

Сосудистые факторы роста в прогнозировании осложнений у беременных с хронической артериальной гипертонией

Е.В.Волкова¹, Е.Ю.Лысюк², Л.С.Джохадзе¹, О.В.Макаров¹

¹Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова, кафедра акушерства и гинекологии лечебного факультета № 1, Москва (зав. кафедрой — проф. О.В.Макаров);

²Институт биологии гена РАН, лаборатория генной терапии, Москва (зав. лабораторией — к.б.н. Е.Ю.Лысюк)

Цель исследования — изучить изменение уровней сосудистых факторов роста у беременных с хронической артериальной гипертонией (ХАГ). Проведен клинический анализ течения беременности, родов, послеродового периода и постнатальных исходов у 69 беременных с ХАГ и у 49 беременных с физиологическим течением беременности. У всех беременных с использованием иммуноферментного анализа исследовали уровни проангиогенных (PIGF) и антиангиогенных (sFlt-1, sEng) факторов в сыворотке крови на 28–34-й неделях гестации плода. При беременности на фоне ХАГ наблюдали повышение концентрации антиангиогенных белков sFlt-1 (5573 ± 774 пг/мл, в контроле — 3299 ± 544 пг/мл, $p < 0,05$) и эндоглина ($7,1 \pm 0,8$ нг/мл, в контроле — $5,4 \pm 0,4$ нг/мл, $p < 0,05$). Одновременно было отмечено снижение проангиогенного фактора PIGF ($155,8 \pm 30,4$ пг/мл, в контроле — $238,5 \pm 66,1$ пг/мл, $p < 0,05$).

Ключевые слова: PIGF, sFlt-1, sEng, хроническая артериальная гипертония у беременных

Vascular growth factors in the prediction of complications in pregnant women with chronic hypertension

E.V.Volkova¹, E.Yu.Lyssuk², L.S.Djokhadze¹, O.V.Makarov¹

¹The Russian National Research Medical University named after N.I.Pirogov, Department of Obstetrics and Gynecology of Medical Faculty № 1, Moscow (Head of the Department — Prof. O.V.Makarov);

²Institute of Gene Biology, Russian Academy of Sciences, Laboratory of Gene Therapy, Moscow (Head of the Laboratory — PhD E.Yu.Lyssuk)

The aim of our study was to examine changes in levels of vascular growth factors in pregnant women with chronic hypertension (CH). There was carried out a clinical analysis of pregnancy, childbirth, postpartum and postnatal outcomes in 69 pregnant women with CH and 49 women with physiological course of pregnancy. The levels of pro-angiogenic (PIGF) and antiangiogenic (sFlt-1, sEng) factors in the serum of 28–34 weeks' gestation were investigated in all pregnant women with immune-enzyme analysis. At pregnancy with the CH there was observed an increase in the concentration of antiangiogenic proteins sFlt-1 to 5573 ± 774 pg/ml (3299 ± 544 pg/ml in control, $p < 0.05$) and endoglin to 7.1 ± 0.8 ng/ml (control 5.4 ± 0.4 ng/ml, $p < 0.05$). At the same time there was a decrease of pro-angiogenic PIGF (155.8 ± 30.4 pg/ml vs 238.5 ± 66.1 pg/ml in controls, $p < 0.05$).

Key words: PIGF, sFlt-1, sEng, chronic hypertension in pregnancy

Артериальная гипертония (АГ) является самым распространенным сердечно-сосудистым заболеванием, которым страдает от 15 до 20% человечества

Для корреспонденции:

Джохадзе Лела Сергеевна, аспирант кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета № 1 Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И.Пирогова

Адрес: 117997, Москва, ул. Островитянова, 1
Телефон: (495) 614-63-08
E-mail: Anton-b1@mail.ru

Статья поступила 27.03.2012, принята к печати 19.09.2012

[1]. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ, 2008 г.), частота повышения артериального давления (АД) среди взрослого населения составляет 20–30%. Возрастает также частота развития артериальной гипертонии в молодом возрасте. Сердечно-сосудистые заболевания занимают основное место в структуре экстрагенитальной патологии у беременных, составляя около 80%. Они до сих пор являются одной из ведущих причин материнской и перинатальной смертности и имеют четкую тенден-

цию к увеличению [2, 3]. По данным ВОЗ, артериальная гипертония беременных представляет собой серьезную проблему общественного здравоохранения во всем мире и признана одной из важнейших причин заболеваемости и смертности матери, плода и новорожденного, которая отрицательно влияет на отдаленный прогноз для женщины и дальнейшее развитие ребенка [4, 5].

Артериальная гипертония во время беременности опасна увеличением частоты внутриутробной гибели плода, отслойки плаценты, отслойки сетчатки, развитием преэклампсии/эклампсии с нарушением мозгового кровообращения и полиорганной недостаточностью, синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови и других осложнений. Угроза прерывания беременности существует у каждой четвертой женщины с АГ [6–8]. В отдаленном прогнозе для женщин, имевших АГ в период беременности, характерны повышенная частота развития ожирения, сахарного диабета, неврологических и сердечно-сосудистых заболеваний. Дети таких матерей подвержены развитию различных метаболических и гормональных нарушений, сердечно-сосудистой патологии [4, 9–11].

Ангиогенез имеет решающее значение для успешной плацентации и дальнейшего развития беременности. Следовательно, факторы, его регулирующие, принимают непосредственное участие в ее развитии. В последнее десятилетие активно изучают сосудистые факторы роста в контексте регуляции ангиогенеза и их роли в патологии беременности. К циркулирующим проангиогенным факторам роста, секретируемым плацентой, относят фактор роста эндотелия сосудов (VEGF) и плацентарный фактор роста (PIGF), к антиангиогенным — растворимый рецептор FMS-подобная тирозинкиназа (sFlt-1) и растворимый эндоглин (sEng). Известно, что при хронической артериальной гипертонии развивается ишемизация плаценты. Проведенные исследования позволяют предположить, что гипоксия приводит к нарушению синтеза мощного антиангиогенного фактора sFlt-1 [12]. Однако в литературе крайне мало данных, описывающих изменения сосудистых (про- и антиангиогенных) факторов роста у беременных с хронической артериальной гипертонией (ХАГ).

Вышеизложенное дает основание на проведение исследования, целью которого является изучение сосудистых факторов роста у беременных с хронической артериальной гипертонией.

Материалы и методы

В соответствии с целью исследования был проведен ретроспективный клинический анализ течения беременности, родов, послеродового периода и постнатальных исходов у 118 беременных. В результате всех обследуемых беременных разделили на две группы — 1-ю группу (основную) составили 69 беременных с ХАГ I стадии (без поражения органов-мише-

ней) I степени тяжести; во 2-ю группу (контрольную) вошли 49 беременных без тяжелых экстрагенитальных заболеваний, с неотягощенным акушерско-гинекологическим анамнезом и физиологическим течением данной беременности.

Критериями включения в основную группу служили возраст пациенток (от 18 до 45 лет), срок беременности (28–34 нед), наличие артериальной гипертонии в период беременности.

Помимо общеклинического обследования, у всех беременных на 28–34-й неделях гестации плода определяли уровни проангиогенного (PIGF) и антиангиогенных (sFlt-1, sEng) факторов в плазме крови. Исследование проводили методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием коммерческих наборов фирмы «R&D Systems» (Великобритания) в точном соответствии с рекомендациями фирмы-производителя. Все образцы сыворотки анализировали в дуплетах.

Математическую обработку полученных данных проводили с использованием методов вариационной статистики с помощью пакетов программ «Statistica for Windows v. 7.0» и «Microsoft Excel 2010». Все данные представлены как среднее арифметическое \pm стандартное отклонение среднего. Сравнение средних осуществляли с помощью двустороннего *t*-критерия Стьюдента для независимых переменных, различия между группами считали достоверными при значении $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

Клиническая характеристика обследованных беременных

При анализе массо-ростовых показателей выявлена достоверная разница массы тела в 1-й и 2-й исследуемых группах. Индекс массы тела пациенток с ХАГ составил в среднем $27,04 \pm 1,37$ кг/м², в контрольной группе — $22,37 \pm 0,75$ кг/м² ($p < 0,05$). Нарушением жирового обмена до беременности страдали 33 (48%) пациентки 1-й группы и 4 (8%) — контрольной группы, разница достоверна ($p < 0,05$). Общая прибавка веса за беременность в 1-й группе составила $15,78 \pm 2,28$ кг, что достоверно выше, чем во 2-й группе — $12,72 \pm 1,08$ кг ($p < 0,05$).

Возраст беременных в 1-й группе был от 18 до 46 лет и в среднем составил $30,29 \pm 1,52$ года, во 2-й — от 21 до 43 лет, в среднем — $29,55 \pm 1,3$ года.

Стабильное повышение АД до беременности отмечали все 69 (100%) пациенток основной группы. Антигипертензивные препараты до беременности принимали 2 (2,9%) пациентки 1-й группы.

Осмотр терапевта подтвердил наличие ХАГ у всех беременных основной группы. На всем протяжении беременности угрозу ее прерывания отмечали чаще у беременных с ХАГ по сравнению с контрольной группой — у 53 (77%) и 23 (47%) женщин соответственно ($p < 0,05$). Отслойку плаценты наблюдали у 9 (13%) беременных 1-й группы. В контрольной группе

данной патологии не выявлено. У 9 (13%) пациенток 1-й группы имело место присоединение преэклампсии, у пациенток 2-й группы подобных случаев не было. В 1-й группе 39 (57%) беременных не получали во время данной беременности антигипертензивные препараты.

Уровень максимального АД в 1-й группе составил: АДс — $144,73 \pm 3,32$ мм рт.ст. и АДд — $90,3 \pm 2,21$ мм рт.ст., во 2-й группе: АДс — $107,92 \pm 4,34$ мм рт.ст. и АДд — $70,2 \pm 1,69$ мм рт.ст.

Срок беременности при родоразрешении был достоверно меньше ($p < 0,05$) в 1-й группе и составил в среднем $37,14 \pm 0,49$ нед, во 2-й группе — $39,55 \pm 0,18$ нед. В контрольной группе все роды прошли своевременно. В группе беременных с ХАГ было 23 (33,33%) случая преждевременных родов и 46 (66,67%) случаев — своевременных.

В 1-й группе 19 (27,53%) беременных имели показания к досрочному родоразрешению. Из них в 7 (36,84%) случаях — с ухудшением функционального состояния плода, в 9 (47,37%) — с нарастанием тяжести преэклампсии, в 3 (15,79%) случаях — с прогрессирующей отслойкой нормально расположенной плаценты.

В 1-й группе родились 69 детей (23 ребенка недоношенные), в контрольной группе — 49 детей (все доношенные). Масса и рост новорожденных 1-й группы достоверно ниже, чем во 2-й — $2854,35 \pm 180,06$ г и $48,17 \pm 0,9$ см в сравнении с $3500,8 \pm 82,18$ г и $51,57 \pm 0,51$ см соответственно ($p < 0,05$). Частота синдрома задержки развития плода (СЗРП) в 1-й группе составила 24,64% (17 детей). В контрольной группе новорожденных с СЗРП не было.

Уровень ангиогенных факторов в сыворотке крови беременных

В группе беременных с ХАГ на 28–34-й неделях уровень sFlt-1 в сыворотке крови был достоверно выше по сравнению с контрольной группой — $5573,16 \pm 773,64$ и $3299,38 \pm 544,19$ пг/мл соответственно ($p < 0,05$).

На этом сроке гестации у беременных с ХАГ выявлено достоверно меньшее по сравнению с нормотензивными беременными содержание сывороточного PlGF — $155,83 \pm 30,37$ и $238,51 \pm 66,05$ пг/мл соответственно ($p < 0,05$), а уровень сывороточного sEng был у них достоверно выше — $7,1 \pm 0,81$ и $5,44 \pm 0,41$ нг/мл в 1-й и 2-й группах соответственно ($p < 0,05$).

Таким образом, на сроке гестации 28–34 нед отмечено достоверное повышение уровня ангиогенных факторов роста (sFlt-1 и sEng) и снижение уровня проангиогенного фактора (PlGF) у беременных с ХАГ по сравнению с нормотензивными. Эти данные свидетельствуют о наличии дисбаланса между про- и антиангиогенными факторами у беременных с ХАГ на сроке 28–34 нед.

Для оценки дисбаланса между про- и антиангиогенными факторами роста нами был рассчитан ко-

эффициент К, являющийся отношением sFlt-1/PlGF. sFlt-1 представляет собой растворимую изоформу Flt-1 (ФМС-подобной тирозинкиназы-1), являющейся трансмембранным рецептором PlGF. Хотя sFlt-1 лишен трансмембранного домена, он содержит лиганд-связывающий участок и способен связывать циркулирующий PlGF, предотвращая соединение плацентарного фактора роста с трансмембранным рецептором. Таким образом, sFlt-1 обладает антиангиогенным эффектом. Учитывая все вышеизложенное, можно сказать, что коэффициент К указывает на степень связывания PlGF и отражает уровень дисбаланса между про- и антиангиогенными факторами. Чем выше значение коэффициента К, тем более выражен дисбаланс между сосудистыми факторами роста.

Средний уровень коэффициента К на сроке гестации 28–34 нед у беременных с ХАГ был достоверно выше по сравнению с нормотензивными беременными и составлял $62,28 \pm 11,42$ и $21,19 \pm 7,02$ соответственно ($p < 0,05$).

В то же время было обнаружено, что значение коэффициента К у беременных с ХАГ было в диапазоне от 5,72 до 217,25, тогда как у нормотензивных беременных диапазон значений К составлял от 0,67 до 79,5. Соответственно, у части беременных с ХАГ значение коэффициента К приближалось к его значениям у нормотензивных беременных.

Учитывая полученные данные, мы проанализировали величину коэффициента К у пациенток с ХАГ I степени тяжести без поражения органов-мишеней, беременность, роды и послеродовой период которых протекали без осложнений (1-я группа, подгруппа А, 37 женщин) и с осложненным течением беременности, родов и послеродового периода (1-я группа, подгруппа Б, 32 женщины).

В подгруппе Б у 28 (88%) пациенток в гестационный период диагностирована угроза прерывания беременности, у 9 (28%) — присоединение преэклампсии, у 4 (12,5%) — прогрессивное повышение АД, повлекшее назначение или усиление антигипертензивной терапии, у 5 (16%) женщин — преждевременная отслойка плаценты. СЗРП I степени выявлен у 16 (50%) пациенток, II степени — у 7 (22%) и III степени — у 7 (22%) беременных.

Установлено, что у беременных с хронической артериальной гипертензией, беременность которых протекала с осложнениями, коэффициент К был достоверно выше, чем у беременных с ХАГ без осложненного течения беременности, родов и послеродового периода — $80,31 \pm 18,94$ и $48,05 \pm 12,36$ соответственно ($p < 0,05$). При анализе данных связи между значениями коэффициента К и проведением антигипертензивной терапии выявлено не было.

По результатам проведенного исследования нами получена приоритетная справка на изобретение № 201114949 (062810) от 18.10.2011 — способ выбора тактики ведения беременных с мягкой артериальной гипертензией.

Заключение

У беременных с хронической артериальной гипертензией выявлен дисбаланс между про- и антиангиогенными факторами по сравнению с нормотензивными беременными. Коэффициент К, являющийся отношением sFlt-1/PlGF и показывающий степень дисбаланса между про- и антиангиогенными факторами, может быть использован в прогнозировании осложнений у беременных с хронической артериальной гипертензией для проведения профилактического лечения и улучшения перинатальных исходов у данной категории больных.

Исследование выполнено в рамках приоритетного направления развития «Профилактика, диагностика и лечение врожденных и перинатальных заболеваний у детей» Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И.Пирогова.

Литература

1. Ушкалова Е.А. Лечение артериальной гипертензии во время беременности // Фарматека. 2003. №11. С.27–32.
2. Кобалава Ж.Д. Современные проблемы артериальной гипертензии // Артериал. гипертен. и беременность. 2004. №3. С.24–48.
3. Колесниченко А.П., Грицан Г.В., Скоробогатов А.Ю. и др. Профилактика, интенсивная терапия и анестезиологическое обеспечение тяжелых форм позднего гестоза: Метод. рекоменд. Красноярск, 2003. 31 с.
4. Ткачева О.Н., Барабашкина А.В. Актуальные вопросы патогенеза, диагностики и фармакотерапии артериальной гипертензии у беременных. М.: ООО «Пагри», 2006. 140 с.
5. The Task Force on the Management of Cardiovascular Disease during Pregnancy on the European Society of Cardiology. Expert consensus document on management of cardiovascular diseases during pregnancy // Eur. Heart J. 2003. V.24. P.761–781.
6. Макаров О.В., Николаев Н.Н., Волкова Е.В. Артериальная гипертензия у беременных. Только ли гестоз? М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. С.19–22.
7. Ткачева О.Н., Рунихина Н.К. Артериальная гипертензия у беременных. Антагонисты кальция. М.: ИД «Медпрактика-М», 2010. 148 с.
8. Gifford R.W., August P.A., Cunningham G. Working Group Report on High Blood Pressure in Pregnancy // Am. J. Obstet. Gynecol. 2006. V.183 (1). P.1–22.
9. Cifkova R. Hypertension in pregnancy // Vnitr Lek. 2006. V.52 (3). P.263–270.
10. Rodie Y.A., Freeman O.I., Sattar N., Greer A. Pre-eclampsia and cardiovascular disease: metabolic syndrome of pregnancy? // Atherosclerosis. 2004. V.175 (2). P.189–202.
11. Wilson B.I., Watson M.S., Prescott O.I. et al. Hypertensive diseases of pregnancy and risk of hypertension and stroke in later life: results from cohort study II // BMJ. 2003. V.326. P.845–850.
12. Ahmed A., Dunk C., Ahmad S., Khaliq A. Regulation of placental vascular endothelial growth factor (VEGF) and placenta growth factor (PlGF) and soluble Flt-1 by oxygen — a review // Placenta. 2000. V.21. S16–S24.

Информация об авторах:

Волкова Елена Вячеславовна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета № 1 Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И.Пирогова
Адрес: 117997, Москва, ул. Островитянова, 1
Телефон: (495) 614-6308
E-mail: volkovaelena8@rambler.ru

Лысюк Елена Юрьевна, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник, заведующая лабораторией генной терапии Институт биологии гена РАН
Телефон: (499) 135-9970
E-mail: elenlys@gmail.com

Макаров Олег Васильевич, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии лечебного факультета № 1 Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И.Пирогова
Адрес: 117997, Москва, ул. Островитянова, 1
Телефон: (495) 613-8607