



**New Day in Medicine**  
**Новый День в Медицине**

**NDM**



# TIBBIYOTDA YANGI KUN

Ilmiy referativ, marifiy-ma'naviy jurnal



**AVICENNA-MED.UZ**



ISSN 2181-712X.  
EiSSN 2181-2187

**10 (60) 2023**

**Сопредседатели редакционной  
коллегии:**

**Ш. Ж. ТЕШАЕВ,  
А. Ш. РЕВИШВИЛИ**

*Ред. коллегия:*

М.И. АБДУЛЛАЕВ  
А.А. АБДУМАЖИДОВ  
А.Ш. АБДУМАЖИДОВ  
Р.Б. АБДУЛЛАЕВ  
Л.М. АБДУЛЛАЕВА  
М.А. АБДУЛЛАЕВА  
М.М. АКБАРОВ  
Х.А. АКИЛОВ  
М.М. АЛИЕВ  
С.Ж. АМИНОВ  
Ш.Э. АМОНОВ  
Ш.М. АХМЕДОВ  
Ю.М. АХМЕДОВ  
С.М. АХМЕДОВА  
Т.А. АСКАРОВ  
М.А. АРТИКОВА  
Ж.Б. БЕКНАЗАРОВ (главный редактор)  
Е.А. БЕРДИЕВ  
Б.Т. БУЗРУКОВ  
Р.К. ДАДАБАЕВА  
М.Н. ДАМИНОВА  
К.А. ДЕХКОНОВ  
Э.С. ДЖУМАБАЕВ  
А.А. ДЖАЛИЛОВ  
Н.Н. ЗОЛотоВА  
А.Ш. ИНОЯТОВ  
С. ИНДАМИНОВ  
А.И. ИСКАНДАРОВ  
А.С. ИЛЬЯСОВ  
Э.Э. КОБИЛОВ  
А.М. МАННАНОВ  
Д.М. МУСАЕВА  
Т.С. МУСАЕВ  
Ф.Г. НАЗИРОВ  
Н.А. НУРАЛИЕВА  
Ф.С. ОРИПОВ  
Б.Т. РАХИМОВ  
Х.А. РАСУЛОВ  
Ш.И. РУЗИЕВ  
С.А. РУЗИБОЕВ  
С.А.ГАФФОРОВ  
С.Т. ШАТМАНОВ (Кыргызстан)  
Ж.Б. САТТАРОВ  
Б.Б. САФОЕВ (отв. редактор)  
И.А. САТИВАЛДИЕВА  
Д.И. ТУКСАНОВА  
М.М. ТАДЖИЕВ  
А.Ж. ХАМРАЕВ  
ХАСАНОВА Д.А.  
А.М. ШАМСИЕВ  
А.К. ШАДМАНОВ  
Н.Ж. ЭРМАТОВ  
Б.Б. ЕРГАШЕВ  
Н.Ш. ЕРГАШЕВ  
И.Р. ЮЛДАШЕВ  
Д.Х.ЮЛДАШЕВА  
А.С. ЮСУПОВ  
М.Ш. ХАКИМОВ  
Д.О. ИВАНОВ (Россия)  
К.А. ЕГЕЗАРЯН (Россия)  
DONG JINCHENG (Китай)  
КУЗАКОВ В.Е. (Россия)  
Я. МЕЙЕРНИК (Словакия)  
В.А. МИТИШ (Россия)  
В.И. ПРИМАКОВ (Беларусь)  
О.В. ПЕШИКОВ (Россия)  
А.А. ПОТАПОВ (Россия)  
А.А. ТЕПЛОВ (Россия)  
Т.Ш. ШАРМАНОВ (Казахстан)  
А.А. ЩЕГОЛОВ (Россия)  
Prof. Dr. KURBANHAN  
MUSLUMOV (Azerbaijan) Prof. Dr.  
DENIZ UYAK (Germany)

**ТИББИЁТДА ЯНГИ КУН  
НОВЫЙ ДЕНЬ В МЕДИЦИНЕ  
NEW DAY IN MEDICINE**

*Илмий-рефератив, маънавий-маърифий журнал  
Научно-реферативный,  
духовно-просветительский журнал*

**УЧРЕДИТЕЛИ:**

**БУХАРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ  
МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ  
ООО «ТИББИЁТДА ЯНГИ КУН»**

Национальный медицинский  
исследовательский центр хирургии имени  
А.В. Вишневского является генеральным  
научно-практическим  
консультантом редакции

Журнал был включен в список журнальных  
изданий, рецензируемых Высшей  
Аттестационной Комиссией  
Республики Узбекистан  
(Протокол № 201/03 от 30.12.2013 г.)

**РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ:**

М.М. АБДУРАХМАНОВ (Бухара)  
Г.Ж. ЖАРЫЛКАСЫНОВА (Бухара)  
А.Ш. ИНОЯТОВ (Ташкент)  
Г.А. ИХТИЁРОВА (Бухара)  
Ш.И. КАРИМОВ (Ташкент)  
У.К. КАЮМОВ (Тошкент)  
Ш.И. НАВРУЗОВА (Бухара)  
А.А. НОСИРОВ (Ташкент)  
А.Р. ОБЛОКУЛОВ (Бухара)  
Б.Т. ОДИЛОВА (Ташкент)  
Ш.Т. УРАКОВ (Бухара)

**10 (60)**

**2023**

*октябрь*

www.bsmi.uz  
https://newdaymedicine.com E:  
ndmuz@mail.ru  
Тел: +99890 8061882

Received: 10.09.2023, Accepted: 20.09.2023, Published: 10.10.2023.

УДК 618.2.4-57.3:612.12-008.3/1.3

## БИОМАРКЕРЫ -ДЛЯ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ И РАННЕЙ ДИАГНОСТИКИ ПРЕЭКЛАМПСИИ

(Обзор литературы)

Ахмедов Фарход Кахрамонович

Бухарский государственный медицинский институт имени Абу Али ибн Сины, Узбекистан, г.  
Бухара, ул. А. Навои. 1 Тел: +998 (65) 223-00-50 e-mail: [info@bsmi.uz](mailto:info@bsmi.uz)

✓ *Резюме*

*Гипертензивные расстройства во время беременности ассоциируются с высокой материнской и перинатальной смертностью, поэтому для акушеров очень важно вовремя распознать тяжелые случаи с плохим прогнозом. Для диагностики угрозы развития преэклампсии необходимо определять уровень sFlt-1 и PlGF и отношение их концентраций в I (11—13 нед) и II (16—20 нед) триместрах беременности одновременно с проведением пренатальной диагностики. Высокие уровни антиангиогенных факторов и низкие уровни проангиогенных факторов отношения концентраций sFlt-1/ PlGF, являются полезными биомаркерами для раннего выявления и прогноза преэклампсии. эндотелиальные/сердечно-сосудистые биомаркеры нарушаются при установленной преэклампсии, но немногие из них показали прогностический потенциал.*

*Ключевые слова: беременность, плод, биомаркеры, преэклампсия, sFlt-1/ PlGF*

## BIOMARKERS - FOR THE PREDICTION AND EARLY DIAGNOSIS OF PREECLAMPSIA

(Literature review)

Akhmedov Farhod Qahramonovich

Bukhara State Medical Institute named after Abu Ali ibn Sina Uzbekistan Bukhara,  
A.Navoi st. 1 Tel: +998(65) 223-00-50 e-mail: [info@bsmi.uz](mailto:info@bsmi.uz)

✓ *Resume*

*Hypertensive disorders during pregnancy are associated with high maternal and perinatal mortality, so it is very important for obstetricians to recognize severe cases with a poor prognosis in time. To diagnose the threat of preeclampsia, it is necessary to determine the level of sFlt-1 and PlGF and the ratio of their concentrations in the I (11–13 weeks) and II (16–20 weeks) trimesters of pregnancy simultaneously with prenatal diagnosis. High levels of antiangiogenic factors and low levels of proangiogenic sFlt-1/PlGF concentration ratios are useful biomarkers for early detection and prognosis of preeclampsia. endothelial/cardiovascular biomarkers are impaired in established preeclampsia, but few have shown predictive potential.*

*Keywords: pregnancy, fetus, biomarkers, preeclampsia, sFlt-1/PlGF*

## BIOMARKERLAR - PREEKLAMPSIYANI ERTA TASHXISLASH BASHORATCHILARI

(Adabiyolar sharhi)

Akhmedov Farhod Qahramonovich

Abu Ali ibn Sino nomidagi Buxoro davlat tibbiyot instituti, O'zbekiston, Buxoro, st. A. Navoiy.1  
Tel: +998 (65) 223-00-50 e-mail: [info@bsmi.uz](mailto:info@bsmi.uz)

✓ *Rezyume*

*Homiladorlik vaqtida gipertenziv buzilishlar onalar va perinatal o'lim yuqori darajada bo'lganligi sababli, akusherlar uchun og'ir prognozi bo'lgan og'ir holatlarni o'z vaqtida aniqlash juda muhimdir. Preeklampsi homiladorlik I sifatida aniq xavf hisoblanadi (11-13 hafta) va II (16-20 hafta) trimester sFlt-1 va PlGF darajasi va ularning munosabatlari nisbatan, prenatal tashxis bilan bir zalda aniqlanishi kerak. Antiangiogen omillarning yuqori darajasi va proangiogen PlGF kontsentratsiyasining past darajalari preeklampsiyani erta aniqlash va prognoz qilish uchun foydali biomarkerlardir. O'rnatilgan preeklampsiyada endotelial/yurak-qon tomir biomarkerlari buziladi, ammo ularning kamchiligi prognozli potentsialni ko'rsatdi.*

*Kalit so'zlar: homiladorlik, homila, biomarkerlar, preeklampsi, sFlt-1/PlGF*

### Актуальность

Преэклампсия (ПЭ) является серьезной медико-социальной проблемой во всем мире, так как она остается одним из главных причин перинатальной и материнской смертности. Преэклампсия — заболевание, специфичное для беременности, поражающее 3–5% всех беременностей. Его отличительными чертами являются высокое кровяное давление (гипертензия) и эндотелиальная дисфункция, приводящая к обширному повреждению органов-мишеней. Сюда входят печень, кровь, почки, мозг и плацента. Преэклампсия вносит значительный вклад в материнскую заболеваемость (включая такие тяжелые исходы, как разрыв печени, почечная недостаточность, судороги (эклампсия) и инсульт) и смертность во всем мире [2].

Женское население имеет особые с гендерной принадлежности факторы риска развития данной патологии, соответственно гипертензивные расстройства при беременности являются одной из ведущих проблем в области охраны здоровья матери и ребенка. Основные задачи демографической политики республики Узбекистан продолжение депопуляции, снижение рождаемости и смертности, в том числе материнской и младенческой, направлены на укрепление здоровья, всего населения, в том числе и женщин репродуктивного возраста [3,5].

В последнее время возрос интерес к прогностическим биомаркерам преэклампсии. Эффективный прогностический тест облегчит раннюю диагностику, целенаправленное наблюдение и своевременную доставку. Биомаркер, способный прогнозировать появление женщин с высоким риском на ранних сроках беременности (менее 16 недель), имеет клиническую ценность для предотвращения преждевременной преэклампсии (и связанных с ней преждевременных родов и перинатальной заболеваемости) посредством профилактического назначения низких доз аспирина для снижения преждевременных заболеваний [13].

В этом обзоре мы обрисовываем клинические требования к эффективному тесту, рассматриваем те из них, которые уже используются, и суммируем текущие исследования биомаркеров преэклампсии [23].

### Скрининг первого триместра на риск преэклампсии

Несмотря на то, что были предприняты огромные усилия для выяснения этиологии преэклампсии при синдроме беременности, ее происхождение от развития остается загадкой. Измерение артериального давления обычно используется в качестве инструмента скрининга преэклампсии [11]. Точность измерения артериального давления хорошо известна. Сфигмоманометрия — рекомендуемый метод измерения артериального давления во время беременности. Большинство усилий последнего десятилетия были сосредоточены на биомаркерах для прогнозирования и/или диагностики преэклампсии, в том числе анти-ангиогенного фактора sFlt-1 (растворимые FMS-как киназы-1), ангиогенный фактор PGF (фактор роста плаценты) и PP13 (белок плаценты-13). Некоторые международные общества теперь рекомендуют комбинированный скрининг в первом триместре на предмет преждевременной преэклампсии [38,40]. Однако затраты на внедрение теста (учитывая необходимость ультразвуковой экспертизы и анализов для измерения PlGF) означают, что внедрение не было универсальным [20].

Происхождение этих маркерных белков все еще обсуждается, и до сих пор их действия были описаны отдельно друг от друга. Это исследование будет сосредоточено на происхождении и действии всех трех маркеров во время беременности и вне ее, и в нем будет описан сценарий, в котором все три маркера действуют синергетически, чтобы спасти мать от вредного воздействия мусора, который выделяется из плаценты вовремя преэклампсии [8,30].

Разнообразие таких маркеров отражает разнообразные детерминанты и системные эффекты преэклампсии, которые можно измерить еще до того, как станет очевидной клиническая картина заболевания. Обычно изучаемые сывороточные биомаркеры включают белок А плазмы, связанный с беременностью (PaPP-A, который также используется при скрининге синдрома Дауна), плацентарный фактор роста (PlGF) и растворимую fms-подобную тирозинкиназу 1 (sFlt-1) [33,39].

В настоящее время ни один тест не дает адекватного прогноза преэклампсии. Однако многомерный анализ позволяет разрабатывать многопараметрические алгоритмы, которые объединяют ряд прогностических тестов для достижения улучшенных показателей выявления заболеваний при более низком уровне ложноположительных результатов. Это аналогично комбинированному скрининговому подходу на анеуплоидию в первом триместре беременности, который включает материнские факторы (такие как возраст) с затылочной прозрачностью плода и уровнями PAPP-A и бета-ХГЧ в сыворотке крови матери [6]. Действительно, до появления скрининга бесклеточной ДНК многопараметрический скрининг преэклампсии мог представлять собой ресурс

эффективное расширение схем скрининга анеуплоидии, хотя эта потенциальная эффективность сама по себе не оправдывает клиническое внедрение такого тестирования и не оправдывает его. не отрицают важность других принципов скрининга, изложенных ранее [12].

Фонда медицины плода (Великобритания), исследовании у 7977 женщин, пришедших на плановый первый дородовой визит на сроке 12 недель, были зарегистрированы факторы риска, а также параметры MAP и доплерографии маточной артерии, а также была взята кровь для анализа биомаркеров сыворотки (PAPP-A и PlGF). Регрессионный анализ проводился после того, как исходы беременности были известны, что позволяло определить индивидуальную вероятность преэклампсии [37].

Материнские сывороточные маркеры — ассоциированный с беременностью протеин А плазмы (PAPP-A) и плацентарный фактор роста (PlGF) — два биохимических показателя, которые активно исследуют, демонстрируют высокую прогностическую ценность в ранней предикции преэклампсии. Показано, что оба они информативны в скрининге анеуплоидии в сочетании с возрастом матери, толщиной воротникового пространства плода и уровнем сывороточного  $\beta$ -ХГЧ (бета-субъединица хорионического гонадотропина человека) в 11—13 нед гестации [14].

Преэклампсия ассоциирована со снижением продукции плацентой плацентарного фактора роста (PlGF), и рядом исследований доказано, что в течение фазы клинического дебюта преэклампсии концентрация PlGF в сыворотке крови матери снижена. Более того, снижение уровня PlGF предшествует клиническому дебюту преэклампсии и является достоверным маркером и для I, и для II триместров беременности [26,32].

В настоящее время дополнительно изучается ряд провоспалительных цитокинов (TNF $\alpha$ , IL-1, IL-6), а также биохимических маркеров - факторов 22 ангиогенеза для ранней диагностики развития ПЭ у беременных. К ним относятся: PlGF - маркер плацентарного фактора роста или фактор роста плаценты из сосудистой эндотелиальной системы - фактор роста сосудистого эндотелия [28]. Его содержание значительно увеличено ко второму триместру беременности и сохраняется таковым на протяжении этого периода, к концу беременности незначительно снижается. sFlt-1 – растворимый рецептор PlGF [18]. Авторы считают, что недостаточное повышение PlGF в ранние сроки беременности без связи с концентрацией sFlt-1 может с высокой вероятностью прогнозировать риск ПЭ. Определение sFlt-1 эффективно во второй половине беременности [7], также, как и отношение sFlt-1/ PlGF - индекс ангиогенной активности, последний, коррелирует с ухудшением маточного кровотока, является надежным предиктором возникновения ПЭ.

Прогностические модели оценки индивидуального риска поздней ПЭ основаны на сочетании уровней PAPP-A первого триместра и отношением sFlt1/PlGF второго триместра (показатель обнаружения: 87,5% при фиксированном отношении ложноположительных результатов: 5%) [16]. При беременностях с развитием ПЭ концентрация PlGF и PAPP-A в сыворотке крови матери понижается. Данные белки вырабатываются трофобластами, и их пониженная концентрация в сыворотке крови матери предположительно отражает замедленное образование плаценты.

sFlt-1 связывается и с VEGF-A, и с PlGF и инактивирует их функцию, поэтому повышенная концентрация рецептора в крови ассоциируется с различными осложнениями беременности и в первую очередь с ПЭ [1].

Исследования показали, что sFlt1 увеличивается в плаценте или крови у пациентов с ПЭ, в то время как PlGF уменьшается, и увеличение sFlt1 может быть связано со снижением VEGF и PlGF в крови [9]. Для прогнозирования начала ПЭ sFlt1 и PlGF показали высокую чувствительность со второго триместра беременности [10].

Аномальная трофобластическая инвазия, иммунологическая дезадаптация между плодными, материнскими и отцовскими тканями, а также генетические факторы считаются причинными факторами. Воспалительные изменения происходят вследствие дефектной плаценты, поэтому кажется, что антиангиогенные и метаболические факторы и другие медиаторы воспаления вызывают повреждение эндотелиальных клеток. Было высказано предположение, что дисфункция эндотелиальных клеток обусловлена гиперактивностью лейкоцитов в кровотоке матери. Высокочувствительный С-реактивный белок (СРБ) является чувствительным маркером, который показывает воспалительную реакцию и повреждение тканей, которое увеличивается во время беременности [15].

Плацента человека вырабатывает СРБ и высвобождает его преимущественно в материнскую кровь. СРБ является маркером системного воспаления, и было показано, что его можно обнаружить в околоплодных водах и моче плода; его повышенное количество напрямую связано с плохим

исходом беременности. Однако реальный источник СРБ амниотической жидкости, его регуляция и функция во время беременности не ясны [21].

Предыдущие исследования показали уровень СРБ у матери увеличивается во время преэклампсии. В то же время было показано, что его уровень не только выше у женщин с преэклампсией, но и более высокие уровни также связаны с клиническими параметрами преэклампсии [24].

Ранняя преэклампсия, развивающаяся на сроке менее 34 недель, осложняет лишь 0,38% беременностей. Преэклампсия с поздним началом встречается более чем в семь раз чаще [29].

Важно отметить, что преэклампсия с поздним началом может быть тяжелой, внося значительный вклад в глобальную материнскую и перинатальную смертность и заболеваемость.

Хотя скрининг преэклампсии в первом триместре и лечение аспирином являются захватывающей разработкой, этот режим не позволяет предсказать или предотвратить большинство случаев преэклампсии. Таким образом, остается неудовлетворенной потребность в поиске прогностических, диагностических и терапевтических подходов для снижения бремени преэклампсии, возникающей на более поздних сроках беременности.

### **Тестирование биомаркеров для оказания медицинской помощи при подозрении на преэклампсию**

Помимо алгоритма комбинированного скрининга первого триместра, в клинику поступила еще одна инновация в области биомаркеров преэклампсии. Этот скрининговый тест (обычно применяемый в третьем триместре беременности) выборочно предлагается, когда врачи не уверены, находится ли беременная женщина на пороге развития преэклампсии или нет; клиническая картина неоднозначна. Примеры включают женщин с пограничной гипертензией или неспецифическими симптомами (например, головная боль) или женщин с устойчиво высоким кровяным давлением, которые не соответствуют диагностическим критериям преэклампсии (нет убедительных доказательств поражения других органов) [31].

Растворимая fms-подобная тирозинкиназа 1 (sFlt-1) и PlGF представляют собой анти- и проангиогенные факторы (соответственно), которые значительно нарушаются при преэклампсии. Исследование PROGNOSIS показало, что соотношение sFlt-1: PlGF  $\leq 38$  или ниже может точно исключить вероятность развития преэклампсии в течение следующей недели с отрицательной прогностической ценностью 99,3% среди женщин в возрасте менее 37 недель, прошедших тест при подозрении на преэклампсию [27].

Этот тест может снизить количество госпитализаций для мониторинга артериального давления, поскольку он может с уверенностью исключить вероятность наличия этого заболевания. Таким образом, в некоторых центрах оно было внедрено в клиническую практику. И наоборот, соотношение sFlt-1: PlGF  $>38$  лишь умеренно точно предсказывает, у кого разовьется преэклампсия, с положительной прогностической ценностью 36,7% для преэклампсии в течение четырех недель и чувствительностью 66,2% [34].

В частности, PlGF  $<100$  пг/мл у женщин с подозрением на преэклампсию на сроке беременности менее 35 недель имел чувствительность 96% и прогностическую ценность отрицательного результата 98% при прогнозировании возникновения преэклампсии в течение следующих двух недель. Хотя недавние данные показывают, что PlGF изменяется с гестационным возрастом, и, таким образом, общее определение положительного результата скрининга с PlGF  $<100$  пг/мл может выявить многочисленные ложноположительные результаты [22,36].

Таким образом, создание референтных диапазонов, специфичных для конкретного периода беременности, для различных групп населения может еще больше повысить клиническую ценность PlGF.

Таким образом, высокие уровни антиангиогенных факторов и низкие уровни проангиогенных факторов отношения концентраций sFlt-1/ PlGF, являются полезными биомаркерами для раннего выявления и прогноза преэклампсии.

### **Эндотелиальные/сердечно-сосудистые биомаркеры**

Учитывая значительную эндотелиальную дисфункцию матери, характерную для преэклампсии, существует значительный интерес к измерению циркулирующих биомаркеров, которые происходят из материнской сосудистой сети или связаны с эндотелиальной дисфункцией [19].

Оксид азота (NO) является важным сигнальным посредником в сердечно-сосудистой системе, где он поддерживает целостность эндотелия, регулируя вазодилатацию, адгезию лейкоцитов и агрегацию тромбоцитов.

Оксид азота, в свою очередь, стимулирует синтез простагландинов за счет активации циклооксигеназ, усиливает антиоксидантную защиту, активируя продукцию глутатиона и супероксиддисмутазы и напрямую способствует вазодилатации за счет активации гуанилатциклазы [17,25].

Роль фактора роста эндотелия сосудов и уровня фактора роста плаценты в васкулогенезе и поддержании целостности эндотелия. Факторы роста эндотелия сосудов (VEGF) представляют собой димерные гликопротеины, участвующие в васкулогенезе [30]. Плацентарный фактор роста представляет собой гомолог VEGF, высвобождаемый плацентой, обладающий проангиогенной активностью и способностью потенцировать эффекты VEGF [27].

Крупные ретроспективные когортные исследования зафиксировали повышение риска развития сердечно-сосудистых заболеваний у женщин с преэклампсией в более позднем возрасте в 3–7 раз [34]. Этот повышенный риск основан на генетических детерминантах, общих для метаболического синдрома и воспаления [12].

Эндотелин-1 (ЭТ-1) представляет собой мощный вазоконстрикторный пептид, секретируемый преимущественно эндотелиальными и гладкомышечными клетками сосудов. Ранние исследования и более поздние работы продемонстрировали 2-3-кратное увеличение циркулирующего ЭТ-1 при преэклампсии по сравнению с нормальной беременностью, однако было проведено мало исследований, изучающих прогностический потенциал ЭТ-1 до постановки диагноза [35].

Множество других биомаркеров, «связанных с эндотелием», также были оценены на предмет их потенциала для выявления преэклампсии. Молекула адгезии сосудистых клеток-1 (VCAM-1) активируется в ответ на воспаление эндотелия. Уровень растворимого VCAM-1 был значительно повышен в небольшой когорте преэклампсии с ранним началом по сравнению с нормальной беременностью. Хотя комбинация VCAM-1 с гилароном еще больше улучшила прогнозирование, эта комбинация уступала по эффективности только PlGF. Эндокан, также участвующий в воспалении и эндотелиальной дисфункции, обладает умеренным биомаркерным потенциалом, при этом метаанализы выявили более высокие уровни у женщин с преэклампсией с ранним началом [29].

Таким образом, во многих исследованиях сообщалось, что эндотелиальные/сердечно-сосудистые биомаркеры нарушаются при установленной преэклампсии, но немногие из них показали прогностический потенциал.

### **Допплерография маточных артерий при скрининге преэклампсии**

Допплерография маточных артерий в первом триместре - высокоспецифичный тест для прогнозирования ранней преэклампсии с умеренной чувствительностью. Специфичность прогнозирования преэклампсии и задержки роста плода на любом сроке беременности высока, но чувствительность низкая.

Как описано в Практических рекомендациях ISUOG по использованию доплерографии в акушерстве, систолическое/диастолическое соотношение (S/D), индекс сопротивления (RI) и PI являются тремя наиболее известными показателями, с помощью которых можно описать скорость артериального кровотока. формы сигналов. PI — наиболее часто используемый индекс; его преимущество перед RI при оценке доплеровской формы волны маточной артерии состоит в том, что PI включает в свой расчет усредненное значение всех максимальных скоростей во время сердечного цикла, а не только две точки сердечного цикла, как для RI. Более того, PI более стабилен и не приближается к бесконечности при отсутствии или изменении диастолических значений [10,15].

В настоящее время продолжается активное изучение показателей кровотока маточных артерий на сроках 11 – 14 недель с целью прогнозирования ПЭ, ЗРП, а также преждевременных родов. В нормальном процессе плацентации инвазия цитотрофобласта регулируется градиентом концентрации кислорода между плацентой и материнскими артериями. Следовательно, гипоксические среды, которые сталкиваются с цитотрофобластом в начале плацентации, постепенно переходят в нормотическую среду по мере инвазии [17].

Была оценена прогностическая ценность доплеровского ультразвукового исследования ряда сосудистых русел, но наиболее часто используется маточная артерия, которую можно удобно оценить вовремя 12-недельного сканирования плода. Повышенная резистентность, обычно оцениваемая по индексу пульсации, может отражать субоптимальную плацентацию, которая имеет четко установленную связь с преэклампсией, особенно той, которая возникает на более ранних сроках беременности. Оценка может проводиться трансабдоминально или трансвагинально, с разными референтными диапазонами для каждого подхода. Чувствительность и специфичность аномальных кривых скорости кровотока в маточной

артерии в первом триместре для прогнозирования преэклампсии были оценены в недавнем крупном метаанализе. Хотя этот тест продемонстрировал относительно высокую специфичность как для раннего начала (92,1% (95% ДИ 88,6–94,6%)), так и для всей (93,4% (95% ДИ 90,4–95,5%)) преэклампсии, его чувствительность была ограничена (47,8% (95% ДИ 39–56,8%) для раннего начала заболевания и 26,4% (95% ДИ 22,5–30,8%) для всех случаев преэклампсии), и изолированно это недостаточно прогностически, чтобы иметь клиническую ценность [29,33].

Прогностическая эффективность доплера маточной артерии лучше при ранней ПЭ; Исследование, в котором приняли участие более 32 000 женщин, показало, что при частоте ложноположительных результатов в 10% только ИП маточной артерии может предсказать 85% случаев ПЭ с ранним началом по сравнению с 48% случаев с поздним началом в сочетании с материнским факторы [25].

Доказали, что нет большой клинической ценности в доплерографии у беременных группы низкого риска в отношении гипертензивных расстройств, однако в тех случаях, когда риск есть, важное значение имеет оценка кровотока МА в прогнозировании ПЭ и задержки роста плода, особенно ранних их форм.

Таким образом, Допплерография маточных артерий в первом триместре является полезным инструментом для прогнозирования ранней преэклампсии, а также других неблагоприятных исходов беременности.

### **Современные аспекты лечения преэклампсии.**

Рекомендации по определению и лечению гипертонии во время беременности, в отличие от рекомендаций по лечению гипертонии среди населения в целом, не претерпели аналогичных изменений и различаются между различными организациями, которые предоставляют рекомендации в этой области. Уровни артериального давления, требующие терапии во время беременности, хотя и несколько различаются между различными группами и профессиональными сообществами, в целом установлены на более высоких систолических и диастолических уровнях по сравнению с населением в целом [8].

Лечение преэклампсии и эклампсии требует выявления случаев и скрининга; доступность товаров первой необходимости, таких как  $MgSO_4$  и антигипертензивные препараты; подготовленные медицинские работники и наличие транспорта для своевременного направления в надлежащим образом оборудованные и укомплектованные медицинские учреждения.

ННВРЕР рекомендует безопасно отказываться от приема антигипертензивных препаратов женщинам с хронической гипертонией в анамнезе, и рекомендует возобновить лечение при САД > 150–160 мм рт. Ст. и / или ДАД 100–110 мм рт. Ст., или при наличии ГЛЖ или почечной недостаточности [12].

Американский колледж акушеров и гинекологов (ACOG) недавно создал рабочую группу по гипертонии у беременных и представил обновленное заявление с рекомендациями по лечению гипертонии во время беременности [13,21].

Они рекомендуют женщинам с легкой гестационной гипертонией или преэклампсией (САД <160 мм.рт.ст. или ДАД <110 мм.рт.ст.) не рекомендовать гипотензивные препараты (качество этих доказательств умеренное, а сила этой рекомендации квалифицирована). Женщинам с преэклампсией и устойчивым САД  $\geq$  160 мм рт. ст. или ДАД  $\geq$  110 мм рт. ст. рекомендуется антигипертензивная терапия (качество этих доказательств среднее, а сила этой рекомендации сильна). У беременных с хронической артериальной гипертонией и без повреждения органов-мишеней антигипертензивная терапия не требуется, если САД <160 мм рт. ст. Или ДАД <105 мм рт. ст. (Качество этих доказательств низкое, а сила этой рекомендации обоснована) [33].

Согласно ННВРЕР, метилдопа, лабеталол, бета-блокаторы (кроме атенолола), нифедипин с медленным высвобождением и диуретик при ранее существовавшей артериальной гипертонии считаются подходящим лечением.

Нифедипин и верапамил для перорального применения часто рассматриваются как препараты второй линии, используемые для лечения гипертонии во время беременности. Они не являются тератогенными [2]. Блокаторы кальциевых каналов (БКК) подавляют приток ионов кальция к гладким мышцам сосудов, что приводит к расширению артериальных сосудов; нифедипин действует преимущественно на сосудистую сеть, а верапамил действует преимущественно на сердце. Побочные эффекты применения БКК у матери включают тахикардию, сердцебиение, периферические отеки, головные боли и покраснение лица [15].

Нерешенными остаются вопросы касающиеся разработки новых высокоэффективных, патогенетически обоснованных методов прогнозирования, диагностики, лечения преэклампсии, в частности иммунно- генетических, гемостатических, гемодинамических нарушений как предикторов последующих полиорганных нарушений при ПЭ, прежде всего фетоплацентарной системе. Отсутствие прогностически значимых диагностических тестов указывает на недостаточное использование возможностей современной медицины, тогда как с помощью гемодинамических маркеров, различных лабораторно-диагностических методов исследования была бы возможной прогнозирование и ранняя диагностика субклинических, невыраженной клинической картиной легких форм, следовательно,

предотвращения перехода ее в тяжелые формы, это в свою очередь, оптимизировало бы тактику ведения, лечения и родоразрешения женщин с преэклампсией в интересах жизни и здоровья матери и плода.

### Экономическая эффективность

Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ), Американский колледж акушерства и гинекологии (ACOG) и Целевая группа США по профилактике и скринингу (USPSTF) рекомендуют использовать низкие дозы аспирина у женщин с высоким риском преэклампсии в различные моменты времени беременности [8]. Экономические аргументы в пользу скрининга преэклампсии трудно привести, учитывая низкую стоимость сопутствующего вмешательства, а именно аспирина. Дешевле было бы лечить всех и никого не тестировать, но такой подход может быть несовместим с принципом *primum non nocere*, даже если риск причинения вреда незначителен.

### Заключение

В целом, ограниченный анализ стратегий скрининга преэклампсии, проведенный до сих пор, не продемонстрировал устойчивой экономической выгоды, хотя выявление других, более дорогих профилактических средств может изменить этот баланс. Аналогичным образом, утверждалось, что скрининговые тесты на преэклампсию позволят перевернуть «пирамиду ухода» что приведет к более эффективному использованию ограниченных ресурсов за счет сокращения количества родовых посещений тех, кто считается «низким риском». Несмотря на то, что это достойная цель, в ближайшее время — это будет недостижимо — если оставить в стороне другие акушерские проблемы, плохая эффективность нынешних скрининговых тестов в прогнозировании более поздней преэклампсии будет по-прежнему вызывать необходимость увеличения частоты посещений в третьем триместре для всей женщины.

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Ахмедов Ф.К., Курбонова З.Ш. Мочевая кислота - маркер развития преэклампсия // Новости дерматологии и репродуктивного здоровья. 2017;3-4(II):27-29.
2. Ахмедов Ф.К., Курбанова З.Ш. Преэклампсияни таххислашда қон ва сийдикда сийдик кислотаси концентрациясининг роли // Тиббиётда янги кун. 2017;1:119-122.
3. Ахмедов Ф.К., Негматуллаева М.Н. Особенности состояния центральной гемодинамики и гемостаза у беременных с преэклампсии различной степени и тяжести // Новый день медицины. 2020;1(29):147-150.
4. Ахмедов Ф.К., Негматуллаева М.Н. Состояние системы кровообращения и кардиогемодинамики у беременных женщин с легкой преэклампсией: проспективное открытое контролируемое исследование // Фарматека. 2020;6(27):71-75.
5. Сидорова И.С., Никитина Н.А. Научно обоснованная система прогнозирования преэклампсии. // Акушерство и гинекология. 2017;3:55-61.
6. Слободчикова Т.С., Тайжанова Д.Ж., Амирбекова Ж.Т. Биохимические маркеры ранней диагностики преэклампсии // Вестник КазНМУ. 2019;4:9-13.
7. Туксанова Д.И., Нажмутдинова Д.К., Зарипова Д.Я. Влияние давности течения преэклампсии на исходы беременности и родов // Новости дерматологии и репродуктивного здоровья. 2015;3:119-120.
8. Туксанова Д.И. Особенности состояние параметров гомеостаза и кардиогемодинамики у женщин с физиологическим течением беременности // Новый день медицины. 2019;1(25):159-163.
9. Туксанова Д.И. Особенности изменений показателей системного и органного кровотока у женщин при тяжёлой преэклампсией // Международный Казахско-Турецкий Университет “Современная медицина традиции и инноваций”. – Казакстан 2018;151-155.
10. Туксанова Д.И., Шарипова М. Анализ комплексного обследования женщин с преэклампсией и сочетанной анемией // Проблемы медицины и биологии. – Кемерово 2018;4:195-198.
11. Юсупова З. С. Современные представления о преэклампсии-патогенез, диагностика, прогнозирование / З. С. Юсупова, В. А. Новикова, А. С. Оленев // Практическая медицина. 2018;16(6):45-51.
12. Маркеры преэклампсии в I и III триместрах беременности / Т. Ю. Иванец [и др.] // Проблемы репродукции. 2012;18(3):83-87.
13. Патогенетические аспекты преэклампсии /Д. А. Борис [и др.] // Акушерство и гинекология. 2015;12:11-15.
14. Akhmedov F.K. Features of renal function and some indicators of homeostasis in women with mild preeclampsia // Europen Science Review. Austria, Vienna, 2015;4-5:58-60.

15. T.A. Moore Simas [et al.] Angiogenic factors for the prediction of preeclampsia in high-risk women // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2007;197(3):241-248.
16. F. Mohajertehran [et al.] Association of single nucleotide polymorphisms in the human tumor necrosis factor- $\alpha$  and interleukin 1- $\beta$  genes in patients with pre-eclampsia // *Iran J Allergy Asthma Immunol.* 2012;11(3):224-229.
17. M. Mirahmadian [et al.] Association of tumor necrosis factor-alpha and interleukin-10 gene polymorphisms in Iranian patients with pre-eclampsia // *Am. J. Reprod. Immunol.* 2008;60(2):179-185.
18. Chen X. Maternal biomarkers of endothelial dysfunction and preterm delivery / X. Chen, T. O. Scholl // *PLoS One.* 2014;9(1):e85716.
19. Competing risks model in screening for pre-eclampsia by maternal factors and biomarkers at 11-13 weeks' gestation / N. O'Gorman [et al.] // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2016;214(103):1-12.
20. Development and validation of a risk factor scoring system for first-trimester prediction of preeclampsia / K. R. Goetzinger [et al.] // *Am J Perinatol.* 2014;31(12):1049-1056
21. C. Royle [et al.] Effect of hypoxia and exogenous IL-10 on the pro-inflammatory cytokine TNFalpha and the anti-angiogenic molecule soluble Flt-1 in placental villous explants // *Cytokine.* 2019;47(1):56-60.
22. Lee Y. H. Meta-analysis of associations between interleukin-10 polymorphisms and susceptibility to pre-eclampsia / Y. H. Lee, J. H. Kim, G. G. Song // *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2014;182:202-207.
23. D.M. Fan [et al.] Polymorphisms in interleukin-6 and interleukin-10 may be associated with risk of preeclampsia // *Genet Mol Res.* 2017;16(1):16018588.
24. H. Muto [et al.] Risk assessment of hypertensive disorders in pregnancy with maternal characteristics in early gestation: A single-center cohort study // *Taiwan J Obstet Gynecol.* 2016;55(3):341-345.
25. A. P. Bouças [et al.] Role of innate immunity in preeclampsia: a systematic review // *Reprod Sci.* 2017;24(10):1362-1370.
26. R. Akolekar [et al.] Prediction of early, intermediate and late preeclampsia from maternal factors, biophysical and biochemical markers at 11-13 weeks // *Prenat. Diagn.* 2011;31:66-74.
27. A. Reddy [et al.] Maternal circulating levels of activin A, inhibin A, sFlt-1 and endoglin at parturition in normal pregnancy and preeclampsia // *PLoS ONE.* 2009;4(2):44-53.
28. L.C. Poon [et al.] First-trimester prediction of hypertensive disorders in pregnancy // *Hypertension.* 2019;53(5):812-818.
29. K. Spencer [et al.] First-trimester maternal serum PP-13, PAPP-A and second-trimester uterine 111 artery Doppler pulsatility index as markers of preeclampsia // *Ultrasound. Obstet. Gynecol.* 2017;29(2):128-134.
30. A. Yliniemi [et al.] First Trimester Placental Retinol-Binding Protein 4 (RBP4) and Pregnancy Associated Placental Protein A (PAPP-A) in the Prediction of Early-Onset Severe Preeclampsia // *Metabol. Clinic experimental.* 2015;64:521-526.
31. Chau K., Hennessy A., Makris A. Placental growth factor and pre-eclampsia // *Journal of human hypertension.* 2017;31(12):782-786.
32. Panaitescu A.M., Baschat A.A., Akolekar R., Syngelaki A., Nicolaides K.H. Association of chronic hypertension with birth of smallfor-gestational-age neonate. // *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology.* 2017;50(3):361-366.
33. Parchem J.G., Brock C.O., Chen H.Y., et al. Placental growth factor and the risk of adverse neonatal and maternal outcomes. // *Obstet Gynecol.* 2020;135:665-673.
34. Perry H., Binder J., Kalafat E., Jones S., Thilaganathan B., Khalil A. Angiogenic marker prognostic models in pregnant women with hypertension. *Hypertension.* 2020;75:755-761.
35. Phipps E.A., Thadhani R., Benzing, T., Karumanchi S.A. (2019). Pre-eclampsia: pathogenesis, novel diagnostics and therapies. // *Nature reviews. Nephrology,* 2019;15(5):275-289.
36. Portelinha A., Cerdeira A.S., Belo L., Braga J., Tejera E., Pinto A., Pinto F., Areias M.J., Patrício B., Rebelo I. Haemostatic factors in women with history of preeclampsia // *Thromb. Res.,* 2019;124(1):52-56.
37. Rana S., Burke S.D., Karumanchi S.A. Imbalances in circulating angiogenic factors in the pathophysiology of preeclampsia and related disorders. *Am J Obstetric Gynecol.* 2022;226(2S):1019-1034.
38. Roberge S, Nicolaides K, Hyett JDS, Chaillet N, Bujold E. The role of aspirin dose on the prevention of preeclampsia and fetal growth restriction: systematic review and meta-analysis. // *Am J Obstet Gynecol.* 2017;216(2):110-120.
39. Roberge S., Bujold E., Nicolaides K.H. Aspirin for the prevention of preterm and term preeclampsia: systematic review and metaanalysis // *Am J Obstet Gynecol.* 2018;218:287-293.
40. Taylor B. D., Ness R. B., Klebanoff M. A., Zoh R., Bass D., Hougaard D. M., Haggerty C. L. First and second trimester immune biomarkers in preeclamptic and normotensive women // *Pregnancy Hypertension: An International Journal of Women's Cardiovascular Health.* 2016;6(4):388-393.

Поступила 10.09.2023

