

Роль дисбаланса сосудистых факторов роста в развитии осложнений беременности

О.В.Макаров, П.В.Козлов, П.А.Кузнецов, Ю.В.Копылова,
И.Н.Винокурова, Л.С.Джохадзе, А.П.Османова

Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова,
кафедра акушерства и гинекологии лечебного факультета, Москва
(зав. кафедрой — проф. Ю.Э.Доброхотова)

Сосудистые факторы роста играют важную роль в формировании и функционировании фетоплацентарного комплекса. В работе были проанализированы особенности изменения сосудистых факторов роста у пациенток с плацентарной недостаточностью с синдромом задержки развития плода и преэклампсией. Всем беременным проведено исследование уровней PIGF, sFlt-1 и sEng в сыворотке крови в 28–34 нед гестации методом твердофазного иммуноферментного анализа. Преэклампсия и синдром задержки развития плода характеризуются снижением проангиогенных факторов роста на фоне увеличения концентрации антиангиогенных агентов.

Ключевые слова: преэклампсия, плацентарная недостаточность, сосудистые факторы роста

The Role of Vascular Growth Factors Imbalance in the Genesis of Pregnancy Complications

O.V.Makarov, P.V.Kozlov, P.A.Kuznetsov, Yu.V.Kopylova,
I.N.Vinokurova, L.S.Dzhokhadze, A.P.Osmanova

Pirogov Russian National Research Medical University,
Department of Obstetrics and Gynecology of Medical Faculty, Moscow
(Head of the Department — Prof. Yu.E.Dobrokhotova)

Vascular growth factors play an important role in the formation and functioning of the fetoplacental complex. The paper analyzed angiogenic status in patients with placental insufficiency with intrauterine growth restriction and preeclampsia. In all pregnant women there was investigated serum level of PIGF, sFlt-1 and sEng at 28–34 weeks of gestation by the method of enzyme-linked immunosorbent assay. Preeclampsia and intrauterine growth restriction are characterized by a decrease in pro-angiogenic growth factors on the background of increasing concentrations of anti-angiogenic agents.

Key words: preeclampsia, placental insufficiency, vascular growth factors

Ангиогенез — процесс образования новых капилляров из уже существующего сосудистого русла. Физиологический ангиогенез играет важную роль в формировании желтого тела, росте эндометрия, имплантации эмбриона и плацентации [1]. Процесс ангиогенеза запускается и контролируется слаженной работой системы факторов роста [1]. Наиболее важные регуляторы ангиогенеза — это проангиогенный плацентарный фактор роста (PIGF) и такие антиангиогенные факторы, как растворимая ФМС-подобная тирозинкиназа-1 (sFlt-1) — рецептор к PIGF, и растворимый эндоглин (sEng), который является составной частью рецепторного комплекса трансформирующего ростового фактора TGF- β и подобно sFlt-1 ингибирует формирование эндотелиальных клеток *in vitro* [1–3].

Залогом успешного течения гестационного процесса, нормального внутриутробного развития плода и благоприятного исхода родов служит адекватное функционирование фетоплацентарного комплекса. Нарушение кровотока в системе мать–плацента–плод ведет к высокой перинатальной заболеваемости и смертности, обусловленным преждевременными родами, преэклампсией (ПЭ), плацентарной недостаточностью (ПН) и синдромом задержки внутриутробного развития плода (СЗРП) [4–6].

Адаптация маточного кровотока к возрастающим потребностям плода происходит за счет вазодилатации и развития новых сосудов. Данные процессы запускаются проангиогенными факторами роста (PIGF) и контролируются антиангиогенными (sFlt-1, sEng). Эндометрий, децидуальная ткань и плацента — богатые источники ростовых факторов [1–3]. Эндотелиальные клетки сосудов и цитотрофобласт выделяют плацентарный фактор роста. Он также обнаружен в сосудах трофобласта и средней оболочке больших стромальных сосудов, что предполагает возможность их участия не только в формировании сосудов, но и в инвазии трофобласта [1, 2].

Для корреспонденции:

Кузнецов Павел Андреевич, кандидат медицинских наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И.Пирогова

Адрес: 117997, Москва, ул. Островитянова, 1

Телефон: (495) 237-4033

E-mail: poohsmith@mail.ru

Статья поступила 07.10.2014, принята к печати 10.11.2014

В физиологических условиях наблюдается баланс модуляторов ангиогенеза. Для ПЭ характерны снижение концентрации проангиогенного PIGF и увеличение концентрации антиангиогенных факторов sFlt-1 и sEng в сыворотке крови беременных [4, 5, 7]. Вероятно, дисбаланс про- и антиангиогенных факторов роста играет ведущую роль в патофизиологии ПЭ. Сосудистые факторы роста могут стать связующим звеном между патологической плацентацией и развитием эндотелиальной дисфункции при ПЭ [1, 4, 5, 7]. Однако патологическая плацентация лежит в основе формирования не только преэклампсии, но и плацентарной недостаточности. Остается открытым вопрос о специфичности изменения баланса сосудистых факторов роста при ПЭ, либо подобная реакция характерна для различной акушерской патологии и носит неспецифический характер.

Целью настоящего исследования было изучение состояния баланса сосудистых факторов роста при плацентарной недостаточности и преэклампсии.

Пациенты и методы

Нами проведен анализ течения беременности, родов, послеродового периода у 254 беременных. В 1-ю (основную) группу вошли 116 пациенток с ПН и СЗРП, во 2-ю группу (сравнения) были включены 86 беременных с ПЭ, 3-ю (контрольную) группу составили 52 беременные с физиологическим течением беременности. Основную группу разделили на 3 подгруппы в зависимости от степени тяжести СЗРП: подгруппу 1а составили 44 беременные с СЗРП I степени тяжести, подгруппу 1б — 38 женщин с СЗРП II степени и подгруппу 1в — 34 беременные с СЗРП III степени. Группа сравнения была разделена на 2 подгруппы: в подгруппу 2а вошли 50 беременных с ПЭ средней степени тяжести, в подгруппу 2б — 36 беременных с ПЭ тяжелой степени.

Диагноз СЗРП устанавливали при выявлении параметров фетометрии ниже 10-й перцентили. Степень тяжести СЗРП определяли по отставанию параметров фетометрии от должных для гестационного срока. При I степени тяжести СЗРП отставание на 2 нед, при II — в пределах 3–4 нед, при III степени — более 4 нед. Диагноз ПЭ выставляли при сочетании повышенного артериального давления (140/90 мм рт.ст. и выше) и протеинурии (300 мг/сут и более), не обусловленной заболеванием почек.

Всем беременным проведено традиционное клинико-лабораторное обследование, а также исследование уровня проангиогенного (PIGF) и антиангиогенных (sFlt-1, sEng) факторов роста в сыворотке крови в 28–34 нед гестации. Исследование проводили методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием коммерческих наборов компании «R&D Systems» (Великобритания) в точном соответствии с рекомендациями фирмы-производителя.

Математическую обработку полученных данных производили с использованием методов вариационной статистики с помощью пакетов программ «Statsoft Statistica v. 7.0» и «Microsoft Excel 2010». Данные представлены как среднее арифметическое \pm стандартное

отклонение ($M \pm \sigma$). Сравнение средних осуществляли с помощью двустороннего t -критерия Стьюдента для независимых переменных. При сравнении показателей, выраженных в процентах, использовали критерий χ^2 Пирсона. Различия между группами считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

У пациенток группы сравнения в 33 (38%) случаях ПЭ была сочетанной, среди них у 27 (31%) беременных ПЭ развилась на фоне хронической артериальной гипертензии. У 5 (6%) родильниц 2-й группы отмечено прогрессивное повышение АД, повлекшее назначение или усиление антигипертензивной терапии.

Период пролонгирования беременности у пациенток с ПЭ в среднем составил $8,12 \pm 1,27$ сут (от 0 до 19 сут). Средний срок родоразрешения в группе сравнения — $33,09 \pm 0,33$ нед, что достоверно меньше ($p < 0,05$), чем в основной ($35,8 \pm 1,42$ нед) и контрольной ($39,4 \pm 0,9$ нед) группах. Срок родоразрешения у беременных в подгруппах 2а и 2б достоверно не различался и в среднем составил $32,73 \pm 0,66$ и $33,21 \pm 0,5$ нед соответственно. Срок родоразрешения пациенток с ПН был достоверно меньше по сравнению со здоровыми беременными ($p < 0,05$). Все роды контрольной группы были своевременными. Преждевременных родов в основной группе было 47 (41%), что достоверно ниже их числа в группе сравнения — 86 (100%) ($p < 0,05$).

У 4 (3%) пациенток основной группы была зарегистрирована антенатальная, а у 1 (1%) — интранатальная гибель плода. Сразу после рождения 39 (34%) новорожденных от пациенток основной группы и 78 (91%) — от матерей группы сравнения были переведены в отделение реанимации и интенсивной терапии ($p < 0,05$). Все дети пациенток контрольной группы были выписаны домой в удовлетворительном состоянии.

В ходе нашего исследования выявлены достоверные различия в содержании сосудистых факторов роста в сыворотке крови у пациенток, беременность которых была осложнена ПН и СЗРП, по сравнению с пациентками с ПЭ и со здоровыми беременными. Уровень sFlt-1 у беременных основной группы был в 5,5 раза выше по сравнению с контрольной группой и составил $19438,6 \pm 3131,8$ и $3299,4 \pm 552,5$ пг/мл соответственно ($p < 0,05$). У беременных с ПЭ уровень sFlt-1 ($37058,36 \pm 5840,17$ пг/мл) в 2 раза больше, чем у беременных с ПН, и в 11 раз выше в сравнении со здоровыми.

Уровень s-Eng у беременных основной группы был в 3,3 раза выше по сравнению с контрольной группой и составил 17483 ± 5865 и 5440 ± 670 пг/мл соответственно ($p < 0,05$). У беременных с ПЭ уровень s-Eng (69940 ± 810 пг/мл) в 4 раза больше, чем у беременных с ПН, и в 13 раз выше в сравнении со здоровыми.

Концентрация PIGF у беременных основной группы была в 1,5 раза меньше по сравнению со здоровыми женщинами и составила $146,5 \pm 45$ и $238,51 \pm 66,9$ пг/мл соответственно ($p < 0,05$). У беременных с ПЭ уровень PIGF ($29,9 \pm 5,5$ пг/мл) в 5 раз меньше, чем у беременных с ПН, и в 8 раз меньше по сравнению со здоровыми.

Таким образом, нарушение формирования и функционирования фетоплацентарного комплекса, характеризующееся снижением уровня проангиогенного фактора роста (PIGF) и повышением уровня антиангиогенных факторов роста (sFlt-1 и s-Eng), присуще как пациенткам с преэклампсией, так и с плацентарной недостаточностью. Однако степень тяжести дисбаланса сосудистых факторов роста различна.

В ходе исследования нами рассчитан ангиогенный коэффициент К (sFlt-1/PIGF), отражающий выраженность дисбаланса между про- и антиангиогенными факторами роста.

У пациенток основной группы величина ангиогенного коэффициента в 25 раз превышала его значение у здоровых беременных и составила $610,4 \pm 260,3$ по сравнению с $25,28 \pm 8,24$ ($p < 0,05$). Значение К у пациенток с ПЭ составило $1675,4 \pm 491,1$, что в 2,7 раза превышает значение коэффициента при ПН и в 67 раз — при физиологическом течении беременности ($p < 0,05$).

Таким образом, ПЭ и тяжелая ПН сопровождаются выраженным дисбалансом сосудистых факторов роста, что и отражает резкое возрастание значений ангиогенного коэффициента К. В то же время выраженность ангиогенного дисбаланса при ПЭ во много раз превосходит таковую при формировании СЗРП.

Нами проведен анализ уровня сосудистых факторов роста и ангиогенного коэффициента К у беременных в зависимости от степени тяжести СЗРП. У беременных с СЗРП III степени уровень PIGF достоверно ниже по сравнению с беременными с СЗРП II и I степеней — $20,9 \pm 11,1$, $39,8 \pm 28,2$ и $209,8 \pm 85,7$ пг/мл соответственно ($p < 0,05$). Уровень PIGF у беременных с СЗРП II степени также достоверно ниже по сравнению с группой с СЗРП I степени. Уровень PIGF у здоровых беременных составил $238,51 \pm 66,8$ пг/мл, что достоверно выше, чем у беременных с СЗРП II и III степеней ($p < 0,05$). У беременных с СЗРП I степени уровень PIGF достоверно не различался со значением контрольной группы, но имел тенденцию к снижению.

У беременных с СЗРП II степени значения PIGF были в 6 раз, а с СЗРП III степени — в 11,5 раза меньше, чем в контрольной группе.

Было выявлено резкое возрастание значений коэффициента К в основной группе по мере утяжеления течения ПН и нарастания степени СЗРП (СЗРП I степени — $180,5$; II степени — $1070,4$; III степени — $1360,5$).

У 9 (7,8%) беременных основной группы к ПН присоединилась ПЭ. От момента определения сосудистых факторов роста у данной группы беременных до присоединения симптомов ПЭ прошло в среднем $14,6 \pm 2,6$ дня. Концентрация PIGF у беременных этой группы составила $15,41 \pm 1,4$ пг/мл, sFlt-1 — $56217,56 \pm 3134,8$ пг/мл, уровень s-Eng в среднем — $94320 \pm 8134,5$ пг/мл. Ангиогенный коэффициент у этой группы беременных был равен в среднем $3648 \pm 290,4$ (от $2530,6$ до $6080,8$), что в 2,7 раза больше средних значений К ($1360,5 \pm 240,2$) в подгруппе 1в с СЗРП III степени ($p < 0,05$), и был сравним со значением К у беременных с тяжелой степенью ПЭ подгруппы 2б ($3478,66 \pm 418,45$).

При исследовании сосудистых факторов роста в подгруппах 2а и 2б было выявлено, что средний сывороточный уровень sFlt-1 у беременных с ПЭ средней степени тя-

жести составил $37\,058,36 \pm 5840,17$ пг/мл, что достоверно ниже по сравнению с пациентками с ПЭ тяжелой степени ($57\,927,58 \pm 5029,38$ пг/мл; $p < 0,05$). Уровень sEng у беременных с ПЭ тяжелой степени достоверно выше по сравнению с женщинами с ПЭ средней тяжести — $92\,580 \pm 1782$ и $69\,940 \pm 1235$ пг/мл соответственно ($p < 0,05$). У беременных с ПЭ средней степени тяжести уровень PIGF достоверно выше по сравнению с беременными с тяжелой степенью — $29,92 \pm 5,5$ и $18,17 \pm 3,01$ пг/мл соответственно ($p < 0,05$).

Среднее значение ангиогенного коэффициента у беременных с ПЭ средней степени тяжести составило $1675,36 \pm 491,09$, что достоверно ниже по сравнению с беременными подгруппы 2б ($3478,66 \pm 418,45$) ($p < 0,05$).

Таким образом, изменение концентрации сосудистых факторов роста более выражено при тяжелой степени ПЭ, что свидетельствует о ключевой роли дисбаланса про- и антиангиогенных факторов роста в развитии клинической картины ПЭ и в изменении ангиогенного статуса в зависимости от клинических проявлений и тяжести эндотелиоза.

У части беременных подгруппы 2а ($n = 34$) сосудистые факторы роста определяли при поступлении (при средней тяжести ПЭ) и непосредственно перед родоразрешением, когда клиничко-лабораторные данные свидетельствовали об утяжелении течения ПЭ.

Сывороточный уровень sFlt-1 достоверно увеличился при нарастании тяжести ПЭ в среднем с $27712,23 \pm 5129,5$ до $53654,86 \pm 12\,018,42$ пг/мл ($p < 0,05$). Средний уровень сывороточного PIGF при нарастании тяжести ПЭ достоверно снизился с $39,98 \pm 6,68$ до $19,4 \pm 7,26$ пг/мл ($p < 0,05$). Достоверных различий между значениями сывороточного sEng при нарастании тяжести процесса не выявлено, однако отмечена тенденция к увеличению концентрации этого антиангиогенного фактора роста с 62160 ± 1905 до 99980 ± 2678 пг/мл. Среднее значение ангиогенного коэффициента К достоверно возросло при утяжелении течения ПЭ с $698,55 \pm 60,45$ до $3072,83 \pm 939,21$ ($p < 0,05$).

Нами определена диагностическая ценность метода определения значений сосудистых факторов роста у беременных с ПЭ для оценки степени тяжести. Высокочувствительным (62%) с положительной прогностической ценностью (70%) и высокоспецифичным (75%) критерием тяжелой степени ПЭ является снижение проангиогенного сосудистого фактора PIGF до $14,5–42,8$ пг/мл, что указывает на прогрессирование патологического процесса у данной категории больных. На основании результатов исследования был получен патент (№ 2477481 РФ — способ выбора тактики ведения беременных с преэклампсией средней степени тяжести) [8].

Заключение

Как преэклампсия, так и плацентарная недостаточность с формированием синдрома задержки развития плода характеризуются увеличением сывороточных концентраций антиангиогенных сосудистых факторов роста и снижением проангиогенного фактора. Само по себе развитие дисбаланса сосудистых факторов роста при преэклампсии, плацентарной недостаточности и синдроме

задержки развития плода носит неспецифический характер и говорит о неблагоприятном течении беременности. Однако выраженность данного дисбаланса определяет глубину сосудистых нарушений в маточно-плацентарном комплексе и, как следствие, степень и тяжесть его поражения. Вероятно, развитие того или иного осложнения беременности зависит от скорости развития дисбаланса и компенсаторно-приспособительных возможностей плода и материнского организма. Для преэклампсии характерен более выраженный дисбаланс сосудистых факторов роста с преобладанием антиангиогенной активности, что приводит к формированию не только «изолированной» плацентарной недостаточности, но и к развитию системных изменений, срыву адаптационных механизмов материнского организма и развитию полиорганной недостаточности, что угрожает жизни и здоровью не только плода, но и беременной.

Литература

1. Burton G.J., Charnock-Jones D.S., Jauniaux E. Regulation of vascular growth and function in the human placenta // *Reproduction*. 2009. V.138 (6). P.895–902.
2. Girardi G., Yarin D., Thurman J.M. et al. Complement activation induces dysregulation of angiogenic factors and causes fetal rejection and growth restriction // *J Exp Med*. 2006. V.203 (9). P.2165–2175.
3. Malamitsi-Puchner A., Boutsikou T., Economou E. et al. Vascular endothelial growth factor and placenta growth factor in intrauterine growth-restricted fetuses and neonates // *Mediators Inflamm*. 2005. V.2005 (5). P.293–297.
4. Волкова Е.В., Лысюк Е.Ю., Винокурова И.Н., Джохадзе Л.С. Оптимизация тактики ведения беременных с преэклампсией // *Пробл. репродукции*. 2012. №6. С.63–67.
5. Волкова Е.В., Лысюк Е.Ю., Джохадзе Л.С. Роль про- и антиангиогенных факторов роста в определении степени тяжести преэклампсии // *Вестн. Ивановск. мед. акад.* 2013. Т.18. №3. С.50–53.
6. Кузьмин В.Н. Фетоплацентарная недостаточность: проблема современного акушерства // *Леч. врач*. 2011. №3. С.50–54.
7. Verlohren S., Herraiz I., Lapaire O. 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. V.206 (1). P.58.e1–e8.
8. Патент № 2477481 РФ. МПК G01N33/49. Способ выбора тактики ведения беременных с преэклампсией средней степени тяжести / Макаров О.В., Волкова Е.В., Джохадзе Л.С., Винокурова И.Н., Лысюк Е.Ю., Кибардин А.В.; патентообладатель ЗАО «Протеинсинтез». № 2011141357/15. Заявл. 13.10.2011. Опубл. 10.03.2013. Бюл. №7.

Информация об авторах:

Макаров Олег Васильевич, доктор медицинских наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И.Пирогова
Адрес: 117997, Москва, ул. Островитянова, 1
Телефон: (495) 237-4033
E-mail: profmakarov@mail.ru

Козлов Павел Васильевич, доктор медицинских наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И.Пирогова
Адрес: 117997, Москва, ул. Островитянова, 1
Телефон: (495) 237-4033
E-mail: poohsmith@mail.ru

Джохадзе Лела Сергеевна, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И.Пирогова
Адрес: 117997, Москва, ул. Островитянова, 1
Телефон: (495) 237-4033
E-mail: Anton-b1@mail.ru

Копылова Юлия Владимировна, ассистент кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И.Пирогова
Адрес: 117997, Москва, ул. Островитянова, 1
Телефон: (495) 237-4033
E-mail: julchik-mbf@mail.ru

Винокурова Ирина Николаевна, ассистент кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И.Пирогова
Адрес: 117997, Москва, ул. Островитянова, 1
Телефон: (495) 237-4033
E-mail: vinokurik83@mail.ru

Османова Анна Петровна, студентка лечебного факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И.Пирогова
Адрес: 117997, Москва, ул. Островитянова, 1
Телефон: (495) 237-4033
E-mail: annaosmanova92@mail.ru