

УДК 618.3-06

Асханова Г.Б.

Ассистент кафедры акушерства и гинекологии №2

Андижанский государственный медицинский институт

Республика Узбекистан, г.Андижан

Askhanova G.B.

Assistant of the Department of Obstetrics and Gynecology No. 2

Andijan State Medical Institute

Republic of Uzbekistan, Andijan

**ВАЖНОЕ ЗНАЧЕНИЕ ИЗУЧЕНИЯ ЕЕ ЭТИОПАТОГЕНЕЗА В
СОВРЕМЕННОЙ ИНТЕРПРЕТАЦИИ ДЛЯ ОПРЕДЕЛЕНИЯ
ВОЗМОЖНОСТЕЙ РАННЕГО ВЫЯВЛЕНИЯ ПРЕЭКЛАМПСИИ.
THE IMPORTANCE OF STUDYING ITS ETIOPATHOGENESIS IN
A MODERN INTERPRETATION FOR DETERMINING THE
POSSIBILITIES OF EARLY DETECTION OF PREECLAMPSIA.**

Аннотация. Изучение этиопатогенеза преэклампсии критически важно для ранней диагностики, так как патологические изменения начинаются уже в первом триместре, позволяя прогнозировать риск на 10-14 неделях беременности и применять профилактику, например, низкие дозы аспирина, для снижения материнской и перинатальной смертности, хотя единого идеального биомаркера нет, и используется комплексный подход с учетом анамнеза, клинических, ультразвуковых и новых «омиксных» маркеров. Понимание механизмов (ангиогенез, гемодинамика, метаболизм) помогает разработать более точные прогностические модели и персонализированные стратегии.

Ключевые слова: преэклампсия, беременность, фактор риска, материнская смертность.

Abstract. Studying the etiopathogenesis of preeclampsia is critical for early diagnosis, as pathological changes begin as early as the first trimester. This allows

for risk prediction at 10-14 weeks of pregnancy and the use of preventive measures, such as low-dose aspirin, to reduce maternal and perinatal mortality. Although there is no single ideal biomarker, a comprehensive approach is used, taking into account medical history, clinical, ultrasound, and new "omics" markers. Understanding the mechanisms (angiogenesis, hemodynamics, metabolism) helps develop more accurate prognostic models and personalized strategies.

Keywords: preeclampsia, pregnancy, risk factor, maternal mortality.

Введение. Преэклампсия (ПЭ) – патологическое состояние, характеризующееся артериальной гипертензией и протеинурией на 20-й неделе беременности, часто заканчивающееся тяжелыми осложнениями, и встречающееся у 5–10% беременных. Эта проблема особенно актуальна в развивающихся странах, где частота осложнений и материнская смертность от преэклампсии во время беременности в 20 раз выше, и развитые страны не являются исключением. Заболеваемость артериальной гипертензией у беременных в различных регионах нашей республики составляет 15–25%. Согласно анализу Национального комитета Республики Узбекистан, смертность от преэклампсии в нашей стране составляет 22,8% [14].

Преэклампсия, являющаяся одной из ведущих причин перинатальной смертности, встречается у 8% всех беременностей в западных странах. Преэклампсия является одной из ведущих причин материнской смертности и заболеваемости во всем мире, составляя 10–15% случаев материнской смертности [11].

Преэклампсия остается одним из наиболее распространенных осложнений беременности на сегодняшний день, приводя к серьезным нарушениям у матери и плода. По мнению многих исследователей, преэклампсия занимает третье место среди материнских и перинатальных осложнений и смертности, составляя 11–16% всех родов. Исследования показали, что ежегодно во всем мире регистрируется более 8 миллионов случаев преэклампсии, что делает ее ведущей причиной материнской и

перинатальной смертности, ежегодно унося жизни 60 000 молодых женщин [4].

Этиология преэклампсии остается спорной. Ведущие теории развития этого осложнения беременности основаны на неадекватном ремоделировании плодово-плацентарных артерий, плацентарной ишемии, окислительном стрессе, чрезмерной противовоспалительной реакции, генетической предрасположенности и процессах иммунологической толерантности [9].

Наиболее распространенной гипотезой является то, что причиной преэклампсии является неспособность спиральных артерий к адекватной регенерации, что приводит к нарушению формирования плаценты на ранних сроках беременности [2].

Факторы риска преэклампсии включают ожирение, инсулинорезистентность и гиперлипидемию, которые способствуют высвобождению воспалительных цитокинов и окислительному стрессу, приводящему к эндотелиальной дисфункции. Однако полная клиническая картина преэклампсии до сих пор неясна. Нарушение инвазии трофобласта и ремоделирование маточно-плацентарных артерий, возникающие при преэклампсии, усугубляют образование активных форм кислорода, гипоксию и эндотелиальную дисфункцию, возникающие при преэклампсии [6].

За последние несколько десятилетий было проведено множество исследований, направленных на определение этиологии преэклампсии как патологии беременности. Однако этот синдром во многом остается тем же, что и гипотезы пятидесятилетней давности. Даже сегодня этиология и истинная причина синдрома, приводящего к клиническим проявлениям преэклампсии, остаются неясными [2].

Несмотря на открытие новых признаков преэклампсии, гипертония остаётся единственным постоянным симптомом, и сравнивать результаты и

исследования становится всё сложнее, поскольку для диагностики преэклампсии используются разные методы [8].

Для диагностики преэклампсии необходимо наличие нового проявления (артериального давления 140/90 мм рт. ст.) при двукратном измерении на обеих руках с интервалом 6 часов и клинически значимой протеинурии (300 мг) в суточном анализе мочи после 20 недель беременности [10].

За последние двадцать лет был разработан ряд весьма перспективных гипотез и теорий, включая плацентарную и материнскую.

Существует множество гипотез развития преэклампсии. Однако сложно определить, какие механизмы возникновения и развития являются первичными. В качестве основы и основной причины формирования преэклампсии изучены многие факторы, включая:

- генетические;
- иммунологические;
- сосудистые;
- гуморальные.

Патогенез преэклампсии до настоящего времени остается неясным. По мнению ряда исследователей, плацента играет важную роль в развитии и развитии преэклампсии, поскольку после ее удаления у пациенток значительно уменьшаются симптомы [1-3,22]. Кроме того, ее происхождение может быть тесно связано с эндотелиальной дисфункцией и иммунными нарушениями [7].

У беременных женщин с преэклампсией развивается ряд осложнений, включая задержку внутриутробного развития плода, преждевременное излитие плодных оболочек, преждевременные роды и преждевременное изгнание нормально расположенной плаценты. Все эти причины связаны с нарушением архитектуры спиральных артерий матки и инвазией трофобласта [12].

Как правило, клетки цитотрофобласта проникают в медиальную оболочку спиральных артерий, замещая гладкомышечные и соединительнотканые элементы стенки, что приводит к потере сосудами способности к сокращению, приобретению мешковидной формы и увеличению их размеров [3].

При нарушении продукции биологических факторов происходит неполное проникновение эндovasкулярного трофобласта в спиральные маточные артерии, что приводит к изменению структуры плаценты, воспалительным реакциям, эндотелиальной дисфункции, обуславливающей хрупкость сосудов и клинические симптомы преэклампсии [13].

Широко распространена теория о том, что в основе преэклампсии лежит нарушение функции плаценты, и в частности клеток трофобласта. Эти клетки, составляющие основную часть плаценты, также могут возникать в результате слияния двух подтипов: синцитотрофобластов, ответственных за формирование первичного наружного слоя, находящегося в непосредственном контакте с материнской кровью, и цитотрофобластов, соответствующих внутреннему слою и строме, которая проникает в эндометрий матки. Нарушение кровоснабжения во время плацентации и инвазии трофобласта во время формирования плаценты также может вызывать гипертонию на ранних стадиях беременности [5].

Эти нарушения плацентарной перфузии могут привести к задержке роста плода или аномалиям, которые могут препятствовать нормальному развитию эндотелиальных клеток.

Маточный кровоток адаптируется к потребностям плода по мере развития беременности, что происходит посредством вазодилатации и образования новых кровеносных сосудов [1].

Начиная с третьей недели беременности хорионический ретикулум развивается из вторичной (аваскулярной) сети в третичную, на которую

вливают ангиогенные факторы. Плацента человека является богатым источником ангиогенных веществ [5].

Согласно источникам, преэклампсия считается плацентарным заболеванием, обусловленным главным образом нарушением имплантации плаценты, а поздняя преэклампсия, скорее всего, связана с эндотелиальной дисфункцией матери [7].

В литературе широко обсуждается роль дисбаланса проангиогенных и антиангиогенных факторов как специфического механизма развития артериальной гипертензии и протеинурии у женщин с преэклампсией [3].

Исследования показали, что преэклампсия связана с дефицитом васкулоэндотелиального фактора роста (VEGF) при наличии рецепторов, конвертирующих VEGF, называемых растворимой fms-подобной тирозинкиназой (sFlt-1), которая синтезируется в ишемизированной плаценте с 5–6 недель беременности до появления клинических проявлений преэклампсии. Согласно данным одного из недавних систематических обзоров, факторы VEGF и PlGF (плацентарный фактор роста) обеспечивают нормальное развитие и функционирование плаценты, а их дисбаланс может способствовать развитию системной эндотелиальной дисфункции, которая лежит в основе всех клинических проявлений преэклампсии [11].

Дисбаланс ангиогенных факторов, таких как VEGF или PlGF, и факторов, препятствующих ангиогенезу, таких как sFlt-1, играет важную роль в патогенезе преэклампсии [10].

Таким образом, дисбаланс про- и антиангиогенных факторов считается основным патофизиологическим признаком преэклампсии, при этом в дальнейшем в патогенезе преэклампсии могут развиваться как ангиогенные, так и неангиогенные формы. Различия в ангиогенных факторах наблюдаются также во время беременности, что характеризуется задержкой внутриутробного развития, что указывает на то, что дисбаланс про- и

ангиогенных факторов является фактором, определяющим рост, развитие и функцию плаценты.

PlGF секретируется эндотелиальными клетками сосудов и цитотрофобластами. Он обнаруживается в сосудах трофобласта и в меди крупных стромальных сосудов, что позволяет предположить его участие не только в формировании сосудов, но и в инвазии трофобласта. Концентрация PlGF при физиологической беременности.

Уровень преэклампсии у плода постепенно увеличивается, достигая максимума на 28–32 неделе, а затем снижается [9].

В то же время иммунологическая теория развития преэклампсии получает всё больше доказательств, рассматривая её как ответ матери на введение плодом чужеродных антигенов [25,26]. Известно, что риск развития преэклампсии у женщин с аутоиммунными заболеваниями в несколько раз выше, чем в общей популяции [12].

Также эпидемиологические наблюдения подтверждают иммунологическую теорию: у первородящих беременных, особенно забеременевших в течение короткого периода полового акта, наблюдается более высокая частота преэклампсии. Данные о высокой частоте преэклампсии у беременных женщин после экстракорпорального оплодотворения с использованием донорских ооцитов также являются косвенным следствием иммунологической теории [4].

На фоне преэклампсии наблюдается повышение концентрации воспалительных цитокинов при одновременном снижении противовоспалительных цитокинов, что свидетельствует о развитии воспалительной реакции [1].

У беременных с преэклампсией обнаружены антитела к рецепторам ангиотензина II типа [14]. Исследования показали, что введение таких белков в организм экспериментальных животных вызывает гипертензию, протеинурию и сосудистые повреждения.

Продолжается поиск специфических фетальных антигенов, запускающих каскад иммунологических процессов. Известно, что нейроспецифические белки развивающегося мозга плода обладают высокой иммуногенностью. Роль эндотелиальных активаторов в развитии преэклампсии могут играть различные вещества, включая цитокины, эндотелиальные антитела, липиды и липидные перекиси, молекулы адгезии, синцитиотрофобласты, гомоцистеин. Большое значение имеет патологический каскад перекисного окисления и нарушение антиоксидантной защиты плаценты с последующей генерализацией маркеров окислительного стресса в кровотоке [13]. Таким образом, в патогенезе преэклампсии важную роль играют нарушение инвазии трофобласта на ранних сроках беременности с развитием плацентарной ишемии, дисбаланс про- и антиангиогенных факторов, повреждение эндотелиального слоя сосудов, развитие системных воспалительных реакций, общая вазоконстрикция, нарушение реологических свойств крови, полиорганная недостаточность.

Литература:

1. Чулков В.С., Мартынов А.И., Кокорин В.А. Артериальная гипертензия у беременных: дискуссионные вопросы национальных и международных рекомендаций. Российский кардиологический журнал. 2020;25(4S) - С. 41-81.
2. Шалина, Р. И. Особенности клинического течения тяжелых форм преэклампсии в современных условиях / Р. И. Шалина, Л. М. Михалева, М. А. Симухина [и др.] // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. - 2017. - № 6. - С. 16-23.
3. Шахбазова Н. А. Группы высокого и низкого риска развития гипертензивных расстройств при беременности// Российский кардиологический журнал 2018, 4 (156). – С. 19–24

4. Щербаков В.И., Поздняков И.М., Ширинская А.В., Волков М.В. Роль про воспалительных цитокинов в патогенезе преждевременных родов и преэклампсии. Российский вестник акушера-гинеколога. 2020;20(2). - С. 15-21
5. Achkar M, et al. Vitamin D status in early pregnancy and risk of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*. 2020; 29(3): -P. 516–526.
6. Akhmedov F.K., Negmatullaeva M.N. (2022). Modern immunological methods for predicting preeclampsia. *Art of Medicine International Medical Scientific Journal*, Vol.2(Issue-1 2022), P.319–324.
7. Ahmed M. A., Alqosaibi A. I., Mohamed M. A., Soliman M. G. Evaluation of some cytokines and gene expressions in pre-eclampsia. *Pakistan Journal of Biological Sciences*. 2019. – V. 22. – P. 148–153.
8. Barrera D, Díaz L, Noyola-Martínez N, Halhali A. Vitamin D and Inflammatory Cytokines in Healthy and Preeclamptic Pregnancies. *Nutrients*. 2018;7(8): – P. 6465-6490.
9. Barton J. R. et al. Placental growth factor predicts time to delivery in women with signs or symptoms of early preterm preeclampsia: a prospective multicenter study // *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. – 2020. – T. 222. – №. 3. -P. 259. e1-259. e11.
10. Bian X., Biswas A., Huang X., et al. Short-term prediction of adverse outcomes using the sFlt-1 (soluble fms-like tyrosine kinase 1)/PlGF (placental growth factor) ratio in Asian women with suspected preeclampsia. *Hypertension*. 2019; 74: -P. 164–172.
11. Bujold E., Romero R., Chaiworapongsa T., et al. Evidence supporting that the excess of the sVEGFR-1 concentration in maternal plasma in preeclampsia has a uterine origin. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2018; 18: -P. 9–16.
12. Cerdeira A.S., O’Sullivan J., Ohuma E.O., et al. Randomized interventional study on prediction of preeclampsia/eclampsia in women with suspected preeclampsia: INSPIRE. *Hypertension*. 2019; 74: -P. 983–990.

13. Dröge L. A., Perschel F. H., Stütz N., Gafron A., Frank L. Prediction of preeclampsia-related adverse outcomes with the sFlt-1 (soluble fms-like tyrosine kinase 1)/PlGF (placental growth factor)-ratio in the clinical routine: a real-world study // Hypertension. – 2021. – V. 77. – №. 2. – P. 461-471.

14. Fang X., Wang H., Liu Z., et al. Posterior reversible encephalopathy syndrome in preeclampsia and eclampsia: The role of hypomagnesemia. Seizure. 2020; 76: -P 12–16.