода, все из которых важны для его развития. В исследовании, проведенном (Gurgel и др., 2014) на сроках от 19 до 23 недель беременности у женщин с риском ПЭ, отношение максимальной систолической скорости превосходило индекс пульсации маточных артерий, среднее артериальное давление, сывороточный плацентарный фактор роста и растворимую fms-подобную тирозинкиназу-1 в качестве индивидуальных биомаркеров в прогнозе как ранней, так и поздней преэклампсии. Таким образом, отношение пиковой систолической скорости улучшило прогнозирование преэклампсии, обеспечиваемое всеми другими биомаркерами [18]. В исследовании на сроке гестации 35-37 нед (Andrietti и др., 2016) показатель пиковой систолической скорости улучшал прогноз в отношении последующего развития преэклампсии, обеспечиваемый только материнскими факторами и их комбинациями со средним артериальным давлением, индексом пульсации маточных артерий, кровообращением [19].

В последние годы опубликованы работы, в которых исследования были направлены на определение потенциальной ценности доплерографии глазных артерий в прогнозировании

нии ПЭ (Kalafat и др., 2018) [20]. Глазная артерия ответвляется непосредственно от внутренней сонной артерии и является легкодоступным сосудом для доплеровской оценки. Фактически, глазная артерия предоставляет информацию о менее доступном внутричерепном кровообращении. У женщин с преэклампсией, при сравнении с нормотензивными беременными, наблюдается снижение сопротивления кровотоку и увеличение скоростных показателей на кривых скорости кровотока в глазных артериях.

Допплерография глазных артерий на 35-37 неделе беременности может предсказать последующее развитие преэклампсии, особенно если это происходит в течение трех недель после оценки. Наиболее полезным доплеровским индексом глазной артерии является отношение второй систолической пиковой скорости к первой. При оценке доплерографии глазных артерий необходимо использовать среднее значение одного измерения для каждого глаза, чтобы свести к минимуму вариабельность измерений (Panaitescu и др.) [21]. Клинические преимущества данного исследования, по мнению авторов, выражаются в том, что доплерография глазной артерии может быть полезна для прогнозирования преэклампсии, однако необходимы дальнейшие исследования для определения потенциальной аддитивной ценности по сравнению с другими установленными биофизическими и биохимическими маркерами.

В проспективном обсервационном исследовании с участием женщин, посещающих плановый стационар на сроках беременности 35+0-36+6 недель, визит включал запись демографических характеристик матери и истории болезни, а также оценку кривых скорости потока в глазной артерии матери. Результаты исследования показали, что доплерография глазных артерий даёт представление о системных сосудистых изменениях у матери, которые предшествуют развитию преэклампсии, демонстрируя, что такие изменения не ограничиваются маточно-плацентарным сосудистым руслом [22].

Материнская смерть – самое разрушительное осложнение преэклампсии. Поиски и использование новых маркеров скрининга позволят ускорить диагностику и минимизировать неблагоприятные материнские исходы у женщин с риском преэклампсии.

Использованная литература:

1. Ф. К. Ахмедов Иммунологические аспекты развития преэклампсии // Вестник врача, № 2 (99), 2021. С.124-128. DOI: 10.38095/2181-466X-2021981-121-128
2. А. М. Бабаханова Преэклампсия кузатилган аёлларда фетоплацентар қон айланининг бузилиши // Доктор ахборотномаси, № 3 (95), 2020. С.14-16. DOI: 10.38095/2181-466X-2020953-14-16
3. З. И. Шамсиева Семизлик кузатилган аёлларда преэклампсия ривожланишининг эҳтимоли // Доктор ахборотномаси, № 3 (95), 2020. С.102-105. DOI: 10.38095/2181-466X-2020953-102-105
4. Ives CW, Sinkey R, Rajapreyar I, Tita ATN, Oparil S. Preeclampsia-Pathophysiology and Clinical Presentations: JACC State-of-the-Art Review. J Am Coll Cardiol. 2020 Oct 6;76(14):1690-1702. doi: 10.1016/j.jacc.2020.08.014. PMID: 33004135.
5. Jim B, Karumanchi SA. Preeclampsia: pathogenesis, prevention, and long-term complications. Semin Nephrol 2017;37:386–97.
6. Brown MA, Magee LA, Kenny LC, et al. The hypertensive disorders of pregnancy: ISSHP classification, diagnosis & management recommendations for international practice. Pregnancy Hypertens 2018;13:291–310.
7. Poon LC, Shennan A, Hyett JA, et al. The International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) initiative on pre-eclampsia: a pragmatic guide for first-trimester screening and prevention. Int J Gynaecol Obstet. 2019;145 (Suppl 1):1-33. <https://doi.org/10.1002/ijgo.12802>.
8. Munyungula J, Shakwane S. Self-monitoring of blood pressure for preeclampsia patients: Knowledge and attitudes. Curationis. 2021 Sep 21;44(1):e1-e8. doi: 10.4102/curationis.v44i1.2195. PMID: 34636622; PMCID: PMC8517804.
9. Tucker KL, Hodgkinson J, Wilson HM, Crawford C, Stevens R, Lay-Flurrie S, Dale M, Astbury N, Chappell LC, McManus RJ. Current prevalence of self-monitoring of blood pressure during pregnancy: the BUMP Survey. J Hypertens. 2021 May 1;39(5):994-1001. doi: 10.1097/HJH.0000000000002734. PMID: 33399304.

10. Duhig K, Vandermolen B, Shennan A. Recent advances in the diagnosis and management of pre-eclampsia. *F1000Res*. 2018;7:242. Published 2018 Feb 28. doi:10.12688/f1000research.12249.1.
11. Côté AM, Brown MA, Lam E, von Dadelszen P, Firoz T, Liston RM, Magee LA. Diagnostic accuracy of urinary spot protein:creatinine ratio for proteinuria in hypertensive pregnant women: systematic review. *BMJ*. 2008 May 3;336(7651):1003-6. doi: 10.1136/bmj.39532.543947.BE. Epub 2008 Apr 10. PMID: 18403498; PMCID: PMC2364863.
12. Hypertension in pregnancy: diagnosis and management. NICE guideline [NG133].
13. Serra B, Mendoza M, Scazzocchio E, Meler E, Nolla M, Sabrià E, Rodríguez I, Carreras E. A new model for screening for early-onset preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*. 2020 Jun;222(6):608.e1-608.e18. doi: 10.1016/j.ajog.2020.01.020. Epub 2020 Jan 21. PMID: 31972161.
14. Chappell LC, Duckworth S, Seed PT, Griffin M, Myers J, Mackillop L, Simpson N, Waugh J, Anumba D, Kenny LC, Redman CW, Shennan AH. Diagnostic accuracy of placental growth factor in women with suspected preeclampsia: a prospective multicenter study. *Circulation*. 2013; 128:2121–2131. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.003215.
15. Tan MY, Wright D, Syngelaki A, et al. Comparison of diagnostic accuracy of early screening for pre-eclampsia by NICE guidelines and a method combining maternal factors and biomarkers: results of SPREE. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2018;51:743–50.
16. Allen RE, Zamora J, Arroyo-Manzano D, et al. External validation of preexisting first trimester preeclampsia prediction models. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2017;217:119–25.
17. Wright D., Syngelaki A., Akolekar R., Poon L.C., et al. Competing risks model in screening for preeclampsia by maternal characteristics and medical history. *Am J Obstet Gynecol*. 2015; 213: 62.e1–10.
18. O’Gorman N., Wright D., Poon L.C., et al. Multicenter screening for pre-eclampsia by maternal factors and biomarkers at 11–13 weeks’ gestation: comparison with NICE guidelines and ACOG recommendations. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2017; 49: 756–60.
19. Moufarrej MN, Wong RJ, Shaw GM, Stevenson DK and Quake SR (2020) Investigating Pregnancy and Its Complications Using Circulating Cell-Free RNA in Women’s Blood During Gestation. *Front. Pediatr*. 8:605219. doi: 10.3389/fped.2020.605219.
20. Munchel S, Rohrbach S, Randise-Hinchliff C, Kinnings S, Deshmukh S, Alla N, et al. Circulating transcripts in maternal blood reflect a molecular signature of early-onset preeclampsia. *Sci Transl Med*. (2020) 12:eaa0131. doi: 10.1126/scitranslmed.aaz0131.
21. Gurgel Alves JA, Praciano de Sousa PC, Bezerra Maia E Holanda Moura S, Kane SC, da Silva Costa F. First-trimester maternal ophthalmic artery Doppler analysis for prediction of pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2014 Oct;44(4):411-8. doi: 10.1002/uog.13338. Epub 2014 Aug 29. PMID: 24585555.
22. Andrietti S, Silva M, Wright A, Wright D, Nicolaidis KH. Competing-risks model in screening for pre-eclampsia by maternal factors and biomarkers at 35-37 weeks' gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2016 Jul;48(1):72-9. doi: 10.1002/uog.15812. Epub 2016 May 30. PMID: 26566592.
23. Kalafat E, Laoreti A, Khalil A, Da Silva Costa F, Thilaganathan B. Ophthalmic artery Doppler for prediction of pre-eclampsia: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2018 Jun;51(6):731-737. doi: 10.1002/uog.19002. Epub 2018 May 3. PMID: 29330892.
24. Panaitescu A, Ciobanu A, Syngelaki A, Wright A, Wright D, Nicolaidis KH. Screening for pre-eclampsia at 35-37 weeks' gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2018 Oct;52(4):501-506. doi: 10.1002/uog.19111. Epub 2018 Aug 27. PMID: 29896778.
25. Sarno M, Wright A, Vieira N, Sapantzoglou I, Charakida M, Nicolaidis KH. Ophthalmic artery Doppler in prediction of pre-eclampsia at 35-37 weeks' gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2020 Nov;56(5):717-724. doi: 10.1002/uog.22184. Epub 2020 Oct 20. Erratum in: *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2022 Mar;59(3):407. PMID: 32857890.