



МЕНЕДЖМЕНТ ВАГІТНИХ І ПОРОДІЛЬ З ПРЕЕКЛАМПСІЄЮ (ЧАСТИНА 1)

Ігор Лахно

Вступ

ПЕ (пreeкламсія) є захворюванням, що виникає у II половині вагітності, супроводжується генералізованим судинним спазмом, хронічною формою синдрому ДВЗ (дисеміноване внутрішньосудинне згортання), підвищенням АТ (артеріальний тиск), протеїнурією та синдромом поліорганної недостатності (Anthony). *et al. 2016; Ramirez Avila G. M. et al. 2013; McCarthy E. A. et al. 2015; S. Shinar et al. 2016; Cunningham F. G. Et al. 2015*). ПЕ є гестаційною патологією, яка зустрічається лише у людини. Діагностичні критерії ПЕ на протязі останнього часу залишаються незмінними. Серед них: початок після 20 тижнів вагітності, добова протеїнурія більше 0,3 г або наявність двох позитивних тестів на протеїнурію у разових порціях сечі ($>0,3$ г/л) з інтервалом 4–6 годин, систолічний АТ вище 140 мм рт. ст. і діастолічний АТ більший

або рівний 90 мм рт. ст. двічі з інтервалом 4–6 годин, а також зникнення або регресування вказаних ознак захворювання на протязі 6 тижнів пуерперію.

Нещодавно у рекомендаціях ACOG (американського коледжу акушерів-гінекологів) і ISSHP (міжнародної спільноти вивчення гіпертензії під час вагітності) було зазначено, що протеїнурія не є обов'язковим діагностичним критерієм ПЕ.

У Фінляндії на протязі останнього року єдиним критерієм ПЕ залишається лише АТ. При цьому, за даними *Finnish Pre-eclampsia Consortium*, чутливість і специфічність діагнозу не тільки не знизилася, а й, навіть, підвищилася. Це можна пояснити наявністю атипових форм ПЕ, при яких протеїнурія відсутня (Kallela J. *et al. 2016*).

Пацієнтки з ПЕ легкого і середнього ступеня традиційно вважаються досить однорідною за клініко-лабораторними характеристиками групою хворих.

Тяжкою ПЕ вважають при наявності систолічного АТ ≥ 160 мм рт. ст., а діастолічного АТ ≥ 90 мм рт. ст., тромбоцитопенії, більше, ніж двократного перевищення нормального рівня трансаміназ, HELLP синдрому, ниркової недостатності, тривалого болю в епігастрії або правому підребір'ї, порушень зору, неврологічної симптоматики або набряку легень (Dennis A. T. *et al. 2014; Gathiram P. 2016; Uzan J. et al. 2011; Young B. C. et al. 2016*).

Розповсюдженість ПЕ є приблизно однаковою у всіх регіонах Землі, складає від 5,0 до 16,0% та не залежить від рівня соціально-економічного розвитку. ПЕ ускладнює біля 3–8% загальної кількості вагітностей у країнах Європи (Jadli A. S. *et al. 2016; Leeman L. et al. 2016*). У структурі материнської смертності ПЕ і еклампсії відводиться у останні роки 10–15%. ПЕ – одна з провідних причин життєзагрозливих станів матері, значного рівня перинатальних втрат. Відомо, що ПЕ у 5 разів підвищує ризик перинатальних втрат і обумовлює

Список скорочень

АГ – артеріальна гіпертензія;
АФС – антифосфоліпідний синдром;
ВШ – відношення шансів;
ДНК – дезоксирибонуклеїнова кислота;
ДП – дисфункція плаценти;
ПІ – пульсаційний індекс;
РДС – респіраторний дистрес синдром;
РНК – рибонуклеїнова кислота;

CAT – середній артеріальний тиск;
С-РБ – С-реактивний білок;
СІ – серцевий індекс;
Flt – *fms-like tyrosine* (англ., тирозинові);
HbF – *fetal hemoglobin* (англ., плододовий гемоглобін);
HELLP-синдром – синдром гемолізу, підвищення рівня трансаміназ і тромбоцитопенії (англ., *hemolysis, elevated liver ferments, low platelet count*);
IL – interleukin (англ., інтерлейкін);

PAPP-A – *pregnancy-associated plasma protein A* (англ., білок плазми, асоційований з вагітністю А);
PIGF – *placental growth factor* (англ., фактор росту плаценти);
PP – *placental protein* (англ., плацентарний протеїн);
TNF – *tumor necrosis factor* (англ., фактор некрозу пухлин);
VEGF – *vascular endothelial growth factor* (англ. судинний ендотеліальний фактор росту)

більше, ніж 50 тисяч випадків материнських смертей у світі щорічно (Berhan Y. 2016; Fratto V. M. et al. 2016; Hu W. S. et al. 2016; Omotayo M. et al. 2016).

Патогенез

У патогенезі ПЕ провідну роль відіграє дисбаланс між ангіогенними і антиангіогенними факторами, що порушує формування матково-плацентарного кровообігу (Turpin C. A. et al. 2015; Bolla D. et al. 2016; Redman C. W. et al. 2015). До числа перших відноситься поліпептид з сімейства судинного ендотеліального фактору росту (*vascular endothelial growth factor – VEGF*) – *PlGF (placental growth factor)*, а також білка плазми, асоційованого з вагітністю А (*pregnancy-associated plasma protein A – PAPP-A*). Ці речовини підтримують інвазію трофобласту, а тирозинові рецептори (*fms-like tyrosine – Flt*) і ендоглін, навпаки, спроможні пригнічувати ангіогенез, блокуючи їх активність. Процес інвазії позаворсинкового трофобласту контролюють також плацентарні макрофаги шляхом продукції ангіогенних або антиангіогенних цитокінів (Aguilar A. et al. 2016; Das U. N. et al. 2015; Gezer C. et al. 2016; Emmerly J. et al. 2016).

Ішемія плаценти сприяє синтезу прозапальних цитокінів і вазоконстрикторів. Потрапляння зазначених речовин у кровоплин матері викликає системні зміни ЦМГ (центральної материнської гемодинаміки), що призводять до гіповолемії та гіперфузії внутрішніх органів (Elliot M. G. et al. 2016; Lankhorst S. et al. 2016). Серед відомих механізмів патологічного впливу гіперцикотінемії наступні: активація процесів ПОЛ (перекисного окислення ліпідів) і пригнічення АОСЗ (антиоксидантної системи захисту) у ендотеліоцитах з накопиченням продуктів протеолізу, протеїнів середньої маси, порушення тромбocитарного і коагуляційного гемостазу з ураженням мікроциркуляторного русла і ендотоксикоз (Miranda Guisado M. L. et al. 2012; Afroze S. H. et al. 2016; Jin W. Y. et al. 2016; Nikolic A. et al. 2016).

У останні десятиліття активно вивчається роль тромбобілії у розвитку ускладнень вагітності. Гіпергомоцистемія є одним з добре відомих чинників, що призводять до пошкодження судинної стінки і тромбозу. Гомоцистеїн здатний пошкоджувати клітини ендотелію, знижувати продукцію оксиду азоту, пригнічувати ефект простагліну. Його тромбогенний ефект також пов'язаний з активацією фактора V, гальмуванням протеїну С, пригнічен-

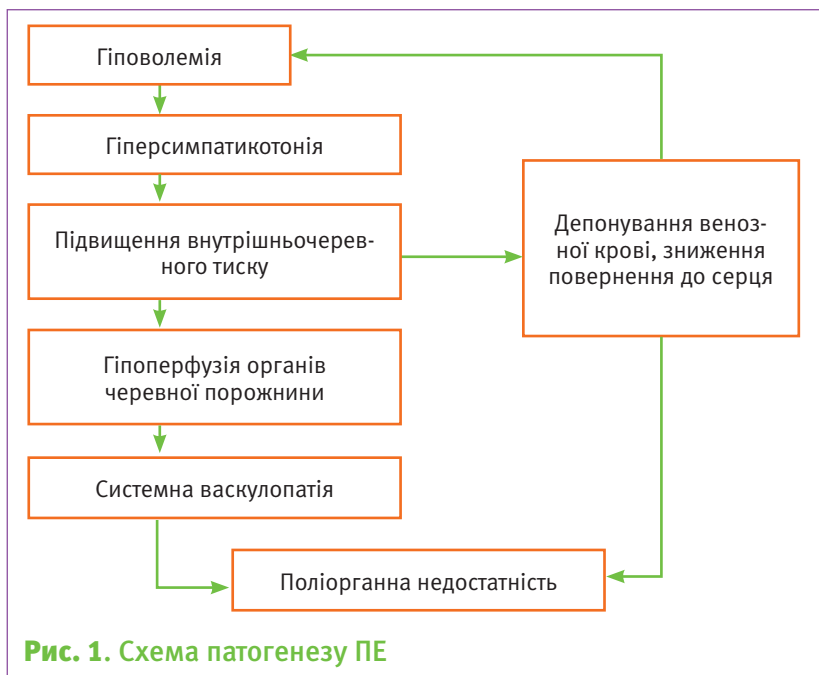


Рис. 1. Схема патогенезу ПЕ

ням експресії тромбомодуліна і блокадою зв'язування тканинного активатора плазміногену клітинами ендотелію (Morton J. S. et al. 2016). Гомоцистеїн надлишково накопичується в організмі на тлі недостатнього рівня реакцій реметилування і сульфурвання. У цих реакціях основну роль грають вітамін B₆ і активна форма фолієвої кислоти (Ji Y. et al. 2006).

Для запобігання надлишку гомоцистеїну і трансформації у метіонін необхідна, перш за все, достатня кількість активної форми фолієвої кислоти. Це забезпечується роботою ферменту метилентетрагідрофолат-редуктази. Дефіцит останньої має спадкову природу і призводить до вродженої тромбобілії (Polat M. et al. 2016; Polonia J. et al. 2016; Berks D. 2015; Fakhouri F. et al. 2016).

Велика роль у розвитку гемодинамічних розладів відводиться порушенням автономної нервової регуляції матері (C. Ghossein-Doha et al. 2016). У жінок з ПЕ вже з самого початку процесу гестації відмічається підвищена симпатична активність. Це сприяє підтриманню матково-плацентарного кровообігу на тлі гіповолемії та периферичного вазоспазму (Murphy M. S. et al. 2015; Musa S. M. et al. 2016).

Зростання потужності симпатичної ланки модулює загальний рівень і потужність парасимпатичної ланки автономної нервової регуляції шляхом їх пригнічення. На сьогодні відомі деякі

механізми формування гіперсимпатикотонії. Підвищення симпатичної вазоконстрикторної активності може бути обумовленим зниженням барорецепторного обмеження завдяки центральному або периферичному механізму. З іншого боку, гуморальні та паракринні фактори можуть стимулювати активність симпатичних нервів (K. H. Lampinen et al., 2014). Також відомо, що зростання потужності симпатичної ланки може бути обумовлено значним зростанням внутрішньочеревного тиску (Maeda K. 2014; Sugerman H. J. et al. 2011).

Остання обставина призводить до утруднення венозного повернення з нижньої половини тулуба, що додатково сприяє активації симпатичних механізмів підтримання судинного тону та розвитку хронічної венозної недостатності.

Крім цього, погіршення внутрішньоорганної гемодинаміки у черевній порожнині сприяє порушенню функції печінки, що призводить до розвитку атерогенезу, поглиблення оксидативного стресу та ендотеліальної дисфункції (Su G. L. 2008; D'Souza V. et al. 2016; Oztas E. et al. 2016).

Ендотеліальна дисфункція – ключове явище у механізмі ураження внутрішніх органів на тлі ПЕ. Підвищена проникність судин у поєднанні з гіпропротеїнемією призводить до набряків різної локалізації (C. K. Kao et al. 2016; Possomato-Vieira J. S. et al. 2016; Wang P. H. et al. 2015).

Ураження ендотелію судин печінки призводить до HELLP-синдрому, судини нирок – до гострої ниркової недостатності, судин мозку – до набряку мозку і екламсії, тощо. Такий шлях виникнення ускладнень можливий при ПЕ з раннім початком (до 32 тижнів). При цьому материнська смертність від ранньої ПЕ у 20 разів вища, ніж у ПЕ з пізнім виникненням (Young B. C. et al. 2016; Khodzhaeva Z. S. et al. 2016). ПЕ з пізнім початком за своїми рисами нагадує метаболічний синдром, при якому ураження судин є вторинними по відношенню до обмінних розладів. Жирова тканина може бути «полем» для підтримання ССЗВ (синдром системної запальної відповіді). Матково-плацентарне коло гемодинаміки вторинно залучається до патогенезу ПЕ у жінок з пізнім її початком. Тому на тлі ПЕ з раннім виникненням значно частіше зустрічається синдром ЗРП (затримки росту плода), дистрес плоду і антенатальна загибель плоду (Pluta R. et al. 2015; Eggers A. E. et al. 2015).

Значне підвищення симпатовагального балансу відображає зміни ЦМГ у жінок з ПЕ. У жінок з ПЕ гіперкатехоламінемія є фактором, що підвищує ЗПОС і АТ (Maeda K. 2016). Антигіпертензивні препарати не мають змоги відновити симпатовагальний баланс у пацієнток з ПЕ. У жінок, що перенесли ПЕ під час вагітності, відновлення симпатовагального балансу відбувається сповільнено і не повністю (Scholten R. R. et al. 2015). У багатьох породіль зберігається підвищена активність симпатичного барорефлексу. Це створює передумови для виникнення АГ у майбутньому та супроводжується підвищенням ризику коронарної хвороби та інсульту (Theilen L. H. et al. 2016; Mangos G. J. et al. 2012). Однак, у патогенезі ПЕ залишається багато не вирішених питань. Тому ПЕ можна віднести до категорії «загадкових» хвороб.

Проведені дослідження дозволили вважати, що ПЕ розвивається на тлі підвищеного СІ (Andreas M. et al. 2016). У жінок з ПЕ легкого або середнього ступеня було переважно встановлено наявність гіперкінетичного типу ЦМГ. У цього контингенту пацієнток зберігалася гіперволемія і нормальний або незначно підвищений ЗПОС (загальний периферичний опір судин). У разі прогресування ступеня тяжкості ПЕ підвищення проникності судин, гіповолемія і низький СІ характеризували гіпокінетичний тип ЦМГ. Гіперсимпатикотонію у пацієнток з ПЕ легкого або серед-

нього ступеня можна вважати компенсаторною реакцією, спрямованою на підтримання перфузії кінцевих органів (Riedl M. et al. 2010; Lakhno I. 2017). Максимальне зростання симпатовагального балансу відповідає гіпокінетичному типу ЦМГ у пацієнток з ПЕ тяжкого ступеня. У цих вагітних спостерігаються ознаки централізації гемодинаміки та гіперперфузії життєво важливих органів (Lakhno I. 2015). Загалом, ПЕ характеризується руйнуванням базового для вагітності вагального механізму затримки рідини та вазодилатації.

Фактори ризику

Відомими факторами, що сприяють зростанню ризику виникнення ПЕ є африканська раса, вік більше 35 років, багатоплодова вагітність, міхуровий заносок, наявність ПЕ у попередніх вагітностях, хронічна АГ, захворювання нирок, діабет, ожиріння і вроджені вади розвитку плоду (Cormick G. et al. 2016; Andrietti S. et al. 2008). Розвитку ПЕ може сприяти проживання у гірській місцевості. Це можна пояснити ішемією плаценти внаслідок зменшеного діаметру маткових артерій та спільного матково-плацентарного кровоплину.

У багатьох епідеміологічних дослідженнях отримано докази спадкової або імунологічної природи ПЕ. Наявність ПЕ у матері підвищує ризик у доньки цього ускладнення вагітності у 2–5 разів (Jauniaux E. et al. 2016). Спадкову природу ПЕ підтверджує наявність генів, які сприяють розвитку ПЕ. Ці гени, ймовірно, можуть впливати на серцево-судинну систему і систему гемостазу, регулювати виразність ССЗВ (Bulbul M. et al. 2015). Деякі з них вже ідентифіковані. Знайдено взаємозв'язок з синтезом вазоактивних речовин, у тому числі, з ангіотензиногеном, у 1-q42-43, 7q36, 2p12, 2p25, 9p13 і 10q22.1 локусах (Ali S. M. et al. 2015). Ступінь вродженої схильності до ПЕ полігенна і залежить від багатофакторних патогенів. Гени-кандидати, що приймають участь у різноманітних біологічних процесах, включаючи імунітет, контроль судинної резистентності, коагуляцію крові, метаболізм, були предметом чисельних досліджень їх ймовірної ролі у ПЕ (Murphy M. S. et al. 2016).

Деякі систематичні огляди і метааналізи оцінили взаємозв'язок між материнськими генами і ПЕ. У одному з метааналізів був доведений підвищений ризик тяжкої ПЕ на тлі полімор-

фізму гену фактору згортання V rs6025 (ВШ – було 1,90), мутації гену фактору згортання II G20210 A (rs179963) (ВШ – 2,01), поліморфізму гена рецептора лептину rs1137100 (ВШ – 1,75) і поліморфізму генів з групи тромбофілії (ВШ – 1,87) (Fakhouri F. et al. 2016; Berks D. et al. 2015). На сьогодні, відомі декілька генетично обумовлених варіантів ПЕ. Серед них мутації гена ангіотензин-перетворюючого ферменту, цитоксичного Т-лімфоцитасоціюваного протеїну 4, фактору 2, фактору V, ліпопротеїналіпази та гена І інгібітору серинової пептидази. Результати мета-аналізу дозволяють вважати, що у патогенезі ПЕ можуть приймати участь ренін-ангіотензинова система, система коагуляції та фібринолізу, ПОЛ і прозапальний каскад (He Y. et al. 2016; Markova A. D. et al. 2016).

Розвитку ПЕ також сприяють деякі прегестаційні особливості фізіології жінок. Так, гіповолемія, що існує до вагітності, може перешкоджати процесу затримки рідини і зростанню об'єму циркулюючої крові (Logue O. C. et al. 2016). Ці особливості можуть бути множинними. Про це свідчать результати досліджень, згідно яких підвищення рівня симпатичної регуляції, гіповолемія, високий рівень прозапальних цитокінів, С-РБ і перша вагітність є ознаками прегравідарного фенотипу, що призводить до розвитку ПЕ (Berks D. et al. 2015; Daneva A. M. et al. 2016).

Можливим механізмом гіперцитокінемії також може бути наявність хронічних захворювань інфекційної етіології. Хоча теорія інфекційної природи ПЕ не знайшла багатьох прихильників, відомо, що хронічний ендометрит супроводжується порушеннями формування матково-плацентарних судин. Наявність бактеріального вагінозу значно підвищує ризик латентного ендометриту. Крім цього, відомо, що безсимптомна бактеріурія, запальні захворювання пародонту також збільшують ризик ПЕ (Lee H. J. et al. 2016; A. S. Parihar et al. 2015).

Прогнозування ПЕ

Раннє виявлення жінок з високим ризиком розвитку ПЕ під час вагітності можливе за допомогою предикторних маркерів ПЕ, значення яких у таких випадках має характерні особливості. На цей час відомі біохімічні та біофізичні маркери, вивчення яких дозволяє прогнозувати її розвиток вже на початку II триместру. Основні категорії марке-

рів наступні: ангіогенні/антиангіогенні фактори, плацентарні протеїни, плодовий гемоглобін (HbF), ниркові маркери, ультразвукові та материнські фактори. Специфічними біохімічними маркерами вважаються: RAPP-A, PlGF, а також співвідношення sFlt-1/ PlGF, ендоглін, PP-13, цистатин-С (показник функції нирок), лейцил/цистиніл амінопептидаза, вазопресиназа і $\alpha 1$ -мікроглобулін (Lagana A. S. et al. 2016; Elmas O. et al. 2016; Song Y. et al. 2016).

Значні перспективи використання для прогнозування ПЕ мають розчинний PlGF і Flt-1 (Friedman A. M. et al. 2014). Відомо, що ангіогенез визначається взаємодією ангіогенних факторів PlGF і VEGF з їх рецепторами Flt-1 і VEGF-2, що мають антиангіогенні властивості. Середні значення концентрації PlGF у сироватці крові демонструють прямо пропорційну залежність від гестаційного терміну з підвищенням у I і II триместрах. Максимального рівня PlGF досягає приблизно у 30 тижнів вагітності, а потім поступово знижується. Встановлена наявність зниженого рівня PlGF у 11–13 тижнів вагітності у ситуаціях, пов'язаних з анеуплоїдією, порушеннями плацентації, що призводять до ПЕ і синдрому ЗРП плода. Тобто клінічна значущість вивчення рівня PlGF існує при ПЕ з раннім початком. Знижений рівень PlGF у II і III триместрах також обумовлений розвитком ПЕ і (або) порушенням живлення або травлення плода. Однак, в одному з досліджень було отримано суперечливі дані відносно рівня PlGF як біохімічного маркера ПЕ (Tsiakkas A. et al. 2016).

PlGF циркулює вільно або у зв'язаному з sFlt-1 стані. Розчинні sFlt-1 – це варіант мембранних рецепторів Flt-1, що вільно циркулюють у сироватці крові, де зв'язують і нейтралізують VEGF і PlGF. У багатьох дослідженнях був доведений зв'язок між підвищенням концентрації sFlt-1 і ПЕ (Costa R. A. et al. 2016). Рівень sFlt-1 починає зростати за 5 тижнів до початку ПЕ і залишається на більш високому рівні порівняно з жінками з неускладненим перебігом вагітності (Palmer K. R. et al. 2015). Визначення співвідношення sFlt-1/PlGF мала частоту виявлення ПЕ 87,5 % при фіксованій частоті хибно-позитивних результатів у 10,0 % у популяції жінок з низьким ризиком (Kurtoglu E. et al. 2016).

Можливим біомаркером ПЕ може бути розчинний ендоглін – це зменшена форма рецептору до трансформуючого фактору росту. Цей рецептор є потенційним антиангіогенним фактором, який

зв'язується з трансформуючим фактором росту, порушує продукцію оксиду азоту і процеси вазодилатації (Nikuei P. et al. 2015).

RAPP-A – це гликозильований протеїн з великою масою, що виробляється у клітинах трофобласту. RAPP-A відомий як протеаза білка, який зв'язує інсуліноподібний фактор росту (Wang J. et al. 2014). Інсуліноподібний фактор росту відіграє значну роль у рості та розвитку плаценти. Досить логічно, що низький рівень RAPP-A пов'язаний з високою частотою маніфестації ПЕ. Мультицентрове дослідження 8839 жінок продемонструвало значну кореляцію між рівнем RAPP-A нижче 5 перцентилу і синдромом ЗРП, передчасними пологами, ПЕ і мертвонародженням (Wright A. et al. 2016).

NB! Ендотеліальна дисфункція – ключове явище у механізмі ураження внутрішніх органів на тлі ПЕ

Моделі, що дозволяють оцінювати індивідуальний ризик розвитку ПЕ з пізнім початком базуються на комбінованому визначенні RAPP-A у I триместрі та співвідношення sFlt-1/PlGF у II триместрі. Частота виявлення ПЕ при застосуванні таких моделей становила 87,5% при фіксованому співвідношенні хибний-позитивний результат у 5,0%. У жінок, вагітність яких ускладнилася розвитком ПЕ, концентрації PlGF і RAPP-A у сироватці крові знижуються. Ці білки виробляються у трофобласті, а їх знижений рівень відображає порушення плацентації (Tsiakkas A. et al. 2016).

Нещодавно була відкрита можливість використання у якості біохімічного маркера ПЕ позаклітинного HbF. Підвищення рівня HbF у плацентарному екстрацелюлярному матриці призводить до оксидативного стресу і підвищення проникності матково-плацентарного бар'єра. Аномальний плацентарний гемопоез руйнує материнське-плодове територіальне розмежування, що призводить до ендотеліальної дисфункції, гіпертензії і протеїнурії, які є ознаками ПЕ. HbF вважається предиктором ПЕ у I і II триместрах вагітності (Triunfo S. et al. 2016).

RAPP-A і HbF продемонстрували значну прогностичну значущість з 70,0% чутливістю і 95,0% специфічністю. Однак, RAPP-A не є суто специфічним для ПЕ і має бути доповненим

доплерометрією кровотоку в маткових артеріях. Показники прогностичності цієї комбінації досягли рівня чутливості співвідношення HbF/ $\alpha 1$ -мікроглобулін (Lagana A. S. et al. 2016).

Інгібін-А і активін-А – глікопротеїни, що є членами сімейства трофобластспецифічних факторів росту. Ці білки у значних кількостях виробляються фетоплацентарною системою на протязі вагітності. Інгібін-А має негативний зворотній зв'язок з гонадотропінами, а активін-А приймає участь у значній кількості біологічних процесів (Wu Y. et al. 2016). При наявності порушень плацентації концентрація інгібіну-А і активіну-А значно зростає, що відображає компенсаторний механізм, який сприяє покращенню інвазії трофобласту.

Інгібін-А як предиктор ПЕ має суперечливі характеристики (Yong H. E. et al. 2015). Підвищений рівень інгібіну-А у сироватці крові відображає розвиток ПЕ. Але чутливість інгібіну-А у прогнозуванні ПЕ є низькою. Однак, у деяких дослідженнях було встановлено, що у II триместрі інгібін-А є найкращим біохімічним маркером ПЕ. Різниця у рівні активіну-А значно вище при ПЕ з пізнім початком, ніж при ранньому розвитку ПЕ. Інгібін-А і активін-А підвищуються до 14 тижнів у жінок з ПЕ (P. Nikuei et al. 2015).

Дезінтегрин і металлопротеїназа 12 (a disintegrin and metalloprotease 12 – ADAM12) – це протеаза білків, які зв'язують інсуліноподібний фактор росту. Низький рівень ADAM12 відображає підвищену кількість інсуліноподібного фактору росту у зв'язаному стані, що блокує потенції останнього до стимуляції росту і розвитку плаценти. У декількох дослідженнях була встановлена предикторна роль ADAM12 у ПЕ. При цьому низький рівень ADAM12 був характерним для жінок з ПЕ, а комбінація з RAPP-A дозволяє підвищити прогностичну значущість (Christians J. K. et al. 2016).

Перспективним маркером ПЕ може бути й цистатин С – маркер функції нирок, підвищення рівня якого демонструє пригнічену гломерулярну фільтрацію. Плацентарна експресія цистатину С підвищується на тлі ПЕ. Це сприяє

зростанню концентрації цистатіна С у плазмі крові жінок з ПЕ. Середня концентрація цистатину С у I триместрі вагітності значно вище у пацієнок, у яких у подальшому розвіється ПЕ, ніж у жінок з нормальним перебігом вагітності (*Cabarkapa V. 2015; Yalamati P. et al. 2015*).

Пентраксин 3 (TNF-стимулюючий ген-14) належить до того ж самого сімейства, що й С-РБ і плазмовий компонент амліоїду Р. Пентраксин 3 складається з 381 амінокислоти. На тлі синдрому ССЗВ, який є частиною патогенезу ПЕ, рівень пентраксину 3 значно підвищується (*Zhao J. et al. 2016*).

Р-селектин – представник групи адгезивних молекул поверхні клітини. Ця речовина синтезується тромбоцитами і ендотеліальними клітинами на тлі активації. Вона відіграє ініціюючу роль у ряді запальних і прокоагулянтних реакцій шляхом активації циркулюючих лейкоцитів. Р-селектин швидко розповсюджується з клітинних мембран активованих тромбоцитів у розчинних ізоформах (*Valino N. et al. 2016*). ПЕ супроводжується значною активацією тромбоцитів. Мікрочастки з прокоагулянтною активністю, що містять Р селектин, вивільнені з активованих тромбоцитів, були знайдені у периферичній крові жінок з ПЕ. Встановлено підвищення концентрації розчинного Р-селектину у сироватці крові пацієнок з ПЕ (*Biberoglu E. et al. 2016*). Однак, в іншому дослідженні не було встановлено значних відмінностей між рівнем Р-селектину, каталази, супероксиддисмутази у жінок з ПЕ і пацієнок з нормальним перебігом вагітності (*Elliot M. G. et al. 2016*). Наявність непослідовних і суперечливих результатів стосовно Р-селектину як предиктора ПЕ потребує поширення фундаментальних досліджень біологічної ролі цієї речовини під час вагітності.

Розчинний подібний до фактору некрозу пухлин індуктор апоптозу (*soluble tumor necrosis factor-like weak inducer of apoptosis – sTWEAK*) нещодавно був відкритий як цитокін, що має відношення до TNF- α . Було встановлено, що sTWEAK відображає наявність ендотеліальної дисфункції у жінок з хронічним захворюванням нирок. У жінок з ПЕ концентрація sTWEAK була підвищеною порівняно до здорових вагітних (*Zeisler Y. et al. 2016*). Тому вивчення ролі цього прозапального цитокіну у патогенезі ПЕ, а також можливостей його використання як біохімічного маркера цього

захворювання можна вважати доцільним.

Фетуїн-А (FA) – поліфункціональний протеїн, що відомий як інгібітор ектопичної кальцифікації та регулятор рівня глюкози у сироватці крові, був досліджений у ролі маркера запалення. Було встановлено, що рівень FA на тлі запалення знижується. У пацієнок з ПЕ з раннім початком концентрація FA була зниженою, а на тлі ПЕ з пізнім початком, навпаки, – підвищеною. Кореляція між маркерами ССЗВ і FA була виявлена лише у жінок з раннім початком ПЕ (*Sanhal C. Y. et al. 2016*).

У жінок з ПЕ спостерігається майже п'ятикратне збільшення концентрації вільної ДНК плоду. Імуномодулюючі властивості вільної ДНК відомі вже давно. Плодова ДНК людини активує запальну відповідь шляхом продукції ІІ-6 у В-лімфоцитах і мононуклеарах периферичної крові (*Afroze S. H. et al. 2016*). Експериментально встановлено, що вільна плодова ДНК підвищує рівень TNF- α і ІІ-6 та сприяє лімфоцитарній інфільтрації плацентарної ділянки (*Das U. N. et al. 2015*). Відомі ступені відповіді на різну кількість вільної ДНК плода, від яких залежить ризик ПЕ. Найбільший рівень відповіді спостерігається у жінок з HELLP-синдромом. Підвищення розповсюдження ДНК на тлі ПЕ є маркером гіпоксичної смерті клітини. Рівень вивільнення ДНК значно зростає в умовах зниження оксигенізації плаценти (*Mc Master-Fay R. A. et al. 2016*).

Таким чином, потраплення вільної ДНК плоду в системний кровоток матері може бути пусковим моментом у виникненні ССЗВ. На сьогодні, перспективність використання вільної ДНК плоду як предиктора ПЕ, переважно з раннім початком, доведена у декількох багатоцентрових дослідженнях (*Bredaki F. E. et al. 2016*). Однак, отримані результати мають певну різномірність показників вільної ДНК плоду, що не дозволяє розглядати визначення цього показника як метод скринінгу на ПЕ.

Перспективним предиктором розвитку синдрому ЗРП і ПЕ є значення мікроРНК. Концентрація мікроРНК знижується при розвитку ДП, що характерно для цих станів (*Sheikh A. M. et al. 2016*).

Крім цього, вивчення ангіогенних і антиангіогенних маркерів може бути корисним для диференційної діагностики захворювань, які супроводжуються підвищенням АТ під час вагітності. У двох ретроспективних аналі-

зах була підтверджена роль доплерометрії кровотоку в маткових артеріях, Flt-1 і PlGF у диференціації між хронічним захворюванням нирок і ПЕ у вагітних з протеїнурією та АГ. При наявності первинної маніфестації цих симптомів вивчення рівня Flt-1 і PlGF містить важливу клінічну інформацію. Значення Flt-1/PlGF нижче 30 було патогномонічним для хронічного захворювання нирок (*Stubert J. et al. 2014*). Це дослідження є дуже важливим, коли відсутність будь-яких даних про захворювання нирок до вагітності та у I половині гестації не дозволяє виключити коморбідну патологію.

Кілька досліджень були присвячені ролі копептину у прогнозуванні ПЕ. Рівень цієї речовини був підвищеним у пацієнок як з раннім початком ПЕ, так і пізнім початком ПЕ (*Tuten A. 2016*). Копептин – глікопептид, який є С-термінальним фрагментом пре-проаргініна вазопресина і прекурсором вазопресину. Вазопресин приймає участь у регуляції водно-електролітного балансу і рівня АТ (*Roland L. et al. 2010*). Вивчення рівня копептину як предиктора ПЕ можливо проводити вже з 6 тижня вагітності. Чутливість цього біохімічного маркера була 88,0%, а специфічність – 81,0% (*Gandley R. E. et al. 2016*). Тому вивчення рівня цієї речовини у I триместрі вагітності є повністю обґрунтованим і практично доцільним.

Крім біохімічних маркерів ПЕ, досить широко з метою прогнозування використовують біофізичні показники, визначення яких можливе за допомогою малозатратних неінвазивних методів, зокрема доплерографії матково-плацентарних судин.

У багатьох дослідженнях було доведено, що підвищена резистентність кровотоку в маткових артеріях за даними доплерометрії, була пов'язана з подальшим розвитком ПЕ, що відображало релевантність до даних гістологічного дослідження плацент вагітних (*Weel I. C. et al. 2016*). У більшості робіт вивчено дані доплерометрії у II триместрі вагітності. Однак, у деяких дослідженнях встановлена значна прогностична цінність доплерометричного скринінгу на ПЕ у I триместрі (*Walther T. et al. 2006*). Але мета-аналіз 74 досліджень (79 547 одноплодових вагітностей) довів більшу інформативність скринінгу резистентності кровотоку в маткових артеріях у II триместрі переважно для тяжкої ПЕ з раннім почат-

ком. Чутливість складала 78,0%, а специфічність – 95,0%. Наявність підвищеного ПІ з дикротичною виймкою у фазі ранньої діастолі було найкращим біофізичним маркером не лише для пацієнток з групи високого, а й низького ризику з виникнення ПЕ (Friedman A. M. et al. 2014). Але нещодавно у 11 дослідженнях, що були проведені на 43 122 вагітних у I триместрі, була доведена низька чутливість ПІ – 26,0% і висока специфічність – 91,0%. На показник ПІ у I триместрі вагітності негативно впливали: термін вагітності, маса тіла матері, расова приналежність, наявність прегестаційного цукрового діабету (Kim J. Y. et al. 2015; Baumfeld Y. et al. 2015). Тому підрахування ПІ треба проводити у МоМ з поправкою на зазначені фактори. Значення ПІ у МоМ значно зростає у жінок, в яких розв'ється ПЕ з раннім початком, у терміні 11–13 тижнів. Встановлено наявність значної негативної лінійної кореляції між ПІ у МоМ і терміном розродження. Це підтверджує не лише доцільність скринінгу за допомогою ПІ у МоМ, а той факт, що ПЕ потребує дострокового розродження.

Використання об'ємного 3D ультразвукового дослідження з визначенням індексу васкуляризації плаценти поки що не підтвердило доцільність використання у якості скринінгового методу. Показник кровотоку, що вимірювали у 3D-режимі не відрізнявся у здорових пацієнток з жінками, у яких у подальшому розвилась ПЕ (Gathiram P. et al. 2016).

Серед біофізичних маркерів високу інформативність має САТ, що підвищується ще до появи клінічних проявів ПЕ. САТ легко підрахувати шляхом ділення суми систолічного АТ і подвійного діастолічного АТ на 3. Мета-аналіз, із залученням 60000 вагітних з 3300 випадками ПЕ серед цього контингенту, довів переваги визначення САТ над вимірюванням систолічного або діастолічного АТ у жінок з низьким ризиком ПЕ I або II триместрі (N. Valino et al. 2016), але для пацієнток з високим ризиком ПЕ визначення діастолічного АТ у терміні 13–20 тижнів вагітності вважається найбільш інформативним біофізичним маркером ПЕ (Tayyar A. et al. 2016).

У одному дослідженні підвищення САТ у 11–13 тижнів у комбінації з материнськими факторами ризику продемонстрував частоту виявлення ПЕ 72,4%, 62,9% і 49,3% для ПЕ з раннім початком, пізнім початком і зага-

лом. У термінах 20–24 тижні підвищення САТ поряд з підвищенням у терміні 11–13 тижнів супроводжувалося ранньою ПЕ у 84,3%, пізньою ПЕ у 65,7% і, загалом, 52,5%. Це свідчить про необхідність визначення САТ у межах скринінгу на ПЕ двічі – у термінах 11–13 тижнів і 20–24 тижні (Morton J. S. et al. 2016; Tejera E. et al. 2012). На підставі цієї закономірності була розроблена двостадійна стратегія виявлення вагітних з високим ризиком по виникненню ПЕ. Мета першої стадії – виявлення жінок з підвищеним ризиком розвитку ранньої ПЕ у 11–13 тижнів вагітності для початку проведення медикаментозної профілактики малими дозами ацетилсаліцилової кислоти до 16 тижнів. Друга стадія здійснюється у 30–33 тижні. Вона спрямована на активний пошук показань до дострокового розродження (Duckworth S. et al. 2016).

NB! Впровадження активного скринінгу на ПЕ у 30–33 тижні вагітності додає значних переваг до результатів скринінгу у 11–13 тижнів

У дослідженні, що проводили на 35215 вагітних у термінах 11–13 тижнів, вивчали ПІ у маткових артеріях і САТ. Результати свідчили, що приблизно 80,0% жінок з ПЕ народили до 34 тижнів вагітності (Tayyar A. et al. 2016). У іншому проспективному дослідженні доведено, що комбінований скринінг у термінах 30–33 тижні з використанням ПІ у маткових артеріях і САТ дозволив виявити 90,0% жінок з ПЕ, які потребували розродження у найближчі 4 тижні після клінічної маніфестації захворювання. Автори прийшли до висновку, що впровадження активного скринінгу на ПЕ у 30–33 тижні вагітності додає значних переваг до результатів скринінгу у 11–13 тижнів (Zhao J. et al. 2016). Відомо, що існує сильний взаємозв'язок між ПІ у маткових артеріях і САТ при фізіологічному перебігу вагітності. Прогнозуєма частота розродження у термінах до 34, 37 і 42 тижнів при проведенні біофізичного скринінгу з використанням ПІ у маткових артеріях і САТ відповідно складала 80,0%, 55,0% і 35,0% (Bredaki F. E. et al. 2016). Тому проведення скринінгу на ПЕ, що включає материнські біофізичні маркери, дозволяє втілити двостадійну концепцію і активно сприяти покращенню перинатальних

наслідків завдяки своєчасному розродженню.

Декілька досліджень, проведених під егідою Фонду медицини плоду, продемонстрували переваги комбінованого використання даних анамнезу, ПІ у маткових артеріях, САТ, сироваткової концентрації PAPP-A, PlGF, PP13, інгібіну-А, активіну-А, ендогліну, пентраксину-3 і Р-селектину. Застосовані алгоритми скринінгу у 11–13 тижнів вагітності дозволили потенційно ідентифікувати 90,0%, 80,0% і 60,0% ПЕ, що виникла відповідно до 34 тижнів, у терміні 34–36 тижнів та після 37 тижнів вагітності (частота хибно-позитивних результатів 5,0%) (Wright A. et al. 2016; Elmas O. et al. 2016).

У двох дослідженнях були використані моделі, які базуються на теоремі Байеса, що враховували ПІ у маткових артеріях, САТ, сироваткову концентрацію PAPP-A і PlGF у 11–13 тиж-

нів вагітності. За допомогою цього методу можливо ідентифікувати більшу кількість випадків ПЕ з раннім початком. Також було виявлено 90,0% випадків, що потребували дострокового розродження у термінах до 34 тижнів вагітності (Stubert J. et al. 2015). Прогностичну модель на базі логістичної регресії було використано у проспективному когортному дослідженні 9462 вагітних у I триместрі вагітності. Найкраща модель для виявлення ПЕ з раннім початком включала оцінку первинного ризику, САТ, ПІ у маткових артеріях, PlGF і sFlt-1. За її допомогою було ідентифіковано 87,7% випадків ПЕ при частоті хибно-позитивних результатів 5,0%. Для ПЕ з пізнім початком ця модель дала змогу виявити 68,3% випадків при частоті хибно-позитивних результатів 5,0% (Kurtoglu E. et al. 2016).

В цілому, слід зазначити, що на сьогодні не існує жодного скринінгового тесту, який може забезпечити достатньо вірогідну оцінку ризику розвитку ПЕ, особливо на пізніх термінах вагітності.

**Продовження
у наступному номері.
Перелік літератури
знаходиться у редакції.**

