

Проблема преэклампсии далека от своего решения

П.Н. Веропотвелян¹, В.В. Радченко², И.С. Цехмистренко³, Н.С. Русак¹, И.С. Гнилуша⁴

¹«Межобластной центр медицинской генетики и пренатальной диагностики», г. Кривой Рог

²ФПО «Днепропетровская медицинская академия», г. Кривой Рог

³Перинатальный центр, г. Киев

⁴КДЦ КУ «Криворожский городской клинический родильный дом № 1» ДОС»

В статье проведен обзор литературы по прогностическим факторам развития преэклампсии (ПЭ) и эндотелиальной дисфункции в материнском кровотоке. Обращает на себя внимание одна из последних работ о прогнозировании ПЭ в течение 1 нед, а также риска развития данной патологии в течение 4 нед (исследование PROGNOSIS) на основании определения порогового значения отношения sFlt-1/PlGF. Пороговая точка отношения sFlt-1/PlGF, равная 38, имеет важное прогностическое значение. Значение sFlt-1/PlGF, равное 38 или ниже, имело отрицательное прогностическое значение в 99,3%, а выше 38 приводило к развитию ПЭ в течение 4 нед в 36,7% случаев. Отношение растворимой fms-подобной тирозинкиназы-1 к плацентарному фактору роста можно считать неинвазивным прогностическим маркером развития ПЭ.

Ключевые слова: преэклампсия, растворимая fms-подобная тирозинкиназа-1, плацентарный фактор роста, ангиогенез.

На сегодня в литературе широко обсуждаются патогенетические аспекты преэклампсии (ПЭ). Известно, что ПЭ – это мультисистемное патологическое состояние, возникающее во второй половине беременности (после 20-й недели), характеризующееся артериальной гипертензией в сочетании с протеинурией ($\geq 0,3$ г/л в суточной моче), нередко отеками и проявлениями полиорганной дисфункции.

В. Sibai и соавторы [33] считают, что ПЭ относится к числу тяжелых гипертензивных расстройств и является одним из основных факторов материнской и перинатальной заболеваемости и смертности во всем мире. Одним из основных направлений исследований в последние годы является определение плацентарных факторов в качестве метода прогнозирования и ранней диагностики ПЭ. Возможно, что определенные белки, обнаруживаемые в системе кровотока матери при ПЭ, также могут служить для этой цели [13].

Но в то же время, как показали недавние исследования Н. Zeisler и соавторов (2016) [52], описаны новые звенья патофизиологии эндотелиальной дисфункции при ПЭ и выделены наиболее яркие маркеры ее развития. Причиной эндо-

телиальной дисфункции при гестации является нарушение баланса про- и антиангиогенных индукторов, ответственных за формирование плаценты и процесса имплантации. Согласно исследованиям А. Kvehenen и соавторов [17], увеличение концентрации маркеров системной эндотелиальной дисфункции в материнском кровотоке может наблюдаться от 6 нед до дебюта ПЭ и до 5–8 лет после перенесенной ПЭ (рис. 1).

В Медицинском журнале (New England Journal of Medicine) в 2016 г. опубликовано исследование [52], включившее 14 стран-участников, о прогнозировании ПЭ в краткосрочной перспективе у беременных (исследование PROGNOSIS), в котором определяли пороговое значение отношения sFlt-1/PlGF, исключающее развитие ПЭ в течение 1 нед после первого посещения и, кроме того, риск дебюта данной патологии в течение 4 нед.

Ряд исследователей – S. Polani и соавторы, S. Rana и соавторы, Т. Moore Simas и соавторы [27, 28, 23] – иллюстрируют, что проангиогенные индукторы представлены сосудистым эндотелиальным фактором роста (VEGF) и индуктором роста плаценты (PlGF), антиангиогенные индукторы – растворимым рецептором fms-подобной тирозинкиназы-1 (sFlt-1) и эндоглином (sEng). Аналогичное исследование J. Myers и соавторов (2013) [24] показывает, что за 4–5 нед до клинических проявлений в крови беременных выявляется достоверное повышение sFlt-1 (растворимый тирозинкиназный рецептор VEGF) и sEng (растворимая форма эндоглина), достоверное снижение PlGF (плацентарный фактор роста) и VEGF (сосудистый эндотелиальный фактор роста). VEGF и PlGF стимулируют рост сосудов, которые принимают участие в формировании плацентарного кровообращения (рис. 2).

В 2013 г. в качестве возможного индуктора, повреждающего эндотелий при ПЭ, был предложен белок sFlt-1 [22]. В. Lamarca (2012) [19] информирует, что VEGF экспрессируется активированными эндотелиальными клетками при гипоксии, PlGF вырабатывается в плацентарной ткани и здоровых эндотелиальных клетках, при повреждении которых концентрация PlGF значительно увеличивается. Анти-

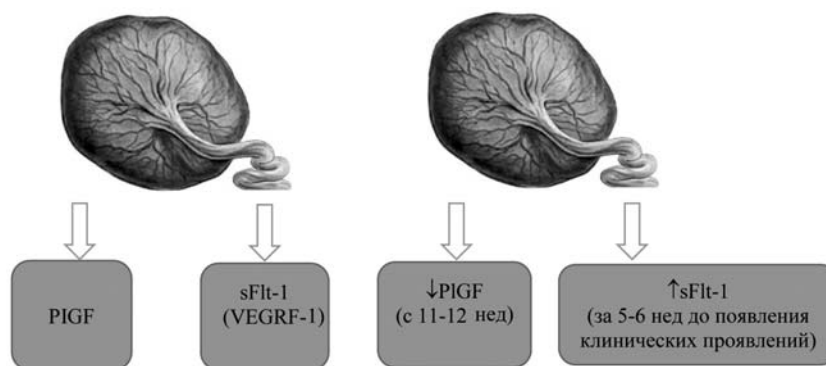


Рис. 1. sFlt-1 и PlGF при преэклампсии

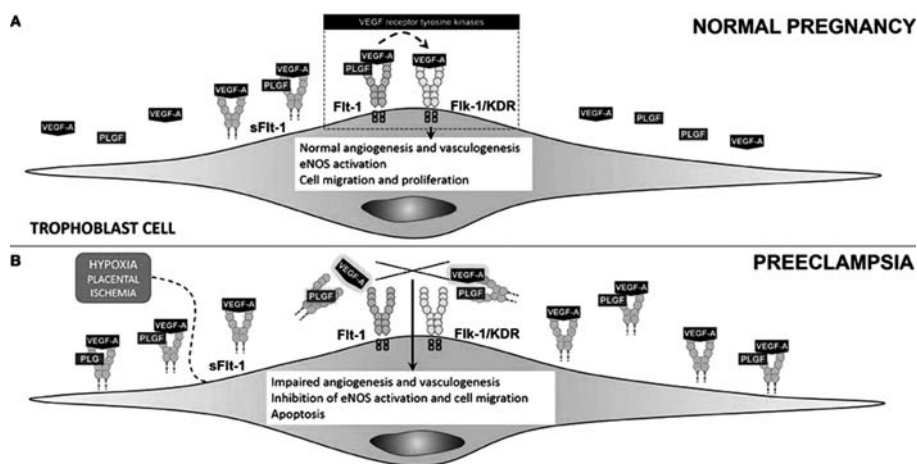


Рис. 2. Роль антиангиогенного фактора sFlt-1 в преэклампсии [31]:

А – Flt-1 (светло-голубой) и Flk-1 (желтый) являются VEGF-рецепторами тирозинкиназы, которые регулируют процесс ангиогенеза и васкулогенеза, среди других событий в клетках при ПЭ. Растворимая форма рецептора VEGF-1, sFlt-1 в нормальных условиях регулирует уровни VEGF, ангиогенеза и васкулогенеза; В – в условиях гипоксии Flt-1 расщепляется до sFlt-1 в высоких концентрациях. sFlt-1 затем конкурирует с Flt-1 за связывание VEGF-A и PlGF, вызывая нарушения в процессе ангиогенеза путем снижения биодоступности VEGF-A и PlGF к Flt-1 и Flk-1

ангиогенным состоянием считается ПЭ, ассоциированная с избыточным попаданием в кровотоки белка sFlt-1, который является антагонистом VEGF и PlGF. В материнском кровотоке избыток sFlt-1 [35] приводит к уменьшению свободного уровня циркулирующих VEGF и PlGF, что в дальнейшем снижает их благоприятные эффекты на эндотелий и проявляется гипертензией с протеинурией.

В своем исследовании A. Reddy и соавторы [30] установили, что клинически ПЭ характеризуется низкой сывороточной концентрацией свободного PlGF, кроме того, высокой концентрацией sFlt-1 и sEng по сравнению с физиологически протекающей беременностью. А также, как указывают некоторые исследователи [37], повышенная концентрация sFlt-1 обнаружена в пуповинной крови новорожденных от беременных с ПЭ.

Относительно взаимосвязи концентрации sFlt-1 и развития ПЭ в литературе имеются альтернативные результаты. Норвежские ученые L. Vatten и соавторы [40] провели крупное исследование случаев–контроль, включающее 30 000 беременных, и продемонстрировали, что низкий уровень sFlt-1 у женщин в I триместре ассоциировался с ранним началом ПЭ. Также другими исследователями [16] было подтверждено, что низкая концентрация sFlt-1 в I триместре прогнозирует раннее начало ПЭ. И, кроме того, некоторые авторы [27] установили, что отношение PlGF к sEng и sFlt-1 обладает высокой чувствительностью и специфичностью для прогнозирования развития ПЭ.

В работе других авторов [20] указывается повышение уровня циркулирующего sFlt-1 за 5 нед до клинического дебюта ПЭ, но в то же время не выявлено никакой взаимосвязи с уровнем sFlt-1 в I триместре гестации и развитием ПЭ. Желательно отметить, что как и при ранней, так и при поздней ПЭ изменяется уровень sFlt-1 в сыворотке крови матери. Ученые в своем исследовании [48] проиллюстрировали, что повышение уровня sFlt-1 во II триместре достоверно коррелирует с развитием ПЭ и представленный белок является маркером развития ранней ПЭ. Согласно результатам исследователей [38], совместное определение sFlt-1 и sEng в 13 нед и 20 нед гестации обладает высокой чувствительностью и специфичностью в отношении развития ранней ПЭ. В последних работах S. Husse и соавторов (2014) [15] показано, что абсолютное значение отношения sFlt-1 к PlGF более или равное 85 является реальным диагностическим маркером ПЭ у беременных высокого риска (рис. 3).

Как об этом упоминалось ранее, множество проведенных исследований свидетельствуют, что ПЭ сопровождается антиангиогенным состоянием, то есть снижением проангиогенных и повышением антиангиогенных факторов. Так, в исследовании J. Myers и соавторов (2013) [24] установлено, что за 4–5 нед до клинических проявлений в крови беременных выявляли достоверное повышение уровней sFlt (растворимый тирозинкиназный рецептор VEGF) и sEng (растворимая форма эндоглина), достоверное снижение уровней PlGF (плацентарный фактор роста) и VEGF (сосудистый эндотелиальный фактор роста).

R. Thadhani и соавторы [39] также показали, что изменение концентрации sFlt-1, PlGF и VEGF в плазме или в сыворотке крови могут быть выявлены до развития симптомов ПЭ. Согласно результатам T. Chaiworapongsa и соавторов [9], плазменные уровни про- и антиангиогенных факторов у пациенток с нормальным АД и женщин с ПЭ существенно различаются. Так, у пациенток с нормальным АД уровень sFlt-1 в течение беременности оставался относительно стабильным и начинал меняться лишь в последние 6–8 нед, при этом отмечалось его нарастание непосредственно перед родами. Данное увеличение отмечалось гораздо более выраженным при беременности, осложненной ПЭ, и могло быть выявлено примерно за 5–8 нед до возникновения симптомов заболевания.

VEGF стабилизирует эндотелициты и крайне важен для поддержания здорового фенотипа эндотелия сосудов в почках (необходим для процесса репарации клубочковых

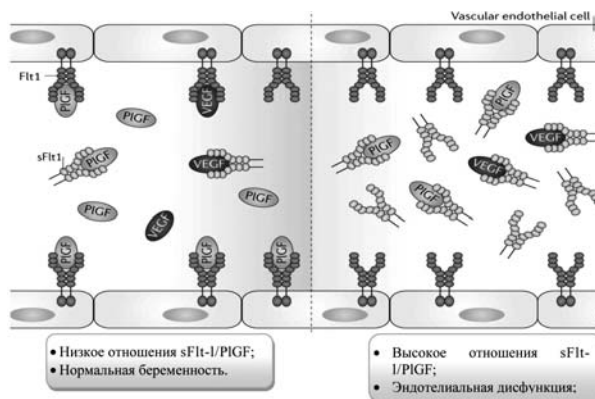


Рис. 3. Роль отношения sFlt-1 к PlGF в развитии преэклампсии [5]

капилляров), печени и головном мозге. Дефицит VEGF может быть обусловлен несколькими причинами – избытком sFlt-1, полиморфизмом генов или анти-VEGF-антителами. V. Egemina и соавторы [12] сообщают, что введение блокаторов VEGF экспериментальным животным приводит к повреждению эндотелия клубочков почек с развитием протеинурии (рис. 4).

B. Young и соавторы [51] отмечают, что фенестрированный эндотелий, подобный гломерулярному, выявлен также в печеночных синусоидах, сосудистых сплетениях мозга, то есть в органах, которые максимально поражаются при ПЭ. sFlt-антагонист плацентарного (PlGF) и сосудистого эндотелиального (VEGF) факторов роста, связывая их в циркулирующей крови, блокирует их взаимодействие с рецепторами sFlt и секретируется, прежде всего, синцитиотрофобластом в материнский кровоток, что приводит к вазоконстрикции и развитию дисфункции эндотелия.

K. Wathen и соавторы [47] подтвердили, что повышение уровня этого фактора в кровотоке матери предшествует клиническим проявлениям и коррелирует с тяжестью ПЭ. Из проведенного анализа множества публикаций следует, что PlGF по структуре гомологичен VEGF-A и, кроме того, является мощным ангиогенным фактором роста, который усиливает передачу сигнала от VEGF к его рецептору. PlGF стимулирует ангиогенез в условиях ишемии, воспаления и репарации. Блокада PlGF и VEGF у экспериментальных животных способствует развитию синдрома, подобного ПЭ, что свидетельствует о значимости функции эндотелия. Значимо то, что достоверное снижение концентрации PlGF у беременных отмечается достаточно рано, за 4–5 нед до развития ПЭ. Это позволяет считать его прогностическим фактором риска.

R. Akolekar и соавторы (2011) [1] указывают, что прогностическая ценность изолированного определения уровня PlGF в 11–14 нед беременности в качестве скринингового теста развития ПЭ составляет 53–65%. Ряд авторов – M. Olsson и соавторы [26] – считают, что повышение прогностического числа до 82–88% дает сочетанное использование sFlt и PlGF в виде соотношения PlGF/sFlt. На сегодня S. Verlohren и соавторы [43] сообщают, что в некоторых странах разработаны автоматизированные методы анализа этих белков, но в то же время их роль в качестве прогностических маркеров в I триместре до конца не определена. По мнению других исследователей – A. De Vivo и соавторы [11], при использовании PlGF/sFlt со II триместра гестации прогностическая ценность достигает 89%. Результаты по sEng совершенно противоречивы. Эндоглин считается гомодимерным трансмембранным гликопротеином, который экспрессируется главным образом на эндотелиоцитах и является корцептором TGF-β. Он необходим для нормального развития сосудов, и его дефект может приводить к развитию некоторых сосудистых заболеваний, таких, как мальформация сосудов. sEng (свободная форма эндоглина, циркулирующая в кровотоке) усиливает травматизацию сосудов, опосредованную sFlt.

A. Maharaj и соавторы [21] указывают, что по данным эксперимента на животных чрезмерная экспрессия sFlt и sEng вызывает локальный вазоспазм, гипертензию, эндотелиоз сосудистых сплетений и повышение проницаемости сосудов с отеком мозга, что по результатам магнитно-резонансной томографии (МРТ) напоминает PRES-синдром.

I. Brosens и соавторы [6] сообщают, что изолированное определение sEng в качестве скринингового теста в 11–13 нед гестации составляет прогностическую ценность не более 30%. В то же время, при сочетании с доплерометрией и PlGF прогностическая ценность составляет 77,8% в плане ранней ПЭ, ложноположительный результат – не более 5%.

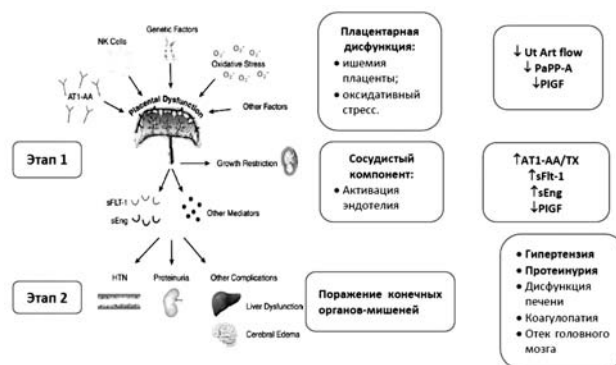


Рис. 4. Этапы развития преэклампсии

Отсутствие высокочувствительного и специфического маркера подтолкнуло исследователей к разработке математических моделей, которые сочетают несколько факторов для прогнозирования ПЭ. Так, R. Akolekar и соавторы (2011) [4] провели крупное исследование (33 602 женщины в сроке 11–14 нед беременности), где оценивали ряд параметров (доплерометрия с определением пульсационного индекса в маточных артериях, определение значений среднего артериального давления, сывороточного уровня PAPP-A, PlGF, PP-13, sEng, ингибина-A, активина-A, пентраксина-3, P-селектина). Прогностическая ценность для раннего начала ПЭ составила 91%, прогнозирование ПЭ с поздним началом (после 34 нед) оказалось возможным не более чем в 61% случаев. Разработка моделей E. Wortelboer и соавторы [49] для оценки в I триместре биохимических маркеров PAPP-A, β-ХГЧ, PlGF, дезинтегрин, ADAM-12 (асимметричный диметиларгинин – мощный эндогенный ингибитор продукции NO) дает прогностическую ценность лишь в 44% при 5% ложноположительных результатов.

Заслуживает внимания работа F. Audibert и соавторы [4], которые более эффективно провели исследование у 893 женщин в I триместре беременности, оценивая пульсационный индекс в маточных сосудах при доплерометрии и биохимических маркерах PAPP-A, ингибина-A, PlGF, PP-13, ADAM-12, β-ХГЧ. Исследователи показали 100% прогностическую ценность при ложноположительном результате, не превышающем 10%. Авторы сообщают, что дополнительное исследование величин PP-13, ADAM-12 не улучшило прогноза.

Другие исследователи – A. Odibo и соавторы (2011) [25], проводившие комплексную оценку материнских доплерометрических показателей (пульсационный индекс) с уровнем в сыворотке PAPP-A, PP-B в 11–14 нед, представили прогноз ценности данной модели – 68%. Необходимо отметить, что идея проведения доплерометрии с целью прогнозирования ПЭ, сформулированная авторами, базируется на особенностях плацентации, характерной для данного осложнения беременности.

Недостаточность инвазивных свойств вневорсинчатого цитотрофобласта, отсутствие ремоделирования маточно-плацентарных артерий, сохранение в них мышечных и эластичных компонентов приводят к дисфункции кровоснабжения плаценты, существенному снижению маточно-плацентарного кровотока.

Использование доплерометрического исследования показывает, что низкая конечная диастолическая скорость кровотока в маточных артериях или персистенция ранней диастолической выемки (после 24 нед гестации) ассоциируются с неадекватной трофобластической инвазией [34].

В своей работе J. Snossen и соавторы [10] описали обзорный анализ результатов 79 547 женщин с ПЭ и 41 131 женщины с СЗРП. Этим всем пациенткам проведена доплерометрическая оценка кровотока в маточных артериях в I и во II триместрах гестации.

PROGNOSIS Study (1273 беременные, 24–36+6 нед)

Краткосрочное прогнозирование преэклампсии	
sFlt/PIGF <38	Исключение развития ПЭ в течение 1 нед
sFlt/PIGF ≥38	Развитие ПЭ возможно в следующие 4 нед

В данном обзоре показано, что увеличение пульсационного индекса в маточных артериях в большей степени является предиктором ПЭ, а не СЗРП. А также у пациенток группы высокого риска развития ПЭ более точным предиктором этого осложнения считается билатеральная регистрация диастолической выемки или повышение пульсационного индекса с билатеральными диастолическими выемками во II триместре [10].

Диагностическая прогностическая ценность положительных результатов данного исследования колебалась от 2% до 50% в группах с низким риском и увеличивалась до 17–70% в группах с высокой степенью риска. А другие доплерометрические параметры (индекс резистентности, систоло-диастолическое отношение) показали более низкую прогностическую ценность.

Другие исследователи [45] подтвердили высокую диагностическую ценность прогнозирования ПЭ по определению отношения sFlt-1 к PIGF в интервале от 20 до 33 нед и 6 дней с чувствительностью 95% и специфичностью 94%.

Известный ученый V. Serov с соавторами [32] информирует, что представляет интерес исследование PROGNOSIS (исследование прогнозирования результата в краткосрочной перспективе у беременных пациенток с подозрением на ПЭ), которое, как указывалось выше, было проведено для определения значения отношения sFlt-2/PIGF для прогнозирования наличия или отсутствия ПЭ в краткосрочной перспективе и включало 14 стран-участниц. В ходе проведенной работы было уточнено: могут ли низкие значения отношения sFlt-1/PIGF (равные или ниже полученного предельного значения) прогнозировать отсутствие ПЭ в течение 1 нед и, кроме того, могут ли высокие значения данного отношения (выше предельного значения) прогнозировать развитие ПЭ в течение 4 нед (таблица).

Авторы [32] далее иллюстрируют, что в когорте, включавшей 500 пациенток, была определена пороговая точка отношения sFlt-1/PIGF, равная 38, как имеющая важное прогностическое значение. В последующем валидационном исследовании среди дополнительно обследованных 550 пациенток было подтверждено, что отношение sFlt-1/PIGF, равное 38 или ниже, имело отрицательное прогностическое значение (то есть отсутствие ПЭ в течение последующей недели) в 99,3% (95% доверительный интервал [ДИ]: от 97,9 до 99,9) с чувствительностью 80,0% (95% ДИ: от 51,9 до 95,7) и специфичностью 78,3% (95% ДИ: от 74,6 до 81,7).

Положительное прогностическое значение отношения sFlt-1/PIGF выше 38 для диагноза ПЭ в течение 4 нед составило 36,7% (95% ДИ: от 28,4 до 45,7) с чувствительностью 66,2% (95% ДИ: от 54,0 до 77,0) и специфичностью 83,1% (95% ДИ: от 79,4 до 86,3), что подтвердило диагностическую ценность предложенной пороговой точки.

На сегодня диагностическими критериями ПЭ считаются протениурия и повышенные величины артериального давления, но ее клинические проявления изменчивы. Постоянно есть потребность в надежном прогностическом индукторе ПЭ (в частности ее отсутствия) в краткосрочной перспективе у пациенток с подозрением на данную патологию беременности.

В практической работе врача часто женщин госпитализируют до момента, пока заболевание и связанные с ним нежелательные последствия не будут исключены, другие же, требующие госпитализации, упущены. Клинический опыт

демонстрирует, что раннее выявление и мониторинг дают эффективные результаты.

В работе анализируются полученные связи между отношениями sFlt-1/PIGF и общими осложнениями (ПЭ, эклампсия или HELLP-синдром, кроме того, нежелательные последствия для матери или плода) в течение 1 и 4 нед после исходного посещения. В дополнительном анализе полученных результатов сравнилось значение клинических данных в отдельности (результаты экспресс-пробы на протеинурию и измерений артериального давления) со значением клинических данных в сочетании с отношением sFlt-1/PIGF с точки зрения прогнозирования ПЭ.

Затем исследователи [32] отмечают прогностические модели, которые были получены на основании пороговых точек sFlt-1/PIGF и срока беременности. При моделировании для каждого прогноза (однедельное исключение и четырехнедельное определение) применяли: модель с одной пороговой точкой (независимо от срока беременности); модель с двумя пороговыми точками, одна – для ранней стадии беременности. Для каждой модели отрицательное прогностическое значение, положительное прогностическое значение, чувствительность и специфичность были рассчитаны с использованием стратифицированной перекрестной проверки на достоверность и опубликованы О. Хи и соавторами [50].

Для валидации была выбрана модель с одной пороговой точкой для исключения и определения, при этом отдельная пороговая точка 38 была признана предпочтительной по причинам простоты и легкости использования. Прогностическая эффективность, кроме того, оценивалась в когортах определения и валидации вместе. Исследователи [32] отмечают – в первичный анализ были включены 1050 пациенток с одноплодной беременностью. Среднее отношение sFlt-1/PIGF было повышенным среди участниц, у которых ПЭ или HELLP-синдром развились в течение 1 нед (146,4) или в течение 4 нед (104,8). Для участниц, у которых данная патология не развивалась, среднее отношение составило 6,3 спустя 1 нед и 5,5 – в течение 4 нед.

Прогностическая эффективность sFlt-1/PIGF, применявшаяся по отдельности, не превышала прогностическую эффективность отношения sFlt-1/PIGF. Проведенный авторами [32] результативный анализ иллюстрирует, что добавление значений отношения sFlt-1/PIGF к данным протеинурии и величинам артериального давления улучшает прогнозирование ПЭ (как исключение в течение 1 нед, так и определение в течение 4 нед).

Отношение sFlt-1/PIGF, равное 38 или ниже, являлось прогностическим индуктором отсутствия нежелательных последствий для плода в течение 1 нед – отрицательное прогностическое значение в когорте определения 99,5% (95% ДИ: от 98,1 до 99,9); отрицательное прогностическое значение в когорте подтверждения 99,3% (95% ДИ: от 97,9 до 99,9); отношение выше 38 считалось прогностическим индуктором наличия данных последствий по прошествии 4 нед (положительное прогностическое значение в когорте определения 37,2% (95% ДИ: от 28,6 до 46,4); положительное прогностическое значение в когорте подтверждения 47,5% (95% ДИ: от 38,4 до 56,8). Отношение sFlt-1/PIGF выше 38 также было связано с более ранним сроком родов.

Ряд авторов [28, 35] информируют, что ПЭ является одним из основных индукторов, связанных с заболеваемостью и смертностью беременных, при этом лечение данного ком-

плексного синдрому потребує удосконалення. К тому жє целесообразно зауважити, що артеріальна гіпертензія і протеїнурія мають низьке прогностичне значення для ПЕ і зв'язаних з неї нежелателних наслідків.

В дослідженнях А. Staff і соавторів (2013), Т. Chaiworapongsa і соавторів (2014) [36, 8] показано відношення к патофізіології ПЕ ангиогенних і антиангиогенних факторів. Для виключення ПЕ, еклампсії і HELLP-синдрому в дослідженні PROGNOSIS в течение 1 нед після визначення відношення була підтверджена одна порогова точка для відношення sFlt-1/PlGF незалежно от срока беременности. Спосібність точного виключення ПЕ, еклампсії і HELLP-синдрому в течение 1 нед на основе відношення sFlt-1/PlGF дозволить знизити необосновану госпиталізацію на фоні інтенсивного амбулаторного спостереження.

В практиці лікаря негативне прогностичне значення грає ключову роль в дослідженні жінки з підозрою на ПЕ, оскільки неможливо виявити захворювання може мати крайнє неблагоприятні наслідки для плоду або матері.

Ж. Zhong і соавтори [53] повідомляють, що проведені дослідження підтверджують позитивне прогностичне значення відношення sFlt-1/PlGF 36,7%, що обґрунтовує його застосування для прогнозування по порівнянню з клінічними параметрами. Визначення білка в сечі і вимірювання артеріального тиску має позитивне прогностичне значення, рівне всього лише 20%, в виявленні зв'язаних з ПЕ нежелателних наслідків.

Багато авторів – S. Verlohren і соавтори, I. Alvarez-Fernandez і соавтори, L. Chappell і соавтори (2010–2014) [43–45, 3, 7] – показали кращу діагностичну ефективність в відношенні sFlt-1/PlGF по порівнянню з окремими біомаркерами. В представлєннє дослідженні про-

гностичної ефективності sFlt-1 і PlGF по окремості не перевищала прогностичну ефективність відношення sFlt-1/PlGF. Порогова точка відношення sFlt-1/PlGF, рівна 38 або нижче, також має значення в прогнозуванні відсутності ПЕ або нежелателних наслідків для матері або плоду в течение 1 нед [32]. В когорті, об'єднуючій 1050 учасників, було зареєстровано тільки два нежелателних наслідки для матері, обидва у жінок, які мали високі значення відношення sFlt-1/PlGF. Було неможливо визначити прогностичну ефективність відношення sFlt-1/PlGF окремості для нежелателних наслідків для матері, оскільки виявлено всього два таких випадки. В раннє проведені дослідженнях [46, 29, 14, 18] вивчали відношення sFlt-1/PlGF для прогнозування ПЕ, однак ці дослідження не були проспективними і включали менше кількість учасників, ніж даннє, або мали відмінні критерії включення і виключення.

Автори [32] інформують, що даннє дослідження продовжує раннє проведені і підтверджує можливість прогнозування ПЕ в краткосрочній перспективі на основе визначення відношення sFlt-1/PlGF. Однак, разом з тим, дослідження має обмеження. Результати підтвержені з використанням імунологічних аналізів Elecsys, при цьому оптимальна порогова точка відношення може відрізнятися при використанні інших видів аналізів. Крім того, PROGNOSIS є спостережуваним дослідженням.

Таким чином, беручи до уваги приведені вище, розглянуті про- і антиангиогенні фактори можна вважати неінвазивними діагностичними маркерами розвитку ПЕ. Однак в зв'язі з тим, що проблема ПЕ далека от свого рішення, необхідно продовжити пошук предикторів розвитку даного патологічного стану з максимальною чутливістю і специфічністю.

Проблема преєклампсії далека від свого вирішення

П.М. Веропотвєлян, В.В. Радченко, І.С. Цехмістрєнко, Н.С. Русак, І.С. Гнілуша

У статті проведено огляд літератури щодо прогностичних факторів розвитку преєклампсії (ПЕ) та ендотеліальної дисфункції у материнському кровоотоці. Привертає увагу одна з останніх робіт про прогнозування розвитку ПЕ протягом 1 тиж, а також ризик розвитку даної патології протягом 4 тиж (дослідження PROGNOSIS) на підставі визначення порогового значення відношення sFlt-1 / PlGF. Порогова точка відношення sFlt-1 / PlGF, яка рівна 38, має важливе прогностичне значення. Значення sFlt-1 / PlGF 38 або нижче мало негативне прогностичне значення у 99,3%, а вище 38 зумовлювало розвиток ПЕ протягом 4 тиж у 36,7% випадків. Відношення розчинної fms-подібної тирозинкінази-1 до плацентарного фактора росту можна вважати неінвазивним прогностичним маркером розвитку ПЕ.

Ключові слова: преєклампсія, розчинна fms-подібна тирозинкіназа-1, плацентарний фактор росту, ангиогенез.

The problem of preeclampsia is far from being solved

P. Veropotvelyan, V. Radchenko, I. Tsehmistrenko, N. Rusak, I. Gnilyusha

A review of the literature on prognostic factors of development of preeclampsia and endothelial dysfunction in the maternal circulation is done. It is drawn attention to one of the last work on the prediction of preeclampsia for 1 week, as well as the risk of developing this pathology during 4 weeks (investigation PROGNOSIS) on the basis of the determination of the value of the ratio of sFlt-1 / PlGF. The threshold point ratio of sFlt-1 / PlGF which is equal to 38 has important prognostic value. The value of sFlt-1 / PlGF is 38 or less had a negative predictive value of 99,3% and above 38 lead to the development of preeclampsia for 4 weeks in 36,7%. The ratio of soluble fms like tyrosine kinase-1 in placental growth factor can be considered as a non-invasive predictor of preeclampsia.

Key words: preeclampsia, soluble fms-like tyrosine kinase-1, placental growth factor, angiogenesis.

Сведения об авторах

Веропотвєлян Петр Николаевич – ОКУ «Межобластной центр медицинской генетики и пренатальной диагностики», 50000, г. Кривой Рог, пл. Освобождения, 3а; тел.: (0564) 92-36-09. E-mail: genetika@ukrpost.ua

Радченко Виталий Владимирович – Кафедра акушерства, гинекологии и перинатологии ФПО «Днепропетровская медицинская академия», 50000, г. Кривой Рог, пл. Освобождения, 11; тел.: (0564) 92-37-46. E-mail: vitalradchenko@gmail.com

Цехмістрєнко Иван Сергеевич – Перинатальный центр, 03150, г. Киев, ул. Предславинская, 9; тел.: (098) 093-21-22. E-mail: tsehmistrenko.m.d@gmail.com

Русак Наталья Сергеевна – ОКУ «Межобластной центр медицинской генетики и пренатальной диагностики», 50000, г. Кривой Рог, пл. Освобождения, 3а; тел.: (0564) 92-36-09. E-mail: genetika@ukrpost.ua

Гнілуша Иван Сергеевич – Консультативно-диагностический центр КУ «Криворожский городской клинический родильный дом № 1» ДООС, 50000, г. Кривой Рог, пл. Освобождения, 11; тел.: (0564) 92-37-87

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Akolekar R., Syngelaki A., Sarquis R., Zvanca M., Nicolaides K.H. Prediction of early, intermediate and late pre-eclampsia from maternal factors, biophysical and biochemical markers at 11-13 weeks. *Prenat Diagn* 2011; 31: 1: 66-74.
2. Anderson U.D., Olsson M.G., Kristensen K.H., Bkerstmm B., Hansson S.R. Review: Biochemical markers to predict preeclampsia. *Placenta* 2012; 33: Suppl: 42-47.
3. Elvarex-Fernández I., Prieto B., Rodríguez V., Ruano Y., Escudero A.I., Bivarez F.V. New biomarkers in diagnosis of early onset preeclampsia and imminent delivery prognosis. *Clin. Chem. Lab. Med.* 2014; 52(8): 1159-68.
4. Audibert E, Boucoiran I, An N., Aleksandrov N., Delvin E., Bujold E., Rey E. Screening for preeclampsia using first-trimester serum markers and uterine artery Doppler in nulliparous women. *Am J Obstet Gynec* 2010; 203:4: 383.e1-8.
5. Benzting T. Hypertension: Testing for preeclampsia: paving the way to early diagnosis. *Nature Reviews Nephrology* 02.2016.
6. Brosens I., Pijnenborg R., Vercruysee L., Romero R. The «Great Obstetrical Syndromes» are associated with disorders of deep placentation. *Am J Obstet Gynec* 2011; 204: 3: 193-201.
7. Chappell L.C., Duckworth S., Seed P.T., Griffin M., Myers J., Mackillop L et al. Diagnostic accuracy of placental growth factor in women with suspected preeclampsia: a prospective multicenter study. *Circulation*. 2013; 128(19): 2121-31.
8. Chaiworapongsa T., Chaemsaihong P., Yeo L., Romero R. Pre-eclampsia. Part 1: current understanding of its pathophysiology. *Nat. Rev. Nephrol.* 2014; 10: 466-80.
9. Chaiworapongsa T., Romero R., Kim Y.M. et al. Plasma soluble vascular endothelial growth factor receptor-1 concentration is elevated prior to the clinical diagnosis of pre-eclampsia. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2005; 17: 3-18.
10. Crossen J.S., Morris R.K., ter Riet G., Mol B. W., van der Post J.A., Coomarasamy A., Zwinderman A.H., Robson S.C., Bindels P.J., Kleijnen J., Khan K.S. Use of uterine artery Doppler ultrasonography to predict preeclampsia and intrauterine growth restriction: a systematic review and bivariable meta-analysis. *CMAJ* 2008; 178: 6: 701-711.
11. De Vivo A., Baviera G., Giordano D., Todarello G., Corrado E, Anna R. Endoglin, P1GF and sFlt-1 as markers for predicting preeclampsia. *Acta Obstet Gynec Scand* 2008; 87: 8: 837-842.
12. Eremina V., Sood M., Haigh J., Nagy A., Lajoie G., Ferrara N., Gerber H.P., Kikkawa Y., Miner J.H., Quaggin S.E. Glomerular-specific alterations of VEGF-A expression lead to distinct congenital and acquired renal diseases. *J Clin Invest* 2003; 111: 5: 707-716.
13. Grill S., Rusterholz C., Zanetti-Dillenbach R. et al. Potential markers of preeclampsia - a review. *J Reprod Biol Endocrinol* 2009; 7: 70.
14. Holmes V.A., Young I.S., Patterson C.C., Maresh M.J., Pearson D.W., Walker J.D., McCance D.R.; Diabetes and Preeclampsia Intervention Trial (DAPIT) Study Group. The role of angiogenic and antiangiogenic factors in the second trimester in the prediction of preeclampsia in pregnant women with type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2013; 36(11): 3671-7.
15. Husse S., Gottschlich A., Schrey S., Stepan H., Hoffmann J. Predictive value of the sFlt1/PlGF ratio for the diagnosis of preeclampsia in high-risk patients. *Z. Geburtshilfe Neonatol.* 2014; 218(1): 34-41.
16. Kusanovic J.P., Romero R., Chaiworapongsa T., Erez O., Mittal P., Vaisbuch E. et al. A prospective cohort study of the value of maternal plasma concentrations of angiogenic and anti-angiogenic factors in early pregnancy and midtrimester in the identification of patients destined to develop preeclampsia. *J. Matern. Fetal Neonatal Med.* 2009; 22(11): 1021-38.
17. Kvehaugen A.S., Dechend R., Ramstad H.B., Troisi R., Fugelseth D., Staff A.C. Endothelial function and circulating biomarkers are disturbed in women and children after preeclampsia. *Hypertension*. 2011; 58(1): 63-9.
18. Lai J., Garcia-Tizon Larroca S., Peeva G., Poon L.C., Wright D., Nicolaides K.H. Competing risks model in screening for preeclampsia by serum placental growth factor and soluble fms-like tyrosine kinase-1 at 30-33 weeks' gestation. *Fetal Diagn. Ther.* 2014; 35(4): 240-8.
19. Lamarca B. Endothelial dysfunction. An important mediator in the pathophysiology of hypertension during pre-eclampsia. *Minerva Ginecol.* 2012; 64(4): 309-20.
20. Levine R.J., Maynard S.E., Gian C., Lim K.H., England L.J., Yu K.F. et al. Circulating angiogenic factors and the risk of preeclampsia. *N. Engl. J. Med.* 2004; 350(7): 672-83.
21. Maharaj A.S., Walshe T.E., Saint-Geniez M., Venkatesha S., Maldonado A.E., Himes N.C., Matharu K.S., Karumanchi S.A. D'Amore P.A. VEGF and TGF-beta are required for the maintenance of the choroid plexus and ependyma. *J Exp Med* 2008; 205:2: 491-501.
22. Maynard S.E., Min J.Y., Merchan J., Lim K.H., Li J., Mondal S. et al. Excess placental soluble fms-like tyrosine kinase 1 (sFlt1) may contribute to endothelial dysfunction, hypertension, and proteinuria in preeclampsia. *J. Clin. Invest.* 2003; 111(5): 649-58
23. Moore Simas T.A., Crawford S.L., Solitro M.J., Frost S.C., Meyer B.A., Maynard S.E. Angiogenic factors for the prediction of preeclampsia in high-risk women. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2007; 197(3): 244. e1-8.
24. Myers J.E., Kenny L.C., McCowan L.M., Chan E.H., Dekker G.A., Poston L., Simpson N.A., North R.A. SCOPE consortium. Angiogenic factors combined with clinical risk factors to predict preterm preeclampsia in nulliparous women: a predictive test accuracy study. *BJOG* 2013; 120: 10: 1215-1223.
25. Odibo A.O., Zhong Y., Goetzinger K.R., Odibo L., Bick J.L., Bower C.R., Nelson D.M. First-trimester placental protein 13, PAPP-A, uterine artery Doppler and maternal characteristics in the prediction of preeclampsia. *Placenta* 2011; 32: 8: 598-602.
26. Olsson M.G., Olofsson T., Tapper H., Akerstrom B. The lipocalin alpha1-microglobulin protects erythroid K562 cells against oxidative damage induced by heme and reactive oxygen species. *Free Radic Res* 2008; 42: 8: 725-736.
27. Polsani S., Phipps E., Jim B. Emerging new biomarkers of preeclampsia. *Adv. Chronic Kidney Dis.* 2013; 20(3): 271-9.
28. Rana S., Karumanchi S.A., Levine R.J., Venkatesha S., Rauh-Hain J.A., Tamez H., Thadhani R. Sequential changes in antiangiogenic factors in early pregnancy and risk of developing preeclampsia. *Hypertension*. 2007; 50(1): 137-42.
29. Rana S., Powe C.E., Salahuddin S., Verlohren S., Perschel F.H., Levine R.J. et al. Angiogenic factors and the risk of adverse outcomes in women with suspected preeclampsia. *Circulation*. 2012; 125(7): 911-9.
30. Reddy A., Suri S., Sargent I.L., Redman C.W., Mutukrishna S. Maternal circulating levels of activin A, inhibin A, sFlt-1 and endoglin at parturition in normal pregnancy and preeclampsia. *PLoS One*. 2009; 4(2): e4453
31. Sánchez-Aranguren L.C. et al. Endothelial dysfunction and preeclampsia: role of oxidative stress. *Front. Physiol.*, 10 October 2014.
32. Serov V.N., Kan N.E., Tyutyunik V.L. Prognostic value of ratio of soluble fms-like tyrosine kinase-1 to placental growth factor in pregnant women with preeclampsia // *Obstetrics and Gynecology*. 2016; 6:5-10.
33. Sibai B., Dekker G., Kupferminc M. Preeclampsia. *Lancet*. 2005; 365 (9461): 785-99.
34. Sidorova I. S., Nikitina N.A. Predictive, preventive approach to the management of pregnancies at risk of pre-eclampsia // *Russian vestnik Obstetrics and Gynecology*. 2014; 5(14): 44-49.
35. Staff A.C. Circulating predictive biomarkers in preeclampsia. *Pregnancy Hypertens.* 2011; 1(1): 28-42.
36. Staff A.C., Benton S.J., von Dadelszen P., Roberts J.M., Taylor R.N., Powers R.W. et al. Redefining preeclampsia using placenta-derived biomarkers. *Hypertension*. 2013; 61(5): 932-42.
37. Staff A.C., Braekke K., Harsem N.K., Lyberg T., Holthe M.R. Circulating concentrations of sFlt1 (soluble fms-like tyrosine kinase 1) in fetal and maternal serum during preeclampsia. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2005; 122(1): 33-9.
38. Stepan H., Geipel A., Schwarz F., Krdmer T., Wessel N., Faber R. Circulatory soluble endoglin and its predictive value for preeclampsia in second-trimester pregnancies with abnormal uterine perfusion. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2008; 198(2): 175. e1-6.
39. Thadhani R., Mutter W.P., Wolf M. et al. First trimester placental growth factor and soluble fms-like tyrosine kinase 1 and risk for preeclampsia. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 770-775.
40. Vatten L.J., Eskild A., Nilsen T.I., Jeansson S., Jennum P.A., Staff A.C. Changes in circulating level of angiogenic factors from the first to second trimester as predictors of preeclampsia. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2007; 196(3): 239-46.
41. Verlohren S., Herraiz I., Lapaire O., Schlemmbach D., Zeisler H., Calda P. et al. New gestational phase-specific cutoff values for the use of the soluble fms-like tyrosine kinase-1/placental growth factor ratio as a diagnostic test for preeclampsia. *Hypertension*. 2014; 63(2): 346-52.
42. Verlohren S., Galindo A., Schlemmbach D., Zeisler H., Herraiz I., Moertl M.G., Pape J., Dudenhausen J. W., Denk B., Stepan H. An automated method for the determination of the sFlt-1/PlGF ratio in the assessment of preeclampsia. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2010; 202(2): 2:161.e1-161.e11.
43. Verlohren S., Galindo A., Schlemmbach D., Zeisler H., Herraiz I., Moertl M.G. et al. An automated method for the determination of the sFlt-1/PlGF ratio in the assessment of preeclampsia. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2010; 202(2): 161. e1-161. e11.
44. Verlohren S., Herraiz I., Lapaire O., Schlemmbach D., Moertl M., Zeisler H. 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.
45. Verlohren S., Herraiz I., Lapaire O., Schlemmbach D., Zeisler H., Calda P. et al. New gestational phase-specific cutoff values for the use of the soluble fms-like tyrosine kinase-1/placental growth factor ratio as a diagnostic test for preeclampsia. *Hypertension*. 2014; 63(2): 346-52.
46. Villa P.M., Hdmddinen E., Mdk A., Rdikkunen K., Pesonen A.K., Taipale P. et al. Vasoactive agents for the prediction of early- and late-onset preeclampsia in a high-risk cohort. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2013; 13: 110.
47. Wathen K.A., Tuutti E., Stenmun U.H., Alfthan H., Halmesmaki E., Finne P., Ylikorkala O., Vuorela P. Maternal serum-soluble vascular endothelial growth factor receptor-1 in early pregnancy ending in preeclampsia or intrauterine growth retardation. *J. Clin Endocrinol Metabol.* 2006; 91: 1: 180-184.
48. Wikstrm A.K., Larsson A., Eriksson U.J., Nash P., Nordin-Lindeberg S., Olovsson M. Placental growth factor and soluble FMS-like tyrosine kinase-1 in early-onset and late-onset preeclampsia. *Obstet. Gynecol.* 2007; 109(6): 1368-74.
49. Wortelboer E.J., Koster M.P., Cuckle H.S., Stoutenbeek P.H., Schielen P.C., Visser G.H. First-trimester placental protein 13 and placental growth factor: markers for identification of women destined to develop early-onset preeclampsia. *BJOG* 2010; 117: 11: 1384-1389.
50. Xu Q.S., Liang Y.Z., Du Y.P. Monte Carlo cross-validation for selecting a model and estimating the prediction error in multivariate calibration. *J. Chemometrics*. 2004; 18(2): 112-20.
51. Young B. C., Levine R.J., Karumanchi S.A. Pathogenesis of preeclampsia. *Annu Rev Pathogen* 2010; 5: 173-192.
52. Zeisler H., Lurba E., Chantraine F., Vathis M., Staff A.C., Sennstrm M. et al. Predictive value of the sFlt-1:PlGF ratio in women with suspected preeclampsia. *N. Engl. J. Med.* 2016; 374(1): 13-22.
53. Zhang J., Klebanoff M.A., Roberts J.M. Prediction of adverse outcomes by common definitions of hypertension in pregnancy. *Obstet. Gynecol.* 2001; 97(2): 261-7.

Статья поступила в редакцию 04.01.17