

Прогностические биохимические маркеры преэклампсии

Преэклампсия (ПЭ) – мультисистемное патологическое состояние, возникающее во второй половине беременности (после 20-й недели) и характеризующееся артериальной гипертензией de novo ($\geq 140/90$ мм рт. ст.) в сочетании с протеинурией ($\geq 0,3$ г/л в суточной пробе) и проявлениями полиорганной недостаточности [1, 2]. Ежегодно в мире регистрируется свыше 8 млн случаев ПЭ, от чего умирают 60 тыс. женщин [3]. Фактически в структуре акушерских причин материнской смертности ПЭ занимает второе место после тромбоэмболических осложнений.

Частота ПЭ достигает 3–8% всех беременностей с существенными различиями в зависимости от страны проживания [4]. Так, в развивающихся странах с ограниченным доступом к высококачественной медицинской помощи показатели смертности достигают 15% среди пациенток с ПЭ, тогда как в высокоразвитых странах этот показатель составляет всего 0–1,8% [5]. В настоящее время отмечается рост заболеваемости ПЭ даже в странах с высоким уровнем дохода [6]. Причиной тому является увеличение частоты таких заболеваний, как ожирение, диабет, хроническая артериальная гипертензия. Преэклампсия является мультифакторным, тяжелейшим осложнением беременности. Среди факторов риска ПЭ выделяют непосредственно факторы, связанные с беременностью, а также материнские и отцовские (табл. 1) [7–10].

ПЭ имеет широкий спектр клинических проявлений, которые могут оказывать влияние на центральную нервную, сердечно-сосудистую и мочевыделительную системы, желудочно-кишечный тракт, систему крови, плод.

Патогенез ПЭ

Существует несколько десятков этиопатогенетических теорий о возникновении ПЭ, однако ни одна из них не объясняет в полной мере многообразие происходящих при данной патологии беременности морфофункциональных изменений и клинических манифестаций. В качестве основы и первопричины формирования ПЭ были изучены генетические, иммунологические, сосудистые и гуморальные факторы. По мнению многих исследователей, развитие ПЭ у беременных является результатом множества патогенетических факторов [11].

В настоящее время считается, что развитие ПЭ имеет две стадии. На первом этапе происходит неполное ремоделирование спиральной артерии в матке, которая способствует плацентарной ишемии, а на второй стадии – высвобождение ангиогенных факторов из ишемической плаценты в материнское кровообращение, что приводит к повреждению эндотелия [12, 13] (рис. 1). Клинические симптомы ПЭ возникают в результате развития эндотелиальной дисфункции в организме беременной вследствие оксидативного стресса, вазоспазма, гипоксически-ишемических изменений органов-мишеней [14, 15].

Одной из важнейших задач современной медицины является определение групп риска развития ПЭ, а также своевременная дифференциальная диагностика. Скрининг и раннее выявление женщин с риском ПЭ может обеспечить надлежащее применение дородового наблюдения и лечение [16]. На сегодняшний день скрининг ПЭ состоит из оценки клинического риска таких факторов, как возраст, индекс массы тела, семейная история, в сочетании с ультразвуковым исследованием для выявления группы высокого риска на ранних сроках беременности и проведения профилактического лечения. К сожалению, прогностическая значимость этих факторов не велика [17]. Поэтому для диагностики ПЭ используют материнские сыровороточные маркеры, измерение которых является чрезвычайно эффективным при прогнозировании ПЭ.

Прогностические маркеры развития преэклампсии

Биомаркеры ПЭ условно разделяют на четыре основные группы (рис. 2) [18].

Продуцирование и уровни биомаркеров зависят от генетических факторов. Однако в отличие от статического генома, протеом является динамическим. В то время как геном не изменяется во время беременности или при связанной с беременностью ПЭ, протеом претерпевает изменения. Поэтому для оценки риска ПЭ используют определение протеомных и метаболических биомаркеров и их уровни.

Ангиогенные факторы

Плацентарное кровообращение представляет собой динамическую сеть кровеносных сосудов, которая во время беременности изменяется в соответствии с потребностями растущего плода. Плацентарный ангиогенез (процесс образования новых кровеносных сосудов в органе или ткани, в процессе которого происходит реорганизация капиллярной сети) тщательно регулируется путем баланса между проангиогенными и антиангиогенными факторами. На ранних сроках беременности трофобласты проникают в плаценту, что приводит к ремоделированию спиральных артерий и обеспечивает свободный приток крови к плоду. При ПЭ цитотрофобластическая инвазия спиральных артерий нарушается, из-за чего они становятся узкими и ограничивают кровоснабжение плода. По мере развития беременности последствия ограниченного кровоснабжения становятся более значимыми. Нарушение кровоснабжения и питания приводит к ишемии плаценты, что способствует высвобождению различных факторов плаценты и про- и антиангиогенных факторов. Некоторые из них могут выступать в качестве биомаркеров при ПЭ [19].

Проангиогенные маркеры

Проангиогенные факторы представлены сосудистым эндотелиальным фактором роста (Vascular Endothelial Growth Factor, VEGF) и плацентарным фактором роста (Placental Growth Factor, PlGF), которые стимулируют рост сосудов и принимают участие в формировании плацентарного кровообращения.

Сосудистый эндотелиальный фактор роста. Семейство VEGF состоит из пяти родственных белков: VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D, VEGF-E и плацентарного фактора роста. Лучшее всего

изучен VEGF-A, который в литературе называют просто VEGF. VEGF является стимулятором ангиогенеза, повышает проницаемость сосудов внутри плацентарного ложа, регулирует дифференцировку, пролиферацию и инвазию клеток цитотрофобласта во время плацентации. Возрастание уровня VEGF при физиологической беременности свидетельствует о вовлечении его в процесс развития сосудов плаценты. У пациенток, беременность которых осложняется ПЭ, отмечается нарушение VEGF с начала 2-го триместра беременности и характеризуется достоверно низкими его показателями в течение всего периода гестации.

Плацентарный фактор роста – это гликопротеин с молекулярной массой 45–50 кДа, продуцируемый синцитиотрофобластом [20, 21]. Относится к семейству VEGF и имеет с ним 42% гомологии. Ген находится на длинном плече 14q24 хромосомы и кодирует четыре изоформы PlGF 1–4, включающие соответственно 131, 152, 203 и 224 аминокислоты. Основным различием между этими четырьмя изоформами является то, что PlGF-1 и PlGF-3 не имеют гепарин-связывающего участка, в то время как PlGF-2 и PlGF-4 имеют дополнительный гепарин-связывающий домен [22]. PlGF экспрессируется плацентарной тканью, клетками хориокарциномы и эндотелиальными клетками [23]. При нормально протекающей беременности продукция PlGF начинается с 8–10-й недели гестации и характеризуется резким увеличением, достигая своих самых высоких значений к 28–30-й неделе, а к концу беременности спадает.

Референтные значения PlGF для небеременных женщин – 20,3–85,9 (пг/мл), для беременных – представлены в табл. 2.

У женщин с развившейся впоследствии ПЭ отмечено снижение концентрации PlGF уже на 13–16-й неделях гестации [24]. Пограничный уровень PlGF, являющийся границей между нормально протекающей беременностью и ПЭ на сроке беременности 15–18 недель, составляет $42,7 \pm 23,2$ пг/мл (без признаков ПЭ – $80,6 \pm 35,2$ пг/мл). Таким образом, прогностическим маркером ПЭ является уровень PlGF в сыворотке крови 50–100 пг/мл, который служит ранним, ценным маркером при диагностике этого заболевания, поскольку показывает начальные признаки нарушений в фетоплацентарном комплексе, возникающие задолго до клинической плацентарной недостаточности.

Антиангиогенные маркеры

Неотъемлемой частью нормального ангиогенеза является продукция

Таблица 1. Основные факторы риска развития ПЭ	
Факторы, связанные с беременностью	Хромосомные аномалии
	Водянка плода
	Многоплодная беременность
	Пузырный занос
	Структурные врожденные аномалии
Материнские факторы	Донация ооцитов или донорская инсеминация
	Первая беременность
	Генерализованная вирусная инфекция
	Заболевания сердца
	Этническая принадлежность: черная раса
	ПЭ при предыдущей беременности
	Семейная история ПЭ (мать, сестра)
	Возраст ≥ 35 лет
	Возраст < 20 лет
	Высокий индекс массы тела – 35 кг/м^2
	Аутоиммунные заболевания: системная красная волчанка, антифосфолипидный синдром
	Хронические заболевания почек
	Наследственная тромбофилия
	Сахарный диабет 1 или 2 типа
	Систолическое АД > 130 мм рт. ст. или диастолическое > 80 мм рт. ст.
	Ожирение, инсулинорезистентность, гипертриглицеридемия, гиперхолестеринемия
	Множественные беременности
	Гипертония в анамнезе
Отцовские факторы	Смена партнера перед наступлением настоящей беременности
	Недостаточная экспозиция со спермой партнера
	Развитие ПЭ у других женщин при беременности, наступившей от данного партнера, в анамнезе

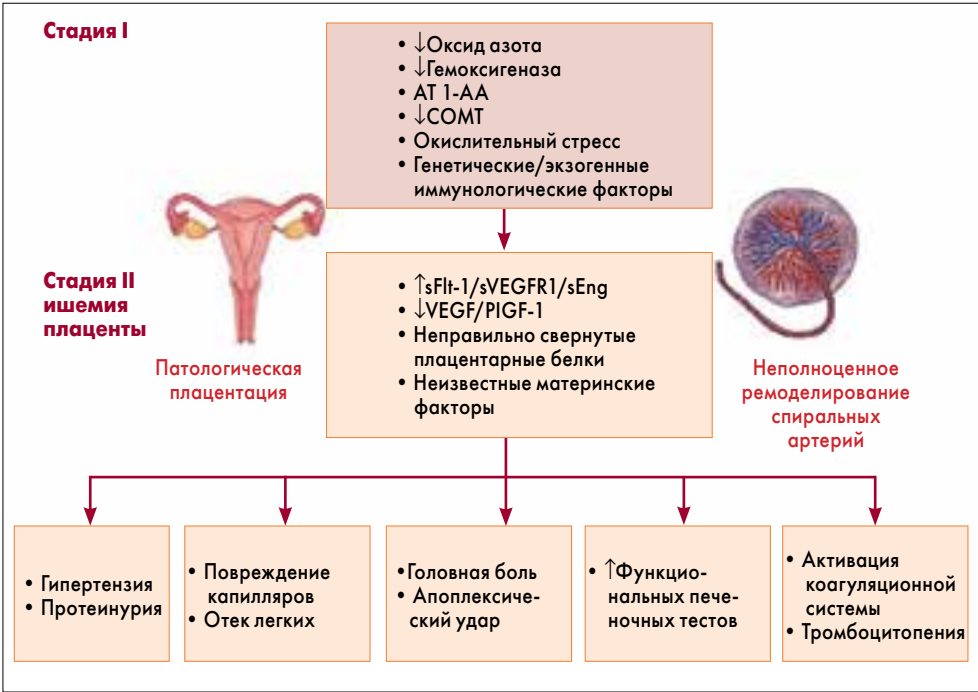


Рис. 1. Двухстадийная модель патогенеза ПЭ

Таблица 2. Референтные значения плацентарного фактора роста при физиологической беременности								
Неделя беременности	6-9-я	10-14-я	15-19-я	20-23-я	24-28-я	29-33-я	34-36-я	37-40-я
PIGF, пг/мл	24-115	29-183	65-203	125-541	130-1108	73-1108	62-972	52-659

антиангиогенных факторов, которые характеризуются высокой специфической экспрессией на эндотелии. К ним относятся s-Flt-1 или растворимая fms-подобная тирозинкиназа-1, VEGF-R2, VEGF-3 и эндоглин. Растворимые формы этих рецепторов способны связывать сосудистые факторы роста в циркуляции крови, замедляя или блокируя процессы ангиогенеза.

Растворимая fms-подобная тирозинкиназа-1. Факторы семейства VEGF взаимодействуют с клеткой через тирозинкиназные рецепторы. Рецептор VEGF 1-го типа (VEGF-R1, Flt-1) экспрессируется гемопоэтическими стволовыми клетками, моноцитами, макрофагами и эндотелиальными клетками сосудов. sFlt-1 представляет собой гликозилированный белок с молекулярной массой 90-100 кДа. Является усеченным сплайс-вариантом мембраносвязанного Flt-1 (трансмембранный рецептор VEGF), свободно циркулирует в плазме, действуя как рецептор «ловушка» для VEGF и PIGF, и выступает в роли их мощного антагониста (рис. 3). В результате этих свойств sFlt-1 проявляет антиангиогенный эффект [25].

В исследованиях была обнаружена связь между повышенными уровнями sFlt-1 и ПЭ. Уже за 5-6 недель до начала ПЭ уровни sFlt-1 увеличиваются и остаются повышенными по сравнению с нормальной физиологической беременностью. В 2003 году белок sFlt-1 был предложен в качестве возможного фактора, повреждающего эндотелий при беременности [26, 27].

Определение содержания PIGF и sFlt-1 в кровотоке матери позволяет прогнозировать развитие ПЭ, поскольку эти показатели отражают дисбаланс между проангиогенными и антиангиогенными факторами. Обнаружено достоверное

снижение PIGF и увеличение концентрации sFlt-1 у беременных с ПЭ по сравнению со здоровыми беременными (рис. 4).

В последнее время в лабораторную практику начали внедрять определенные соотношения sFlt-1/PIGF с целью диагностики и краткосрочного прогнозирования развития ПЭ у беременных женщин. По данным многих авторов, соотношение уровней sFlt-1 и PIGF оказалось более надежным прогностическим и диагностическим маркером ПЭ, чем каждый из этих показателей в отдельности [28-30].

Соотношение sFlt-1/PIGF. Изменения маркеров sFlt-1 и PIGF наблюдаются уже во 2-м триместре беременности, что позволяет использовать соотношение sFlt-1/PIGF для диагностики и прогнозирования ПЭ. Подтверждением ПЭ являются предельные значения соотношения sFlt-1/PIGF >85 (срок беременности от 20+0 до 35+6 недель) и sFlt-1/PIGF >110 (34+0 недель до родов) [31]. Повышенное соотношение sFlt-1/PIGF отражает патологию неэффективной плацентации, плацентарной ишемии и считается перспективным биомаркером для прогнозирования и диагностики заболевания [32]. В 2016 году этот анализ был рекомендован Национальным институтом клинического совершенствования (National Institute for Clinical Excellence, NICE) для исключения ПЭ у пациенток с подозрением на данную патологию [33]. Кроме того, соотношение может также применяться для прогнозирования эклампсии и HELLP-синдрома.

Интерпретация результатов
• Соотношение sFlt-1/PIGF <38 исключает ПЭ по меньшей мере в течение 1 недели независимо от срока беременности. У более чем 80% пациенток,

принадлежащих к этой группе, клиницисты могут исключить ПЭ и проводить в дальнейшем дородовое наблюдение.

• Соотношение sFlt-1/PIGF >85 (ПЭ с ранним началом) или >110 (ПЭ с поздним началом) является очень показательным при ПЭ.

• Соотношение sFlt-1/PIGF 38-85 (ПЭ с ранним началом) или 38-110 (ПЭ с поздним началом) предоставляет дополнительную информацию о том, какие женщины подвергаются умеренному или высокому риску развития ПЭ в течение четырех недель (рис. 5).

Растворимый эндоглин (sEng)

Растворимый эндоглин представляет собой усеченную форму рецепторов трансформирующих факторов роста TGF-β1 и TGF-β3. Он является потенциальным антиангиогенным фактором, который препятствует связыванию TGF-β1 с его рецептором и тем самым влияет на выработку оксида азота (NO), вазодилатацию и образование капилляров эндотелиальными клетками [34]. Эндоглин участвует в регуляции основных клеточных процессов, включая пролиферацию, дифференцировку, миграцию, апоптоз, адгезию, организацию цитоскелета и ремоделирование внеклеточного матрикса. Растворимая изоформа эндоглина связывает циркулирующий TGF-β, так как содержит TGF-β-связывающий домен. TGF-β является проангиогенной молекулой, но при повышенном уровне sEng он утрачивает свои свойства и инактивируется. sEng играет большую роль в развитии дисфункции эндотелия и в патогенезе ПЭ. Было показано, что sEng увеличивается при ПЭ, причем уровень sEng коррелирует с тяжестью заболевания и снижается после родов. При нормальной беременности уровни sEng снижаются между 1-м и 2-м триместрами и повышаются во 2-м триместре у пациенток с предрасположенностью к ПЭ [35].

Другие биомаркеры преэклампсии
Протеин А плазмы, ассоциированный с беременностью (РАРР-А)

РАРР-А — это большой высокогликозилированный белок, относящийся к цинксодержащим ферментам (металлопротеиназам), который синтезируется трофобластами [36]. РАРР-А отщепляет от инсулиноподобного фактора роста белковые фрагменты и повышает его биологическую активность. Благодаря этому процессу обеспечивается полноценный рост и развитие плаценты. Его содержание в крови увеличивается при физиологической беременности. Снижение уровня РАРР-А в плазме крови отмечается в 1-м триместре беременности, связанной с ПЭ [37]. По данным многих исследователей, сывороточные уровни РАРР-А и PIGF — два наиболее изученных биохимических маркера, которые возможно использовать для раннего прогнозирования ПЭ [38-40].

Плацентарный белок 13 (PP-13)

Плацентарный белок PP-13 — относительно небольшой димерный белок с молекулярной массой 32 кДа. Представитель суперсемейства галектинов (галектин 13), секретируется в большом количестве в плаценте. При нормальной беременности уровень PP-13 постепенно увеличивается до момента родов. Снижение концентрации PP-13 в сыворотке крови в 1-м триместре прогнозирует ПЭ как у беременных с умеренным и низким уровнем риска, так и у беременных высокого риска [41, 42].

Ингибин А и активин А

Ингибин А и активин А являются гликопротеинами и относятся к семейству трансформирующих факторов роста β. Оба в значительной степени выделяются фетоплацентарной единицей во время беременности. Ингибин А играет важную эндокринную роль, участвуя в процессах регуляции отрицательной обратной связи гонадотропинов, а активин А действует на различные биологические процессы [43]. Основным источником этих циркулирующих белков является плацента. Концентрации ингибина А и активина А увеличиваются в 3-м триместре у пациенток с физиологической беременностью. При тяжелой ПЭ их уровни повышаются примерно в 10 раз [44]. При ПЭ наблюдается повышение окислительного стресса и системное воспаление, что стимулирует выработку активина А и его секрецию плацентарными эксплантатами и эндотелиальными клетками [45].

Пентраксин-3 (PTX3)

Пентраксины — это семейство эволюционно консервативных белков. В зависимости от их первичной структуры они делятся на короткие (25 кДа) и длинные (40-50 кДа). Короткие пентраксины, такие как С-реактивный белок, вырабатываются печенью, длинные пентраксины (пентраксин-3) экспрессируются сердцем. Пентраксин-3 (фактор некроза опухоли — стимулируемый ген-14) состоит из 318 аминокислот, представитель суперсемейства пентраксина, включающего С-реактивный белок и сывороточный Р-компонент амилоида [46]. Синтезируется в ответ на провоспалительное действие и секретируется клетками различных типов, включая макрофаги, нейтрофилы, клетки яичника, эндотелиальные клетки, фибробласты, альвеолярные, эпителиальные и глиальные клетки. Пентраксин-3 — острофазный белок, уровень которого в плазме возрастает при воспалении и различных инфекциях. При ПЭ в ответ на воспаление его уровни повышаются [47].

Дизинтегрин и металлопротеиназа-12 (ADAM-12)

Дизинтегрин и металлопротеиназа-12 является цинк-зависимой мембраносвязанной протеазой, представителем семейства ADAM группы белков, принимающих участие в межклеточных взаимодействиях при оплодотворении. Для гена, кодирующего ADAM, свойствен альтернативный сплайсинг, в результате которого образуются две формы белка. Недавние исследования обнаружили связь между повышенным уровнем ADAM-12 и ПЭ [48].

МикроРНК

МикроРНК — это класс нуклеотидных коротких последовательностей РНК, которые не участвуют в синтезе белка. МикроРНК задействованы в механизме посттранскрипционной экспрессии генов: связываясь со специфическими участками матричных РНК в цитоплазме, они обеспечивают подавление репрессии трансляции или деградацию транскриптов мишеней. МикроРНК могут регулировать до 60% генома человека. Способны управлять сложными процессами, такими как рост клеток, дифференцировка, стресс-реакция и ремоделирование тканей, что при определенных условиях может играть ключевую роль при многих патологических процессах, включая ПЭ. В последнее время особое внимание уделяется определению уровней микроРНК как возможному предиктору ПЭ на ранних сроках [49].

Лептин

Лептин представляет собой белок, состоящий из 167 аминокислот, он относится к цитокинам и имеет общую молекулярную массу 16 кДа. Лептин играет важную

Продолжение на стр. 44.

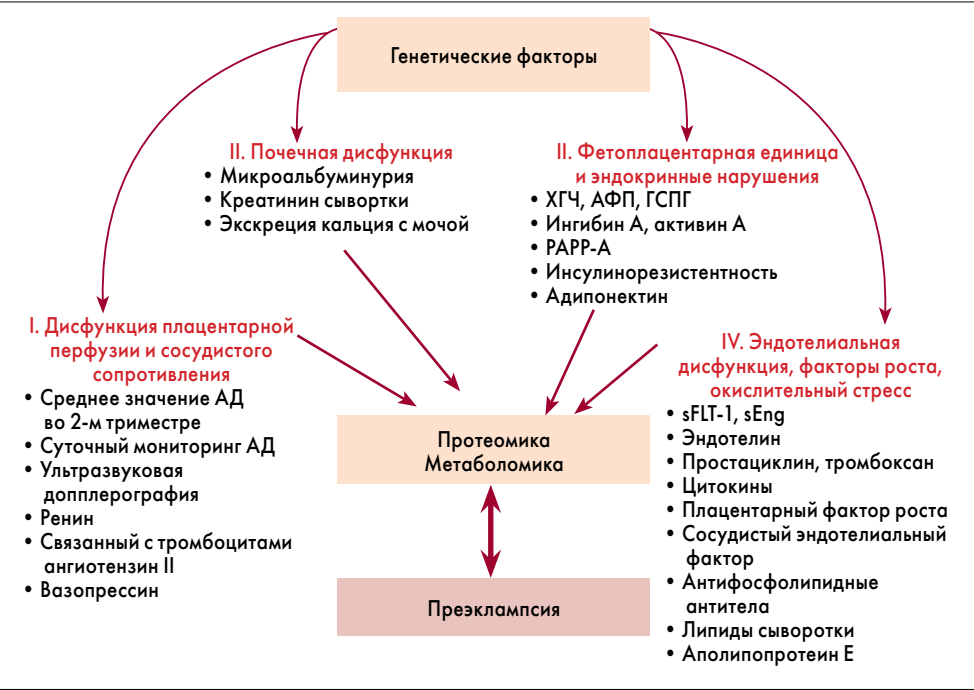


Рис. 2. Биомаркеры ПЭ

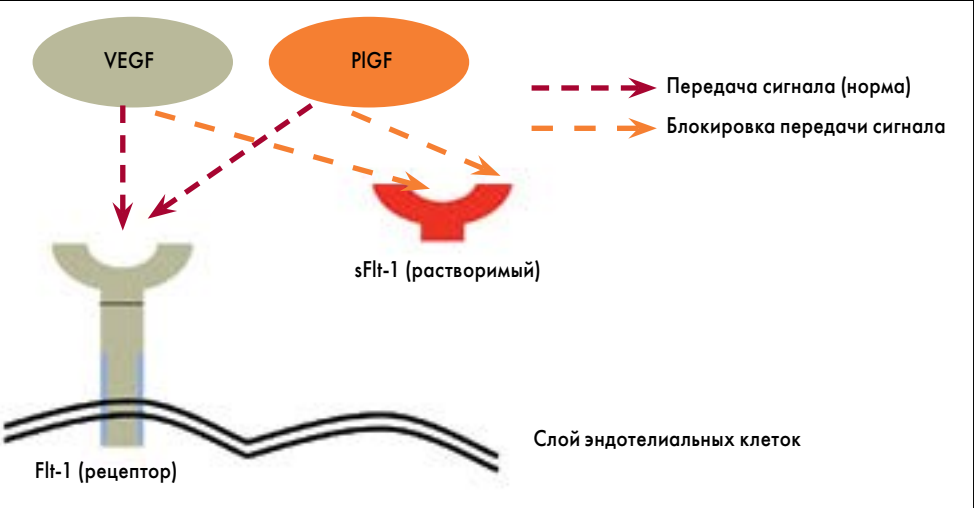


Рис. 3. sFlt-1 как сильный антагонист VEGF и PIGF

А.А. Мельник, к. б. н.

Прогностические биохимические маркеры
преэклампсии

Продолжение. Начало на стр. 42.

роль в некоторых физиологических процессах, включая размножение, ангиогенез, воспаление и регуляцию эндокринной и иммунной функций. Основным источником лептина является жировая ткань, но во время беременности лептин также продуцируется плацентой. При нормальной беременности экспрессия плацентарного лептина увеличивается по сравнению с таковой у небеременных и поддерживает имплантацию, выработку гонадотропина человека, рост плаценты и митогенез. Дисрегуляция уровня лептина может указывать на гестационные осложнения или приводить к ним. По данным ряда авторов, уровень лептина повышается при ПЭ по сравнению с женщинами с физиологическим течением беременности [50, 51]. В связи с этим лептин может быть потенциальным биомаркером для прогнозирования ПЭ и выступать как инструмент скрининга на ранних сроках гестации.

Чемерин

Чемерин — сравнительно недавно обнаруженный адипокин, который участвует в патогенезе ожирения и воспаления. Было показано, что его уровень может резко возрастать в 1-м триместре беременности и служить маркером ПЭ [52, 53].

Цистатин С

Цистатин С является хорошо исследованным маркером функции почек. Цистатин С — негликозилированный белок с молекулярной массой 13,4 кДа, относится к семейству ингибиторов цистеиновых протеиназ, идентичен пост-глобулину. Впервые был идентифицирован у пациентов с почечной недостаточностью. Цистатин С с постоянной скоростью синтезируется клетками, содержащими ядра, полностью метаболизируется в почках, свободно фильтруется через клубочковую мембрану, не секретируется проксимальными почечными канальцами. Плацентарная экспрессия цистатина С увеличивается при развитии ПЭ, что может приводить к повышенному уровню цистатина С в плазме крови [54].

Адипонектин

Адипонектин — это выделенный из адипоцитов коллагеноподобный белок, обладающий инсулинсенбилизирующими, антиатерогенными и противовоспалительными свойствами, который участвует в патогенезе ожирения. Экспрессия адипонектина происходит исключительно в жировой ткани. Многочисленные исследования последних лет подтверждают повышение уровня адипонектина у женщин с ПЭ [55].

Висфатин

Висфатин — недавно обнаруженный адипокин массой 52 кДа, вовлеченный в регуляцию гомеостаза глюкозы и выступающий как маркер эндотелиальной дисфункции. Ну W. и соавт. [56] в своем исследовании обнаружили низкую концентрацию висфатина при ПЭ. Кроме того, было показано, что беременные с тяжелой ПЭ имели значительно более низкую концентрацию висфатина в сыворотке крови, чем те, у которых ПЭ была умеренной.

Матриксная металлопротеиназа-2 (ММР-2)

Матриксная металлопротеиназа-2 экспрессируется в мезенхимальных клетках (в основном в фибробластах) в период развития и репарации ткани, а также синтезируется нейтрофилами, макрофагами и моноцитами. Имеются указания на то, что на развитие осложнений беременности, в том числе и ПЭ, влияют как избыточная продукция протеаз, так и их недостаток. В ряде работ было показано, что ММР-2 значительно выше в сыворотке крови у женщин с ПЭ по сравнению с небеременными или при физиологически протекающей беременности.

Аполипопротеин Е (АпоЕ)

Одним из механизмов развития ПЭ является нарушение метаболизма липидов, связанное с окислительным стрессом. Женщины с ПЭ имеют аномальный липидный профиль с повышенными концентрациями липопротеинов, богатых триглицеридами, которые могут способствовать эндотелиальной дисфункции. АпоЕ является основным компонентом липопротеинов очень низкой плотности, роль которого заключается в изменении воспалительных реакций и удалении избыточного холестерина из кровообращения посредством регуляции поглощения в печени. Ген АпоЕ на 19-й хромосоме имеет 3 общих аллеля, кодирующих 3 изоформы АпоЕ в плазме, — е2, е3 и е4. Было высказано предположение, что уровни АпоЕ и полиморфизмы его гена связаны с повышенным риском ПЭ. Обнаружена более высокая частота аллеля АпоЕ е2 среди женщин с ПЭ по сравнению с контрольной группой [57]. Эти данные не были подтверждены в других исследованиях [58, 59]. Роль данного направления исследований в прогнозировании ПЭ в настоящее время считается неопределенной.

Внеклеточная ДНК (вкДНК)

Фрагменты ДНК, циркулирующие в межклеточной среде организма, называют внеклеточной ДНК [60]. Существует несколько гипотез о происхождении

Таблица 3. Потенциальные биомаркеры при ПЭ	
Биомаркеры	Циркулирующие уровни при ПЭ (кровь, сыворотка/плазма)
PlGF	Снижение
VEGF	Снижение
sFlt-1	Повышение
sFlt-1/PlGF	Повышение
PAPP-A	Снижение
PP-13	Снижение
Ингибин А, активин А	Повышение
Пентраксин-3	Повышение
ADAM-12	Снижение
МикроРНК	Повышение
Лептин	Повышение
Растворимый эндоглин	Повышение
Чемерин	Повышение
Цистатин С	Повышение
Адипонектин	Повышение
Висфатин	Снижение
P-селектин	Повышение
Фактор фон Виллебранда	Повышение
Внеклеточная ДНК	Повышение
Аутоантитела к рецептору ангиотензина II 1-го типа	Повышение

вкДНК, основными из которых являются образование пула внеклеточных нуклеиновых кислот в результате гибели клеток («гипотеза клеточной гибели») и активная секреция ДНК живыми клетками («гипотеза метаболической ДНК») [61]. Повышенный интерес к вкДНК связан с возможностью ее использования в качестве маркера для диагностики. В составе вкДНК, выделенной из плазмы или периферической крови, обнаруживается ДНК плода (при беременности), что позволяет анализировать геном плода, не прибегая к биопсии.

Недавно была изучена связь между фетальной ДНК и ПЭ. В группе пациенток с высоким риском развития ПЭ наблюдалось более высокое содержание фетальной ДНК [62, 63]. Другие исследователи [64] наблюдали увеличение в 5 раз вкДНК плазмы у женщин с ПЭ по сравнению с беременными контрольной группы. Из 13 исследований, в которых определяли количество вкДНК для прогнозирования ПЭ, в 11 обнаружили более высокое содержание вкДНК [65].

Таким образом, за последнее десятилетие появился целый ряд перспективных и интересных биохимических маркеров, которые могут быть использованы для своевременной и ранней диагностики группы риска, т. е. выявления беременных, у которых вероятность развития ПЭ очень высокая (табл. 3).

Выводы

Преэклампсия — это сложное и специфическое заболевание при беременности,

механизмы которого еще не полностью понятны. Считается, что центральным звеном ПЭ является системное повреждение эндотелия сосудов микроциркуляции с развитием эндотелиальной дисфункции. Однако эндотелиальная дисфункция регистрируется при многих соматических заболеваниях и патологических состояниях, таких как сахарный диабет, атеросклероз, сепсис, хронические заболевания почек, гиперлипидемия, артериальная гипертензия, легочная гипертензия и др. В связи с этим исследовано большое количество биохимических маркеров для прогнозирования ранней диагностики и оценки степени тяжести ПЭ. Однако ни один из них официально не рекомендован к практическому применению в связи с достаточно низкой чувствительностью и специфичностью для ПЭ. Более того, определение уровня лишь одного какого-либо маркера не позволяет получить полноценную информацию о всех функциях эндотелия, нарушенных при ПЭ в той или иной степени.

Результаты современных исследований свидетельствуют о том, что лучшей предсказательной ценностью обладает сочетание клинических данных и биохимических параметров. На сегодняшний день поиск как клинических данных, так и лучших по своей предсказательной ценности биомаркеров продолжается, оставаясь одной из главных тенденций научных исследований в акушерстве и гинекологии, учитывая тяжесть этого осложнения беременности.

Список литературы находится в редакции.

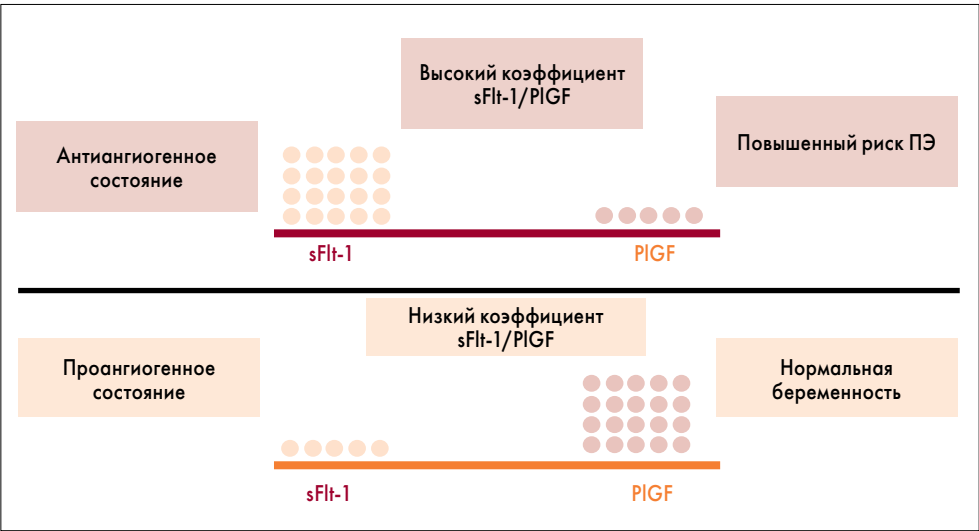


Рис. 4. Связь ПЭ с дисбалансом sFlt-1 и PlGF

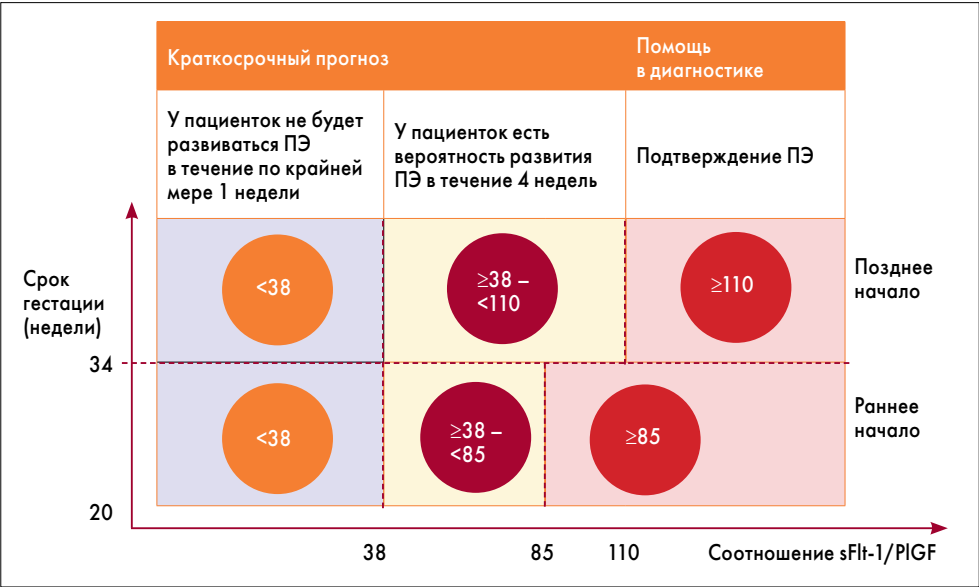


Рис. 5. Соотношение sFlt-1/PlGF для краткосрочного прогноза и диагностики ПЭ