

# Плацентарные факторы ангиогенеза и дифференциальная диагностика при массивной протеинурии у беременных

Клиническое наблюдение и обзор литературы

**А.В. Беспалова<sup>1</sup>, Н.Л. Козловская<sup>2</sup>, Ю.В. Коротчаева<sup>2</sup>, Т.В. Бондаренко<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы “Городская клиническая больница имени А.К. Ерамишанцева” Департамента Здравоохранения города Москвы (ГБУЗ “ГКБ им. А.К. Ерамишанцева ДЗМ”),  
129327, г. Москва, ул. Ленская, д. 15

<sup>2</sup> Федеральное бюджетное образовательное учреждение профессионального образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова),  
119435 ул. Россолимо, д. 11, стр. 4, Москва, Россия

## Placental angiogenesis factors and differential diagnosis of severe proteinuria during pregnancy

Case report and review

**A.V. Bespalova<sup>1</sup>, N.L. Kozlovskaya<sup>2</sup>, U.V. Korotchaeva<sup>2</sup>, T.V. Bondarenko<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> A.K. Eramishancev Moscow City Hospital, 129327, Lenskaya str. 15, Moscow, Russia

<sup>2</sup> I.M. Sechenov First Moscow State Medical University,  
119435, Rossolimo str. 11, building 4, Moscow, Russia

**Ключевые слова:** беременность, преэклампсия, гломерулярный эндотелиоз, подоцитопатия, ангиогенные и антиангиогенные факторы роста, васкулоэндотелиальный фактор роста (VEGF), плацентарный фактор роста (PlGF), растворимая FMS-подобная тирозинкиназа-1 (sFlt-1)

### Резюме

Массивная протеинурия, впервые возникшая или нарастающая во время беременности, может быть связана как с обострением гломерулярных болезней (в первую очередь, хронического гломерулонефрита), так и с развитием преэклампсии (ПЭ), разграничение которых до недавнего времени было затруднено. В статье на конкретном клиническом примере обсуждаются важные аспекты дифференциальной диагностики двух этих видов патологии у беременных пациенток на основании определения уровня высокочувствительных специфических маркеров ПЭ: ангиогенных факторов – сосудистого эндотелиального (VEGF) и плацентарного факторов роста (PlGF) и их антагониста – растворимой FMS-подобной тирозинкиназы-1 (sFlt-1). Подчеркивается, что исследование баланса плацентарных факторов роста и их рецепторов представляет собой не только современный доступный и неинвазивный метод ранней диагностики преэклампсии, но и обеспечивает надежный инструмент разграничения первичной почечной и акушерской патологии в случаях нарастающей во время беременности протеинурии, что позволит скорректировать тактику ведения беременности у пациенток с заболеваниями почек. Предлагается включить исследование баланса ангиогенных факторов в перечень обязательных методов обследования беременных женщин с патологией почек, начиная со II триместра гестации.

Адрес для переписки: 129327, г. Москва, ул. Ленская, д. 15. Беспалова Анна Владимировна  
E-mail: nickname-anna@mail.ru

### Abstract

Severe proteinuria that develops or increases during pregnancy may be a symptom of both glomerular diseases (in particular, glomerulonephritis) or preeclampsia (PE). The differential diagnostics was difficult until recently. In the article we use a real clinical case to discuss important aspects of the differential diagnosis between these two types of pathology during pregnancy by determining levels of angiogenic factors – vascular endothelial growth factor (VEGF), placental growth factor (PlGF) and their antagonist – soluble fms-like tyrosine kinase-1 (sFlt-1). The determination of the balance of placental growth factors and their receptors is not only a modern, non-invasive not expensive method of early diagnosis of preeclampsia. It is also a reliable method of the discrimination between primary renal diseases and obstetric pathology in patients with increasing proteinuria during pregnancy, which will determine the management of pregnancy in patients with renal diseases. It is proposed to include the determining the balance of angiogenic and antiangiogenic factors to the list of mandatory methods for screening of pregnant women with renal diseases since the second trimester.

**Key words:** pregnancy, preeclampsia, glomerular endotheliosis, podocyte injury, angiogenic and antiangiogenic factors, vascular endothelial growth factor (VEGF), placental growth factor (PlGF), soluble fms-like tyrosine kinase-1 (sFlt-1)

### Введение

Впервые появившаяся во время беременности или нарастающая (особенно после 20 недели гестации) протеинурия у женщин с отягощенным почечным анамнезом до сих пор вызывает оправданную осторожность как акушеров-гинекологов, так и нефрологов, поскольку может быть признаком как почечного заболевания, не связанного с беременностью, так и проявлением преэклампсии (ПЭ). Известно, что ПЭ как одно из наиболее серьезных и частых (5-10% всех беременностей) осложнений беременности до настоящего времени остается основной причиной материнской и перинатальной смертности [4, 23]. В связи с этим поиск новых диагностических маркеров ПЭ, которые позволили бы как можно раньше выявлять пациенток с высокими риском развития этого состояния, прогнозировать возможный вариант дальнейшего течения беременности и, как следствие, определять акушерскую тактику в каждом конкретном случае, представляет собой актуальную практическую задачу. Её решение тем более важно, что в большинстве случаев появления или нарастания протеинурии в «нестандартные» для ПЭ сроки (18-34 нед.) возникает необходимость проведения дифференциального диагноза между ПЭ и гломерулярными болезнями, в первую очередь, гломерулонефритом (ГН). К сожалению, определение креатинина крови и скорости клубочковой фильтрации (СКФ) может помочь не во всех случаях, поскольку значения первого показателя у беременных ниже, а второго – выше, чем до беременности, поэтому их «нормальные» значения могут создать ложное впечатление сохранной функции почек, тогда как на деле имеет место ее нарушение, характерное, в первую очередь, для тяжелой ПЭ. У пациенток с этой патологией особенно часто нарушается процесс клубочковой фильтрации, что проявляется в снижении СКФ в среднем в два раза по сравнению со здоровыми беременными женщинами, у которых этот показатель составляет 120-150 мл/мин. До недавнего времени маркеры, позво-

ляющие с высокой вероятностью дифференцировать ХГН и ПЭ, отсутствовали. Введение в акушерскую практику исследования ангиогенных факторов – сосудистого эндотелиального (VEGF) и плацентарного факторов роста (PlGF) и их антагониста – растворимой FMS-подобной тирозинкиназы-1 (sFlt-1), высокочувствительных и специфических диагностических маркеров ПЭ, позволяет сегодня с большой вероятностью исключить или, наоборот, подтвердить акушерскую патологию.

Приводим клиническое наблюдение особенностей течения беременности у пациентки с хроническим ГН (ХГН), у которой выявление дисбаланса между ангиогенным и антиангиогенным факторами (PlGF/sFlt-1) позволило своевременно диагностировать тяжелую ПЭ, осложнившую имеющуюся патологию почек.

*Пациентка М., 29 лет,* находилась под совместным наблюдением акушеров-гинекологов и нефрологов ГБУЗ «ГКБ им. А.К. Ерамишанцева ДЗМ» и клиники нефрологии, внутренних и профессиональных болезней им. Е.М. Тареева УКБ №3 Первого МГМУ им И.М. Сеченова во время беременности в период с февраля по май 2013 г.

С 19 лет (2003 г.) страдала транзиторной артериальной гипертензией (АГ) с эпизодами повышения артериального давления (АД) максимально до 180/100 мм рт.ст, не обследовалась, регулярно не лечилась. С детства имеет избыточную массу тела (ИМТ 31,6 кг/м<sup>2</sup>). С 25 лет (2009 г.) стала выявляться протеинурия до 0,4 г/л, в марте 2012 г. при обследовании уровень креатинина крови (СКр) составлял 115 мкмоль/л, расчетная скорость клубочковой фильтрации (СКФ) 56 мл/мин. Был диагностирован ХГН, хотя дополнительное обследование, в том числе нефробиопсия, не проводилось. Продолжала нерегулярно принимать антигипертензивные препараты.

В 2013 г. наступила первая (настоящая) беременность, многоплодная (монохориальная моноамниотическая двойня). С ранних сроков (с 5-6 нед.) отмечено стойкое повышение АД до 140/90 мм рт.ст.,

в связи с чем была начата антигипертензивная терапия (амлодипин 10 мг/сут, конкор 10 мг/сут). При обследовании на 13-14 нед. – признаки нарушения функции почек (СКр 120 мкмоль/л, СКФ 81 мл/мин по данным пробы Реберга), нарастание протеинурии до 1,2-1,4 г/л, гиперфибриногенемия (8,3 г/л).

Госпитализирована в нефрологическое отделение клиники им. Е.М. Тареева на сроке беременности 15-16 нед., где в связи с нарастанием АД до 150/90 мм рт.ст., несмотря на уже проводимую антигипертензивную терапию, к лечению был добавлен допегит 1500 мг/сут, что привело к стабилизации АД. По данным обследования протеинурия составляла 0,75-0,8 г/сут, общий белок 68,6 г/л, альбумин 38,5 г/л, общий холестерин 6,77 ммоль/л, триглицериды 4,54 ммоль/л, ЛДГ 287 ед./л (норма 240-480 ед./л), фибриноген 7,82 г/л (норма 2,0-4,0 г/л). Однако отмечалось дальнейшее снижение функции почек (нарастание СКр до 1,4 мг/дл, снижение СКФ до 64-62 мл/мин). УЗДГ почечных сосудов выявила снижение почечного кровотока, признаки ишемического поражения почек. Для выяснения возможной причины гемодинамических нарушений у беременной женщины с ХГН проведено исследование полиморфизма генов свертывающей системы крови: выявлены гетерозиготные мутации генов ингибитора активатора плазминогена (РАI-1), гликопротеина Gr1a (ITGA2, F224F), метионин-синтазы редуктазы (MTRR), что подтвердило наличие у пациентки мультигенной формы тромбофилии. Связанное с ней гиперкоагуляционное состояние могло внести свой вклад в развитие ишемии почек. Для профилактики маточно-плацентарной недостаточности и улучшения почечного кровотока, с учетом многочисленных факторов риска осложнений беременности, больной была начата терапия низкомолекулярными гепаринами (НМГ): назначен клексан 80 мг/сут.

Дальнейшее течение беременности протекало с неуклонным нарастанием протеинурии, достигшей к 24-25 нед. гестации 5,33 г/сут, хотя нефротический синдром не сформировался (общий белок 68-66 г/л). Функция почек оставалась стабильно сниженной. Нарастание протеинурии после 20 недели беременности требовало проведения дифференциальной диагностики между обострением ХГН и развитием ранней ПЭ. Отягощенный почечный анамнез (мочевой синдром, АГ, признаки снижения функции почек еще до наступления беременности), срок гестации, в который отмечено ухудшение при стабильных показателях АД и СКр, делали наиболее вероятным предположение об обострении ХГН. Поэтому пациентке был назначен преднизолон *per os* 30 мг/сут, с постепенным повышением до 40 мг/сут при прежних объемах антигипертензивной и антикоагулянтной терапии. Однако к 26-27 нед. беременности отмечено дальнейшее нарастание протеинурии до 11,1 г/сут и повышение СКр до 142 мкмоль/л.

Проведенное в эти сроки акушерское обследование выявило признаки фетоплацентарной недостаточности, синдром внутриутробной задержки развития обоих плодов (СЗРП) II степени. Неэффективность кортикостероидной терапии и появление признаков страдания плодов свидетельствовали, скорее, в пользу развития ранней ПЭ. Для подтверждения этого предположения выполнено исследование молекулярных маркеров ПЭ: получены крайне низкие показатели PlGF – 30,2 пг/мл (норма 170-950 пг/мл) и чрезвычайно высокий уровень sFlt-1 – 11590 пг/мл (норма 1500-4500 пг/мл) с нарушением соотношения sFlt-1/PlGF – 383,8 (норма 2-21), что позволило подтвердить диагноз ранней тяжелой преэклампсии. Выраженный дисбаланс про- и антиангиогенного факторов в сочетании с имеющимся нарастанием азотемии, АГ, признаками страдания обоих плодов послужил показанием к досрочному родоразрешению; 03.05.2013 г. проведена операция кесарева сечения, извлечены живые глубоко недоношенные мальчики с экстремально низкой массой тела – 480 г и 510 г, длиной 28 см и 29 см. соответственно, 07.05.2013 дети были переведены в реанимационное отделение детской городской клинической больницы им. Н.Ф. Филатова.

Для дальнейшего наблюдения пациентка была госпитализирована в нефрологическое отделение ГБУЗ «ГКБ им А.К. Ерамишанцева» ДЗМ. В течение 2 недель после родоразрешения отмечено снижение уровня креатинина крови до 129 мкмоль/л, протеинурии до 4,8 г/сут (диурез 3300 мл/сут), сохранялся нормальный уровень общего белка 66 г/л, гиперхолестеринемия 13,9 ммоль/л. Через 2 недели после родов, 21.05.2013 г., пациентке была выполнена нефробиопсия. Морфологическое исследование ткани почки выявило картину фокально-сегментарного гломерулосклероза: в препарате 10 клубочков, 5 из них полностью склерозированы, еще в 3 клубочках имеются участки сегментарного склероза капиллярных петель с отложениями гиалина в этих зонах и грубыми сращениями с капсулой Боумена, диффузно-очаговый склероз и атрофия канальцев, занимающие 25-30% паренхимы. Артерии – гипертрофия мышечного слоя. Артерии малого калибра и артериолы без особенностей. Иммунофлюоресцентное исследование оказалось неинформативным в связи с отсутствием в присланном материале ткани почки (препарат представлен мышечной и жировой тканью). С учетом полученных данных начато снижение дозы преднизолона до полной отмены, акцент в лечении был сделан на нефропротективную терапию: добавлены ингибиторы АПФ, назначены статины, возобновлено лечение антикоагулянтами (клексан 40 мг/сут в течение месяца), прерванное для выполнения биопсии.

К настоящему времени в результате проводимой в течение 2,5 лет антигипертензивной и нефропротективной терапии (лизиноприл 10 мг/сут, конкор

5 мг/сут, кордафлекс 40 мг/сут, крестор 10 мг/сут, кардиомагнил 75 мг/сут) сохраняется стабильно нормальный уровень АД (120-130/80-90 мм рт.ст.), скорректированы нарушения липидного обмена, однако отмечается медленное прогрессирование почечной недостаточности с развитием ХБП 3Б ст. – в 2015 г. уровень СКр достиг 187 мкмоль/л, рСКФ 30 мл/мин.

### Обсуждение

Представленное клиническое наблюдение демонстрирует современные возможности дифференциальной диагностики между прогрессированием (обострением) во время беременности заболевания почек, диагностированного до зачатия, и ПЭ при нарастающих после 20 нед. гестации протеинурии и признаках ренальной дисфункции. Диагностические сложности, возникающие в подобных ситуациях, хорошо известны каждому нефрологу. Очевидно, что нарастание протеинурии во II-III триместрах беременности у женщин с установленным диагнозом почечного заболевания может происходить по трем сценариям: обострение, развитие преэклампсии, наложившейся на имеющуюся патологию при ее стабильном течении, или их сочетание. При этом наиболее вероятным считается второй сценарий, поскольку даже на ранних (1 и 2) стадиях хронической болезни почек (ХБП) независимо от нозологического диагноза риск ПЭ более чем в 7 раз превышает таковой у здоровых беременных [30]. Обострение заболевания почек (чаще всего брайтовой болезни или волчаночного нефрита) во второй половине беременности также возможно, однако частота его неизвестна и, по-видимому, может быть сопоставимой с частотой ПЭ. Так, в исследовании В.А. Рогова и соавт., изучавших динамику протеинурии и артериального давления у беременных пациенток с ХГН, частота обострения заболевания во время беременности составила 12%, а частота ПЭ – 10% [6].

У представленной пациентки заболевание почек, рассматриваемое как ХГН, было диагностировано задолго до наступления беременности. Однако под наше наблюдение больная с нарастающей протеинурией попала уже беременной, что существенно затрудняло верификацию диагноза. Безусловно, неуклонное увеличение количества белка в моче, начиная с ранних сроков гестации, давало основания в первую очередь обсуждать возможность обострения ХГН, чему не противоречили резистентная к двум препаратам АГ и нарушение функции почек, которые стали более выраженными с начала беременности. При этом динамика СКр и СКФ соответствовала закономерностям, свойственным изменениям этих показателей при нормальном процессе гестации: уровень креатинина практически не возрос, а СКФ увеличилась на 50% и достигла 81 мл/мин, создавая обманчивое впечатление улучшения функции почек по сравнению с «догестационным» периодом, тогда

как в действительности выраженность ренальной дисфункции нарастала. Так, на сроке 13-14 нед. СКФ у нашей пациентки была почти вдвое ниже своего нормального гестационного значения.

Анализируя динамику почечного процесса, начиная от его дебюта, и не имея возможности выполнить беременной женщине биопсию почки, мы предположили, что дополнительный вклад в раннее прогрессирование ХГН могли вносить выраженные метаболические нарушения и выявленная при обследовании мультигенная форма тромбофилии. С другой стороны, значительное нарастание протеинурии после 20 нед. беременности в сочетании с признаками фетоплацентарной недостаточности могло свидетельствовать о развитии ранней ПЭ. Не исключалась также возможность сочетания обострения ХГН с преэклампсией. В сложившейся ситуации единственным методом, позволившим дифференцировать эти состояния и определившим дальнейшую тактику ведения пациентки, стало исследование ангиогенных и антиангиогенных плацентарных факторов (PlGF и sFlt-1).

Преэклампсия представляет собой мультисистемное патологическое состояние, возникающее во второй половине беременности (после 20-й нед.), характеризующееся артериальной гипертензией (систолическое артериальное давление – САД – более 140 мм рт.ст. и диастолическое артериальное давление – ДАД – более 90 мм рт.ст.) в сочетании с протеинурией ( $\geq 0,3$  г/л в суточной моче), нередко отеками и проявлениями полиорганной/полисистемной дисфункции/недостаточности [12].

До настоящего времени этиология и патогенез ПЭ полностью не расшифрованы. Процессы, ведущие к ее развитию, начинаются в I триместре, однако клинические признаки «материнского синдрома» обычно не проявляются до начала II или III триместров беременности. Тяжелая ПЭ может приводить к нарушениям функций почек, печени, сердечно-сосудистой системы и ЦНС у матери. В 30,6-51,5% случаев она осложняется хронической плацентарной недостаточностью, в 22,7-43,9% – задержкой внутриутробного развития плода, в 28,0-51,5% наблюдений – гипоксией плода [27].

Сегодня установлено, что наиболее значимым патогенетическим фактором ПЭ является нарушение инвазии цитотрофобласта. Этот процесс начинается с перемещения большого числа клеток плода против тока крови в мелких спиральных артериях матки. Клетки цитотрофобласта стимулируют синтез веществ, вызывающих максимальное расширение спиральных артерий с утратой ими эндотелиального и мышечного слоев и трансформацией из сосудов мышечного типа в зияющие синусоиды, не реагирующие на прессорные воздействия. Трансформация спиральных артерий представляет собой адаптивную реакцию, направленную на обеспечение развивающегося плода кислородом и питательными веществами.

ми. Данный процесс начинается в конце I триместра беременности и завершается к 18-20 нед. гестации [25, 27, 37]. В случае неполноценной физиологической перестройки спиральных артерий возможно частичное или полное сохранение в них мышечного слоя и, следовательно, способности к вазоконстрикции. Таким образом, суженный просвет спиральных артерий не может обеспечить адекватного прироста плацентарного кровотока и, в конечном итоге, приводит к ишемии ворсин, уменьшению кровоснабжения плаценты и, как следствие, кровоснабжения развивающегося плода [2]. Все это запускает каскад последовательных событий в организме матери, приводящий к развитию ПЭ.

Очевидно, что нормальное развитие плаценты напрямую зависит от процессов ангиогенеза и васкулогенеза. Васкулогенез представляет собой образование и развитие кровеносных сосудов *de novo* из мезодермальных клеток-предшественников, ангиогенез-создание новых сосудов из уже существующих сосудистых структур [11]. Процессы ангиогенеза находятся под жестким контролем и зависят от баланса ангиогенных факторов роста и его антагонистов в микроокружении эндотелиальных клеток.

К ангиогенным факторам роста относятся эндотелиальный фактор роста сосудов (VEGF), плацентарный фактор роста (PlGF) и фактор роста фибробластов (bFGF), первые два из которых являются ключевыми факторами, регулирующими ангиогенез гестационного периода [19].

Существует несколько изоформ VEGF, которые различаются по способности взаимодействовать с компонентами экстрацеллюлярного матрикса и рецепторами клеточной поверхности. Преобладающими изоформами VEGF являются растворимые VEGF165 и VEGF121, а также изоформы VEGF189 и VEGF206, которые находятся в связанном состоянии и мобилизуются только в результате протеолиза [19]. VEGF повышает выработку оксида азота (NO) и простаглицина (PGI<sub>2</sub>), вызывая вазодилатацию, а также обладает антитромботическими и противовоспалительными свойствами, снижает адгезию лейкоцитов [16]. VEGF влияет на развитие новых кровеносных сосудов и выживание незрелых сосудов (сосудистая поддержка), связываясь с двумя близкими по строению мембранными тирозинкиназными рецепторами (рецептор-1 VEGF и рецептор-2 VEGF) и активируя их. Эти рецепторы экспрессируются клетками эндотелия стенок кровеносных сосудов, в то время как VEGF экспрессируют клетки трофобласта. Связывание VEGF с этими рецепторами оказывает ангиогенное действие и запускает сигнальный каскад, который в конечном итоге стимулирует рост эндотелиальных клеток сосуда, их выживание и пролиферацию, формирование новой сосудистой сети [43].

PlGF (плацентарный фактор роста) также относится к семейству VEGF (гомологичен на 42% с VEGF)

и, как следствие, является одним из важнейших регуляторов формирования плаценты и васкуляризации ее ворсин [1, 5, 26]. PlGF потенцирует пролиферацию эндотелиальных клеток, усиливает стимулирующее действие VEGF, а также увеличивает проницаемость сосудов [8, 43]. PlGF осуществляет свое воздействие на эндотелий через специфическое связывание с рецептором VEGF-R1. Считают, что PlGF в большей степени воздействует на процессы ангиогенеза, чем васкулогенеза, однако также отмечается, что PlGF и VEGF-R1 влияют на мобилизацию мезенхимальных предшественников эндотелиальных клеток, которые участвуют в васкулогенезе [34]. Таким образом, оба фактора – VEGF и PlGF – конкурентно взаимодействуют с рецептором VEGF-R1. Поэтому повышенная секреция VEGF и PlGF приводит к истощению VEGF-R1 [34].

Неотъемлемой частью нормального ангиогенеза является продукция антиангиогенных факторов. К ним относятся VEGF-R1 (Flt-1), также известный как FMS-подобная тирозинкиназа, VEGF-R2 (Flk-1, KDR), VEGF-R3 (Flt-4) и эндоглин. Растворимые формы этих рецепторов способны связывать сосудистые факторы роста в циркуляции, замедляя или блокируя процессы ангиогенеза [40]. sFlt-1 представляет собой растворимую изоформу Flt-1, которая является трансмембранным рецептором VEGF. Хотя sFlt-1 лишен трансмембранного домена, он содержит лиганд-связывающий участок и способен связывать циркулирующие VEGF и PlGF, предотвращая взаимодействие фактора роста с трансмембранным рецептором. Таким образом, sFlt-1 обладает антиангиогенным эффектом [7, 27]. Растворимый эндоглин (Seng) является изоформой корцептора трансформирующего фактора роста бета (TGF-бета). Так как растворимая изоформа эндоглина содержит TGF-бета-связывающий домен, он может связывать циркулирующий TGF-бета, соответственно, уменьшать его уровень в плазме крови. TGF-бета является проангиогенной молекулой, но при высоком уровне Seng, обладающем антиангиогенным эффектом, он утрачивает свои свойства и инактивируется. Таким образом, Seng играет важную роль в развитии дисфункции эндотелия и в патогенезе плацентарной недостаточности [22, 36].

Очевидно, что для нормального развития и функционирования плаценты важно равновесие между различными механизмами ангиогенеза, а также баланс между процессами ангиогенеза и апоптоза, который поддерживается соотношением проангиогенных и антиангиогенных факторов, секретируемых как самими эндотелиальными клетками, так и клетками микроокружения. Изменение баланса цитокинов и сосудистых факторов роста в микроокружении эндотелиальных клеток лежит в основе нарушений процессов плацентации, гестации и преждевременных родов [2]. Кроме того, по механизму обратной связи, сама ишемизированная плацента способна продуци-

ровать различные факторы, в первую очередь, избыточное количество sFlt-1, которые могут вызывать повреждение эндотелиальных клеток и приводить к дисбалансу сосудистых факторов роста, что также способствует развитию системной эндотелиальной дисфункции материнского организма и прогрессирующему нарастанию тяжести плацентарной недостаточности [36, 40].

В почках дисфункция эндотелия представлена картиной гломерулярного капиллярного эндотелиоза с отеком эндотелиальных клеток, утратой ими фенестр и отслойкой от базальной мембраны, приводящими к окклюзии просвета капилляров, что позволяет рассматривать поражение почек при ПЭ как особый тип тромботической микроангиопатии (ТМА), несмотря на редкость тромбозов капиллярных петель клубочков [4, 9, 24, 39]. В последние годы роль дисбаланса проангиогенных и антиангиогенных факторов широко обсуждается в качестве пускового механизма развития не только артериальной гипертензии, но и протеинурии у пациенток с ПЭ, аналогично тому, как это было установлено при лечении злокачественных опухолей антиангиогенными препаратами, блокирующими VEGF, что, как оказалось, может индуцировать развитие ренальной ТМА [4, 17, 20, 29]. Сегодня не вызывает сомнений важная роль VEGF в поддержании структурной и функциональной целостности эндотелия клубочков. Однако VEGF, вырабатываемый подоцитами, действует не только паракринно, т.е. на клетки гломерулярного эндотелия, но и, что особенно важно, аутокринно, т.е. на сами подоциты, способствуя сохранению их нормальной структуры и функции. Блокада VEGF, чем бы ни была она вызвана, приводит к нарушениям цитоскелета подоцитов, распластыванию ножек, повреждению щелевой диафрагмы и протеинурии, а также развитию гломерулярного эндотелиоза [17, 32, 40]. Значение дефицита VEGF для развития ренальной ТМА было убедительно продемонстрировано на примере анти-VEGF терапии некоторых видов рака, которая либо блокирует внеклеточное связывание VEGF с его рецепторами (анти-VEGF антитела – бевацизумаб, ранибизумаб) либо ингибирует внутриклеточные сигнальные пути VEGF рецепторов (ингибиторы рецепторов тирозинкиназы – сунитиниб, сорафениб, лапатиниб), что замедляет рост опухоли за счет подавления образования новых полноценных кровеносных сосудов. Оказалось, однако, что нежелательным явлением, ассоциированным с подобной терапией, может стать развитие почечной ТМА, клинические проявления которой аналогичны симптомам преэклампсии [10, 33]. У пациенток с преэклампсией механизм блокады VEGF иной и обусловлен избытком sFlt, который вырабатывается ишемизированной плацентой и блокирует не только PlGF, но и в первую очередь, VEGF. Дефицит VEGF вследствие его нейтрализации избыточными количествами sFlt-1 приводит к нарушению эндоте-

лиально-подоцитарного взаимодействия, проявляющегося артериальной гипертензией, нарастающей протеинурией и ухудшением функции почек в наиболее тяжелых случаях [17, 20, 21, 24, 29]. Продолжая аналогию между преэклампсией и анти-VEGF терапией, следует отметить, что прекращение последней способствует купированию даже тяжелых проявлений ТМА, как и элиминация плаценты в процессе родов, после чего симптомы преэклампсии обычно быстро регрессируют [13, 15, 17].

Таким образом, поражение почек при ПЭ обусловлено сочетанием гломерулярного эндотелиоза с подоцитопатией [20, 21]. В основе обоих морфологических феноменов лежит блокада ангиогенных факторов sFlt-1, в избытке вырабатываемых ишемизированной плацентой. Проявлением эндотелиоза служит АГ и нарушение функции почек, проявлением подоцитопатии – массивная протеинурия, которая в ряде случаев может приводить к развитию нефротического синдрома. По-видимому, выраженность клинических проявлений ПЭ может быть связана с тем, какая из "почечных составляющих" материнского синдрома преобладает: при преобладании тяжелого поражения эндотелия на первый план могут выйти артериальная гипертензия и прогрессирующее ухудшение функции почек, при преобладании подоцитопатии – нарастающая протеинурия. У нашей пациентки наиболее вероятным представляется второй сценарий. Это подтверждается снижением протеинурии после родоразрешения более чем в 2 раза, даже несмотря на то, что она страдала ФСГС, также представляющим собой вариант подоцитопатии. В раннее развитие почечной недостаточности и АГ, имевшихся у нее до беременности и усугубившихся по мере развития процесса гестации, с нашей точки зрения, могла внести свой вклад мультигенная тромбофилия, послужившая дополнительным фактором, усиливающим ишемию почек за счет нарастающего микроциркуляторного тромбообразования в результате неадекватного гемостатического ответа на беременность, в пользу чего свидетельствуют признаки персистирующей гиперкоагуляции в разных сроках гестации.

Детальное изучение основ фетоплацентарного ангиогенеза, многофакторной этиологии и патогенеза ПЭ, роли дисбаланса сосудистых факторов роста и их антагонистов в генезе ПЭ позволяет разрабатывать методы ранней диагностики преэклампсии и дифференциальной диагностики таких нередко сходных по клинической картине состояний как гломерулонефриты и преэклампсия.

Установлено, что концентрация PlGF при нормально протекающей беременности постепенно нарастает, начиная с 15-й недели, достигая максимума на 28-32 неделе, а затем сходным образом снижается. Согласно опубликованным данным, уменьшение концентрации PlGF и увеличение – sFlt-1 регистрируются за несколько недель до появления клиниче-

ских симптомов преэклампсии, что может служить скрининговым тестом уже в конце I триместра беременности. В нескольких исследованиях было показано, что концентрация PlGF начинает снижаться за 9-11 недель до манифестации ПЭ, достигая значительной выраженности уже за 5 недель до появления артериальной гипертензии и протеинурии [25, 35, 41]. Эти изменения уровня PlGF более выражены у женщин с ранним началом преэклампсии и особенно до 26 нед. гестации [14, 31]. Установлено также, что у пациенток с ранним началом преэклампсии (на сроке менее 34 нед. гестации) средний уровень sFlt-1 и соотношение sFlt-1/PlGF выше, чем у женщин, не проявляющих признаков патологии [28]. Приведенные данные позволяют рассматривать ангиогенные факторы в качестве не только диагностических маркеров преэклампсии, но и её предикторов. Это убедительно показано в некоторых исследованиях с применением комбинации доплерографии сосудов матки с измерением содержания ангиогенных факторов для выявления пациенток с высоким риском ранней манифестации и/или тяжелого течения преэклампсии. Так, Espinoza с соавт. показали, что сочетание патологической скорости кровотока с концентрацией PlGF менее 280 пг/мл в плазме крови матери на сроке беременности от 22 до 26 нед. связано с высоким риском преэклампсии [18].

Таким образом, выявленный во II-III триместрах беременности дисбаланс между уровнями PlGF и sFlt-1 не только играет важную вспомогательную роль для подтверждения диагноза преэклампсии (чувствительность тестов 89%, специфичность 97%) [42], но и, по-видимому, может служить надежным дифференциально-диагностическим тестом для разграничения акушерской патологии почек от первичного почечного страдания. Это предположение хорошо иллюстрируют результаты исследования A. Espinoza et al. [38]. Сравнивая показатели уровней сосудистых факторов роста и их антагонистов в группах пациенток с ХБП, преэклампсией, а также в контрольной группе здоровых беременных, авторы показали, что уровень sFlt-1 у пациенток с ПЭ (средние значения 13519,5 пг/мл) значительно превосходил таковые у женщин с ХБП и в контрольной группе (1988 и 2499 пг/мл, соответственно), тогда как значения PlGF в группе пациенток с преэклампсией были, напротив, значимо ниже (в среднем 32,6 пг/мл), чем в группе с ХБП и контроле (426,5 и 279,3 пг/мл, соответственно). Как следствие, соотношение sFlt-1/PlGF оказалось достоверно более высоким в группе преэклампсии (средние значения составляли 436) по сравнению с группами ХБП (в среднем 4,0) и контроля (в среднем 9,4), причем значимые различия показателей двух последних групп отсутствовали [38].

У представленной нами пациентки были выявлены резкое снижения уровня PlGF (оказавшегося в 6 раз меньшим, чем нижняя граница нормы, что, безусловно, подтверждало наличие тяжелой плацен-

тарной недостаточности), многократное повышение концентрации sFlt-1 и соответственно крайне высокий показатель соотношения sFlt-1/PlGF. Следует отметить, что значения исследованных факторов у нашей больной полностью соответствовали приводимым в литературе. Таким образом, исследование баланса ангиогенных факторов позволило своевременно диагностировать тяжелую преэклампсию, что определило тактику ведения пациентки, в первую очередь, необходимость экстренного досрочного родоразрешения. Необходимо подчеркнуть, что полученные результаты помогли отвергнуть наше первоначальное предположение о гестационном обострении ХГН и отменить необоснованное назначение кортикостероидов. Анализируя ситуацию постфактум, в том числе и с учетом результатов нефробиопсии, можно было бы утверждать, что лечение преднизолоном назначать не следовало, поскольку у пациентки, с детства имеющей избыточную массу тела, весьма вероятной представлялась возможность вторичного ФСГС. Однако, понимая это, мы, тем не менее, не могли исключить и первичный ФСГС, а также другие морфологические варианты ГН, для лечения которых стероиды применяются. Именно поэтому было принято решение о выполнении биопсии почки не через 8 недель после родов, как это рекомендуют пациенткам, перенесшим ПЭ, а раньше, особенно принимая во внимание дебют нефропатии по крайней мере за 4 года до беременности, а не во время её, что позволяло ожидать присутствия в биоптате морфологических признаков как возможного ГН, так и ПЭ. Раннее выполнение нефробиопсии, с нашей точки зрения, помогло бы скорректировать тактику лечения пациентки, поскольку кортикостероиды мы планировали отменять.

Правомерность избранной тактики ведения больной полностью подтвердилась после родоразрешения: в течение 2-х недель СКр снизился практически до своих исходных «догестационных» значений, а суточная протеинурия уменьшилась более чем втрое, хотя лечение преднизолоном было прекращено. Обсуждая ситуацию нашей пациентки, хотелось бы обратить внимание на наличие у нее множественных факторов риска ПЭ, эффект которых даже не суммируется, а умножается, давая возможность прогнозировать развитие тяжелой акушерской патологии практически со 100% вероятностью. К ним, помимо существования ХБП как таковой, относятся артериальная гипертензия, избыточная масса тела, мультигенная тромбофилия и многоплодная беременность. Однако даже в этом случае прогнозируемой преэклампсии нарастающая, начиная с относительно ранних сроков беременности, протеинурия создавала значительные диагностические трудности. И только выявленный дисбаланс ангиогенных факторов стал решающим аргументом в пользу окончательного диагноза ранней преэклампсии.

Очевидно, что в случаях беременности у пациенток с любым установленным диагнозом заболевания

почек, но в первую очередь, диагнозом хронического ГН или волчаночного нефрита, исследование баланса ангиогенных факторов должно войти в перечень обязательных методов обследования. Это тем более важно в случаях беременностей высокого риска (обусловленного сочетанием нескольких неблагоприятных факторов), аналогичных представленному нами. Учитывая, что ХБП является одним из наиболее значимых факторов риска ПЭ, а исследование концентрации sFlt-1, PlGF и расчет их соотношения является доступным и высокоинформативным методом диагностики преэклампсии, особенно ранней и наиболее тяжелой ее формы, определение этих показателей следует выполнять в динамике, начиная со II, а, возможно, и с конца I триместров, чтобы при первых же признаках изменения их значений определить с диагнозом и выбором тактики ведения беременности. Такой подход позволит решить вопрос о целесообразности сохранения данной беременности и профилактике развития преэклампсии. Однократное исследование маркеров преэклампсии как метода дифференциальной диагностики первичной гломерулярной патологии и преэклампсии при нарастающей протеинурии позволяет дифференцировать эти состояния и принять решение о необходимости родоразрешения в целях сохранения жизни и здоровья женщины и плода на том этапе, когда времени на профилактику преэклампсии уже не остается [3].

### Заключение

Представленное клиническое наблюдение иллюстрирует новый подход к диагностике преэклампсии, значение которого особенно трудно переоценить в сложных или сомнительных ситуациях, требующих проведения дифференциального диагноза между первичной гломерулярной патологией почек и преэклампсией. Исследование плацентарных факторов роста PlGF и VEGF и их рецептора sFlt-1 представляет собой не только современный доступный и неинвазивный метод ранней диагностики преэклампсии, но и обеспечивает надежный инструмент разграничения первичной почечной и акушерской патологии в случаях нарастающей во время беременности протеинурии, независимо от того, сформировался или нет нефротический синдром.

Определение дисбаланса ангиогенных факторов роста и их антагонистов как диагностического критерия преэклампсии является высокочувствительным и высокоспецифичным методом, позволяющим не только принять своевременные меры при развитии преэклампсии, но и, уже на ранних сроках гестации, выделить среди беременных группу риска ее возникновения. Это позволит скорректировать тактику ведения беременности, дополнив её мерами, направленными на профилактику плацентарной недостаточности, что поможет предупредить неблаго-

приятные исходы беременности и уменьшить материнскую и перинатальную смертность.

С другой стороны, отсутствие дисбаланса ангиогенных факторов даже при высокой протеинурии будет свидетельствовать об обострении не акушерской, а именно почечной патологии, что может дать основания для пролонгирования беременности и своевременного решения вопроса о назначении патогенетической терапии заболевания почек.

Учитывая сказанное, следует заключить, что сегодня акушеры и нефрологи, действуя сообща, должны добиваться внедрения в повседневную клиническую практику исследования про- и антиангиогенных плацентарных факторов.

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.*

### Литература

1. Бурлев В.А., Павлович С.В. Ангиогенез и ангиогенные факторы роста в регуляции репродуктивной системы у женщин. Проблемы репродукции. 1999. 5: 6-13.
2. Волкова Е.В., Копылова Ю.В. Роль сосудистых факторов роста в патогенезе плацентарной недостаточности. Акушерство, гинекология, репродукция. 2013. 7(2): 29-33.
3. Иванец Т.Ю., Алексеева М.А., Логинова Н.С. и соавт. Плацентарный фактор роста и fms-подобная тирозинкиназа-1 как маркеры преэклампсии в динамике беременности. Клиническая лабораторная диагностика. 2013. 8: 14-17.
4. Козловская Н.Л., Меркушева Л.П., Кирсанова Т.В. и соавт. Влияние дисбаланса плацентарных факторов ангиогенеза на клинические проявления «ранней» и «своевременной» преэклампсии. Нефрология и диализ. 2013. 15(3): 206-215.
5. Павлов К.А., Дубова Е.А., Шеголев А.П. Фетоплацентарный ангиогенез при нормальной беременности: роль плацентарного фактора роста и ангиопоэтинов. Акушерство и гинекология. 2010. 6: 10-15.
6. Рогов В.А., Зозуля О.В., Тареева П.Е. и соавт. Значение динамики протеинурии и артериального давления для выявления позднего токсикоза у беременных хроническими заболеваниями почек и гипертонической болезнью. Терапевт. архив. 1995. 67(5): 24-27.
7. Сидорова П.С., Милованов А.П., Боровкова Е.П., Солоницын А.Н. Иммуногистохимическая оценка распределения фактора роста эндотелия сосудов в плаценте, плацентарном ложе матки при нормальной беременности и у женщин с преэклампсией. Архив патологии. 2008. 1: 12-15.
8. Соколов Д.П. Васкулогенез и ангиогенез в развитии плаценты. Журнал акушерства и женских болезней. 2007. 3: 129-133.
9. Baumwell A., Karumanchi S.A. Preeclampsia: clinical manifestation and molecular mechanisms. Nephron. Clin. Pract. 2007. 106: 72-81.
10. Boll'ee G., Patey N., Cazajous G. et al. Thrombotic microangiopathy secondary to VEGF pathway inhibition by sunitinib. Nephrology Dialysis Transplantation. 2009. 24(2): 682-685.
11. Burton G.I., Charnock-Jones D.S., Jauniaux E. Regulation

of vascular growth and function in the human placenta. *Reproduction*. 2009. 138(6): 895-902.

12. Chandiramani M., Waugh J., Shennan A. Management of hypertension and preeclampsia in pregnancy. *Trends Urol Gynecol Sex Health*. 2007. 12: 23-28.

13. Costero O., Picazo L.M., Zamora P. et al. Inhibition of tyrosine kinases by sunitinib, associated with focal segmental glomerulosclerosis lesion in addition to thrombotic microangiopathy. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2010. 25(3): 1001-1003.

14. Crispi F., Llubra E., Domínguez C. et al. Predictive value of angiogenic factors and uterine artery Doppler for early-versus late-onset preeclampsia and intrauterine growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2008. 31: 301-309.

15. De Vivo A., Baviera G., Giordano D. et al. Endoglin, PlGF and sFlt-1 as markers for predicting preeclampsia. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*. 2008. 87(8): 837-842

16. Del Rio M., Martínez J.M., Bennasar M. et al. Prenatal diagnosis of a right ventricular diverticulum complicated by pericardial effusion in the first trimester. *Ultrasound. Obstet. Gynecol*. 2005. 25: 409-411.

17. Eremina V., Jefferson A., Kovalevska J. et al. VEGF inhibition and renal thrombotic microangiopathy. *N. Engl. J. Med*. 2008. 358: 1129-1139.

18. Espinoza J., Romero R., Nien J.K. 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: 326.e1-13.

19. Forbes K., Westwood M. Maternal growth factor regulation of placental development and fetal growth. *Journal of Endocrinology*. 2010. 207: 1-16.

20. Garovic V., Wagner S., Petrovic L. et al. Glomerular expression of nephrin and synaptopodin, but not podocin, is decreased in kidney sections from women with preeclampsia. *Nephrology Dialysis Transplantation* 2007. 22: 1136-1143.

21. Henao D., Saleem M.A., Cadavid A.P. Glomerular disturbances in preeclampsia: disruption between glomerular endothelium and podocyte symbiosis. *Hypertens. Pregnancy*. 2009. 1: 1-11.

22. Hoffmann P., Saoudi Y., Benharouga M. et al. Role of EG-VEGF in human placentation: Physiological and pathological implications. *J. Cell. Mol. Med*. 2009 Aug. 13(8B): 2224-2235.

23. James P.R., Nelson-Piercy C. Management of hypertension before, during and after pregnancy. *Heart*. 2004. 90: 1499-1504.

24. Karumanchi S.A., Maynard S.E., Stillman I.E. et al. Preeclampsia: a renal perspective. *Kidney Intern*. 2005. 67: 2101-2113.

25. Levine R., Maynard S., Qian C. et al. Circulating angiogenic factors and the risk of preeclampsia. *N Engl J Med*. 2004. 350: 672-683.

26. Maglione D., Guerriero V., Vignietto G. et al. Two alternative mRNAs coding for the angiogenic factor, placental growth factor (PlGF), are transcribed from a single gene of chromosome 14. *Oncogene*. 1993. 8: 925-931.

27. Maynard S.E., Min J.Y., Merchan J. et al. Excess placental soluble fms-like tyrosine kinase 1 (sFlt-1) may contribute to endothelial dysfunction, hypertension, and proteinuria in preeclampsia. *J. Clin. Invest*. 2003. 111: 649-658.

28. Moore Simas T.A., Cranford S.L., Solitro M.J. et al. Angiogenic-factors for the prediction of preeclampsia in high-risk

women. *Am J Obstet Gynecol*. 2007. 197: 244.e1-244.e8.

29. Muller-Deile J., Schiffer M. Renal involvement in pre-eclampsia: similarities to VEGF ablation therapy. *J. of Pregnancy*. 2011(2011): 6 pages. Article ID 176973.

30. Munkhaugen J., Vikse B.E. New aspects of pre-eclampsia: lessons for the nephrologist. *Nephrol Dial Transplant* 2009 doi:10.1093/ndt/gfp341

31. Ohkuchi A., Hirashima C., Matsubara S. et al. Alterations in placental growth factor levels before and after the onset of preeclampsia are more pronounced in women with early onset severe preeclampsia. *Hypertens Res*. 2007. 30: 151-159.

32. Ostendorf T., Kunter U., Eitner F. et al. VEGF mediates glomerular endothelial repair. *Journal of Clinical Investigation*. 1999. 104(7): 913-923.

33. Patel T.V., Morgan J.A., Demetri G.D. et al. A preeclampsia-like syndrome characterized by reversible hypertension and proteinuria induced by the multitargeted kinase inhibitors sunitinib and sorafenib. *Journal of the National Cancer Institute*. 2008. 100(4): 282-284.

34. Plaisier M., Dennert I., Rost E. et al. Decidual vascularization and the expression of angiogenic growth factors and proteases in first trimester spontaneous abortions. *Hum. Reprod*. 2009 Jan. 24(1): 185-197.

35. Pollitti B.M., Fry A.G., Saller D.N. et al. Second trimester maternal serum placental growth factor and vascular endothelial growth factor for predicting severe, early-onset preeclampsia. *Obstet Gynecol*. 2003. 101: 1266-1274.

36. Redman C.W., Sargent I.I. Latest advances in understanding preeclampsia. *Science*. 2005. 308: 1592-4.

37. Roberts J.M., Cooper D.V. Pathogenesis and genetics of preeclampsia. *Lancet*. 2001. 357: 53-56.

38. Rolfo A., Attini R., Nuzzo A.M. et al. Chronic kidney disease may be differentially diagnosed from preeclampsia by serum biomarkers. *Kidney International*. 2012. doi:10.1038/ki.2012.348.

39. Stillman I.E., Karumanchi S.A. The glomerular injury of preeclampsia. *J. Am. Soc. Nephrol*. 2007. 18: 2281-2284.

40. Sugimoto H., Hamanog Y., Charytan D. et al. Neutralization of circulating vascular endothelial growth factor (VEGF) by anti-VEGF antibodies and soluble VEGF receptor 1 (sFlt-1) induces proteinuria. *Journal of Biological Chemistry*. 2003. 278(15): 12605-12608.

41. Taylor R.N., Grimwood J., Taylor R.S. et al. Longitudinal serum concentrations of placental growth factor: evidence for abnormal placental angiogenesis in pathologic pregnancies. *Am J Obstet Gynecol*. 2003. 188: 177-182.

42. Verlobren S., Galindo A., Schlembach D. 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: 161-173.

43. Wilson H., Wiegand S.J., Rudge J.S., Fraser H.M. Prevention of thecal angiogenesis, antral follicular growth, and ovulation in the primate by treatment with vascular endothelial growth factor Trap R1R2. *Endocrinology*. 2002. 143: 2797-2807.

Дата получения статьи: 19.09.16

Дата принятия к печати: 17.10.16