

Ранние прогностические маркеры преэклампсии

С.О.Дубровина^{✉1,2}, Ю.С.Муцалханова¹

¹ГБОУ ВПО Ростовский государственный медицинский университет Минздрава России. 344022, Россия, Ростов-на-Дону, Нахичеванский пер., д. 29;

²ФГБУ Ростовский научно-исследовательский институт акушерства и педиатрии Минздрава России. 344012, Россия, Ростов-на-Дону, ул. Мечникова, д. 43

Несмотря на то что преэклампсия считается лидирующей причиной перинатальной заболеваемости и смертности, ее патофизиология остается неизвестной. Ранний прогноз преэклампсии позволит вовремя начать превентивную терапию. Сочетание анамнеза, биофизических и биохимических маркеров предпочтительнее других тестов в раннем прогнозировании развития преэклампсии. В данной статье проанализированы недавние исследования наиболее важных стратегий по прогнозу преэклампсии, включая материнские факторы риска и биомаркеры.

Ключевые слова: преэклампсия, беременность, биомаркеры, прогноз.

✉s.dubrovina@gmail.com

Для цитирования: Дубровина С.О., Муцалханова Ю.С. Ранние прогностические маркеры преэклампсии. Гинекология. 2016; 18 (5): 38–43.

Early predictive markers of preeclampsia

S.O.Dubrovina^{✉1,2}, Yu.S.Mutsalkhanova²

¹Rostov State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 344022, Russian Federation, Rostov-on-Don, per. Nakhichevanskii, d. 29;

²Rostov-on-Don Scientific Research Institute of Obstetrics and Pediatrics of the Ministry of Health the Russian Federation. 344012, Russian Federation, Rostov-on-don, ul. Mechnikova, d. 43

Despite of preeclampsia is a leading cause of perinatal morbidity and mortality, the pathophysiology of preeclampsia remains unknown. Early prediction of preeclampsia would allow for timely initiation of preventive therapy. A combination of anamnesis, biophysical and biochemical markers are superior to other tests for early prediction of the development of preeclampsia. This article reviews the current research of the most important strategies for prediction of preeclampsia, including the use of maternal risk factors and biomarkers.

Key words: preeclampsia, pregnancy, biomarker, prognosis.

✉s.dubrovina@gmail.com

For citation: Dubrovina S.O., Mutsalkhanova Yu.S. Early predictive markers of preeclampsia. Gynecology. 2016; 18 (5): 38–43.

Преэклампсия (ПЭ) – потенциально грозное осложнение беременности, встречаемое в 7% всех беременностей [1], ответственное более чем за 50 тыс. ежегодных смертей [2]. Частота ПЭ начала расти с 1990-х годов, что, возможно, ассоциировано с увеличением ожирения [3]. Первая беременность – значимый фактор для развития ПЭ[4].

ПЭ моделируется материнскими факторами, такими как ожирение, гипертензия, сахарный диабет и дислипидемия, негативно влияющими на васкуляризацию. Предложен ряд теорий для объяснения ПЭ: плацентарная ишемия, генетические изменения, иммунная дизадаптация и оксидантный стресс [5].

Поскольку ПЭ не может быть предупреждена на основании только данных анализа предшествующего акушерского анамнеза и факторов риска [6], значительное количество исследований сфокусировано на идентификации женщин высокого риска по развитию ПЭ. Это позволит осуществить более интенсивный мониторинг групп высокого риска, выполнять профилактические вмешательства, своевременную диагностику и лечение [7].

Поскольку профилактические мероприятия, начатые в середине беременности, неэффективны, выявленные достоверные ранние предикторы ПЭ могут способствовать эффективной ранней профилактической стратегии [8]. Есть данные, что применение низких доз аспирина (50–150 мг в день), начатое до 16 нед, у женщин с высоким риском ПЭ уменьшает ее частоту и тяжесть без отрицательных последствий для плода [9]. После 16 нед эффективность профилактики аспирином значительно снижается. Поэтому поиск биомаркеров-предикторов ПЭ является сегодня приоритетной задачей [10].

Второй этап профилактических мероприятий в 30–33 нед беременности сфокусирован на эффективном прогнозировании ПЭ с целью своевременного родоразрешения в сроках до или после 34 нед, что способствует улучшению перинатальных исходов с помощью антигипертензивной терапии и раннего родоразрешения [11].

Раннее начало ПЭ (до 34 нед) часто ассоциировано с задержкой развития плода, изменениями в маточных и пу-

почных артериях при доплерометрии, неблагоприятных материнских и неонатальных исходах. В отличие от этого позднее начало ПЭ (после 34 нед) большей частью ассоциировано с мягким течением заболевания и низким уровнем осложнений со стороны плода. Перинатальные исходы поздней ПЭ обычно благоприятные [12].

Из материнских факторов значимыми для ранней ПЭ являются предшествующие ПЭ, черная раса, предшествующие гипертензия и использование индукторов овуляции. Для поздней ПЭ важны предшествующая ПЭ, семейный анамнез, черная раса, индекс массы тела, возраст матери [13].

Доплерометрия маточных артерий в I триместре имеет высокую специфичность и низкую чувствительность в качестве предиктора раннего начала ПЭ согласно результатам 11 исследований (43 122 женщины) [14].

На сегодняшний день наиболее хорошо изучена значимость про- и антиангиогенных факторов как сывороточных ранних предикторов исходов беременности при ПЭ [15]. Их прогностические возможности обусловлены тем, что механизм, связанный с развитием ПЭ, основан на альтерации плацентарной перфузии, приводящей к ишемии, реализации провоспалительных факторов, активации тромбоцитов и эндотелиальной дисфункции [16].

Из клинических данных для прогноза ПЭ значимыми факторами являются систолическое артериальное давление (АД) и антропометрические [17].

Комбинация материнских факторов риска, пульсационного индекса маточных артерий, среднего АД, сывороточной концентрации ассоциированного с беременностью протеина плазмы А (РАРР-А), фактора роста плаценты (ФРП), РР13, фетального гемоглобина в 11–13 нед гестации также может быть полезной для идентификации беременности с угрозой ПЭ [14, 18].

Гликозид фибронектина ассоциирован как с гестационным сахарным диабетом, так и с ПЭ, что потенциально является подтверждением связи обоих состояний с воспалением и эндотелиальной дисфункцией [19].

Доказано, что повышение уровня интерлейкинов-5 и 12 в сроке 11–13 нед в сыворотке крови характерно только для гипертензии во время беременности, но не для ПЭ.

Кроме того, прогнозом развития гипертензии во время беременности является повышение уровней интерлейкинов-1 β , 5, 7, 8, 13, фактора роста фибробластов основной и сосудисто-эндотелиального фактора роста. У пациенток с последующей ПЭ это не наблюдается [20].

Возвращаясь к наиболее изученным в отношении ПЭ факторам роста, нужно отметить, что низкий уровень ФРП в сыворотке крови матери во II и III триместрах беременности связан с развитием ПЭ или задержкой роста плода [21]. Уровень sFlt-1 увеличивается за 5 нед до начала ПЭ и остается высоким по сравнению с женщинами без ПЭ [22].

РАРР-А – высокомолекулярный гликопротеин, продуцируемый синцитиотрофобластом. РАРР-А за счет его способности разрушать белок, связывающий инсулиноподобные факторы роста (ИПФР), повышает уровень ИПФР-1 и ИПФР-2, тем самым способствуя росту плаценты и плода [23]. Низкий уровень РАРР-А связан с высокой частотой развития ПЭ. Повышение уровня РАРР-А в сыворотке крови матери отмечено уже при клинических проявлениях ПЭ [24]. На сегодняшний день существует предсказательная модель для индивидуального риска только для развития поздней ПЭ, базирующаяся на комбинации исследования уровня РАРР-А в I триместре беременности и исследовании соотношения sFlt и ФРП во II триместре [25].

По данным многих авторов, материнские сывороточные уровни РАРР-А и ФРП – два наиболее исследованных биохимических маркера, показавшие обещающие результаты в ранней диагностике ПЭ [10, 24, 26].

Концентрации ингибина А и активина А, продуцируемых трофобластом, повышены у женщин с последующей ПЭ, что может отражать плацентарный компенсаторный механизм, способствующий инвазии трофобласта в тех случаях, когда этот процесс нарушен [27]. Однако, несмотря на то что повышенный уровень ингибина А значимо связан с последующей ПЭ, он имеет низкую чувствительность для прогноза данной патологии [27].

Дизинтегрин и металлопротеаза-12 (a Disintegrin and Metalloproteinase – ADAM) – протеаза для протеина, связывающего ИПФР [28, 29]. Недавние исследования выявили ассоциацию между низким уровнем ADAM-12 и ПЭ [30].

Цистатин С – исследованный маркер для функции почек [31]. Плацентарная экспрессия цистатина С повышается при ПЭ, что может способствовать повышенному уровню цистатина С в плазме крови при ПЭ [31, 32].

Ретинолсвязывающий протеин 4 (RBP-4) наряду с РАРР-А вовлечен в развитие плаценты, а его альтерация и дисфункция могут играть роль в развитии ПЭ [33]. Жировая ткань – наибольший ресурс RBP-4, его повышение характерно для воспалительного статуса, что может быть связано с регуляцией иммунного ответа, ассоциированного с патогенезом ПЭ [34]. Повышенный уровень RBP-4 также ассоциирован со связанными с ожирением заболеваниями, включая инсулинорезистентность, дислипидемию, гипертензию [35]. В двух исследованиях RBP-4 в I триместре беременности с последующим развитием ПЭ был значительно выше по сравнению с нормально протекающей беременностью [4, 36]. Исследование RBP-4 было выполнено совместно с изучением РАРР-А, при этом сывороточный уровень РАРР-А в такой же период беременности был значительно ниже в группе с последующей ПЭ [4, 37]. Таким образом, РАРР-А является доступным для исследования маркером ПЭ в I триместре беременности в связи с его частым использованием в скрининге трисомии, а RBP-4 – один из наиболее перспективных маркеров для исследования в плане прогноза ПЭ [38]. Тем не менее делать окончательные выводы в отношении РАРР-А и RBP-4 рано. Сам по себе уровень РАРР-А имеет низкую чувствительность и дает ложноположительные результаты [38]. RBP-4 также имеет низкую чувствительность для прогноза ПЭ как самостоятельный маркер [4]. Кроме того, есть исследование, отрицающее предсказательную ценность RBP-4 для ПЭ, хотя оно было малочисленным (36 человек) и сыворотка крови взята на исследование в 30 нед уже после начала ПЭ [39]. Однако в другом исследовании не найдены различия и в сроке 11–13 нед [40].

В недавнем канадском исследовании с участием 10 710 женщин данные, полученные в отношении прогностиче-

ской ценности РАРР-А, отрицают какие-либо изменения данного показателя у пациенток с последующей ПЭ. sFlt также не продемонстрировал каких-либо значимых различий между случаями и контролем. ФРП снижался в случаях ПЭ, но не имел различий в субгруппах, разделенных по тяжести течения и началу ПЭ. Ингибин А повышался в группах с последующей ПЭ, кроме того, отмечены статистически значимые различия в группах с гипертензией, преждевременными родами и тяжелой ПЭ. Наиболее значимыми маркерами для раннего начала ПЭ были индекс массы тела и среднее АД [41].

Таким образом, данные в отношении прогностической ценности РАРР-А противоречивы, либо подтверждающие его прогностическую роль [42], либо, напротив, отрицающие [41]. Противоречивы также и данные в отношении ФРП и sFlt. Так, в предшествующем канадском научном исследовании не найдено статистически значимых различий между группами в отношении ФРП и sFlt до 15 нед беременности [43].

Учитывая разноречивые результаты в отношении РАРР-А, нами проспективно проанализированы данные 704 беременных женщин в сроке 11–13 нед. Диагноз ПЭ был поставлен у 34 (4,83%) пациенток. В результате проведенного исследования не была подтверждена роль РАРР-А для прогноза развития ПЭ. Однако в ходе исследования отмечена значимость для развития ПЭ хронического пиелонефрита в анамнезе, повышения АД в I триместре и прибавки в массе тела во время беременности [44].

Выводы

Одной из наиболее актуальных проблем современного акушерства является поиск способов диагностики ПЭ у беременных. Это обусловлено тем, что до настоящего времени остаются до конца неизвестными этиологические факторы возникновения ПЭ, маркеры скорости прогрессирования патологических изменений, ограничены возможности лечения и предотвращения ПЭ. Разрабатываемые сегодня прогностические критерии позволяют предсказать развитие ПЭ на поздних сроках беременности, выделить когорту больных, которым угрожает это осложнение течения беременности и которым требуется наблюдение. Своевременная диагностика позволит вовремя начать профилактику внутриутробного страдания плода и как следствие – снизить процент реанимационной помощи новорожденным при необходимости досрочного родоразрешения и показатели перинатальной заболеваемости и смертности.

Литература/References

1. Hladumewich M, Karumanchi SA, Lafayette R. Pathophysiology of the clinical manifestations of preeclampsia. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007; 2: 543–9.
2. Gbulmiyyah, L, Sibai, B. Maternal mortality from preeclampsia/eclampsia. *Semin Perinatol* 2012; 36: 56–9.
3. Ananth CV, Keyes KM, Wapner RJ. Preeclampsia rates in the United States, 1980–2010: age-period-cohort analysis. *BMJ* 2013; 347: f6564.
4. Yiniemi A, Nurkkala M-M, Kopman S, Korpimaki T 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: 521–26.
5. Somani S, Choudhary V, Babu P, Vijayalaxmi A. To determine association of lipid profile, serum uric acid and body mass index as a marker for preeclampsia. *Int J Cur Res Rev* 2015; 7 (11): 53–7.
6. North RA, McCowan LM, Dekker GA et al. Clinical risk prediction for pre-eclampsia in nulliparous women: Development of model in international prospective cohort. *BMJ* 2011; 342. doi:10.1136/bmj.d1875.
7. Wu P, van den Berg C, Alfirevic Z, O'Brien S et al. Early Pregnancy Biomarkers in Pre-Eclampsia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Mol Sci* 2015; 16: 23035–56.
8. Thilaganathan B, Wormald B, Zanardini C et al. Early-pregnancy multiple serum markers and second-trimester uterine artery Doppler in predicting preeclampsia. *Obstet Gynecol* 2010; 115: 1233–8.
9. Roberge S, Giguere Y, Villa P et al. Early administration of low-dose aspirin for the prevention of severe and mild preeclampsia: a systematic review and meta-analysis. *Am J Perinatol* 2012; 29: 551–6 [PubMed: 22495898].

10. Akolekar R, Syngelaki A, Sarquis R 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.
11. Koopmans CM, Bijlenga D, Groen H et al. Induction of labour vs. expectant monitoring for gestational hypertension or mild pre-eclampsia after 36 weeks' gestation (HYPIAT): A multicentre, open-label randomised controlled trial. *Lancet* 2009; 374: 979–88.
12. Yu CK, Kbouri O, Onwuadiwe N et al. Medicine Foundation Second-Trimester Screening Group. Prediction of preeclampsia by uterine artery Doppler imaging: Relationship to gestational age at delivery and small-for-gestational age. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008; 31: 310–3.
13. Park HJ, Shim SS, Cha DH. Combined Screening for Early Detection of Pre-Eclampsia. *Int J Mol Sci* 2015; 16: 17952–74.
14. Anderson UD, Gram M, Thilaganathan B et al. [97-POS]: Free fetal hemoglobin and hemoglobin-scavenging proteins are predictive first and second trimester biochemical markers for preeclampsia. *Pregnancy Hypertens* 2015; 5: 53.
15. Small H, Currie G, Delles C. Prostatin, proteases, and preeclampsia. *J Hypertens* 2016; 34: 193–5.
16. Allen RE, Rogozinska E, Cleverly K et al. Abnormal blood biomarkers in early pregnancy are associated with preeclampsia: a meta-analysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2014; 182: 194–201. doi: 10.1016/j.ejogrb.2014.09.027 PMID: 25305662.
17. Garcés M, Sanchez E, Cardona L, Simanca E et al. Maternal serum meprin levels and the risk of preeclampsia. *PLoS One*. doi: 10.1371/journal.pone.0131013.
18. Cuckle HS. Screening for preeclampsia – Lessons from aneuploidy screening. *Placent* 2011; 32 (Suppl. 1): S42–S48.
19. Redman CWG, Sargent IL. Preeclampsia and the systemic inflammatory response. *Semin Nephrol* 2004; 24: 565–70.
20. Tangerås L, Austdal M, Skråstad R, Salvesen K et al. Distinct First Trimester Cytokine Profiles for Gestational Hypertension and Preeclampsia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2015; 35: 2478–85.
21. Tsiakkas A, Duwdevani N, Wright A et al. Serum placental growth factor in the three trimesters of pregnancy: Effects of maternal characteristics and medical history. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2015; 45: 591–8.
22. Levine RJ, Maynard SE, Qian C et al. Circulating angiogenic factors and the risk of preeclampsia. *N Engl J Med* 2004; 350: 672–83.
23. Lawrence JB, Oxvig C, Overgaard MT et al. The insulin-like growth factor [IGF]-dependent IGF binding protein-4 protease secreted by human fibroblasts is pregnancy-associated plasma protein-A. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999; 96: 3149–53.
24. Bersinger NA, Odegard RA. Second- and third-trimester serum levels of placental proteins in preeclampsia and small-for-gestational age pregnancies. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2004; 83: 37–45.
25. Bersinger NA, Smarason AK, Muttukrishna S et al. Women with pre-eclampsia have increased serum levels of pregnancy-associated plasma protein A (PAPP-A), inhibin-A, activin-A and soluble E-selectin. *Hypertens Pregnancy* 2003; 22: 45–55.
26. Poon LC, Akolekar R, Lachmann R et al. Hypertensive disorders in pregnancy: Screening by biophysical and biochemical markers at 11–13 weeks. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2010; 35: 662–70.
27. Sibai BM, Koch MA, Freire S et al. Serum inhibin-A and angiogenic factor levels in pregnancies with previous preeclampsia and/or chronic hypertension: Are they useful markers for prediction of subsequent preeclampsia? *Am J Obstet Gynecol* 2008; 199: 268e1–e9.
28. Shi Z, Xu W, Loebel F et al. ADAM 12, a disintegrin metalloprotease, interacts with insulin-like growth factor-binding protein-3. *J Biol Chem* 2000; 275: 18574–80.
29. Loebel F, Fox JW, Murphy G et al. ADAM 12-S cleaves IGFBP-3 and IGFBP-5 and is inhibited by TIMP-3. *Biochem Biophys Res Commun* 2000; 278: 511–5.
30. Spencer K, Cowans NJ, Stamatopoulou A. ADAM12s in maternal serum as a potential marker of pre-eclampsia. *Prenat Diagn* 2008; 28: 212–6.
31. Kristensen K, Larsson I, Hansson SR. Increased cystatin C expression in the pre-eclamptic placenta. *Mol Hum Reprod* 2007; 13: 189–95.
32. Thilaganathan B, Ralph E, Papageorgiou AT et al. Raised maternal serum cystatin C: An early pregnancy marker for preeclampsia. *Reprod Sci* 2009; 16: 788–93.
33. Metcalfe A, Langlois S, Macfarlane J et al. Prediction of obstetrical risk using maternal serum markers and clinical risk factors. *Prenat Diagn* 2013; 2: 172–9.
34. Vaisbuch E, Romero R, Mazaki-Tovi S et al. Retinol binding protein 4 – a novel association with early-onset preeclampsia. *J Perinat Med* 2010; 382: 129–39.
35. Alkbarfy KM, Al-Dagbri NM, Vanboutte PM et al. Serum retinol-binding protein 4 as a marker for cardiovascular disease in women. *PLoS One* 2012; 710: e48612.
36. Shangguan XI, Liu F, Wang H et al. Alterations in serum adipocyte fatty acid binding protein and retinol binding protein-4 in normal pregnancy and preeclampsia. *Clin Chim Acta* 2009; 4071–2: 58–61.
37. Myatt L, Clifton RG, Roberts JM et al. Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development [NICHD] Maternal-Fetal Medicine Units [MFMU] Network. First-trimester prediction of preeclampsia in nulliparous women at low risk. *Obstet Gynecol* 2012; 1196: 1234–42.
38. Poon LC, Maiz N, Valencia C et al. First-trimester maternal serum pregnancy-associated plasma protein-A and preeclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2009; 33: 23–33.
39. Stepan H, Ebert T, Schrey S et al. Preliminary report: serum levels of retinol binding protein 4 in preeclampsia. *Metab Clin Exp* 2009; 58: 275–7.
40. Nanda S, Nikolettakis G, Markova D et al. Maternal serum retinol-binding protein-4 at 11–13 weeks' gestation in normal and pathological pregnancies. *Metabolism* 2013; 626: 814–9.
41. Giguere Y, Masse J, Theriault S et al. Screening for pre-eclampsia early in pregnancy: performance of a multivariable model combining clinical characteristics and biochemical markers. *BJOG* 2015; 122: 402–10.
42. Poon LC, Maiz N, Valencia C et al. First-trimester maternal serum pregnancy-associated plasma protein-A and pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2009; 33: 23–33.
43. Powers RW, Roberts JM, Plymire DA et al. Low placental growth factor across pregnancy identifies a subset of women with preterm preeclampsia: type 1 versus type 2 preeclampsia? *Hypertension* 2012; 60: 239–46.
44. Дубровина С.О., Муцалханова Ю.С., Тикиджијева В.Ю. Поиск ранних прогностических маркеров преэклампсии. *Таврический медицинко-биологич. вестн.* 2016; 19 (2): 62–4. / Dubrovina S.O., Mut-salkhanova Yu.S., Tikidzbieva V.Yu. Poisk rannikh prognosticheskikh markerov preeklampsii. *Tavricheskii mediko-biologich. vestrn.* 2016; 19 (2): 62–4. [in Russian]

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Дубровина Светлана Олеговна – д-р мед. наук, проф., проф. каф. акушерства и гинекологии №1 ГБОУ ВПО РостГМУ, гл. науч. сотр. ФГБУ РНИИАП.

E-mail: s.dubrovina@gmail.com

Муцалханова Юлдуз Султановна – аспирантка ГБОУ ВПО РостГМУ. E-mail: yulduzka111@mail.ru