

UDC 618.3-06

doi.org/10.32345/USMYJ.1(109).2019.25-34

**Падченко Анастасія Сергіївна**

Лікар акушер-гінеколог Перинатального центру м. Києва.

**Венцківська Ірина Борисівна**

Доктор медичних наук, професор кафедри акушерства і гінекології №1 Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця.

## РОЛЬ СПІВВІДНОШЕННЯ PLGF/SFLT-1 У ПРОГНОЗУВАННІ ПРЕЕКЛАМПСІЇ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

***Анотація** Ендотеліальна судинна дисфункція є важливою ланкою патогенезу преєклампсії – патологічного стану, який займає провідне місце в структурі материнської захворюваності та смертності, перинатальної смертності та внутрішньоутробної затримки розвитку плода. В даний час оцінка стану судинного ендотелію під час вагітності – інформативний метод прогнозування розвитку даного захворювання. У статті підсумовані дані про значимість найбільш вивчених специфічних біохімічних маркерів ендотеліальної дисфункції, а саме: розчинної fms-подібної тирозинкінази-1 (sFlt-1) та плацентарного фактору росту (PlGF), у прогнозуванні та діагностиці преєклампсії. Оскільки етіопатогенез преєклампсії обумовлений розвитком ендотеліальної недостатності і порушенням формування судин в системі матір-плацента-плід, тому вибір в якості скринінгових тестів даних біомаркерів ангиогенезу виправданий з логічної точки зору. У жінок із патологічним перебігом гестаційного процесу в 92,5% випадків вже за кілька тижнів до появи перших клінічних симптомів спостерігається зниження концентрації PlGF та значне підвищення концентрації sFlt-1, що дає змогу визначити ризик гестозу задовго до появи його тяжких клінічних проявів та розробити оптимальну тактику ведення пацієнтів з даною патологією. В якості скринінгового показника ризику розвитку преєклампсії найбільш достовірно визначення співвідношення sFlt-1/PlGF, що відбиває зміну обох біомаркерів при преєклампсії більш виражено, ніж окреме визначення будь-якого з цих факторів. Дана тема є актуальною, оскільки поширеність преєклампсії за даними різних авторів варіює від 3 до 8% серед вагітних в розвинених країнах. В цілому до 10-15% материнських смертей пов'язані з преєклампсією і еклампсією.*

**Ключові слова:** ангиогенез, ендотеліальна дисфункція, гіпертензія, плацентарний фактор росту (PlGF), преєклампсія, розчинна fms-подібна тирозинкіназа-1 (sFlt-1).

**Вступ.** Преєклампсія (ПЕ) – це мультисистемний патологічний стан, що виникає в другій половині вагітності (після 20-го тижня) та характеризується артеріальною гіпертензією в поєднанні з протеїнурією ( $\geq 0,3$  г/л в сечі), нерідко набряками і проявами поліорганної дисфункції. Поширеність ПЕ варіює від 3 до 8% серед вагітних в розвинених країнах. ПЕ – одна з найбільш частих причин материнської захворюваності та смертності, передчасних пологів, перинатальної смертності та внутрішньоутробної затримки розвитку плода (Duley, 2009; Carty, Delles & Dominiczak, 2010). В цілому до 10-15% материнських смертей пов'язані з ПЕ і еклампсією (Duley, 2009).

Відомо, що остаточний діагноз "преєклампсія" не може бути встановлений тільки на підставі даних про артеріальний тиск та рівень білка в крові і сечі (Chandiramani, Waugh & Shennan, 2007; McElrath et al., 2012; ). Підвищений артеріальний тиск може бути обумовлений гіпертензією вагітних, а підвищення концентрації білка – патологією нирок (Lyatoshinskaya et al, 2012). Оскільки етіопатогенез ПЕ обумовлений розвитком ендотеліальної недостатності і

порушенням формування судин в системі мати-плацента-плід, вибір в якості скринінгових тестів таких показників ангіогенезу, як sFlt-1 і PlGF, виправданий з логічної точки зору (Lam, Lim, & Karumanchi, 2005; Maynard, et al 2003; Shibata, 2005). Результати практичного застосування цього підходу у діагностиці загрози ПЕ свідчать про високу інформативність аналізу даних щодо вмісту цих маркерів та їх співвідношення в крові вагітних жінок (Shibata, 2005; Иванец та спів.авт.; Verlohren, 2010; Verlohren, 2012; Wang, Rana, & Karumanchi, 2009).

**Етіопатогенез.** ПЕ – мультифакторне захворювання, пусковим механізмом у розвитку якого є фактори порушення процесів плацентації, імплантації та ангіогенезу, а саме:

- порушення регуляції між гуморальним, трансплантаційним імунітетом та імунологічною толерантністю;
- ендотеліальна дисфункція, обумовлена дисбалансом між ангіогенними та антиангіогенними факторами, які виділяються плацентою;
- мутація генів, які відповідають за синтез сполук, що регулюють тонус судин і ангіогенез в I триместрі (факторів росту, інтегринів, ангіотензину II);
- порушення регуляції ангіогенезу (Сидорова та спів.авт., 2009; Meloni, 2009);
- недостатність інвазії цитотрофобласту (Радзинский, Оразмурадов, 2009).

Сучасні тенденції у вивченні ПЕ характеризуються вивченням численними дослідниками ранніх термінів вагітності. Виявлення доклінічних проявів захворювання сприяє розширенню уявлень про його патогенез та визначенню ролі ендотеліальної дисфункції як системного ураження судинної системи в розвитку клінічного симптомокомплексу преєклампсії. Системне порушення ендотелію пов'язане з дією біологічно активних речовин, що синтезуються в плаценті. Порушення синтезу цих речовин починається в I триместрі вагітності на етапі васкуло- та ангіогенезу.

Встановлено, що в основі розвитку ПЕ лежить порушення плацентації внаслідок дефекту ремоделювання судин міометрію, що на ранніх термінах вагітності призводить до неповноцінної інвазії трофобласта. При цьому спіральні артерії зберігають клітини власного ендотелію і м'язового шару, що перешкоджає їхній максимальній дилатації і робить їх сприйнятливими до вазоактивних стимулів (Uzan, et al 2011).

Недостатність інвазивних властивостей позаворсинчатого цитотрофобласту, відсутність ремоделювання матково-плацентарних артерій, збереження в них м'язових та еластичних компонентів призводять до дисфункції кровопостачання плаценти, істотного зниження матково-плацентарного кровотоку.

В подальшому пошкоджена ішемізована плацента починає в надмірній кількості секретувати потужний антиангіогенний фактор – розчинний рецептор до васкулоендотеліального фактору росту (VEGF – vascular endothelial growth factor), ідентифікований як розчинна fms-подібна тирозинкіназа 1 (sFlt-1). Циркуюючи в крові матері, sFlt-1 може вносити свій внесок у розвиток системної ендотеліальної дисфункції, що лежить в основі всіх клінічних проявів ПЕ (Levine, et al 2004; Maynard, et al 2003).

Головний гемодинамічний механізм адаптації при нормальній вагітності – зменшення системного та ниркового судинного опору – при ПЕ різко порушується. Зниження судинної рефрактерності до вазоконстрикторів призводить до гіпоперфузії та гіпоксії плаценти, а також до генералізованого пошкодження клітин судинного ендотелію. Наслідком ендотеліальної дисфункції є синтез ішемізованою плацентою антиангіогенних факторів, що підсилюють вазоконстрикцію, таких як sFlt-1 і плацентарний ендоглін (placenta-derived endoglin - Eng). Крім того, погіршення ниркового кровотоку і зниження швидкості клубочкової фільтрації призводять до збільшення продукції альдостерону і підвищення чутливості клубочків до ангіотензину. Вказані процеси сприяють затримці рідини та натрію, а також збільшення проникності клубочків для макромолекул, внаслідок чого розвиваються клінічні симптоми захворювання: гіпертензія, набряки та протеїнурія (Tkachenko, Shchekochikhin, & Schrier, 2014).

Білок sFlt-1 має потужну антиангіогенну дію, зв'язуючи та пригнічуючи такі ангіогенні фактори, як плацентарний фактор росту (PlGF – placental growth factor) і фактор росту

ендотелію судин (VEGF) (Maynard, et al 2003). Кільком дослідницьким групам вдалося довести, що в крові вагітних пацієнок вже за кілька тижнів до появи перших клінічних симптомів спостерігається значне підвищення концентрації sFlt-1 одночасно зі зниженням PlGF (Levine, et al 2004; Verlohren, et al 2012).

PlGF відноситься до сімейства судинно-ендотеліального фактора росту (VEGF) і є одним із найважливіших регуляторів формування плаценти та васкуляризації її ворсин. При вагітності, що фізіологічно протікає, продукція PlGF починається з 8-10-го тижня гестації, характеризується різким його наростанням з досягненням максимальних значень на 28-30-му тижнях вагітності, а потім незначним зниженням даного показника (Palm, et al 2011). У жінок із патологічним перебігом гестаційного процесу в 92,5% випадків має місце порушення продукції PlGF з початку вагітності, що характеризується достовірно більш низькими значеннями даного показника протягом всього періоду гестації, відсутністю крутого підйому кривої, що характеризує його наростання, протягом I-II триместру і вираженого піку максимальних значень на 28-му тижні. Порушення ангиогенезу супроводжується недостатністю першої та другої хвилі інвазії цитотрофобласта і призводить до формування плацентарної недостатності, передчасних пологів, розвитку преєклампсії.

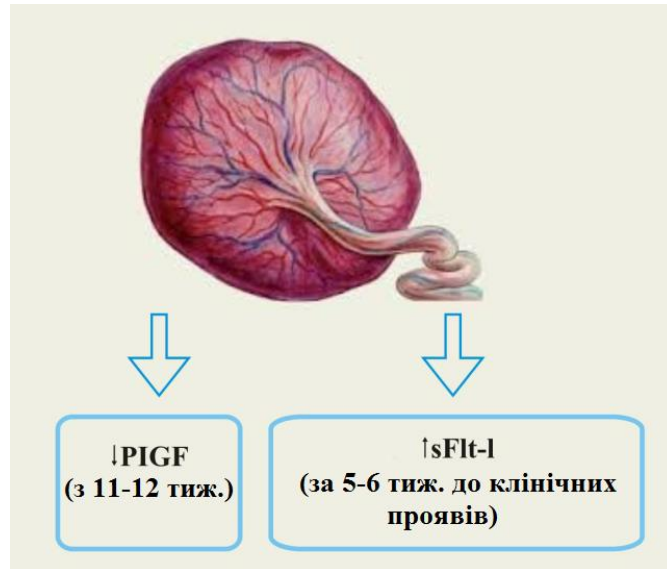
Мета даного дослідження полягала в оцінці зв'язку між ураженням плаценти, рівнем цитокінів та ангиогенними факторами у вагітних жінок з ПЕ.

Методи дослідження аналізуючий, гіпотетико-дедуктивний та порівняльно пізнавальна операція з іншими дослідженнями в даній сфері.

Огляд літератури В огляді 12-ої Бергмаєрської конференції, проведеної під егідою Міжнародної федерації клінічної хімії (IFCC), були узагальнені дані про поведінку ангиогенних факторів при ПЕ:

- на момент виникнення клінічних проявів ПЕ, рівні sFlt-1 підвищені, порівняно з вагітними, які мають нормальний артеріальний тиск;
- у жінок, схильних до ПЕ, рівні sFlt-1, ймовірно, підвищуються протягом всієї вагітності, але значна різниця вже визначається за 5-6 тижнів до виявлення гіпертензії та протеїнурії;
- на момент прояву ПЕ рівень сироваткового sFlt-1 підвищується в поєднанні зі зниженням в кровотоці PlGF;
- в якості показника антиангиогенної активності запропоновано використовувати співвідношення sFlt-1/PlGF, що відображає зміну обох біомаркерів при ПЕ більш виражено, ніж окреме визначення будь-якого з цих факторів;
- відносний ризик (ВР) при послідовній зміні маркерів був вищим, ніж при кожному окремому вимірюванні. Примітно, що поєднання найменшого квартиля зміни PlGF і найбільшого квартиля зміни sFlt-1 було пов'язане з ВР 35.3 (95% ДІ 7.6-164.2) при ранній ПЕ, та ВР 3.2 (95% ДІ 1.4-7.0) при пізній ПЕ;
- рівні sFlt-1 прямо пропорційні тяжкості протеїнурії, але знаходяться в зворотній залежності від кількості тромбоцитів, терміну вагітності та ваги новонародженого з поправкою на термін вагітності. Серед жінок з ПЕ більш високі рівні sFlt-1 відзначаються при ранньому прояві хвороби (до 37 тижнів) з більш важкими клінічними проявами та гіпотрофією новонароджених;
- рівні sFlt-1 і PlGF також диференціюють жінок з супер-преєклампсією (тобто, хронічною гіпертензією в поєднанні з ПЕ) від жінок з хронічною гіпертензією без ПЕ (Cerdeira, & Karumanchi, 2010).

**Обговорення** Згідно із дослідженнями А. Kvehangen, et al (2011), збільшення концентрації маркерів системної ендотеліальної дисфункції в материнському кровотоці може спостерігатися від 6 тижнів до дебюту ПЕ і до 5-8 років після перенесеної ПЕ (рис. 1).



**Рис. 1. sFlt-1 і PIGF при преєклампсії**

Згідно результатів попередніх досліджень, вимірювання рівня sFlt-1 збільшує чутливість і специфічність доплерографічного дослідження маткових артерій з 64 до 79% і з 63 до 80%, відповідно, у визначенні ризику розвитку ПЕ. Спільне визначення sFlt-1 і PIGF дозволяє передбачити розвиток ПЕ з чутливістю 83% і специфічністю 95% (Stepan, et al 2007).

I. Brosens, et al (2011) повідомляють, що прогностична цінність визначення sEng в поєднанні з доплерометрією і PIGF в 11-13 тижнів гестації становить 77,8% по відношенню до діагностики ранньої ПЕ, хибнопозитивний результат – не більше 5%.

Дослідження, проведене в Литовському університеті м. Каунаса в 2014 році, серед 206 вагітних виявило, що на 22-му тижні вагітності кращим прогностичним маркером ПЕ є PIGF, середнє PI маткових артерій і RI. У той же час в 27 тижнів вагітності кращим прогностичним маркером було визначено співвідношення sFlt-1/PIGF.

Дослідження Preos, проведене E. Kleinc і співавторами в Німеччині, метою якого було визначення співвідношення sFlt-1/PIGF, стало першим дослідженням, яке продемонструвало вплив на прийняття клінічних рішень лікарів при веденні вагітних з підозрою на ПЕ в повсякденній клінічній практиці. В дослідження було включено 118 пацієнтів відповідно до протоколу. Для 16,9% пацієнтів співвідношення sFlt-1/PIGF вплинуло на рішення лікаря щодо їхньої госпіталізації. Для 11,0% пацієнтів результат sFlt-1/PIGF вплинув на рішення про недоцільність госпіталізації. Для 5,9% пацієнтів результат sFlt-1/PIGF вплинув на зміну тактики лікування: дослідники все таки госпіталізували пацієнтку після первинного прийняття рішення щодо недоцільності її госпіталізації. Всі зміни, що стосувалися госпіталізації, були оцінені незалежним Комітетом. Змінені рішення щодо госпіталізації і застосування інших клінічних процедур збіглися із позитивним результатом розродження для матері та новонародженого. Таким чином, автори показали, що тест може бути успішно використаний не тільки для прогнозування ПЕ, а й для прийняття рішення щодо необхідності госпіталізації вагітної в стаціонар.

У Медичному журналі (New England Journal of Medicine) в 2016 р. опубліковане дослідження (Zeisler, et al 2016), що включило 14 країн-учасників, про прогнозування ПЕ в короткостроковій перспективі у вагітних (дослідження PROGNOSIS), в якому визначали граничне значення співвідношення sFlt-1/PIGF, що виключає розвиток ПЕ протягом 1 тижня після першого відвідування і, крім того, ризик дебюту даної патології протягом 4 тижнів.

Робота (Serov, Kan, & Tyutyunik, 2016) ілюструє, що в когорті, яка включала 500 пацієток, була визначена гранична точка співвідношення sFlt-1/PLGF, що дорівнює 38, яка має важливе прогностичне значення. В подальшому валідованому дослідженні серед додатково обстежених 550 пацієток було підтверджено, що співвідношення sFlt-1/PIGF, рівне 38 або

нижче, мало негативне прогностичне значення (тобто відсутність ПЕ протягом наступного тижня) в 99,3% (95% довірчий інтервал [ ДІ]: від 97,9 до 99,9) з чутливістю 80,0% (95% ДІ: від 51,9 до 95,7) і специфічністю 78,3% (95% ДІ: від 74,6 до 81, 7). Позитивне прогностичне значення співвідношення sFlt-1/PlGF вище 38 для діагнозу ПЕ протягом 4 тижнів склало 36,7% (95% ДІ: від 28,4 до 45,7) з чутливістю 66,2% (95% ДІ: від 54 , 0 до 77,0) і специфічністю 83,1% (95% ДІ: від 79,4 до 86,3), що підтвердило діагностичну цінність запропонованої порогової точки.

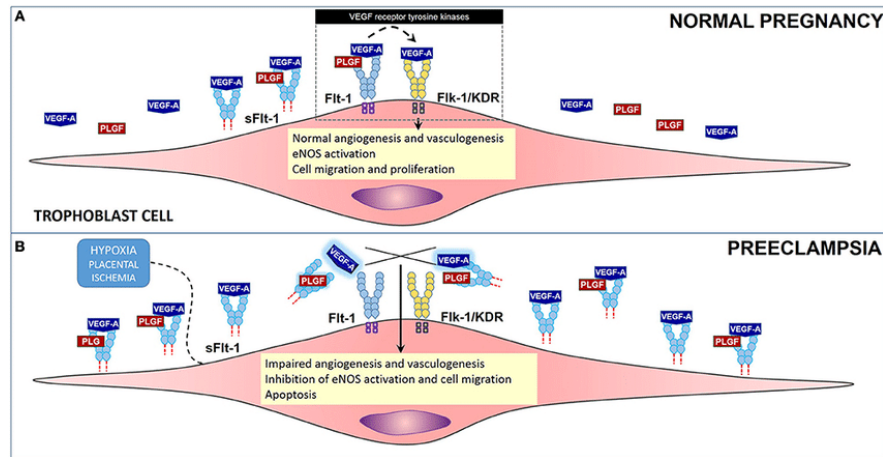
У табл. 1 наведені потенційні біохімічні маркери прогнозу або діагностики преєклампсії.

**Таблиця 1. Потенційні біохімічні маркери прогнозу (у I і II триместрах вагітності) і виявлення преєклампсії, що визначаються в материнській периферичній крові [32].**

Маркер	Концентрація в плазмі			Додаткові фактори, що шувають прогностичну цінність біомаркерів	Стани, з якими корелюють зміни концентрації біомаркерів
	I триместр	II триместр	Маніфест преєклампсії		
sFlt-1	–	↑	↑	sEng, PlGF, VEGF, УЗД	–
sEng	–	↑	↑	sFlt-1, PlGF, УЗД	ВЗРП HELLP Малий розмір плода
PlGF	↓	↓	↓	sFlt-1, sEng	Малий розмір плода
PP-13	↓	↑	↑	УЗД	ВЗРП
					Передчасні пологи
P-селектин	↑	↑	↑	Активін А, sFlt-1, Молекули адгезії	–
Вільні ДНК плода	↑	↑	↑	Інгібін-А	ВЗРП Полігідрамніон часні пологи Трисомія 21
Вільні ДНК матери	–	–	↑	–	–
ADAM 12	↓	–	–	–	Трисомія 21 ВЗРП Трисомія 18
PTX 3	↑	↑	↑	–	ВЗРП
PAPP-A	↓	↓	↓	–	Вага дитини при народженні
Вісфатин	–	↑↓	↑↓	–	Цукровий діабет ріння ВЗРП Гестаційний
Адренормедулін	↑	↑	↑	–	Судинні порушення

**Примітка.** sFlt-1 (soluble fms-like tyrosine kinase 1) – розчинна fms-подібна тирозинкіназа-1; sEng (soluble endoglin) – розчинний ендоглін; PlGF (placental growth factor) – плацентарний фактор росту; PP-13 (placental protein 13) – плацентарний протеїн-13; ADAM 12 (a disintegrin and metalloprotease 12) – а-дизінтегрин і металопротеаза-12; PTX 3 (petraxin) – петраксін-3; PAPP-A (pregnancy-associated plasma protein A) – асоційований з вагітністю плазмовий протеїн А; УЗД – ультразвукове доплерометричне дослідження кровотоку в маткових артеріях; ВЗРП – внутрішньоутробна затримка розвитку плода; HELLP - HELLP-синдром (гемоліз, підвищення рівня печінкових ферментів, низький вміст тромбоцитів).

Дослідження J. Myers, et al (2013) показує, що за 4-5 тижнів до клінічних проявів в крові вагітних виявляється достовірне підвищення sFlt-1 і sEng (розчинної форми ендогліна), достовірне зниження PlGF (плацентарного фактору росту) і VEGF (судинного ендотеліального фактору росту). VEGF і PlGF стимулюють ріст судин, які беруть участь у формуванні плацентарного кровообігу (рис. 2).



**Рис. 2. Роль антиангіогенного фактору sFlt-1 в преєклампсії (Sánchez-Aranguren, et al 2014):**

А – Flt-1 (світло-блакитний) і Flk-1 (жовтий) є VEGF-рецепторами тирозинкінази, які регулюють процес ангіогенезу і васкулогенезу, серед інших подій в клітинах при ПЕ. Розчинна форма рецептору VEGF-1, sFlt-1 в нормальних умовах регулює рівні VEGF, ангіогенез і васкулогенез;

В – в умовах гіпоксії Flt-1 розщеплюється до sFlt-1 у високих концентраціях. sFlt-1 потім конкурує з Flt-1 за зв'язування VEGF-A і PlGF, викликаючи порушення процесу ангіогенезу шляхом зниження біодоступності VEGF-A і PlGF до Flt-1 і Flk-1

Необхідно зазначити, що, як і при ранній, так і при пізній ПЕ змінюється рівень sFlt-1 в сироватці крові матері. Вчені в своєму дослідженні (Wikström, et al 2007) проілюстрували, що підвищення рівня sFlt-1 у II триместрі достовірно корелює із розвитком ПЕ, даний білок є маркером розвитку ранньої ПЕ. Згідно із результатами дослідників (Stepan, et al 2008), спільне визначення sFlt-1 і sEng в 13 тижнів та 20 тижнів гестації має високу чутливість і специфічність у діагностиці ранньої ПЕ. В останніх роботах S. Husse, et al (2014) показано, що абсолютне значення співвідношення sFlt-1 до PlGF  $\geq 85$  є достовірним діагностичним маркером ПЕ у вагітних високого ризику.

Stepan H., et al (2014) провели порівняння показників співвідношення sFlt-1/PlGF, отриманих в рамках імуноаналізу Elecsys®, і значень PlGF, отриманих в рамках аналізу Triage® (в проспективному, багатоцентровому дослідженні методом випадок-контроль), для діагностики ПЕ/HELLP-синдрому.

У дослідження були включені жінки з європейських центрів перинатальної допомоги з одноплідною вагітністю: в 178 випадках відзначалася підтверджена ПЕ, і в 391 контрольному випадку спостерігався нормальний результат. Пацієнтки в групі ПЕ/HELLP-синдрому були згруповані по парам зі здоровими жінками з контрольної групи (1: 2) відповідно за гестаційним тижнем. Зразки крові, отримані у матері, аналізували з використанням (а) повністю автоматизованого аналізу Elecsys для визначення PlGF і імуноаналізу Elecsys для визначення sFlt-1 з двома граничними значеннями (ранній початок [ $<34$  тижні]  $\leq 33$ ,  $\geq 85$ ; пізній початок [ $\geq 34$  тижні]  $\leq 33$ ,  $\geq 110$ ), а також (б) імуноаналізу Triage для визначення PlGF (з одним граничним значенням). Проводилась оцінка діагностичної ефективності та значущості.

Відповідно у 83 і 95 жінок були виявлені ПЕ/HELLP-синдром з раннім або пізнім початком. Загальна діагностична ефективність визначення співвідношення sFlt-1/PlGF в рамках імуноаналізу Elecsys (площа під фармакокінетичною кривою [AUC]: 0,941) була вищою, ніж при визначенні PlGF в рамках аналізу Triage (AUC: 0,917). Чутливість і специфічність визначення співвідношення sFlt-1/PlGF в рамках імуноаналізу Elecsys склали: 94,0% (95% довірчий інтервал [ДІ] 86,5-98,0) і 99,4% (95% ДІ: 96,8- 99,9) для ПЕ з раннім початком і 89,5% (95% ДІ: 81,5-94,8) і 95,4% (95% ДІ: 91,7-97,8) для ПЕ з пізнім початком. Чутливість і специфічність аналізу Triage склали: 96,4% (95% ДІ: 89,8-99,3) і 88,5% (95% ДІ: 82,8-92,8) (ранній початок) і 90,5 % (95% ДІ: 83-96) і 64,5% (95% ДІ: 57,8-70,9) (пізній початок). Таким

чином, визначення співвідношення sFlt-1/PlGF в рамках повністю автоматизованого імуноаналізу Elecsys забезпечує більш високу діагностичну значимість, ніж визначення PlGF в рамках аналізу Triage, з більш оптимальною специфічністю для клінічного ведення вагітних жінок із підозрою на ПЕ/HELLP-синдром.

Weel I.C. описав зв'язок між ураженнями плаценти, рівнем цитокінів та ангіогенними факторами у вагітних жінок з ПЕ.

Була проведена оцінка даних, отриманих у 20 вагітних жінок з нормальним артеріальним тиском, 40 жінок з раннім початком ПЕ і 80 жінок з пізнім початком ПЕ. Були проведені наступні аналізи зразків плаценти: гістопатологія, імуногістохімія та визначення рівнів гранулоцитарно-макрофагального колоніестимулюючого фактору (ГМ-КСФ), інтерлейкіну-10 (ІЛ-10), трансформуючого фактору росту - бета 1 (ТФР- $\beta$ 1), фактора некрозу пухлини - альфа (ФНП- $\alpha$ ), плацентарного фактору росту (PlGF), фактору росту ендотелію судин (VEGF), fms-подібної тирозинкінази-1 (sFlt-1) та ендогліну (Eng). В плацентах жінок із раннім початком ПЕ було виявлено підвищений процентний вміст синцитіальних вузликів і підвищений вміст перивілезних відкладень фібрину, а також більш високий рівень ФНП- $\alpha$ , ТФР- $\beta$ 1 і Flt-1. В плацентах жінок з ПЕ рівень ІЛ-10, VEGF та PlGF був вище, ніж в плацентах жінок з нормальним тиском. Показники співвідношень ФНО- $\alpha$ /ІЛ-10 і sFlt-1/PlGF були вище в гомогенатах плацент жінок із раннім початком ПЕ, ніж у жінок із пізнім початком ПЕ і в контрольній групі. Ураження більш важкого ступеня та дисбаланс співвідношень ФНО- $\alpha$ /ІЛ-10 і PlGF/sFlt-1 в плацентах жінок із раннім початком ПЕ дозволяють диференціювати ПЕ з раннім і пізнім початком і припустити наявність більш значного ураження плаценти при ПЕ з раннім початком.

В роботі Leañes-Miranda, et al (2017) також показали зв'язок циркулюючих ангіогенних факторів зі ступенем тяжкості гіпертензії вагітних, ПЕ та їх несприятливими ускладненнями. Була проведена оцінка зв'язку цих біомаркерів зі ступенем тяжкості гіпертензивних порушень під час вагітності та несприятливими ускладненнями. За допомогою перехресного дизайну були визначені концентрації PlGF, sFlt-1 і розчинної форми ендогліну в сироватці крові у 764 вагітних жінок: 75 здорових вагітних жінок, 83 жінок з ГХ легкого ступеня, 105 жінок з ГХ важкого ступеня, 122 жінок з ПЕ легкого ступеня і 379 жінок з ПЕ важкого ступеня. Концентрація всіх ангіогенних факторів істотно відрізнялася ( $P \leq 0,041$ ) у жінок із гіпертензивними порушеннями під час вагітності та у здорових вагітних жінок. Крім цього, ці чинники значно різнилися у жінок з ПЕ важкого ступеня і у жінок з ПЕ легкого ступеня, ГХ важкого ступеня або ГХ легкого ступеня ( $P \leq 0,027$ ), а також у пацієток з ГХ важкого ступеня і у пацієток з ПЕ легкого ступеня або ГХ легкого ступеня ( $P < 0,05$ ). У порівнянні із жінками з ГХ легкого ступеня і ПЕ легкого ступеня, у пацієток з ГХ важкого ступеня і ПЕ важкого ступеня спостерігалась вища частота передчасних пологів в терміні менше 34 тижнів та народження дітей з низькою масою для даного гестаційного віку. Крім цього, у випадках ПЕ важкого ступеня спостерігалась вища частота несприятливих ускладнень у матерів ( $P < 0,001$ ) в порівнянні з пацієтками з ГХ легкого ступеня, ГХ важкого ступеня або ПЕ легкого ступеня. У всіх випадках показники співвідношення sFlt-1/PlGF були значно вищими у пацієток з ГХ важкого ступеня і ПЕ важкого ступеня з несприятливими перинатальними ускладненнями і ускладненнями для матерів, у порівнянні з пацієтками з ГХ важкого ступеня і ПЕ важкого ступеня, у яких такі ускладнення були відсутні ( $P \leq 0,016$ ). Концентрація циркулюючих ангіогенних факторів є прийнятним та достовірним маркером для оцінки ступеня тяжкості ГХ та ПЕ, а також несприятливих ускладнень.

Зв'язок рівнів PAPP-A в першому триместрі вагітності з рівнями sFlt-1 з плином часу у вагітних жінок з наявністю преєклампсії і без неї. В даному дослідженні вивчалася гіпотеза про можливий зв'язок рівнів PAPP-A в першому триместрі вагітності з рівнями sFlt-1, ангіогенного маркера, пов'язаного з ПЕ, під час вагітності.

Рівні sFlt-1 вимірювали протягом тривалого часу у 427 жінок з одноплідною вагітністю у всіх трьох триместрах. Вимірювали рівень PAPP-A в першому триместрі і кратні медіани



(Multiples of Median, MOM) рівня PAPP-A. Проводилось порівняння t-критерію Стьюдента та критерію Уїлкоксона під час вагітності з ПЕ і нормальною вагітністю.

Рівні PAPP-A і кратні медіани рівня PAPP-A були значно нижчими при вагітності з преєклампсією ( $n = 19$ ) в порівнянні з випадками нормальної вагітності ( $p = 0,02$ ). Хоча середні рівні sFlt-1 під час третього триместру були значно вищими при преєклампсії ( $p = 0,002$ ), рівні sFlt-1 під час першого триместру були нижчими серед жінок, у яких виникла преєклампсія, в порівнянні з жінками з нормальним перебігом вагітності ( $p = 0,03$ ). Відзначалася значна кореляція рівнів PAPP-A з послідовними показниками sFlt-1. Слід зазначити, що низькі значення кратних медіан PAPP-A в першому триместрі прогнозували зниження ймовірності нормального перебігу вагітності (відношення шансів: 0,2,  $p = 0,002$ ).

Дослідження підтвердили, що низькі рівні PAPP-A в першому триместрі припускають підвищений ризик ПЕ в майбутньому і корелюють з послідовними рівнями sFlt-1 протягом вагітності. Крім цього, низький рівень PAPP-A в першому триместрі є значним прогностичним фактором зниження ймовірності нормального перебігу вагітності.

**Висновки.** Таким чином, змінені рівні ангіогенних білків не тільки цінний діагностичний тест для ПЕ, а й можливість оцінки ризику несприятливих наслідків, пов'язаних із ПЕ. Крім ранньої доклінічної діагностики ПЕ, ангіогенні чинники можуть виявитися корисними в проведенні диференціальної діагностики преєклампсії та інших судинних розладів при вагітності, а саме: гестаційна та хронічна гіпертензія (Cerdeira, & Karumanchi, 2010; Giguère, et al 2012).

На сьогоднішній день, дослідження маркерів ангіогенезу – плацентарного фактору росту (PIGF) і розчинної fms-подібної тирозинкінази 1 (sFlt-1), які є показниками рецепторного фактору росту ендотелію судин, показало їх зв'язок із виникненням ПЕ (Иванец та спів.авт., 2012; Иванец та спів.авт., 2013; Макаров та спів.авт., 2014). Зменшення концентрації PIGF і збільшення концентрації sFlt-1 реєструються за кілька тижнів до появи клінічних симптомів ПЕ і можуть слугувати скринінговими тестами вже в кінці I триместру вагітності. У зв'язку з цим, виявлення змін в співвідношенні рівня PIGF і sFlt-1 протягом вагітності, може відіграти важливу додаткову роль у прогнозуванні ПЕ (чутливість тестів 89%, специфічність 97%). Це може бути гарним інструментом для визначення ризику розвитку гестозу задовго до його настання.

Дане дослідження не отримало зовнішнього фінансування.

#### ЛІТЕРАТУРА

- Brosens, I., Pijnenborg, R., Vercruyse, L., & Romero, R. (2011). The "Great Obstetrical Syndromes" are associated with disorders of deep placentation. *American journal of obstetrics and gynecology*, 204(3), 193-201.
- Carty, D. M., Delles, C., & Dominiczak, A. F. (2010). Preeclampsia and future maternal health. *Journal of hypertension*, 28(7), 1349-1355.
- Cerdeira, A. S., & Karumanchi, S. A. (2010). Angiogenic proteins as aid in the diagnosis and prediction of preeclampsia. *Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation*, 70(sup242), 73-78.
- Chandiramani, M. A. N. J. U., Waugh, J. J. S., & Shennan, A. H. (2007). Management of hypertension and pre-eclampsia in pregnancy. *Trends in Urology, Gynaecology & Sexual Health*, 12(3), 23-28.
- Duley, L. (2009, June). The global impact of pre-eclampsia and eclampsia. In *Seminars in perinatology* (Vol. 33, No. 3, pp. 130-137). WB Saunders.
- Giguère, Y., Charland, M., Thériault, S., Bujold, E., Laroche, M., Rousseau, F., ... & Forest, J. C. (2012). Linking preeclampsia and cardiovascular disease later in life. *Clinical chemistry and laboratory medicine*, 50(6), 985-993.
- Grill, S., Rusterholz, C., Zanetti-Dällenbach, R., Tercanli, S., Holzgreve, W., Hahn, S., & Lapaire, O. (2009). Potential markers of preeclampsia—a review. *Reproductive biology and endocrinology*, 7(1), 70.
- Kvehaugen, A. S., Dechend, R., Ramstad, H. B., Troisi, R., Fugelseth, D., & Staff, A. C. (2011). Endothelial function and circulating biomarkers are disturbed in women and children after preeclampsia. *Hypertension*, 58(1), 63-69.
- Lam, C., Lim, K. H., & Karumanchi, S. A. (2005). Circulating angiogenic factors in the pathogenesis and prediction of preeclampsia. *Hypertension*, 46(5), 1077-1085.
- Leaños-Miranda, A., Méndez-Aguilar, F., Ramírez-Valenzuela, K. L., Serrano-Rodríguez, M., Berumen-Lechuga, G., Molina-Pérez, C. J., ... & Campos-Galicia, I. (2017). Circulating angiogenic factors are related to the severity of gestational hypertension and preeclampsia, and their adverse outcomes. *Medicine*, 96(4).
- Levine, R. J., Maynard, S. E., Qian, C., Lim, K. H., England, L. J., Yu, K. F., ... & Sibai, B. M. (2004). Circulating angiogenic factors and the risk of preeclampsia. *New England journal of medicine*, 350(7), 672-683.



- Lyatoshinskaya, P., Faichtinger, W., Hafner, E., Zeisler, H., & Skodler, W. (2012). Риск и течение преэклампсии во время беременности после ЭКО или ИКСИ (перевод К. Муминовой). *Проблемы репродукции*, (5), 59-63.
- Maynard, S. E., Min, J. Y., Merchan, J., Lim, K. H., Li, J., Mondal, S., ... & Epstein, F. H. (2003). Excess placental soluble fms-like tyrosine kinase 1 (sFlt1) may contribute to endothelial dysfunction, hypertension, and proteinuria in preeclampsia. *The Journal of clinical investigation*, 111(5), 649-658.
- McElrath, T. F., Lim, K. H., Pare, E., Rich-Edwards, J., Pucci, D., Troisi, R., & Parry, S. (2012). Longitudinal evaluation of predictive value for preeclampsia of circulating angiogenic factors through pregnancy. *American journal of obstetrics and gynecology*, 207(5), 407-e1.
- Meloni, P., D'Angeli, I., Piazzè, J., Cerekya, A., Simari, T., Pala, A., ... & Izzo, L. (2009). First trimester PAPP-A levels associated with early prediction of pregnancy induced hypertension. *Hypertension in pregnancy*, 28(4), 361-368.
- Myers, J. E., Kenny, L. C., McCowan, L. M. E., Chan, E. H. Y., Dekker, G. A., Poston, L., ... & North, R. A. (2013). Angiogenic factors combined with clinical risk factors to predict preterm pre-eclampsia in nulliparous women: a predictive test accuracy study. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*, 120(10), 1215-1223.
- Husse, S., Gottschlich, A., Schrey, S., Stepan, H., & Hoffmann, J. (2014). Predictive value of the sFlt1/PlGF ratio for the diagnosis of preeclampsia in high-risk patients. *Zeitschrift für Geburtshilfe und Neonatologie*, 218(1), 34-41.
- Palm, M., Basu, S., Larsson, A., Wernroth, L., Åkerud, H., & Axelsson, O. (2011). A longitudinal study of plasma levels of soluble fms-like tyrosine kinase 1 (sFlt1), placental growth factor (PlGF), sFlt1: PlGF ratio and vascular endothelial growth factor (VEGF-A) in normal pregnancy. *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica*, 90(11), 1244-1251.
- Sánchez-Aranguren, L. C., Prada, C. E., Riaño-Medina, C. E., & Lopez, M. (2014). Endothelial dysfunction and preeclampsia: role of oxidative stress. *Frontiers in physiology*, 5, 372.
- Serov, V. N., Kan, N. E., & Tyutyunik, V. L. (2016). Prognostic value of ratio of soluble fms like tyrosine kinase 1 to placental growth factor in pregnant women with preeclampsia. *Obstetrics and Gynecology*, 6, 5-10.
- Shibata, E., Rajakumar, A., Powers, R. W., Larkin, R. W., Gilmour, C., Bodnar, L. M., ... & Hubel, C. A. (2005). Soluble fms-like tyrosine kinase 1 is increased in preeclampsia but not in normotensive pregnancies with small-for-gestational-age neonates: relationship to circulating placental growth factor. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 90(8), 4895-4903.
- Stepan, H., Geipel, A., Schwarz, F., Krämer, T., Wessel, N., & Faber, R. (2008). Circulatory soluble endoglin and its predictive value for preeclampsia in second-trimester pregnancies with abnormal uterine perfusion. *American journal of obstetrics and gynecology*, 198(2), 175-e1.
- Stepan, H., Unversucht, A., Wessel, N., & Faber, R. (2007). Predictive value of maternal angiogenic factors in second trimester pregnancies with abnormal uterine perfusion. *Hypertension*, 49(4), 818-824.
- Tkachenko, O., Shchekochikhin, D., & Schrier, R. W. (2014). Hormones and hemodynamics in pregnancy. *International journal of endocrinology and metabolism*, 12(2).
- Uzan, J., Carbonnel, M., Piconne, O., Asmar, R., & Ayoubi, J. M. (2011). Pre-eclampsia: pathophysiology, diagnosis, and management. *Vascular health and risk management*, 7, 467.
- Verloren, S., Galindo, A., Schlembach, D., Zeisler, H., Herraiz, I., Moertl, M. G., ... & Stepan, H. (2010). An automated method for the determination of the sFlt-1/PlGF ratio in the assessment of preeclampsia. *American journal of obstetrics and gynecology*, 202(2), 161-e1.
- Verloren, S., Herraiz, I., Lapaire, O., Schlembach, D., Moertl, M., Zeisler, H., ... & Denk, B. (2012). The sFlt-1/PlGF ratio in different types of hypertensive pregnancy disorders and its prognostic potential in preeclamptic patients. *American journal of obstetrics and gynecology*, 206(1), 58-e1.
- Wang, A., Rana, S., & Karumanchi, S. A. (2009). Preeclampsia: the role of angiogenic factors in its pathogenesis. *Physiology*, 24(3), 147-158.
- Wikström, A. K., Larsson, A., Eriksson, U. J., Nash, P., Nordén-Lindeberg, S., & Olovsson, M. (2007). Placental growth factor and soluble FMS-like tyrosine kinase-1 in early-onset and late-onset preeclampsia. *Obstetrics & Gynecology*, 109(6), 1368-1374.
- Zeisler, H., Lurba, E., Chantraine, F., Vatish, M., Staff, A. C., Sennström, M., ... & Dilba, P. (2016). Predictive value of the sFlt-1: PlGF ratio in women with suspected preeclampsia. *New England Journal of Medicine*, 374(1), 13-22.
- Иванец, Т. Ю., Алексеева, М. Л., Логинова, Н. С., Колодько, В. Г., Насонова, Д. М., & Хасьянова, З. Ш. (2013). Плацентарный фактор роста и FMS-подобная тирозинкиназа-1 как маркеры преэклампсии в динамике беременности. *Клиническая лабораторная диагностика*, (8).
- Иванец, Т. Ю., Алексеева, М. Л., Гончарова, Е. А., Ходжаева, З. С., & Вавина, О. В. (2012). Маркеры преэклампсии в I и II триместрах беременности. *Проблемы репродукции*, (3), 83-87.
- Макаров, О. В., Волкова, Е. В., Лысюк, Е. Ю., Копылова, Ю. В., & Джохадзе, Л. С. (2014). Роль ангиогенных факторов роста в патогенезе преэклампсии и плацентарной недостаточности. *Акушерство и гинекология*, (12), 64-70.
- Радзинский, В. Е., Оразмурадов, А. А. (2009). Ранние сроки беременности (2-е изд., испр. и доп.)/Под ред. Радзинского В. Е., Оразмурадова А.А.-М.: Status Praesens.
- Сидорова, И. С., Макаров, И. О., Солоницын, А. Н., Боровкова, Е. И., & Билявская, О. С. (2009). Характер изменений маркеров ангиогенеза при гестозе. *Акушерство и гинекология*, (3), 38-41.

## **THE ROLE OF THE PIGF/SFLT-1 RELATIONSHIP IN PREDICTING PREECLAMPSIA (LITERATURE REVIEW)**

**Venzkovskaya Irina Borisovna**

MD, prof. of the Obstetrics and Gynecology Department No 1 of Bohomolets National Medical University.

**Padchenko Anastasiia Serhiyvna**

obstetrician-gynecologist of the Kyiv City Perinatal Center.

**Abstract** Endothelial vascular dysfunction is an important link in the pathogenesis of preeclampsia – a pathological condition that occupies a leading position in the structure of maternal morbidity and mortality, perinatal mortality and intrauterine growth retardation. Assessment of the state of vascular endothelium during pregnancy is currently an informative method for predicting the development of this disease. The article summarizes the significance of the most studied specific biochemical markers of endothelial dysfunction, such as soluble fms-like tyrosine kinase-1 (sFlt-1) and placental growth factor (PlGF), in relation to the prognosis and diagnosis of preeclampsia. Since the etiopathogenesis of preeclampsia is caused by the development of endothelial insufficiency and impaired vascular formation in the mother-placenta-fetus system, the choice of angiogenesis biomarkers as screening tests is justified from a logical point of view. As a screening indicator of the risk of preeclampsia, the most reliable determination of the ratio sFlt-1/PlGF, which reflects the change in both biomarkers during preeclampsia, is more pronounced than a separate definition of any of these factors. In women with the pathological course of the gestational process, in several weeks before the onset of the first clinical symptoms, a decrease in PlGF concentration and a significant increase in sFlt-1 concentration are observed in 92.5% of cases, which makes it possible to determine the risk of gestosis long before the onset of its severe clinical manifestations and to develop an optimal management for patients with this pathology. This topic is relevant, since the prevalence of preeclampsia according to different authors varies from 3 to 8% among pregnant women in developed countries. In general, up to 10-15% of maternal deaths are associated with preeclampsia and eclampsia.

**Key words:** angiogenesis, endothelial dysfunction, hypertension, placental growth factor (PlGF), preeclampsia, soluble fms-like tyrosine kinase-1 (sFlt-1).

Manuscript is received 11.02.2019

Manuscripted is accepted 16.03.2019