

ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2015
УДК 616.8-009.24-02:618.3[7]-092

АНГИОГЕННЫЕ ФАКТОРЫ РОСТА В ПАТОГЕНЕЗЕ ПРЕЭКЛАМПСИИ

Мурашко А.В.¹, Файзуллин А.Л.², Мурашко Л.Е.²

¹ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, 119991, г. Москва; ²ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России, 117997, г. Москва

Для корреспонденции: Мурашко Андрей Владимирович — д-р мед. наук, проф., зав. отделением патологии беременности № 1 ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России; murashko@mail.ru

Представлен обзор патогенетических механизмов развития преэклампсии, описаны современные факторы риска, освещены возможные последствия для матери в послеродовом периоде и плода в дальнейшей постнатальной жизни.

Ключевые слова: преэклампсия;angiогенные факторы роста.

Для цитирования: Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева. 2015; 2 (3): 4—7.

ANGIOGENIC GROWTH FACTORS IN THE PATHOGENESIS OF PRE-ECLAMPSIA

Murashko A.V.¹, Faizullin A.L.², Murashko L.E.²

¹I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, 119991, Moscow, Russian Federation;

²V.I. Kulakov Center of Obstetrics, Gynecology, and Perinatology, 117997, Moscow, Russian Federation

Address for correspondence: murashko@mail.ru. Murashko A.V.

The pathogenetic mechanisms of pre-eclampsia are reviewed, modern risk factors are described, and probable consequences for the mother during the postpartum period and for the fetus in postnatal life are discussed.

Keywords: pre-eclampsia; angiogenic growth factors.

Citation: Arkhiv Akusherstva i Ginekologii im. V.F. Snegiryova. 2015; 2 (3): 4—7. (in Russ.)

Received 29.06.15

Преэклампсия (ПЭ) — специфический для беременности синдром, который возникает в 3—5% случаев, обычно после 20-й недели беременности [1], и является одной из главных причин заболеваемости и смертности матери и новорожденного. Основными симптомами заболевания служат впервые возникшая гипертония и протеинурия. Другие особенности синдрома ПЭ включают серьезную эклампсию, тромбоцитопению, повышение уровня трансаминазы и микроангиопатическую гемолитическую анемию (синдром HELLP) [2]. Осложнения ПЭ, относящиеся к новорожденному, включают эмбриональное ограничение роста плода, преждевременные роды, связанную с гипоксией неврологическую патологию, перинатальную смерть и долгосрочную сердечно-сосудистую заболеваемость из-за низкой массы тела при рождении.

Факторы, повышающие риск развития ПЭ у женщин, включают ПЭ в анамнезе, хроническую гипертонию, хронические болезни почек, наличие диабета во время беременности, тучность и возраст старше 40 лет [2]. Важным фактором является включение партнера, у жены которого в предыдущем браке была ПЭ с неблагоприятным исходом.

Плацента занимает центральное место в патогенезе ПЭ, поскольку заболевание возникает только в присут-

ствии плаценты, даже когда нет зародыша (пузырный занос), и обычно после рождения плаценты происходит выздоровление [3]. Основная функция плаценты — обеспечить обмен питательными веществами между матерью и плодом. Во время плацентации эмбриональный вневорсинчатый цитотрофобласт вступает в контакт с материнским кровоснабжением и затем заменяет гладкомышечный слой клетки материнской сосудистой сети. Этот последний шаг индуцирует remodelingование материнских сосудов в расширенные и низкорезистентные сосуды, позволяющие высокоэффективно снабжать плаценту материнской кровью.

Если вневорсинчатая инвазия цитотрофобlasta недостаточна, материнская сосудистая сеть становится неспособной к полноценному обеспечению плода питанием и кислородом, создаются условия, которые могут привести к плацентарной гипоксии и ишемии, способствующие развитию ПЭ. У беременных крыс и павианов в ответ на хирургически индуцированную маточно-плацентарную ишемию развиваются гипертензия и протеинурия [4, 5].

Важнейшими регуляторами процесса remodelingования и роста плацентарных сосудов являются angiогенные факторы, состоящие из проангигенов (сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF-A) и

плацентарный фактор роста (PIGF) и антиангиогенов, являющихся их рецепторами, — fms-подобная тирозинкиназа (Flt-1, также обозначаемая как sVEGFR1) и III тип рецептора тирозинкиназы — KDR (kinase insert domain receptor), также обозначаемый как VEGFR2. В то время как VEGF связывается с обоими рецепторами, PIGF — только с Flt-1 [6]. Многочисленные исследования последних лет убедительно показали, что развитие различных осложнений беременности, в том числе и ПЭ, обусловлены дисбалансом проангиогенных и антиангиогенных факторов, циркулирующих в материнской крови [7].

На рисунке приведена динамика изменения концентрации про- и противоангиогенных факторов в периферической крови беременной в норме и при ПЭ, созданная на основании результатов двух групп исследователей [8, 9]. На сегодняшний день мало известно о функциональном различии между VEGF-A и PIGF в плацентарном ангиогенезе. Обращает на себя внимание тот факт, что уровень PIGF в плаценте, и в сыворотке крови значительно выше, чем VEGF-A [10]. Развитие ПЭ ассоциируется со снижением концентрации VEGF-A (см. рисунок, а) и предполагается, что функция VEGF-A больше связана с материнской гемодинамикой, чем с плацентарным ангиогенезом [11].

Основная роль в формировании сосудистой системы плаценты, по-видимому, принадлежит PIGF, что проявляется в динамике концентрации сосудистого фактора в крови в течение гестационного периода. Уровень PIGF в крови резко повышается (в сотни раз) в первой половине беременности, в период наиболее активного формирования сосудистой системы, и, достигнув максимума к 25—30-й неделе гестации, затем значительно снижается и полностью исчезает из кровотока сразу после родов (см. рисунок, б). Метаанализ 27 публикаций однозначно показал значительно более низкую концентрацию PIGF в крови беременных с ПЭ, чем в группе здоровых [12]. При этом снижение уровня PIGF можно было увидеть за 9—11 нед до появления клинических признаков ПЭ и это снижение было тем большим, чем тяжелее протекало заболевание. При раннем развитии ПЭ (до 34 нед гестации) снижение уровня циркулирующего PIGF было более выраженным, чем при позднем (после 34-й недели). Наибольшая эффективность предсказания ПЭ была получено при выявлении повышенного содержания в крови PIGF и патологической допплерометрии [13].

sFlt-1 связывается и с VEGF-A, и с PIGF и инактивирует их функцию, поэтому повышенная концентрация рецептора в крови ассоциируется с различными осложнениями беременности и в первую очередь с ПЭ [14]. Значимость повышенного уровня sFlt-1 доказывают эксперименты S.E. Maynard и соавт., показавших, что введение sFlt-1 крысам вызывает у них типичные признаки ПЭ: гипертензию и протеинурию [15]. В плаценте экспрессия sFlt-1 осуществляется в трофобластных клетках, располагающихся на границе между капиллярами эмбриона и материнскими сосудами и здесь sFlt-1

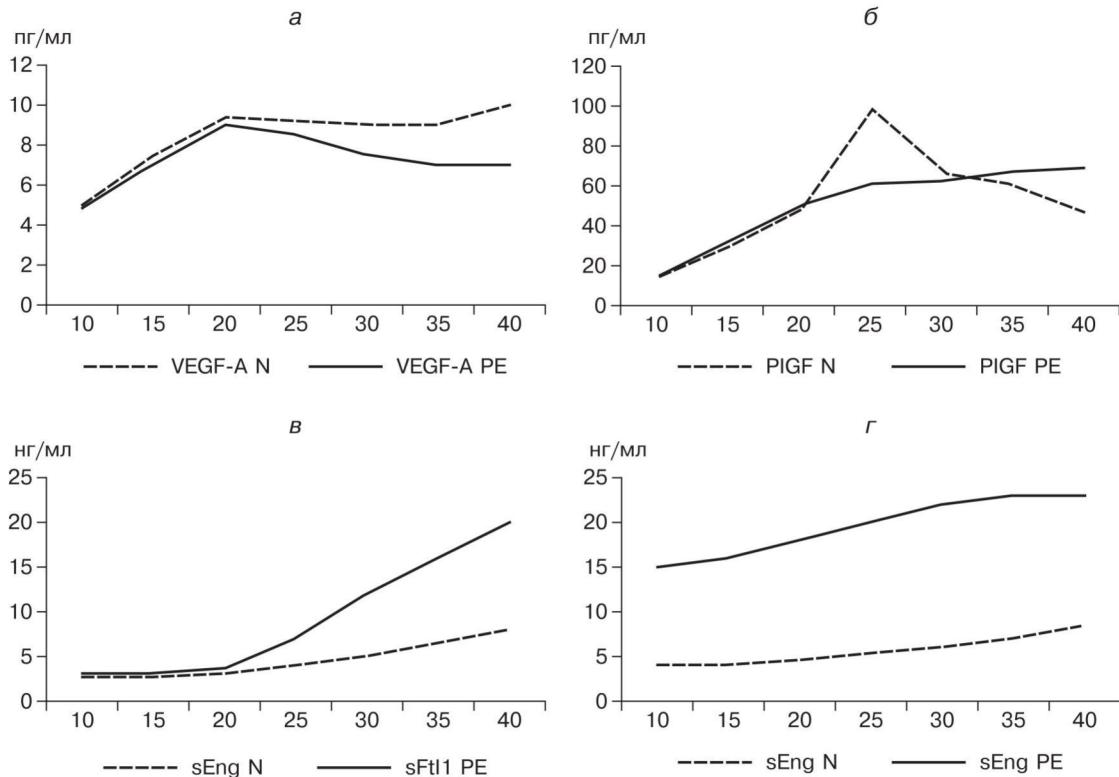
локально контролирует функцию сосудистых факторов роста и обеспечивает плацентарный ангиогенез. Повышение экспрессии рецептора ингибирует функциональную активность сосудистых факторов роста, что и приводит к неполноценному ремоделированию сосудов в плаценте [16]. Все эти данные убедительно доказывают значимость sFlt-1 для формирования сосудистой системы плаценты.

У беременных с ПЭ повышенный уровень sFlt-1, по данным некоторых авторов, может быть обнаружен за 11—13 нед до появления клинических признаков, почти одновременно со снижением циркуляции в крови PIGF (см. рисунок, в) [17, 18]. Однако такое раннее предсказание с 90% чувствительностью и специфичностью возможно лишь при одновременном учете факторов риска ПЭ, данных допплерометрии и оценке концентрации PIGF и растворимого эндоглина (sEng) в крови [13, 19]. J.P. Kuzanivic и соавт. на основании обследования 1622 беременных показали, что измерение соотношения sFlt-1/PIGF в I и II триместрах позволяет с более чем 90% чувствительностью и специфичностью предсказывать возникновение ПЭ [20]. Похожие выводы получены и другими исследователями, что обобщено в обзоре S. Verloren и соавт. [10].

Функция KDR на сегодняшний день мало изучена, однако в отличие от других рецепторов проангиогенных факторов она значительно снижена у беременных с ПЭ, что, по-видимому, связано с малой ролью VEGF в формировании плацентарных сосудов и в большем участии в регуляции материнского кровотока [21]. Предполагается, что снижение уровня KDR при ПЭ является маркером эндотелиальной дисфункции, приводящей к возникновению гипертензии и протеиноурии [22, 21]. У мышей с мутацией в гене для KDR, при беременности в связи со слабо развитой сосудистой системой снижается рост плодов и происходят преждевременные роды [23].

Растворимый эндоглин — другой антиангиогенный белок, повышение концентрации которого ассоциируется с ПЭ [24, 25]. Эндоглин является рецептором для трансформирующих факторов роста TGF- β 1 и TGF- β 3, экспрессирующихся на клеточных мембранах эндотелия сосудов и синцития трофобластов. sEng образуется в результате альтернативного сплайсинга и поступает в кровоток [26]. Основная его функция состоит в регуляции сосудистого тонуса путем взаимодействия с эндотелиальной синтазой оксида азота. Кроме того, sEng ингибирует формирование эндотелиальной капиллярной трубки и усиливает проницаемость сосудов. Экспериментальные исследования показали, что введение крысам аденоовирусного вектора, активно продуцирующего sEng, сопровождается развитием протеинурии и гипертонии [27].

Анализ динамики эндоглина в крови при нормально протекающей беременности показал, что его уровень практически не меняется с 10-й по 32-ю неделю гестации и затем слабо увеличивается до родов (см. рисунок, г). При ПЭ уровень эндоглина повышается в крови за 9—11 нед до развития клинических признаков забо-



Динамика про- и противоангиогенных факторов в периферической крови у беременных в норме (N) и при преэклампсии (PE) (по данным [8, 24]).

левания. У беременных с ранним развитием ПЭ уровень эндоглина повышается почти в 2 раза на 17—20-й неделе гестации и в дальнейшем ускоренно повышается до окончания беременности [28, 29]. При позднем развитии ПЭ увеличение концентрации эндоглина в крови отмечалось после 30-й недели гестации.

Таким образом, ПЭ первоначально развивается в плаценте, начиная с сосудистой перестройки в плаценте, затем в системной циркуляции и, наконец, заканчивается широко распространенной материнской эндотелиальной дисфункцией. Уровни ангиогенных белков (sFlt-1, PIGF и sEng) изменяются в крови беременных за несколько недель до появления клинических признаков и симптомов болезни, что позволяет использовать их количественные параметры для ранней неинвазивной диагностики ПЭ [5, 30]. Однако нарушения плацентарного ангиогенеза сопровождают не только ПЭ, но и другую патологию беременности: преждевременные роды, плацентарную отслойку, нарушения в развитии или внутриутробную гибель плода. С целью повышения эффективности предсказания ПЭ ряд исследователей используют комплексные параметры — отношения концентраций sFlt-1/PIGF, PIGF/sEng, sFlt-1/sEng, sFlt-1/PIGF+ sEng и другие комбинации между этими факторами [6]. Такие комбинации позволяли более эффективно дифференцировать ПЭ, чем каждый из показателей отдельно. Лучшие показатели были получены при оценке значений PIGF/sEng или sFlt-1/PIGF + sEng в сочетании с данными допплерометрии во II триместре — чувствительность достигала практически 100%, специфичность — 98—99%.

Поскольку эндотелиальная дисфункция характерна для ПЭ, неудивительно, что долгосрочные осложнения

у женщин с ПЭ в анамнезе сосредоточены вокруг сердечно-сосудистых осложнений, таких как гипертония, ишемическая болезнь сердца и инсульт. Женщины с ПЭ в анамнезе в несколько раз чаще умирают от сердечно-сосудистых заболеваний [30, 31]. Этому риску подвержены женщины с ранней ПЭ в анамнезе или с ПЭ, осложнившейся задержкой роста плода. Пока неизвестно, вызывает ли ПЭ непосредственно сердечно-сосудистые заболевания или является субклиническим признаком сердечно-сосудистых заболеваний. Исследование факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний до и после беременности показало, что почти в половине случаев риск развития гипертонии после ПЭ может быть объяснен факторами, имеющимися до беременности. В связи с этим беременность с ПЭ может рассматриваться как тест на риск развития сердечно-сосудистых заболеваний задолго до развития болезни [30, 31]. Дети, родившиеся от беременных с ПЭ, в долгосрочной перспективе находятся в зоне риска по легочной гипертонии и сердечно-сосудистым заболеваниям [32].

V. Eremina и соавт. [33] показали связь между антиангиогенным балансом и ПЭ и ассоциировали это с повреждением таргетных органов. Было установлено, что для нормального функционирования почки важно, чтобы VEGF поддерживала нормальную гломеруллярную порозность эндотелиальной клетки. Гломеруллярное поражение при ПЭ — эндотелиоз. Слияние конечного процесса и потеря порозности обычно включаются в этот процесс.

Эпидемиологические исследования также показали увеличенный риск для терминальной стадии почечной недостаточности у женщин с ПЭ в анамнезе [34, 35]. У

женщин после ПЭ по крайней мере в 4 раза повышается риск микроальбуминурии, возможно, из-за постоянного почечного повреждения в процессе беременности [35]. Другие исследователи также предположили, что семейные факторы, вероятно, не всегда ответственны за развитие хронической болезни почек после ПЭ.

Заключение

Проведенный анализ литературы последних лет показал, что в патогенез ПЭ вовлечены множественные патологические процессы, среди которых дисбаланс между антио- и противоангиогенными факторами, по-видимому, является важнейшим. Гипоксия, вызванная дефектным прикреплением и формированием плаценты, является ключевым событием в патогенезе ПЭ. Плацентарная ишемия/гипоксия вызывает антиогенный дисбаланс, проявляющийся усилением антиангиогенного статуса.

Центральная гипотеза, направляющая наше понимание ПЭ, гласит, что нарушение следует из ишемии плаценты, которая в свою очередь активирует в материнском кровотоке факторы, способные к стимулированию клинических проявлений болезни, — повышение давления и выброс в кровь белков.

Уровни PIGF, sFlt и sEng изменяются в крови у беременных за несколько недель до появления клинических признаков ПЭ, что позволяет использовать их количественные параметры для ранней неинвазивной диагностики заболевания, особенно при патологических показателях допплерометрии. Более того, лучшим прогностическим показателем служит соотношение антиогенных факторов PIGF/sEng и PIGF/sFlt во II триместре.

Однако начальный триггерный механизм, меняющий экспрессию антиогенных факторов, остается не выясненным. Дальнейшие исследования смогут полнее объяснить взаимосвязь между про- и противоангиогенными факторами, формированием плацентарной сосудистой системы и материнскими симптомами ПЭ.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Brown M. et al. The classification and diagnosis of the hypertensive disorders of pregnancy: statement from the International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy (ISSHP). *Hypertension in pregnancy: official journal of the International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy*. 2001; IX—XIV.
- Steegers E.A.P. et al. Pre-eclampsia. *Lancet*. 2010; 376 (9741): 631—44.
- Young B.C., Levine R.J., Karumanchi S.A. Pathogenesis of pre-eclampsia. *Ann. Rev. Pathol.* 2010; 5: 173—92.
- Granger J.P. et al. Reduced uterine perfusion pressure (RUPP) model for studying cardiovascular-renal dysfunction in response to placental ischemia. *Methods Mol. Med.* 2006; 122: 383—92.
- Makris A. et al. Uteroplacental ischemia results in proteinuric hypertension and elevated sFlt-1. *Kidney Int.* 2007; 71 (10): 977—84.
- Chaiworapongsa T. et al. Pre-eclampsia part I: current understanding of its pathophysiology. *Nat. Rev. Nephrol.* 2014; 10 (8): 466—80.
- Naljayan M. V., Karumanchi S.A. New Developments in the Pathogenesis of Preeclampsia. *Adv. Chronic Kidney Dis.* 2013; 20 (3): 265—270.
- Levine R.J. et al. Soluble endoglin and other circulating antiangiogenic factors in preeclampsia. *N. Engl. J. Med.* 2006; 355 (10): 992—1005.
- Conti E. et al. Growth factors in preeclampsia: A vascular disease model: A failed vasodilation and angiogenic challenge from pregnan-
- cy onwards? *Cytokine Growth Factor Rev.* 2013; 24 (5): 411—25.
- Verloren S., Stepan H., Dechend R. Angiogenic growth factors in the diagnosis and prediction of pre-eclampsia. *Clin. Sci.* 2011; 122 (2): 43—52.
- Lassus P. et al. Vascular endothelial growth factor and angiogenin levels during fetal development and in maternal diabetes. *Biol. Neonate*. 2003; 84 (4): 287—92.
- Kleinrouweler C.E. et al. Accuracy of circulating placental growth factor, vascular endothelial growth factor, soluble fms-like tyrosine kinase 1 and soluble endoglin in the prediction of pre-eclampsia: A systematic review and meta-analysis. *BJOG An Int. J. Obstetr. Gynaecol.* 2012; 119 (7): 778—87.
- Espinosa J. et al. Identification of patients at risk for early onset and/or severe preeclampsia with the use of uterine artery Doppler velocimetry and placental growth factor. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2007; 196 (4): 326.e1—326.13.
- Levine R.J. et al. Circulating angiogenic factors and the risk of pre-eclampsia. *N. Engl. J. Med.* 2004; 350 (7): 672—83.
- Maynard S.E. 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.
- Shibuya M. Vascular endothelial growth factor and its receptor system: Physiological functions in angiogenesis and pathological roles in various diseases. *J. Biochem.* 2013; 153 (1): 13—9.
- Romero R. et al. An imbalance between angiogenic and anti-angiogenic factors precedes fetal death in a subset of patients: results of a longitudinal study. *J. Matern. Fetal. Neonatal Med.* 2010; 23 (12): 1384—99.
- Akolekar R. et al. Maternal plasma soluble fms-like tyrosine kinase-1 and free vascular endothelial growth factor at 11 to 13 weeks of gestation in preeclampsia. *Prenat. Diagn.* 2010; 30 (3): 191—7.
- Foidart J.M. et al. Dysregulation of anti-angiogenic agents (sFlt-1, PLGF, and sEndoglin) in preeclampsia—a step forward but not the definitive answer. *J. Reprod. Immunol.* 2009; 82 (2): 105—10.
- Kusanovic J. P., Romero R., Chaiworapongsa T., Erez O. 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: 1021—38.
- Munaut C. et al. Differential expression of Vegfr-2 and its soluble form in preeclampsia. *PLoS One*. 2012; 7 (3): e33475.
- Powe C.E., Levine R.J., Karumanchi S.A. Preeclampsia, a disease of the maternal endothelium: The role of antiangiogenic factors and implications for later cardiovascular disease. *Circulation*. 2011; 123 (24): 2856—69.
- Wada Y. et al. Effects of KRN633, an inhibitor of vascular endothelial growth factor receptor-2 tyrosine kinase, on vascular development of placenta and fetus of mid-pregnancy in mice. *J. Pharmacol. Sci.* 2010; 112 (3): 290—8.
- Levine R.J. et al. Soluble endoglin and other circulating antianangiogenic factors in preeclampsia. *N. Engl. J. Med.* 2006; 355 (10): 992—1005.
- Venkatesha S. et al. Soluble endoglin contributes to the pathogenesis of preeclampsia. *Nat. Med.* 2006; 12 (6): 642—9.
- Mutter W.P., Karumanchi S.A. Molecular mechanisms of preeclampsia. *Microvasc. Res.* 2008; 75 (1): 1—8.
- Perni U. et al. Angiogenic factors in superimposed preeclampsia: A longitudinal study of women with chronic hypertension during pregnancy. *Hypertension*. 2012; 59 (3): 740—6.
- Lai J. et al. Maternal serum soluble endoglin at 30-33 weeks in the prediction of preeclampsia. *Fetal Diagn. Ther.* 2013; 33 (3): 149—55.
- Gaber K., Hamdy E., Hanafy A. Soluble Endoglin as a new marker for prediction of pre-eclampsia in early pregnancy. *Middle East Fertil. Soc. J.* 2010; 15 (1): 42—6.
- Hermes W., Kesteren F. Van, De Groot C.J.M. Preeclampsia and cardiovascular risk. *Minerva Ginecol.* 2012; 64 (4): 281—92.
- Chen C.W., Jaffe I.Z., Karumanchi S.A. Pre-eclampsia and cardiovascular disease. *Cardiovasc. Res.* 2014; 101 (4): 579—86.
- Jayet P.Y. et al. Pulmonary and systemic vascular dysfunction in young offspring of mothers with preeclampsia. *Circulation*. 2010; 122 (5): 488—94.
- Eremina V., Jefferson J.A., Kowalewska J., Hochster H. et al. VEGF inhibition and renal thrombotic microangiopathy. *N. Engl. J. Med.* 2008; 358 (11): 1129—36.
- Spaan J.J. et al. Renal function after preeclampsia: A longitudinal pilot study. *Nephron-Clin. Pract.* 2012; 120 (3): 156—61.
- McDonald S.D. et al. Kidney Disease After Preeclampsia: A Systematic Review and Meta-analysis. *Am. J. Kidney Dis.* 2010; 55 (6): 1026—39.

Поступила 29.06.15