

## РОЛЬ ПРО- И ANTIАНГИОГЕННЫХ ФАКТОРОВ РОСТА В ОПРЕДЕЛЕНИИ СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ ПРЕЭКЛАМПСИИ

Е. В. Волкова<sup>1</sup>, кандидат медицинских наук,  
Е. Ю. Лысюк<sup>2</sup>, кандидат биологических наук,  
Л. С. Джохадзе\*<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова», 117997, Россия, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1

<sup>2</sup> ФГБУН «Институт биологии гена» РАН, 119334, Россия, г. Москва, ул. Вавилова, д. 34/5

**РЕЗЮМЕ** Определена роль сосудистых факторов роста в оценке степени тяжести преэклампсии. В исследование были включены 135 беременных с преэклампсией различной степени тяжести и с физиологическим течением данной беременности. У всех пациенток помимо общеклинического обследования методом ИФА была определена концентрация про- и антиангиогенных факторов роста в сыворотке крови. При преэклампсии наблюдается дисбаланс про- и антиангиогенных факторов роста с преобладанием агентов, препятствующих ангиогенезу, который увеличивается при нарастании степени тяжести заболевания.

**Ключевые слова:** PlGF, sFlt-1, эндоглин, ангиогенез, преэклампсия.

\* Ответственный за переписку (corresponding author): e-mail: Anton-b1@mail.ru.

При современном развитии медицины преэклампсия (ПЭ) является одной из важнейших проблем акушерства. Частота этого осложнения практически не снижается на протяжении последних двадцати лет и составляет, по данным разных авторов, 7–20% [1]. Занимая ведущие позиции среди причин материнской (29–35%) и перинатальной смертности (230–400‰), ПЭ также лежит в основе развития отдаленных заболеваний матери и новорожденного [2]. Несмотря на большое число исследований, остаются неизвестными первопричины возникновения ПЭ, маркеры скорости прогрессирования патологических изменений в жизненно важных органах и системах, что ограничивает возможности лечения и предотвращения развития этого заболевания. Кроме того, недоступность для непосредственного исследования структур эндотелия диктует необходимость поиска чувствительных методов определения мар-

керов эндотелиальной дисфункции. С целью прогнозирования и оценки степени тяжести ПЭ необходимо учитывать её важную роль в генезе сосудистых нарушений у беременных. Несмотря на разнообразие предложенных шкал и методик, до сих пор не существует способа, позволяющего с достаточной степенью достоверности определять степень тяжести ПЭ и прогнозировать его дальнейшее течение: не всегда выраженность отеков, протеинурии и артериальной гипертензии определяет истинную тяжесть патологических процессов при ПЭ [3, 7].

Поскольку в основе ПЭ лежит плацентарная недостаточность вследствие нарушения второй волны инвазии цитотрофобласта и генерализованная эндотелиальная дисфункция, огромный научный интерес представляет определение роли факторов ангиогенеза в формировании и обеспечении компенсаторно-приспособительных

## THE ROLE OF PRO- AND ANTIANGIOGENIC GROWTH FACTORS IN THE DETERMINATION OF PREECLAMPSIA SEVERITY DEGREE

Volkova E. V., Lysiuk E. Yu., Djohadze L. S.

**ABSTRACT** The aim of our study was the determination of the role of growth vascular factors in the estimation of preeclampsia severity degree. 135 pregnant with preeclampsia of various severity degrees and with physiological course of this pregnancy were enrolled in the study. All patients besides the general clinical examination underwent special examination in order to determine pro- and antiangiogenic growth factors in blood serum by IFA technique. Dysbalance of pro- and antiangiogenic growth factors with predomination of agents which laid obstacles to angiogenesis was observed in preeclampsia. In increasing degree of preeclampsia severity the scale of above mentioned alterations became more significant.

**Key words:** PlGF, sFlt-1, endogline, angiogenesis, preeclampsia.

реакций сосудов фетоплацентарного комплекса [4, 5, 6, 8].

Целью исследования явилось определение роли сосудистых факторов роста в оценке степени тяжести преэклампсии.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В соответствии с целью исследования проведен клинический анализ течения беременности, родов, послеродового периода и постнатальных исходов у 135 беременных в сроках от 28 до 40 недель. В результате проведенной работы все обследуемые были разделены на 3 группы:

I группу (основную) составили 50 беременных с ПЭ средней тяжести; II группу (основную) – 36 пациенток с тяжелой ПЭ; III группу (контрольную) – 49 женщин с физиологическим течением данной беременности.

Всем пациенткам помимо общеклинического обследования определяли уровень про-ангиогенного (PIGF) и антиангиогенных (sFlt-1, sEng) факторов в сыворотке крови в 28–34 недели гестации. У беременных со среднетяжелым течением ПЭ уровень сосудистых факторов исследован по мере нарастания тяжести заболевания. Использовали коммерческие наборы фирмы «R&D Systems» (Великобритания) и метод твердофазного иммуноферментного анализа в точном соответствии с рекомендациями фирмы-производителя, все образцы сыворотки анализировали в дуплетах.

Математическую обработку полученных данных проводили методами вариационной статистики с помощью пакетов программ Statistica 7.0 («Stat-Soft») и MS Excel 2010 («Microsoft»). Все данные представлены как среднее арифметическое и стандартное отклонение среднего. Сравнение средних осуществляли с помощью двустороннего *t*-критерия Стьюдента для независимых переменных, разницу между группами считали достоверной при  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Срок родоразрешения у пациенток с ПЭ средней тяжести составил  $33,2 \pm 0,5$  недели, с тяжелой ПЭ –  $32,7 \pm 0,7$  недели, у здоровых беременных –  $39,5 \pm 0,2$  недели.

В среднем при ПЭ период пролонгирования беременности составил  $8,12 \pm 1,27$  суток.

Все беременные с ПЭ были родоразрешены путем операции кесарева сечения, основными показаниями к которому служили нарастание тяжести ПЭ и/или ухудшение функционального состояния плода.

У беременных со среднетяжелым течением ПЭ в 28–34 недели гестации средний сывороточный уровень sFlt-1 составил  $37058,36 \pm 5840,17$  пг/мл, что достоверно ниже по сравнению с таковым у пациенток с тяжелой ПЭ –  $57927,58 \pm 5029,38$  пг/мл ( $p < 0,05$ ). В то же время значение sFlt-1, определяемое у здоровых беременных ( $3299,38 \pm 544,19$  пг/мл), достоверно ниже, чем у женщин с ПЭ как тяжелой, так и средней тяжести ( $p < 0,05$ ) (рис.).

Средний сывороточный уровень другого антиангиогенного фактора – эндоглина в сроке гестации 28–34 недели у пациенток с ПЭ тяжелой и средней тяжести достоверно выше по сравнению с аналогичным показателем у здоровых беременных –  $92580 \pm 1782$ ,  $69940 \pm 1235$  и  $5440 \pm 410$  пг/мл соответственно ( $p < 0,05$ ). Уровень этого белка в сыворотке крови беременных с тяжелой ПЭ достоверно выше по сравнению с таковым у пациенток с ПЭ средней тяжести ( $p < 0,05$ ) (см. рис.).

Средний уровень проангиогенного фактора PIGF в сыворотке крови беременных исследуемых групп в сроке гестации 28–34 недели достоверно различался. У пациенток с ПЭ средней тяжести и тяжелой этот показатель достоверно ниже, чем у здоровых беременных –  $29,92 \pm 5,5$ ,  $18,17 \pm 3,01$  и  $238,51 \pm 66,05$  пг/мл соответственно ( $p < 0,05$ ). Однако у женщин с ПЭ средней тяжести выявлен достоверно более высокий уровень PIGF по сравнению с беременными с тяжелой ПЭ ( $p < 0,05$ ) (см. рис.).

Таким образом, ПЭ характеризуется достоверным повышением уровня антиангиогенных факторов роста (эндоглина, sFlt-1) при снижении проангиогенного плацентарного (PIGF), причем эти изменения сильнее выражены у беременных с тяжелым течением заболевания.

Для того чтобы оценить реальный дисбаланс между про- и антиангиогенными факторами роста и степенью выраженности дисфункции эндотелия, нами рассчитан ангиогенный коэффициент К, являющийся отношением sFlt-1/PIGF. Этот показатель выявляет степень связывания PIGF и истинный дисбаланс между про- и антиангиогенными факторами. Чем выше коэффициент К, тем более выражен дисбаланс между сосудистыми факторами роста.

Средний уровень коэффициента К в сроке гестации 28–34 недели у беременных с ПЭ средней тяжести равен  $1675,36 \pm 491,09$ , что достоверно ниже по сравнению с таковым у пациенток с тяжелой ПЭ и достоверно выше, чем у здоровых беременных ( $3478,66 \pm 418,45$  и  $25,28 \pm 8,24$  соответственно;  $p < 0,05$ ).

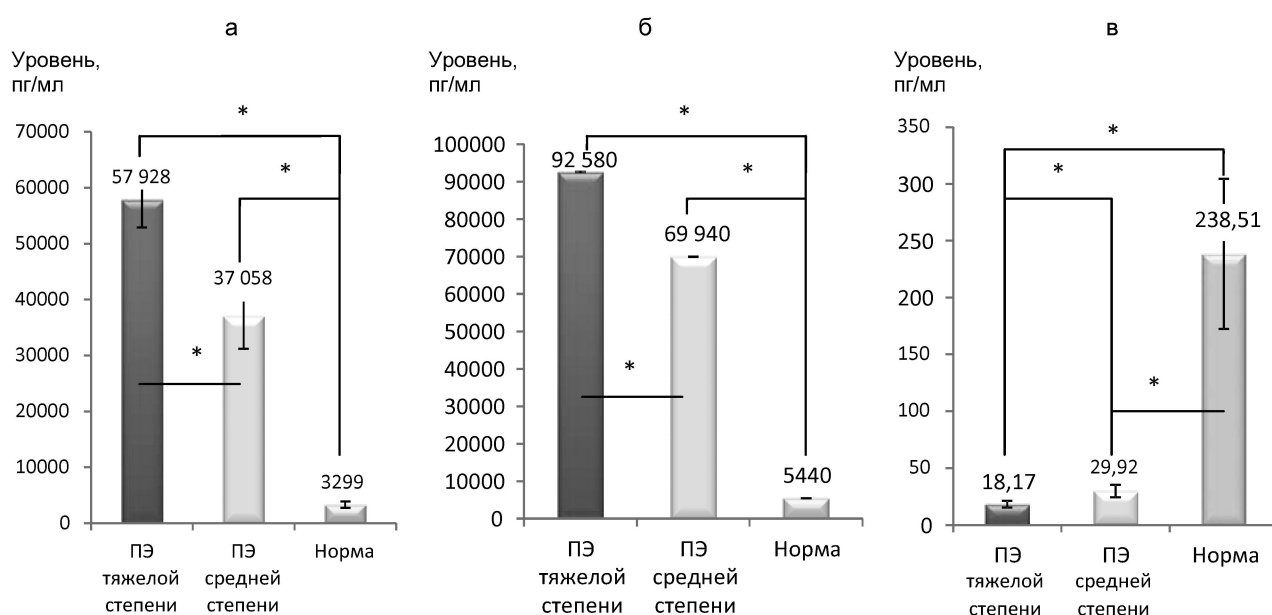


Рис. Уровень ангиогенных факторов: а – sFlt-1, б – sEng, в – PlGF

Примечание. Статистическая значимость различий: \* –  $p < 0,05$ .

Таким образом, при нарастании тяжести ПЭ дисбаланс между сосудистыми факторами роста усиливается, что, вероятно, обусловлено утяжелением генерализованного эндотелиоза, следствием чего является нарастание полиорганной недостаточности, отражающееся на клинической картине заболевания.

Мы исследовали динамику изменения уровня сосудистых факторов роста по мере прогрессирования заболевания у беременных с ПЭ средней тяжести.

При нарастании тяжести ПЭ сывороточный уровень sFlt-1 достоверно увеличился в среднем с  $27712,23 \pm 5129,5$  до  $53654,86 \pm 12018,42$  пг/мл ( $p < 0,05$ ). Среднее содержание сывороточного PlGF 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 отмечалась тенденция к увеличению его концентрации с  $62160 \pm 1905$  до  $99980 \pm 2678$  пг/мл при утяжелении течения заболевания.

Средний уровень ангиогенного коэффициента К достоверно увеличился при утяжелении ПЭ с  $698,55 \pm 60,45$  до  $3072,83 \pm 939,21$  ( $p < 0,05$ ).

Таким образом, повышенный sFlt-1 ингибирует плацентарный фактор роста, следовательно, делает невозможным его взаимодействие с мембранными рецепторами эндотелиоцитов (степень

ингибирования плацентарного фактора роста отражает коэффициент К). Это в свою очередь нарушает нормальную функцию сосудистого эндотелия, блокируя физиологический ангиогенез в плаценте и способствует прогрессированию ПЭ и нарастанию ее тяжести.

## ВЫВОДЫ

1. Преэклампсия характеризуется изменением ангиогенного баланса с доминированием антиангиогенных факторов, которые, по-видимому, отражают степень нарушения васкуляризации и ангиогенеза в плаценте и участвуют в патогенезе системной эндотелиальной дисфункции.
2. Изменения ангиогенных факторов роста более выражены при тяжелой преэклампсии, что свидетельствует о ключевой роли дисбаланса про- и антиангиогенных факторов роста в развитии клинической картины заболевания и в изменении ангиогенного статуса в зависимости от клинических проявлений и тяжести эндотелиоза.
3. При оценке тяжести течения преэклампсии наряду с данными традиционного клинико-лабораторного обследования в качестве дополнительного критерия следует оценивать ангиогенный статус беременной.
4. Использование ангиогенного коэффициента К как дополнительного критерия тяжести преэклампсии позволит оптимизировать исходы беременности и родов при данной патологии.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Айламазян, Э. К. Гестоз: теория и практика : монография / Э. К. Айламазян, Е. В. Мозговая. – М. : МЕДэкспресс-информ, 2008. – С. 23–189.
2. Кулаков, В. И. Клинические рекомендации. Акушерство и гинекология / В. И. Кулаков. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2006. – 512 с.
3. Сидорова, И. С. Гестоз / И. С. Сидорова. – М. : Медицина, 2003. – С. 24–265.
4. Different profiles of circulating angiogenic factors and adipocytokines between early- and late-onset preeclampsia / H. Masuyama [et al.] // BJOG. – 2010. – Vol. 117 (3). – P. 314–320.
5. Hypertension and angiogenesis / F. N. Kiefer [et al.] // Curr. Pharm. Des. – 2003. – Vol. 9 (21). – P. 1733–1744.
6. Is endothelial progenitor cell dysfunction involved in altered angiogenic processes in patients with hypertension? / C. J. Loomans [et al.] // Curr. Hypertens Rep. – 2004. – Vol. 6 (1). – P. 51–54.
7. Sibai, B. Preeclampsia / B. Sibai, G. Dekker, M. Kupferations // J. Lancet. – 2005. – Vol. 365. – P. 785–799.
8. The sFlt-1/PlGF ratio in different types of hypertensive pregnancy disorders and its prognostic potential in preeclamptic patients / S. Verlohren [et al.] // Am. J. Obstet Gynecol. – 2012. – Vol. 206 (1). – P. 58.