

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ РАННЕЙ ДИАГНОСТИКИ ПРЕЭКЛАМПСИИ

Атхамова Ш.Р., Курбанов Б.Б., Равшанова С.Р.
Ташкентский государственный медицинский университет

XULOSA

Preeklampsiya homiladorlikning tez-tez uchraydigan asoratlari bo'lib, onaning yuqori kasallanishi va o'limi, shuningdek homilaning intrauterine o'sishi sekinlashishi bilan birga keladi.

Tadqiqotning maqsadi. Homilador ayollarda preeklampsiyaning prognozi va erta tashhisi sifatida biz taklif qilgan algoritimning samaradorligini baholash edi.

Materiallar va metodlar. Homiladorlikning ikkinchi trimestrida (20-24 hafta) 36 nafar homilador ayolni tekshirdik. Tadqiqot anamnez, klinik va laboratoriya ma'lumotlarini to'plash va allelgennlarni aniqlashni o'z ichiga oldi - AGT (Thr174Met), AGT (Met235Thr), AGTR2 (A/G), AGTR1, NOS3 genining C-786T va ESR1.

Tadqiqot natijalari. Ko'p hollarda tekshirilgan ayollar NOS3 genida AGT (Thr174Met), AGTR2 (A/G), C-786T genlarining ifodasini ko'rsatdilar; ya'ni mos ravishda 61,1%, 66,6%, 58,3%. Ushbu genlarda mutatsiyalar va yovvoyi allellarning ko'rinishi qayd etilgan – mos ravishda 16,6%, 22,2% va 25%. ESR1 geni 44,4% hollarda ekspressiyani ko'rsatdi va 13,8% da mutatsion variantlar sifatida aniqlandi. AGT (Met235Thr) va AGTR1 allelgennlari tekshirilgan ayollarda sezilarli o'zgarishlarni ko'rsatmadi.

Xulosa. Shunday qilib, olingan ma'lumotlar og'ir preeklampsiya shakllanishida NOS3 genida AGT (Thr174Met), AGTR2 (A/G) va C-786T genlarining yuqori mustaqil rolini ko'rsatadi.

Kalit so'zlar: homiladorlik, preeklampsiya, endoteliy.

SUMMARY

Preeclampsia is a common pregnancy complication associated with high maternal morbidity and mortality, as well as intrauterine growth restriction.

Objective. To evaluate the effectiveness of our proposed algorithm for predicting and early diagnosing preeclampsia in pregnant women.

Material and methods. We examined 36 pregnant women in the second trimester of gestation (20–24 weeks). The study included collection of medical history, clinical and laboratory data, and determination of allele variants of the following genes: AGT (Thr174Met), AGT (Met235Thr), AGTR2 (A/G), AGTR1, NOS3 (C-786T), and ESR1.

Results. In most cases, the examined women showed expression of the AGT (Thr174Met), AGTR2 (A / G), C-786T genes in the NOS3 gene, namely 61.1%, 66.6%, 58.3%, respectively. Mutations and the appearance of wild alleles were noted in these genes - 16.6%, 22.2%, and 25%, respectively. The ESR1 gene showed expression in 44.4% of cases, and was detected as mutational variants in 13.8%. Allelic genes AGT (Met235Thr) and AGTR1 did not show significant changes among the examined women.

Conclusions. Thus, the obtained data indicate a high independent role of genes AGT (Thr174Met), AGTR2 (A/G) and C-786T in the NOS3 gene in the formation of severe preeclampsia.

Keywords: pregnancy, preeclampsia, endothelium.

Преэклампсия – это грозное патологическое состояние во время беременности, имеющее мультисистемный характер. Оно входит в группу так называемых “Больших акушерских синдромов” возникающее у 3-5% беременных женщин и по данным ВОЗ (2021) является одной из ведущих причин материнской и перинатальной смертности. Преэклампсия – мультисистемный синдром, является прогрессирующим, непредсказуемым и серьезным заболеванием характеризующийся вазоконстрикцией, метаболическими нарушениями, эндотелиальной дисфункцией, активацией коагуляционного каскада и нарушениями гемостаза. [1,4,17].

По данным ВОЗ (2021) в структуре материнской смертности во всем мире преэклампсия занимает ведущее место, являясь непосредственной причиной развития преждевременных родов, маточных кровотечений, преждевременной отслойки нормально рас-

положенной плаценты, развития фетоплацентарной дисфункции и др. [3,6,7].

Основным клиническим проявлением преэклампсии является гипертензивный синдром, проявляющийся нарушением кровообращения в системе мать–плацента–плод. В связи с этим доплеровская оценка артериального кровотока при данном осложнении течения беременности представляет особый клинический интерес. Актуальность проблемы обусловлена также серьезными последствиями преэклампсии. У многих женщин, перенесших данное заболевание, может в последующем развиваться хронические заболевания почек, эндокринные нарушения, а также гипертоническая болезнь [10].

Поражение почек чаще всего проявляется протеинурией из-за патогномичного поражения гломерулярного эндотелиоза и связанной с ним потери целостности подоцитов. В тяжёлых случаях эти по-

ражения могут приводить к нефротической протеинурии, острому канальцевому некрозу и острому повреждению почек. [9,11].

Повреждение печени характеризуется перипортальным воспалением и гепатоцеллюлярным повреждением (проявляющимся болью в правом верхнем квадранте или эпигастрии и трансаминалитом), подкапсульной гематомой и, в редких случаях, печёночной недостаточностью или её разрывом. Желтуха и гипогликемия являются редкими и поздними признаками, которые отличают преэклампсию от острой жировой дистрофии печени беременных. [12].

Гематологические проявления включают относительную гемоконцентрацию (если не наблюдается гемолиз), относительный нейтрофилез, микрососудистый тромбоз и гемолиз (проявляющийся повышением уровня лактатдегидрогеназы), потребление тромбоцитов и, особенно при отслойке плаценты, диссеминированное внутрисосудистое свёртывание. Отслойка, вероятно, является результатом ишемически-реперфузионного повреждения маточно-плацентарных сосудов матери. [5].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить эффективность предложенного нами алгоритма в качестве прогнозирования и ранней диагностики преэклампсии у беременных женщин.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Нами было исследовано 36 беременных женщин во втором триместре гестации (20-24 недель). Исследование включало в сборе анамнеза, данных клинико-лабораторных исследований, а также определение аллельных генов - AGT (Thr174Met), AGT (Met235Thr), AGTR2 (A/G), AGTR1, C-786T гена NOS3, и ESR1. Определяли такие показатели как экспрессия, мутация или отсутствие выявления. В группу контроля - ретроспективно включили 30 беременных женщин с диагнозом преэклампсия, которым не проводилось профилактические мероприятия.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

При выявлении экспрессии генов или наличия мутационных аллелей, мы отнесли таких женщин как в группу риска и начали проводить профилактические мероприятия согласно клиническому руководству Мз РУз (2016), а именно – диета (ограничение соли), препараты кальция, антиагрегатная терапия (ацетилсалициловая кислота 75мг) а также гипотензивная терапия по показаниям.

Таблица 1

Особенности полиморфизма у обследованных (n=36)

Гены	Экспрессия	Мутация	Отсутствие
AGT (Thr174Met)	22 (61,1%)*	6 (16,6%)	8 (22,2%)
AGTR2 (A/G)	24 (66,6%)*	8 (22,2%)	6 (16,6%)
AGT (Met235Thr)	5 (13,8%)	1 (2,7%)	30 (83,3%)
AGTR1	6 (16,6%)	-	30 (83,3%)
C-786T в гене NOS3	21 (58,3%)*	9 (25%)	6 (16,6%)
ESR1	16 (44,4%)	5 (13,8%)	15 (41,6%)

Примечание: *- достоверно по сравнению с показателями в второй группы (*-P<0,05; **-P<0,01)

^*-достоверно по сравнению с показателями третьей группы (^-P<0,05; ^^*-P<0,001)

Как видно из таблицы 1, в большинстве случаев у обследованных женщин отмечается экспрессия генов AGT (Thr174Met), AGTR2 (A/G), C-786T в гене NOS3 а именно 61,1%, 66,6%, 58,3% соответственно. В этих же генах отмечались мутации и появление диких аллелей – 16,6%, 22,2%, и 25 % соответственно. Ген ESR1 показал экспрессию в 44,4% случаев, и в 13,8% выявлялся в качестве мутационных вариантов. Аллельные гены AGT (Met235Thr) и AGTR1 значи-

мых изменений у обследованных женщин не показали.

Мы выделили общей сложности 24 беременных женщин как возможную группу риска формирования тяжелой формы преэклампсии. С раннего этапа им проводились профилактические мероприятия согласно принятому протоколу Мз РУз (2020). После этого мы провели анализ исхода беременности и родов, а также наличие перинатальных осложнений у данных беременных женщин.

Таблица 2

Исходы беременности и родов у обследованных (группа риска n=24)

Исходы беременности и родов	n=24	Ретроспективная группа n=30
Срочные физиологические роды	21 (87,5%)	20 (66,6%)
Преждевременные роды	3 (12,5%)	10 (34,4%)
Оперативные роды	5 (20,8)	12 (40%)
Тяжелая преэклампсия	2 (8,3%)	14 (46,6%)
Перинатальные осложнения	-	3 (10%)

Как видно из таблицы 2, после проведенных профилактических мероприятий только у 2 беременных

формировалась тяжелая преэклампсия, они были госпитализированы в стационар, проведено лечение и

отдаленных последствий не наблюдалось. В 87,5 % случаев отмечались срочные физиологические роды, в 12,5% преждевременные. У 5 женщин (20,8%) роды завершались путем операции Кесарево сечения по акушерским показаниям. Перинатальных осложнений отмечено не было.

При сравнении с ретроспективной группой без проведения профилактических мероприятий, отмечалось в 46,6% формирование тяжелой формы преэклампсии, и в 10% случаев перинатальные осложнения. В 34,4% случаев отмечались преждевременные роды и в 40% случаев операция Кесарево сечение.

На основании полученных результатов нами был разработан алгоритм обследования и прогнозирования исходов беременности женщин с преэклампсией и риском её развития. На основании данного алгоритма всем беременным женщинам с установленным

диагнозом преэклампсия, а также женщинам в группе высокого риска рекомендуется исследовать в качестве самостоятельных маркеров аллельных генов «ренин-ангиотензиновой системы» AGT (Thr174Met) и AGTR2 (A/G); регуляторов «эндотелиальной системы» - C-786T гена NOS3. В качестве синергического маркера к вышеперечисленным генам рекомендуется определять ген ESR1. Экспрессия, полиморфизм или наличие мутации (диких аллелей) выше указанных генов может формировать тяжелую форму заболевания, что даёт возможность на самых ранних этапах начать лечение и профилактику и предотвратить развитие осложнений. В итоге это способствует улучшению исхода беременности и родов, уменьшению перинатальных осложнений. При экспрессии или полиморфизма генов AGT (Met235Thr) и AGTR1 не формируется развитие заболевания.

Алгоритм обследования и прогнозирования исходов беременности женщин с преэклампсией и риском её развития



ВЫВОДЫ

Таким образом полученные данные свидетельствуют о высокой самостоятельной роли генов AGT (Thr174Met), AGTR2 (A/G) и C-786T в гене NOS3 в формировании тяжелой формы преэклампсии. Предложенный нами алгоритм обследования и прогнозирования исходов беременности женщин с преэклампсией и риском её развития эффективен и может быть внедрен в практическое здравоохранения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Агабабян Л. Р. и др. Особенности чистопрогестинной контрацепции у женщин с преэклампсией/эклампсией // Вопросы науки и образования. – 2019. – №. 26 (75). – С. 70-76.
2. Бабажанова Ш. Д., Любчик А. С., Джаббарова Ю. К. Факторы, способствовавшие неблагоприятному исходу при преэклампсии // Фундаментальная и клиническая медицина. – 2021. – Т. 6. – №. 1. – С. 27-31.
3. Барановская Е. И. Преэклампсия в современных условиях // Акушерство и гинекология. – 2018. – №. 11. – С. 5-9.
4. Сюндюкова Е. Г., Медведев Б. И., Сашенков С. Л. Преэклампсия. // Монография – 2020.
5. Сухих Г. Т. и др. Гипертензивные расстройства во время беременности, в родах и послеродовом периоде. Преэклампсия. Эклампсия // Проблемы

- репродукции. – 2018. – Т. 24. – №. S6. – С. 80-114.
6. Савельева Г. М. и др. Преэклампсия и эклампсия: новые подходы к диагностике и оценке степени тяжести // Акушерство и гинекология: Новости. Мнения. Обучения. – 2018. – №. 4 (22). – С. 25-30.
7. Пылаева Н. Ю. и др. Преэклампсия. Эклампсия. Анестезия и интенсивная терапия в родах и послеродовом периоде. Обзор литературы // Вестник интенсивной терапии имени АИ Салтанова. – 2020. – №. 1. – С. 41-52.
8. Armaly Z. et al. Preeclampsia: novel mechanisms and potential therapeutic approaches // Frontiers in physiology. – 2018. – Т. 9. – С. 973.
9. Amaral L. M. et al. Pathophysiology and current clinical management of preeclampsia // Current hypertension reports. – 2017. – Т. 19. – №. 8. – С. 1-6.
10. Verlohren S, Herraiz I, et al. The sFlt-1/PlGF ratio in different types of hypertensive pregnancy disorders and its prognostic potential in preeclamptic patients. Am J Obstet Gynecol. 2012; 206 (1): 58.e1-8.
11. Phipps E. et al. Preeclampsia: updates in pathogenesis, definitions, and guidelines // Clinical Journal of the American Society of Nephrology. – 2016. – Т. 11. – №. 6. – С. 1102-1113.
12. Ives C. W. et al. Preeclampsia–pathophysiology and clinical presentations: JACC state-of-the-art review // Journal of the American College of Cardiology. – 2020. – Т. 76. – №. 14. – С. 1690-1702.
13. Myatt L., Roberts J. M. Preeclampsia: syndrome or disease? // Current hypertension reports. – 2015. – Т. 17. – №. 11. – С. 1-8.
14. Rosser M. L., Katz N. T. Preeclampsia: an obstetrician’s perspective // Advances in chronic kidney disease. – 2013. – Т. 20. – №. 3. – С. 287-296.
15. Fox R. et al. Preeclampsia: risk factors, diagnosis, management, and the cardiovascular impact on the offspring // Journal of clinical medicine. – 2019. – Т. 8. – №. 10. – С. 1625.
16. Sircar M., Thadhani R., Karumanchi S. A. Pathogenesis of preeclampsia // Current opinion in nephrology and hypertension. – 2015. – Т. 24. – №. 2. – С. 131-138.
17. Granger J. P., Spradley F. T., Bakrania B. A. The endothelin system: a critical player in the pathophysiology of preeclampsia // Current hypertension reports. – 2018. – Т. 20. – №. 4. – С. 1-8.
18. Rana S. et al. Preeclampsia: pathophysiology, challenges, and perspectives // Circulation research. – 2019. – Т. 124. – №. 7. – С. 1094-1112.
19. Bokslag A. et al. Preeclampsia; short and long-term consequences for mother and neonate // Early human development. – 2016. – Т. 102. – С. 47-50.
20. Jim B., Karumanchi S. A. Preeclampsia: pathogenesis, prevention, and long-term complications // Seminars in nephrology. – WB Saunders, 2017. – Т. 37. – №. 4. – С. 386-397.
21. Malik A., Jee B., Gupta S. K. Preeclampsia: Disease biology and burden, its management strategies with reference to India // Pregnancy hypertension. – 2019. – Т. 15. – С. 23-31.
22. Possomato-Vieira J. S., Khalil R. A. Mechanisms of endothelial dysfunction in hypertensive pregnancy and preeclampsia // Advances in pharmacology. – Academic Press, 2016. – Т. 77. – С. 361-431.
-