

СОВРЕМЕННЫЕ РЕАЛИИ: ПЛАЦЕНТАРНЫЙ ФАКТОР РОСТА КАК РАННИЙ ПРЕДИКТОР ПРЕЭКЛАМПСИИ

MODERN REALITIES: PLACENTAL GROWTH FACTOR AS AN EARLY PREDICTOR OF PREECLAMPSIA

**G. Penzhoyan
F. Kazanchi
M. Andreeva**

Summary. Preeclampsia is a complication of pregnancy, childbirth and the postpartum period, which is accompanied by an increase in blood pressure and protein levels in the urine (BP more than 140/90; more than 0.3 g of proteinuria in daily urine). It is believed that preeclampsia develops as a result of a violation of the process of differentiation and invasion of the trophoblast in early pregnancy, which leads to a number of pathological changes in the body of a pregnant woman (arterial hypertension, endothelial dysfunction of the placental vessels, etc.). To date, among the factors in the development of preeclampsia, obesity, diabetes mellitus, first birth, kidney disease, and a woman's age over 40 years have been identified. All of the above points to the need for early detection of preeclampsia, while today there are innovative methods that can be used to suspect preeclampsia at the stages preceding the appearance of protein in the urine and increased blood pressure, in fact, one of these methods is the test for placental growth factor. PFR is one of the proteins of the family of vascular endothelial growth factors (VEGF, from the English vascular endothelial growth factor). PFR is produced by trophoblast and has a pronounced angiogenic potential.

Angiogenesis is a key process in the development of the placental vascular system. Normally, the concentration of PFR gradually increases by the 30th week of pregnancy. On the contrary, preeclampsia is characterized by a low concentration of PGF. Moreover, it was found that a decrease in the concentration of PGF precedes the appearance of clinical signs of preeclampsia. One study showed that a low PGF level at 20–35 weeks was a sensitive marker for the development of preeclampsia in the next 2 weeks. It is believed that changes in the concentration of PGF are not the cause of pathological changes in the placenta, but occur secondary in response to developing placental insufficiency. It is believed that changes in the concentration of PGF are not the cause of pathological changes in the placenta, but occur secondary in response to developing placental insufficiency. The PGF test can be supplemented by tests for other markers of preeclampsia, such as soluble fms-like tyrosine kinase-1 (sFlt-1) and plasma pregnancy-associated protein A (PAPP-A).

Keywords: placental growth factor, diagnosis of preeclampsia, PGF concentration.

Пенжоян Григорий Артемович

Доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Казанчи Фатима Байзетовна

Аспирантка, ФГБОУ ВПО «Кубанский государственный медицинский университет» fatima.kazanchi.93@mail.ru

Андреева Маргарита Дарчоевна

Доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Аннотация. Преэклампсия представляет собой осложнение беременности, родов и послеродового периода, которое сопровождается повышением артериального давления и уровня белка в моче (АД более 140/90; более 0,3 г. протеинурии в суточной моче). Считается, что преэклампсия развивается в результате нарушения процесса дифференцировки и инвазии трофобласта на ранних сроках беременности, что приводит к ряду патологических изменений в организме беременной женщины (артериальная гипертензия, дисфункция эндотелия сосудов плаценты и т.д.). На сегодняшний день среди факторов развития преэклампсии определены ожирение, сахарный диабет, первые роды, болезнь почек, возраст женщины более 40 лет.

Все вышеизложенное указывает на необходимость раннего выявления преэклампсии, при этом на сегодняшний день появились инновационные методы с помощью которых можно заподозрить преэклампсию на стадиях, предшествующих появлению белка в моче и повышению АД, собственным одним из таких методов является тест на плацентарный фактор роста. ПФР — один из белков семейства факторов роста эндотелия сосудов (VEGF, от англ. vascular endothelial growth factor). ПФР вырабатывается трофобластом и обладает выраженным ангиогенным потенциалом. Ангиогенез — ключевой процесс в развитии сосудистой системы плаценты. В норме концентрация ПФР постепенно возрастает к 30-й неделе беременности. Напротив, для преэклампсии характерна низкая концентрация ПФР. Более того, выявлено, что снижение концентрации ПФР предшествует появлению клинических признаков преэклампсии. В одном из исследований было показано, что низкий уровень ПФР на сроке 20–35 недель — это чувствительный маркер развития преэклампсии в последующие 2 недели. Считается, что изменения концентрации ПФР не являются причиной патологических изменений в плаценте, а возникают вторично в ответ на развивающуюся плацентарную недостаточность. Исследование на ПФР



Согласно официальным данным, преэклампсия встречается у 10–15% беременных, при этом заболевание сопровождается гипертензией и протеинурией [2]. Единственным методом лечения преэклампсии является тщательное пренатальное наблюдение за течением беременности и родоразрешение (так в зависимости от гестационного возраста плода, его состояния и состояния матери принимается решение о выжидательной тактике ведения беременности или же индукции родов [3]). Несмотря на то, что в данной области ведутся интенсивные исследования, патофизиология преэклампсии до сих пор остается неясной. Одной из наиболее распространенных гипотез является возникновение преэклампсии в результате поверхностной инвазии вневорсинчатого трофобласта с последующим неполным ремоделированием сосудистых структур матери, что ведет к маточно-плацентарной недостаточности и внутриутробной задержке роста плода [7, 8, 9, 10]. Неполная инвазия, в свою очередь, ведет изменению плацентарного ангиогенеза и, таким образом, играет значительную роль в формировании преэклампсии. Дисбаланс ангиогенных и ростовых факторов в зоне маточно-плацентарного барьера и вытекающий из него дисбаланс этих факторов в кровотоке матери могут приводить к таким клиническим проявлениям, как гипертензия и протеинурия [1]. Дисбаланс ангиогенных факторов, таких, как эндотелиальный фактор роста (ЭФР) или плацентарный фактор роста (ПФР), и факторов, препятствующих ангиогенезу, таких, как растворимая ФМС-подобная тирозинкиназа 1 (sFLT1), играет фундаментальную роль в патогенезе преэклампсии [5].

Плацентарный фактор роста (PlGF) является фактором, стимулирующим рост сосудов (ангиогенный фактор), наиболее высокая экспрессия которого наблюдается в плаценте у беременных (так как в течении беременности, в плаценте, происходит активное формирование сосудов, способных обеспечить необходимую доставку кислорода и питательных веществ для плода). Рассматривая вопрос плацентарного фактора

может быть дополнено анализами на другие маркеры преэклампсии, например растворимую fms-подобную тирозинкиназу-1 (sFlt-1) и ассоциированный с беременностью протеин А плазмы (PAPP-A).

Ключевые слова: плацентарный фактор роста, диагностика преэклампсии, концентрация ПФР.

роста как раннего предиктора преэклампсии первоначально хотелось бы отметить, что концентрация ПФР при нормальном течении беременности постепенно увеличивается к 15ой недели и достигает максимального значения к 28–30 неделе беременности, после чего данный показатель имеет тенденцию снижаться [9]. Что касается беременных пациенток, у которых выявлена и подтверждена преэклампсия, то уровень ПФР в их сыворотке значительно ниже в сравнении с неосложненными преэклампсией беременностями.

Способность к продукции PlGF подтверждена и для многих других тканей, включая ткани сердца, легких, щитовидной железы, скелетные мышцы, костную ткань. Плацентарный фактор роста в более низкой, чем у беременных, концентрации можно обнаружить в крови здоровых небеременных женщин и мужчин. Повышение его уровня может отмечаться у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями и при некоторых других патологических состояниях. Биологическую роль PlGF в иных, помимо плаценты, тканях связывают со стимуляцией ангиогенеза в ответ на патологическую ишемию или повреждение тканей.

Оценка уровня PlGF, в дополнение к стандартным методам обследования, ускоряет диагностику и уточняет прогноз риска неблагоприятных исходов при подозрении на преэклампсию у беременных. При преэклампсии уровень PlGF может быть аномально низким. Эти изменения отмечаются существенно раньше начала клинических проявлений, что позволяет использовать этот тест в целях ранней диагностики и прогноза развития преэклампсии [3].

Как уже было отмечено, преэклампсия является серьезным осложнением беременности, которое инициирует ухудшение здоровья и после родов. Данное заболевание относится к группе гипертензивных расстройств при беременности, которые являются одной из ведущих причин материнской смертности, а также причиной тяжелой заболеваемости как матери, так

и плода. Преэклампсия характеризуется стойкой артериальной гипертензией, возникшей после 20 недель беременности, и значительной протеинурией (повышением выделения белка с мочой). Нередки отеки, проявления полиорганной дисфункции, затрагивающие почки, печень, сердечно-сосудистую систему, возможны церебральные и зрительные нарушения. Преэклампсия может возникать и в течение некоторого периода после родов. Ранняя диагностика и выявление риска развития преэклампсии важны для принятия решений о ведении беременности. При надлежащем контроле неблагоприятные исходы большей частью могут быть предотвращены.

Уровень PIGF при нормальной беременности определяется не только сроком гестации. Показано возможное влияние на него таких материнских факторов, как возраст, масса тела, история предыдущих беременностей, генетические факторы (в т.ч. раса), курение, наличие сахарного диабета, применения вспомогательных репродуктивных технологий и пр. Уровень PIGF снижен при риске преэклампсии, анеуплоидиях, рождении детей с низкой для срока гестации массой. Некоторое повышение уровня PIGF (без беременности) в крови возможно при сердечно-сосудистых заболеваниях, воспалительных процессах, опухолевом росте.

Результаты оценки концентрации PIGF в сыворотке крови могут проявлять зависимость от метода исследования, в динамике исследования целесообразно проводить в одной лаборатории. Хотя этот маркер считают одним из наиболее значимых при оценке риска преэклампсии, он имеет недостаточно высокую чувствительность и специфичность для применения в качестве единственного скринингового теста, поэтому PIGF следует использовать в рамках комплексной оценки.

Информативность исследования уровня PIGF повышается параллельная оценка содержания sFLT-1 с оценкой их соотношения, что позволяет врачу точнее оценить индивидуальную вероятность развития преэклампсии при наличии факторов риска. Показатель PIGF может быть использован в некоторых автоматизированных программах для комплексного расчета риска преэклампсии вместе с общими индивидуальными сведениями о беременной, другими биохимическими маркерами и показателями УЗИ.

В настоящее время женщин с риском развития преэклампсии определяют на основании эпидемиологических, клинических и анамнестических факторов риска. До сих пор не существует полноценного клинического скринингового метода прогнозирования на ранних сроках беременности развития преэклампсии [2]. Целью всех скрининговых методов для преэклампсии

должно быть выявление группы высокого риска на ранних сроках беременности и профилактическое лечение женщин данной группы. Единственным профилактическим мероприятием, позволяющим предотвратить развитие преэклампсии, является лечение аспирином в малых дозах, которое необходимо начать до полного завершения инвазии трофобласта, которое происходит на 18–20ой неделе [1, с. 18].

Исследование по вопросу возможности использования показателя ПФР в качестве метода выявления и прогнозирования преэклампсии с целью последующего лечения низкими долями аспирина проводил Чау К., участниками эксперимента стали 60 женщин с неосложненной беременностью на сроке 15–18 недель. Ни одна из женщин не страдала хронической гипертензией, сахарным диабетом, заболеваниями почек или преэклампсией во время предыдущих беременностей. Ни у одного из плодов не было выявлено геномных мутаций. Уровень ПФР измерялся методом ELISA для ПФР человека (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay, ELISA; DRG, Marburg, Germany). Преэклампсия определялась согласно классификации Международного Общества Исследования Гипертензии во время Беременности (International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy — ISSHP) [4] как гестационная гипертензия (систолическое АД >140 мм рт. ст. или диастолическое АД >90 мм рт. ст., выявленное при двух и более контрольных измерениях после 20 недель гестации) с протеинурией (>300 мг). Кроме того, были собраны все клинические данные пациенток.

Так, результаты исследования, проведенного Чау К. показали, что преэклампсия развилась у 11,5% женщин, принимающих участие в эксперименте. В группе женщин с преэклампсией роды происходили в среднем на сроке 37 недель. У двух женщин наблюдалось ранее начало преэклампсии, родоразрешение произошло на сроке 24 и 26 недель гестации. У оставшихся 5 женщин наблюдалось позднее начало преэклампсии, родоразрешение произошло на сроках от 37 до 41 недели. В случае, когда родоразрешение произошло на сроке 24 недель, признаки преэклампсии начали проявляться еще на 21 неделе гестации. Кроме того, наблюдались такие осложнения, как внутриутробная задержка роста плода и HELLP-синдром с гемолизом, повышением уровня печеночных ферментов и низким уровнем тромбоцитов.

Уровень ПФР при беременности, осложненной преэклампсией составлял $42,7 \text{ пг/мл} \pm 23,21 \text{ пг/мл}$. У женщин без признаков преэклампсии средний уровень ПФР составлял $80,58 \text{ пг/мл} \pm 35,18 \text{ пг/мл}$. Уровень ПФР при беременности, осложненной преэклампсией, был статистически значимо ниже ($p < 0,001$).

ЛИТЕРАТУРА

1. Адамян Л.В. и др. Гипертензивные расстройства во время беременности, в родах и послеродовом периоде //Преэклампсия. Эклампсия. Клинические рекомендации (протокол лечения). М. — 2019.
2. Дубровина С.О., Муцалханова Ю.С., Васильева В.В. Раннее прогнозирование преэклампсии (обзор литературы) //Проблемы репродукции.— 2018.— Т. 24.— № 3.— С. 67–73.
3. Иванец Т.Ю. и др. Плацентарный фактор роста и FMS-подобная тирозинкиназа-1 как маркеры преэклампсии в динамике беременности //Клиническая лабораторная диагностика. — 2020. — № 8.
4. Chau K., Hennessy A., Makris A. Placental growth factor and pre-eclampsia //Journal of human hypertension.— 2017.— Т. 31.— № 12.— С. 782–786.
5. Duhig K.E. et al. Placental growth factor testing to assess women with suspected pre-eclampsia: a multicentre, pragmatic, stepped-wedge cluster-randomised controlled trial //The Lancet.— 2019.— Т. 393.— № 10183.— С. 1807–1818.
6. National Institute for Clinical Excellence et al. PIGF-based testing to help diagnose suspected pre-eclampsia (Triage PIGF test, Elecsys immunoassay sFlt-1/PIGF ratio, DELFIA Xpress PIGF 1–2–3 Test, and BRAHMS sFlt-1 Kryptor/BRAHMS PIGF plus Kryptor PE ratio) //London, UK: NICE.— 2016.
7. Newell L.F., Holtan S.G. Placental growth factor: what hematologists need to know //Blood reviews.— 2019.— Т. 31.— № 1.— С. 57–62.
8. Poon L.C., Nicolaides K.H. First-trimester maternal factors and biomarker screening for preeclampsia //Prenatal diagnosis.— 2020.— Т. 34.— № 7.— С. 618–627.
9. Tsiakkas A. et al. Serum placental growth factor in the three trimesters of pregnancy: effects of maternal characteristics and medical history //Ultrasound in Obstetrics & Gynecology.— 2015.— Т. 45.— № 5.— С. 591–598.
10. Anderson U., Olsson M. Kristensen K., Akerstrom B., Hansson S. Review: Biochemical markers to predict preeclampsia. Placenta. Suppl. A. 2019; 6: 42–7.
11. Chadiramani M., Waugh J., Shennan A. Management of hypertension and preeclampsia in pregnancy. Trends Urol. Gynaecol. Sex Health. 2020; 12: 23–8.

© Пенжоян Григорий Артемович, Казанчи Фатима Байзетовна (fatima.kazanchi.93@mail.ru),

Андреева Маргарита Дарчоевна.

Журнал «Современная наука: актуальные проблемы теории и практики»



Кубанский Государственный Медицинский Университет