



К ВОПРОСУ ПАТОГЕНЕЗА ПРЕЭКЛАМПСИИ

Наврузова Р.С.

Ташкентский педиатрический медицинский институт

✓ *Резюме*

В этой статье обсуждается тот факт, что преэклампсия, гипертензивное расстройство, характерное для беременных, представляет собой системный синдром, который, по-видимому, возникает в плаценте и характеризуется широко распространенной эндотелиальной дисфункцией у матери. До недавнего времени молекулярный патогенез фенотипической преэклампсии был в значительной степени неизвестен, но недавние наблюдения подтверждают гипотезу о том, что изменение экспрессии плацентарных антиангиогенных факторов ответственно за клинические проявления заболевания.

По данным Всемирной организации здравоохранения, гипертензивные расстройства при беременности в 2014 г. занимали 2-е место в структуре материнской смертности в мире, составив 14 %.

Ключевые слова: преэклампсия, гипертензивные состояния, патогенез, ангиогенный фактор.

ON THE PATHOGENESIS OF PREECLAMPSIA

Navruzova R.S.

Tashkent Pediatric Medical Institute

✓ *Resume*

This article discusses the fact that preeclampsia, a hypertensive disorder characteristic of pregnancy, is a systemic syndrome that appears to originate in the placenta and is characterized by widespread maternal endothelial dysfunction. Until recently, the molecular pathogenesis of phenotypic preeclampsia was largely unknown, but recent observations support the hypothesis that altered expression of placental anti-angiogenic factors is responsible for the clinical manifestations of the disease.

According to the World Health Organization, hypertensive disorders during pregnancy in 2014 occupied the 2nd place in the structure of maternal mortality in the world, amounting to 14%.

Key words: preeclampsia, hypertensive disorder, pathogenesis, angiogenic factor.

PREKLAMPSIYA PATOGENEZI HAQIDA

Navruzova R.S.

Toshkent pediatriya tibbiyot instituti

✓ *Rezyume*

Ushbu maqolada homiladorlik davriga xos bo'lgan gipertenziv kasallik bo'lgan preeklampsi platsentadan kelib chiqadigan va onaning keng tarqalgan endotelial disfunktsiyasi bilan tavsiflanadigan tizimli sindrom ekanligi muhokama qilinadi. So'nggi paytgacha fenotipik preeklampsianing molekulyar patogenezi deyarli noma'lum edi, ammo so'nggi kuzatuvlar kasallikning klinik ko'rinishi uchun platsenta anti-angiogenik omillarning o'zgaruvchan ifodasi mas'ul degan gipotezani tasdiqlaydi.

Jahon sog'liqni saqlash tashkiloti ma'lumotlariga ko'ra, 2014 yilda homiladorlik davridagi gipertenziv kasalliklar dunyoda onalar o'limi tarkibida 2-o'rinni egallab, 14% ni tashkil etdi.

Kalit so'zlar: preeklampsi, gipertoniya buzilishi, patogenezi, angiogen omil.

Актуальность

По данным Всемирной организации здравоохранения, гипертензивные расстройства при беременности в 2014 г. занимали 2-е место в структуре материнской смертности в мире, составив 14 % [5]. В нашей Республике причиной материнской смертности является акушерские кровотечения, и на втором – преэклампсия. При этом почти в 80% случаях кровотечения являются следствием преэклампсии.

Основная причина развития преждевременных родов, преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты, развития фето-плацентарной недостаточности, нарушения маточно-плацентарного кровотока, задержки внутриутробного развития плода, рождения детей с низкой массой тела и перинатальной патологии, является преэклампсия.

Преэклампсия, гипертензивное расстройство, характерное для беременных, представляет собой системный синдром, который, по-видимому, возникает в плаценте и характеризуется широко распространенной эндотелиальной дисфункцией у матери [2,8,31]. До недавнего времени молекулярный патогенез фенотипической преэклампсии был в значительной степени неизвестен, но недавние наблюдения подтверждают гипотезу о том, что изменение экспрессии плацентарных антиангиогенных факторов ответственно за клинические проявления заболевания. Растворимый Flt1 и растворимый эндоглин, секретируемые плацентой, увеличиваются в кровотоке матери за несколько недель до начала преэклампсии. Эти антиангиогенные факторы вызывают системную эндотелиальную дисфункцию, приводящую к гипертензии, протеинурии и другим системным проявлениям преэклампсии. Молекулярная основа плацентарной дисрегуляции этих патогенных факторов остается неизвестной, и с 2011 года начали изучать роль ангиогенных белков в раннем развитии плацентарных сосудов [12,32]. Данные, связывающие ангиогенные факторы с преэклампсией, имеют важные клинические последствия и, вероятно, изменят методы выявления и лечения преэклампсии [7,15,33,36].

Преэклампсия, системный синдром беременности, клинически характеризующийся новым появлением протеинурии и гипертензии, связан со значительной заболеваемостью и смертностью как у матерей, так и у плода. Патогенез преэклампсии загадочен; этот обзор будет посвящен пониманию происхождения этого расстройства [3,21,34]. Преэклампсия возникает в плаценте, начиная с неадекватной инвазии цитотрофобласта и заканчивая распространенной дисфункцией материнского эндотелия. Было показано, что продукция плацентарных антиангиогенных факторов, особенно растворимой тирозинкиназы 1, и растворимого эндоглина, повышается при преэклампсии [22,23,35]. Эти плацентарные антиангиогенные факторы высвобождаются в материнский кровоток; их действие разрушает материнский эндотелий и приводит к гипертонии, протеинурии и другим системным проявлениям преэклампсии. Молекулярная основа плацентарной дисрегуляции этих патогенных факторов остается неизвестной, остается неизвестной. Гипоксия, вероятно, является важным регулятором [24,36,30]. Другие факторы, такие как изменения ренин-ангиотензин-альдостероновой оси, иммунная дезадаптация, чрезмерное выделение остатков трофобласта, окислительный стресс и генетические факторы, вероятно, способствуют патогенезу аномальной плацентации [1,16,25]. По состоянию на 2009 год единственным успешным методом лечения преэклампсии являются роды. Определенных превентивных стратегий не выявлено. Однако некоторые из недавних наблюдений, связанных с фенотипической причинностью, дают стимулы для разработки новых методов лечения [17,26,27].

Преэклампсия, специфическое для беременных расстройство, клинически характеризующееся впервые возникшей гипертензией и протеинурией после 20 недель беременности, является наиболее частым медицинским осложнением во время беременности, поражающим около 3–5% беременных женщин во всем мире [2,28,29]. В развивающихся странах, где доступ к медицинской помощи ограничен, преэклампсия является ведущей причиной материнской смертности: по оценкам, она составляет более 60 000 случаев материнской смертности в год [6]. В развитых странах бремя этого заболевания ложится на новорожденного из-за преждевременных родов, проводимых для сохранения здоровья матери. Во всем мире преэклампсия связана с перинатальной и неонатальной смертностью 10%

[5,18,20]. В данной статье рассматриваются патогенез, а также достижения в диагностике и лечении преэклампсии.

Распространенность преэклампсии во всем мире составляет 3–4% всех беременностей [4,19]. Большинство случаев преэклампсии возникает у здоровых нерожавших женщин, у которых частота преэклампсии может достигать 7,5%. У повторнородящих женщин, беременных новым партнером, риск преэклампсии такой же, как и у нерожавших женщин; это было приписано факторам, связанным со сменой отцовства или увеличением интервала между беременностями [7]. Кроме того, женщины с преэклампсией в предыдущей беременности по-прежнему имеют высокий риск преэклампсии при последующих беременностях. Хотя большинство случаев преэклампсии возникает при отсутствии семейного анамнеза, наличие преэклампсии у родственника первой степени родства увеличивает риск тяжелой преэклампсии у женщины в два-четыре раза [9].

У 10% женщин с другими клиническими и/или гистологическими проявлениями преэклампсии протеинурия минимальна или отсутствует [11], а у 20% женщин, у которых развивается эклампсия (судороги), протеинурия отсутствует. Лафайет и др. показали, что у женщин с преэклампсией СКФ снижена, тогда как почечный плазмоток и онкотическое давление такие же, как у здоровых беременных женщин.

Недавнее исследование Vikseetal. показали, что преэклампсия также является маркером повышенного риска последующей терминальной стадии почечной недостаточности (ТХПН), хотя абсолютный риск ТХПН в этой популяции низок. Смит и др. показали, что через 1 год после родов у женщин, у которых развилась преэклампсия, было повышено артериальное давление, общий холестерин, более высокий уровень холестерина ЛПНП, триглицеридов, повышенный ИМТ, уровень инсулина натощак, индекс НОМА и соотношение микроальбумин/креатинин в моче. Увеличение долгосрочной смертности от сердечно-сосудистых заболеваний наблюдается даже у ранее здоровых женщин без каких-либо явных сосудистых факторов риска, у которых развивается преэклампсия [10]. Таким образом, увеличение долгосрочных сердечно-сосудистых событий у женщин с преэклампсией в анамнезе может быть либо результатом общих факторов риска, либо результатом тонкого повреждения сосудов или стойкой эндотелиальной дисфункции, вызванной преэклампсией.

Патогенез. Первое десятилетие этого тысячелетия стало свидетелем значительных успехов в нашем понимании патофизиологии преэклампсии. Исторически известная как «болезнь теорий», тайна молекулярного патогенеза преэклампсии начинает раскрываться благодаря ключевому открытию изменений в плацентарных антиангиогенных факторах. Эти антиангиогенные факторы, такие как sFlt1 и растворимый эндоглин, вызывают системную эндотелиальную дисфункцию, приводящую к гипертензии, протеинурии и другим системным проявлениям преэклампсии [12]. Молекулярная основа плацентарной дисрегуляции этих патогенных факторов остается неизвестной, и роль ангиогенных белков в раннем развитии плацентарных сосудов и инвазии трофобласта только начинает изучаться. Гипоксия, вероятно, является важным регулятором. Кроме того, ось ренин-альдостерон-ангиотензин II, чрезмерный окислительный стресс и обломки синцитиотрофобласта, иммунная дезадаптация и генетическая предрасположенность также могут играть роль в патогенезе преэклампсии.

Роль плаценты. Плацента занимает центральное место в развитии преэклампсии. Преэклампсия возникает только при наличии плаценты и почти всегда проходит после ее рождения. Как и в случае пузырного заноса, для развития преэклампсии присутствие плода необязательно. Точно так же в случае преэклампсии с внематочной беременностью одного извлечения плода было недостаточно, и симптомы сохранялись до момента рождения плаценты [7]. Случаи послеродовой эклампсии были связаны с задержкой фрагментов плаценты, с быстрым улучшением после выскабливания матки [11].

Тяжелая преэклампсия связана с патологическими признаками плацентарной гипоперфузии и ишемии. Результаты включают острый атероз, поражение диффузной сосудистой обструкцией, которая включает отложение фибрин, утолщение интимы, некроз, атеросклероз и повреждение эндотелия [13]. Инфаркты плаценты, вероятно, из-за окклюзии спиральных артерий, также распространены. Аномальные результаты ультразвуковой допплерографии маточных артерий, согласующиеся со снижением маточно-плацентарной перфузии,

наблюдаются до клинического начала преэклампсии. Тяжесть макроскопической патологии плаценты, по-видимому, коррелирует с тяжестью клинического заболевания, хотя эти данные не являются универсальными.

Аномальная плацентация. Из-за необходимости плаценты при преэклампсии было проведено много исследований того, как ранние аномалии ремоделирования плацентарных сосудов могут играть роль в заболевании.

В начале нормального развития плаценты вневорсинчатые цитотрофобласти эмбрионального происхождения проникают в маточные спиральные артерии децидуальной оболочки и миометрия. Эти инвазивные цитотрофобласти заменяют эндотелиальный слой спиральных артерий матери, превращая их из мелких сосудов с высоким сопротивлением в ёмкостные сосуды большого калибра, способные обеспечить адекватную плацентарную перфузию для поддержания растущего плода. При преэклампсии эта трансформация неполная. Цитотрофобластная инвазия спиральных артерий ограничивается поверхностной децидуальной оболочкой, а сегменты миометрия остаются узкими. Фишер и др. показали, что при нормальном развитии плаценты цитотрофобласти приобретают эндотелиальный фенотип в процессе, называемом псевдоваскулогенезом, или сосудистой мимикрией, путем подавления экспрессии молекул адгезии, характерной для их эпителиально-клеточного происхождения, и принятия фенотипа адгезии на поверхности эндотелиальных клеток. При преэклампсии цитотрофобласти не подвергаются этому переключению молекул клеточной поверхности и, таким образом, неспособны адекватно проникать в спиральные артерии миометрия.

Хотя преэклампсия, по-видимому, начинается в плаценте, органом-мишенью является материнский эндотелий [11,10]. Многие сывороточные маркеры эндотелиальной активации и эндотелиальной дисфункции нарушены у женщин с преэклампсией, включая антиген Виллебранда, клеточный фибронектин, растворимый тканевой фактор, растворимый Е-селектин, тромбоцитарный фактор роста и эндотелин. Гемодинамические изменения.

При нормальной беременности наблюдается физиологическое снижение периферического сосудистого сопротивления и артериального давления, сопровождающееся увеличением сердечного выброса и податливости сосудов. И наоборот, преэклампсия характеризуется обширной вазоконстрикцией, повышенным сосудистым сопротивлением и снижением сердечного выброса и податливости сосудов. Некоторые исследования показали, что сердечный выброс может быть выше у пациенток с преэклампсией до появления явных признаков и симптомов [6].

Измененный ангиогенный баланс. Дисбаланс эндогенных ангиогенных факторов играет ключевую роль в патогенезе преэклампсии. Повышенная экспрессия растворимой fms-подобной тирозинкиназы-1 (sFlt1), связанная со снижением плацентарного фактора роста (PIGF) и передачи сигналов VEGF, была первой описанной аномалией [3]. VEGF стабилизирует эндотелиальные клетки в зрелых кровеносных сосудах и особенно важен для поддержания эндотелия в почках, печени и головном мозге. VEGF передает сигналы через два основных рецептора: Flk и Flt1. sFlt1 представляет собой укороченный вариант сплайсинга мембранных связанных рецептора VEGF Flt1, также называемого VEGFR1. sFlt1, состоящий из внеклеточного лиганд-связывающего домена без трансмембранных и внутриклеточных сигнальных доменов, секретируется преимущественно синцитиотрофобластами в материнский кровоток [14].

В общемировом масштабе преэклампсия встречается около 3% и зависит от экономического благосостояния страны, и поэтому в развивающихся странах встречаемость этой патологии в 7 раз выше, чем в развитых. Также нужно сказать, что преэклампсия опасна не только для женщины, но и для здоровья ребенка, и может привести как к задержке роста и развития плода, так и внутриутробной гибели его.

К настоящему времени многие ученые пришли к выводу, что главную роль в развитие преэклампсии нужно отвести патологическому изменению процессов имплантации и плацентации, проявлением которого является нарушение миграции клеток цитотрофобласта в начальном периоде беременности, что и вызывает патологические изменения в функции эндотелия сосудов. Таким образом, изменения которые происходят, обусловливают снижение давления в сосудистом русле и создают дополнительный приток крови, необходимый для потребностей плода и плаценты. Преэклампсия ассоциируется с отсутствием или неполным вторжением трофобласта в область спиральных артерий, что приводит к сужению их просвета и последующему развитию плацентарной ишемии. Впоследствии неадекватная плацента может спровоцировать проникновение в организм матери одного или нескольких факторов, разрушающих сосудистые эндотелиальные клетки, обуславливая тем самым дисфункцию многих систем организма.

Долгое время причины возникновения преэклампсии науке были неизвестны — чаще всего все списывали на генетические факторы, при которых нарушается адаптация женского организма к беременности. Однако в результате многолетних изысканий ученые всего мира пришли к выводу, что всему виной — неправильное формирование плаценты, когда происходит дисбаланс ангиогенных и антиангииогенных факторов. Вследствие такого нарушения у пациентки возникает дисфункция сосудов: они становятся очень проницаемыми и способными к вазоконстрикции (сокращению). Через сосуды в почках начинает теряться белок, в тканях возникают отеки и повышается артериальное давление. На базе полученных исследований была разработана инновационная методика тестирования.

Заключение

Несмотря на множество научных исследований, посвященных изучению актуальных проблем преэклампсии, многие вопросы этиопатогенеза данного заболевания остаются спорными и противоречивыми. Ни одна из существующих теорий развития преэклампсии не дает точного ответа на все вопросы связанные с данным гестационным заболеванием.

До настоящего времени в Республике не проводились такие комплексные исследования по изучению проангииогенных факторов сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF) и фактора роста плаценты (PIGF), антиангииогенных — растворимого рецептора fms-подобной тирозинкиназы-1 (sFlt1) и эндоглина (sEng) при такой тяжелой патологии как преэклампсия. Однако проведение таких исследований позволило бы с новых позиций взглянуть на патогенез преэклампсии и его осложнений, а также разработать меры их предупреждения.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Макаров О.В., Волкова Е.В., Пониманская М.А. Патогенетические аспекты артериальной гипертензии. // *Лечебное дело*. 2011;23:49-55
2. Шехтман М.М. Руководство по экстра генитальной патологии у беременных. / М.: Триада-Х. 2016;896.
3. Hogberg U. World health report: Make every mother and child count. // *Scand J PublHealth*. 2005; 33: 409-411. <https://doi.org/10.1080/14034940500217037>
4. Таюрская А.С. Частота преэклампсии и ранние специфические метаболические маркеры дизадаптации организма беременных при преэклампсии в условиях Крайнего Севера. // *Бюллетень ВСНЦСОРАМН*. 2013; 94:71-73.
5. World Health Organization. World Health Organization survey. // *Royal College ObstetGynaecol Proc*. London. 2003; 1-29.
6. Tuffnell D.J., Jankowicz D., Lindow S.W., Lyons G., Mason G.C., Russell I.F., Walker J.J. Outcomes of severe pre-eclampsia/eclampsia in Yorkshire 1999/2003. // *BJOG*. 2005;112:875-880. <https://doi.org/10.1111/j.1471-0528.2005.00565.x>
7. Zhang J., Villar J., Sun W., Merialdi M., Abdel-Aleem H., Mathai M. Blood pressure dynamics during pregnancy and spontaneous preterm birth. // *Am J Obstet Gynecol*. 2007;197:e161-e166. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2006.10.254>
8. Бицадзе В.О., Хизроева Д.Х., Идрисова Л.Э., Абрамян Р.Р., Андреева М.Д., Макацария А.Д. Катастрофический антифосфолипидный синдром. Вопросы патогенеза. // Акушерство, гинекология и репродуктология. 2015;2:32-53.
9. Гурьева В.М., Логутова Л.С., Петрухин В.А., Реброва Т.В., Коваленко Т.С. Артериальная гипертензия у беременных при различной экстрагенитальной патологии. // *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2006;1:60-63
10. Петунина Н.А., Кузина И.А. Роль гормонов жировой ткани в развитии осложнений беременности у женщин с ожирением. *Ожирение. Метаболизм*. 2013; 1: 3-8.
11. Duckitt K., Harrington D. Risk factors for pre-eclampsia at antenatal booking: systematic review of controlled studies. // *BMJ*. 2005; 330: 565-573. <https://doi.org/10.1136/bmj.38380.674340.e0>
12. Баринов С.В., Рогова Е.В., Кадынина Т.В. Прогнозирование риска тяжелой преэклампсии при многоплодной беременности и пути ее профилактики. // *Вестник РУДН*. 2015;1:69-76.
13. Макацария А.Д., Бицадзе В.О., Хизроева Д.Х. HELLP-синдром. // Акушерство, гинекология и репродуктология. 2014; 8:2:61-68.
14. Айламазян Э.К., Репина М.А. Материнская смертность вследствие эклампсии — чему можно научиться? // *Журнал акушерства и женских болезней*. 2015; 8:2:61-68.

15. Фролова Н.И., Белокриницкая Т.Е., Колмакова К.А. Возможности предикции тяжелой преэклампсии у женщин низкой степени риска. *Фундаментальная и клиническая медицина*. 2021;6(2):51-58. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2021-6-2-51-58>
16. Пылаева Н.Ю., Шифман Е.М., Куликов А.В., Артымук Н.В., Белокриницкая Т.Е., Филиппов О.С., Бабич Т.Ю. Преэклампсия. Эклампсия. Анестезия и интенсивная терапия в родах и послеродовом периоде. Обзор литературы. Вестник интенсивной терапии им. А.И. Салтанова. 2020; 1:41–52. DOI: 10.21320/1818-474X-2020-1-41-52
17. Российское общество акушеров-гинекологов, Ассоциация анестезиологов-реаниматологов, Ассоциация акушерских анестезиологов-реаниматологов. Преэклампсия. Эклампсия. Отеки, протеинурия и гипертензивные расстройства во время беременности, в родах и послеродовом периоде. Клинические рекомендации, 2021.
18. Мальцева Л.И., Васильева Э.Н. Витамин D и преэклампсия. // Российский вестник акушера-гинеколога, 2016.
19. Сидорова И.С., Никитина Н.А. Критические формы преэклампсии. Российский вестник акушера-гинеколога, 2017.
20. Российское общество акушеров-гинекологов. Нормальная беременность. Клинические рекомендации, 2020.
21. Alanis M.C., Johnson D.D. Early initiation of severe preeclampsia induction of labor is versus elected cesarean delivery and newborn //American Journal of Obstetrics and Gynecology 2008; 199 (3): 262.e1-262.e6.
22. Протоколы МЗ РК № 262 от 04 мая 2011г.
23. Бикташева Х.М. и др. Преэклампсия в системе «мать-плацента-плод» // Материалы научно-практической конференции, Алматы-Актау, 2010 г.
24. Witcher P.M. Preeclampsia: Acute Complications and Management Priorities. AACN Adv Crit Care. 2018; 29(3): 316–326. DOI: 10.4037/aacnacc2018710
25. Sibai B.M. Evaluation and management of severe preeclampsia before 34 weeks' gestation. // Am J Obstet Gynecol. 2011; 205(3): 191–198.
26. Fong A., Chau C.T., Pan D., Ogunyemi D.A. Clinical morbidities, trends, and demographics of eclampsia: a population-based study. // Am J Obstet Gynecol. 2013; 209(229): e221–e227.
27. Hart L.A., Sibai B.M. Seizures in pregnancy: epilepsy, eclampsia, and stroke. // SeminPerinatol. 2013; 37: 207–224.
28. Thornton C., Dahlen H., Korda A., Hennessy A. The incidence of preeclampsia, eclampsia, and associated maternal mortality in Australia from population-linked datasets: 2000–2008. // Am J Obstet Gynecol. 2013; 208(476): e1–e5.
29. Magee L.A., Pels A., Helewa M., et al. Canadian Hypertensive Disorders of Pregnancy Working Group. Diagnosis, evaluation, and management of the hypertensive disorders of pregnancy: executive summary. // J ObstetGynaecol Can. 2014; 36(5): 416–441.
30. Bojja V., Keepanasseril A., Nair P.P., Sunitha V.C. Clinical and imaging profile of patients with new-onset seizures & a presumptive diagnosis of eclampsia — A prospective observational study. Pregnancy Hypertens. 2018; 12: 35–39. DOI: 10.1016/j.preghy.2018.02.008
31. Sanghavi M., Rutherford J.D. Cardiovascular physiology of pregnancy. Circulation. 2014; 130: 1003–1008.
32. Kazma J.M., van den Anker J., Allegaert K., et al. Anatomical and physiological alterations of pregnancy. // J PharmacokinetPharmacodyn. 2020; Feb 6. DOI: 10.1007/s10928-020-09677-1
33. Liu S., Elkayam U., Naqvi T.Z. Echocardiography in pregnancy: Part 1. CurrCardiol Rep. 2016; 18: 92.
34. Melchiorre K., Sharma R., Thilaganathan B. Cardiovascular implications in pre-eclampsia: an overview. // Circulation. 2014; 130: 703–714.
35. Shahul S., Rhee J., Hacker M.R., et al. Subclinical left ventricular dysfunction in preeclamptic women with preserved left ventricular ejection fraction: a 2D speckle-tracking imaging study. CircCardiovascImaging. 2012; 5: 734–739.
36. Shivananjiah C., Nayak A., Swarup A. Echo changes in hypertensive disorder of pregnancy. // J CardiovascEchogr. 2016; 26: 94–96.
37. Weiniger C.F., Sharoni L. The use of ultrasound in obstetric anesthesia. // Curr Opin Anaesthesiol. 2017; 30: 306–312.

Поступила 20.07. 2022

