

Ю.В. Давидова, А.Ю. Лиманська, А.О. Огородник
Інститут педіатрії, акушерства та гінекології НАМН України, Київ

Дисбаланс ангіогенезу як причина розвитку прееклампсії у вагітних із вродженими вадами серця на тлі серцевої недостатності. Діагностика та прогнозування

Раннє виявлення вагітних з підвищеним ризиком розвитку прееклампсії — одне з головних завдань сучасного акушерства. Співвідношення рівнів розчинної тирозинкінази-1 і фактора росту ендотелію судин (soluble fms-like tyrosine kinase-1/vascular endothelial growth factor — sFlt-1/VEGF) є більш значущим прогностичним маркером розвитку прееклампсії, ніж роздільне визначення показників sFlt-1 та VEGF. Виявлення змін у співвідношенні sFlt-1/VEGF у період вагітності відіграє важливу допоміжну роль для підтвердження діагнозу та прогнозування розвитку прееклампсії.

Ключові слова: вагітність, прееклампсія, співвідношення sFlt-1/VEGF, прогнозування.

Вступ

Прееклампсія — одне з дуже серйозних і поширених ускладнень вагітності, що виявляють приблизно у 11–12% усіх вагітних без екстрагенітальної патології та у 21–22% вагітних із вродженими вадами серця (ВВС). Загалом прееклампсія розвивається після 20 тиж вагітності та може тривати після пологів. У випадках прееклампсії тяжкого ступеня розвиваються системні порушення — ураження нирок, печінки, серцево-судинної системи, порушення зору і церебральні порушення. У деяких випадках хвороба може становити загрозу для життя плода та жінки (Chandiramani M. et al., 2007).

Перебіг вагітності на тлі ВВС супроводжується високим ризиком розвитку акушерських і перинатальних ускладнень. У разі приєднання прееклампсії у вагітних із ВВС суттєво підвищується ризик акушерських і перинатальних втрат.

Поширеною гіпотезою є виникнення в результаті прееклампсії поверхневої інвазії позаворсинчастого трофобласта з подальшим неповним ремоделюванням судинних структур вагітної, що призводить до матково-плацентарної недостатності та внутрішньоутробної затримки росту плода. Неповна інвазія, у свою чергу, спричиняє зміни плацентарного ангіогенезу і таким чином відіграє значну роль у формуванні прееклампсії. Отже, прееклампсія виникає внаслідок аномального розвитку судин плаценти. При прееклампсії порушення обмінних процесів у плаценті призводять до дисбалансу між різними факторами регенерації судин (ангіогенезу). Особливо важливе значення у розвитку патології має зміна співвідношення концентрацій двох білків, що продукуються в плаценті та циркулюють у крові: розчинної тирозинкінази (soluble fms-like tyrosine kinase (sFlt)-1 і фактора росту ендотелію

(vascular endothelial growth factor — VEGF). Якщо білок sFlt-1 утворюється в надмірній кількості та секретується в кров, то продукція білка VEGF зменшується. Дисбаланс ангіогенних і ростових факторів у ділянці матково-плацентарного бар'єру та дисбаланс цих факторів у крові вагітної, що впливає з нього, можуть призводити до таких клінічних проявів, як артеріальна гіпертензія і протеїнурія. Процеси, що провокують розвиток прееклампсії, починаються в I триместр вагітності, однак клінічні симптоми захворювання з'являються у II–III триместр. Перебіг аномального розвитку плаценти є безсимптомним і супроводжується виділенням в кровообіг вагітної різних макромолекул, потенційно спроможних слугувати біомаркерами патології (Levine R.J. et al., 2004; Lam C. et al., 2005; Wang A. et al., 2009; Verlohren S. et al., 2010).

З метою пошуку високочутливих і специфічних маркерів прееклампсії досліджено широкий спектр біологічних сполук у плазмі крові, так або інакше пов'язаних з ураженням ендотелію, окиснювальним стресом, змінами ліпідного та вуглеводного обміну, запаленням та аномальними імунними реакціями. Встановлено, що високочутливими специфічними і прогностичними показниками прееклампсії є маркери ангіогенезу VEGF та sFlt-1 (De Vivo A. et al., 2008; Wang A. et al., 2009; Verlohren S. et al., 2010). Згідно з опублікованими даними зниження концентрації VEGF і підвищення концентрації sFlt-1 реєструють за декілька тижнів до появи клінічних симптомів прееклампсії. Вони можуть служити скринінговими тестами вже в кінці I триместру вагітності.

Таким чином, виявлення змін у співвідношенні sFlt-1/VEGF в період вагітності може відігравати важливу допоміжну роль

для підтвердження діагнозу та прогнозування розвитку прееклампсії (чутливість тестів — 89%, специфічність — 97%) (Wang A. et al., 2009).

Мета дослідження — визначення характеру змін співвідношення sFlt-1/VEGF і ролі цих показників у ранній діагностиці та прогнозуванні розвитку прееклампсії.

Об'єкт і методи дослідження

Нами досліджено 21 вагітну з ВВС та серцевою недостатністю (CH) I–II ступеня (таблиця). Визначення sFlt-1 і VEGF та обчислення співвідношення sFlt-1/VEGF проводили в термін 11–13 тиж вагітності за допомогою автоматичної системи «Elesys» («Roche», Німеччина).

Результати та їх обговорення

З таблиці видно, що у 9 вагітних із середнім співвідношенням sFlt-1/VEGF 41,3 не відзначили розвитку прееклампсії в термін 26–37 тиж вагітності. У групі вагітних із середнім співвідношенням sFlt-1/VEGF 63,6 виявили розвиток прееклампсії середнього ступеня тяжкості. В усіх жінок цієї групи (n=7) вагітність завершилася самостійними пологами в термін 37–39 тиж. У 5 вагітних із середнім співвідношенням sFlt-1/VEGF 185,9 зафіксовано розвиток прееклампсії тяжкого ступеня, що призвело до необхідності дострокового розродження шляхом кесаревого розтину в термін 34 тиж у 2 жінок. 3 жінки втратили дитину в строк 24–26 тиж вагітності (у зв'язку з вкрай важким станом і неможливістю транспортування допомоги їм надано в перинатальних центрах за місцем проживання).

Таким чином, дослідження показало високий корелятивний зв'язок між співвід-

Таблиця Визначення показників sFit-1 та VEGF як прогностичних факторів розвитку преєклампсії

Група вагітних	Абсолютна кількість, n	Показник			p
		sFit-1, пг/мл	VEGF, пг/мл	sFit-1/VEGF	
3 BBC та СН без преєклампсії	9	1341±9,6	32,4±3,2	41,3	<0,001
3 BBC, СН та преєклампсією середнього ступеня	7	2289±12,4	35,9±2,8	63,6	<0,001
3 BBC, СН та преєклампсією тяжкого ступеня	5	2194±11,4	11,8±1,9	185,9	<0,001

ношенням sFit-1/VEGF та розвитком преєклампсії (показник кореляції $r=0,46$).

Зазначимо, що роздільне визначення sFit-1 та VEGF не є прогностично важливим маркером. Так, за даними таблиці видно, що середній показник VEGF у вагітних з преєклампсією середнього ступеня вищий, ніж у вагітних з преєклампсією тяжкого ступеня, але співвідношення sFit-1/VEGF показує зворотну тенденцію. Отже, співвідношення sFit-1/VEGF є більш значущим прогностичним маркером розвитку преєклампсії.

Наводимо декілька клінічних випадків, що підтверджують дані інформативності прогностичних маркерів розвитку преєклампсії:

1. **Хвора М.** Вагітність на тлі BBC (помірний стеноз легеневої артерії), СН I ступеня, функціональний клас III. Обстежена в термін 11 тиж вагітності. Рівень sFit-1 — 1680 пг/мл, VEGF — 37,4 пг/мл, співвідношення sFit-1/VEGF — 44,9. Перебіг вагітності на тлі помірної преєклампсії, яку своєчасно коригували застосуванням відповідних лікарських засобів. Пологи термінові, самостійні.

2. **Хвора К.** Вагітність на тлі BBC (дефект міжшлуночнової перетинки значних розмірів), СН I-IIA ступеня, функціональний клас III. Обстежена в термін 12 тиж вагітності. Рівень sFit-1 — 2305 пг/мл, VEGF — 63,1 пг/мл, співвідношення sFit-1/VEGF — 36,8. Перебіг вагітності на тлі преєклампсії середнього ступеня тяжкості з 26 тиж. Передчасні пологи в термін 36 тиж шляхом кесаревого розтину.

Висновки

1. Раннє виявлення вагітних із підвищеним ризиком розвитку преєклампсії — одне з головних завдань сучасного акушерства.

2. Концентрація ангиогенного VEGF та антиангиогенного sFit-1 та їх співвідношення суттєво змінюються в крові вагітних з преєклампсією: зниження VEGF, підвищення sFit-1 та співвідношення sFit-1/VEGF.

3. Співвідношення sFit-1/VEGF є більш значущим прогностичним маркером розвитку преєклампсії, ніж роздільне визначення показників sFit-1 та VEGF.

4. Основним недоліком зазначеного скринінгового методу є обмежена можливість застосування профілактичних заходів. У разі проведення діагностики в термін після 20 тиж вагітності єдиним можливим заходом є ретельне спостереження за вагітною, виявлення преєклампсії на ранніх стадіях і негайне призначення кортикостероїдів для прискорення дозрівання легень плода.

5. Єдиним профілактичним заходом, який дозволяє запобігти розвитку преєклампсії, є лікування ацетилсаліциловою кислотою у низьких дозах, яке необхідно розпочати до повного завершення інвазії трофобласта, що відбувається на 18–20-му тижні вагітності.

6. Виявлення змін у співвідношенні sFit-1/VEGF у період вагітності може зіграти важливу допоміжну роль для підтвердження діагнозу та прогнозування розвитку преєклампсії.

Список використаної літератури

- Chandiramani M., Waugh J.J.S., Shenan A.H. (2007) Management of hypertension and pre-eclampsia in pregnancy. Trends Urol. Gynaecol. Sex Health, 12: 23–28.
- De Vivo A., Baviera G., Giordano D. et al. (2008) Endoglin, PlGF and sFit-1 as markers for predicting pre-eclampsia. Acta Obstet. Gynecol. Scand., 87(8): 837–842.
- Lam C., Lim K.H., Karumanchi S.A. (2005) Circulating angiogenic factors in the pathogenesis and prediction of preeclampsia. Hypertension, 46(5): 1077–1085.
- Levine R.J., Maynard S.E., Qian C. et al. (2004) Circulating angiogenic factors and the risk of preeclampsia. N. Engl. J. Med., 350(7): 672–683.
- Verloren S., Galindo A., Schlembach D. et al. (2010) An automated method for the determination of the sFit-1/PlGF ratio in the assessment of preeclampsia. Am. J. Obstet. Gynecol., 202(2): 161.e1–161.e11.
- Wang A., Rana S., Karumanchi S.A. (2009) Preeclampsia: the role of angiogenic factors in its pathogenesis. Physiology (Bethesda), 24: 147–158.

Дисбаланс ангиогенеза как причина развития преєклампсии у беременных с врожденными пороками

сердца на фоне сердечной недостаточности. Диагностика и прогнозирование

Ю.В. Давыдова, А.Ю. Лиманская, А.О. Огородник

Резюме. Раннее выявление беременных с повышенным риском развития преєклампсии — одна из главных задач современного акушерства. Соотношение уровня растворимой тирозинкиназы-1 и фактора роста эндотелия сосудов (soluble fms-like tyrosine kinase-1/vascular endothelial growth factor — sFit-1/VEGF) является более значимым прогностическим маркером развития преєклампсии, чем раздельное определение показателей sFit-1 и VEGF. Выявление изменений в соотношении sFit-1/VEGF в период беременности играет важную дополнительную роль для подтверждения диагноза и прогнозирования развития преєклампсии.

Ключевые слова: беременность, преєклампсия, соотношение sFit-1/VEGF, прогнозирование.

Imbalance of angiogenesis as a cause of pre-eclampsia in pregnant women with congenital heart defects on a background of heart failure. Diagnosis and prognosis

Yu.V. Davidova, A.Yu. Lymanska, A.O. Ogorodnyk

Summary. Early identification of pregnant women with an increased risk of pre-eclampsia is one of the main problems of modern obstetrics. The soluble fms-like tyrosine kinase-1/vascular endothelial growth factor (sFit-1/VEGF) ratio in the assessment of preeclampsia is a more important prognostic marker of pre-eclampsia than separate determination of sFit-1 and VEGF. Detection of changes in the sFit-1/VEGF ratio during pregnancy plays an important supporting role to confirm the diagnosis and prediction of pre-eclampsia.

Key words: pregnancy, pre-eclampsia, sFit-1/VEGF ratio, prognosis.

Адреса для листування:

Лиманська Аліса Юріївна
04050, Київ, вул. Платона Майбороди, 8
Інститут педіатрії, акушерства
та гінекології НАМН України

Одержано 10.02.2015