

Новые лабораторные маркеры гестозов

И. И. Гузов, к. м. н.

Клиники и лаборатории ЦИР

24 сентября 2015 Москва

ЕРН-гестоз

E=Oedema

P=Proteinuria

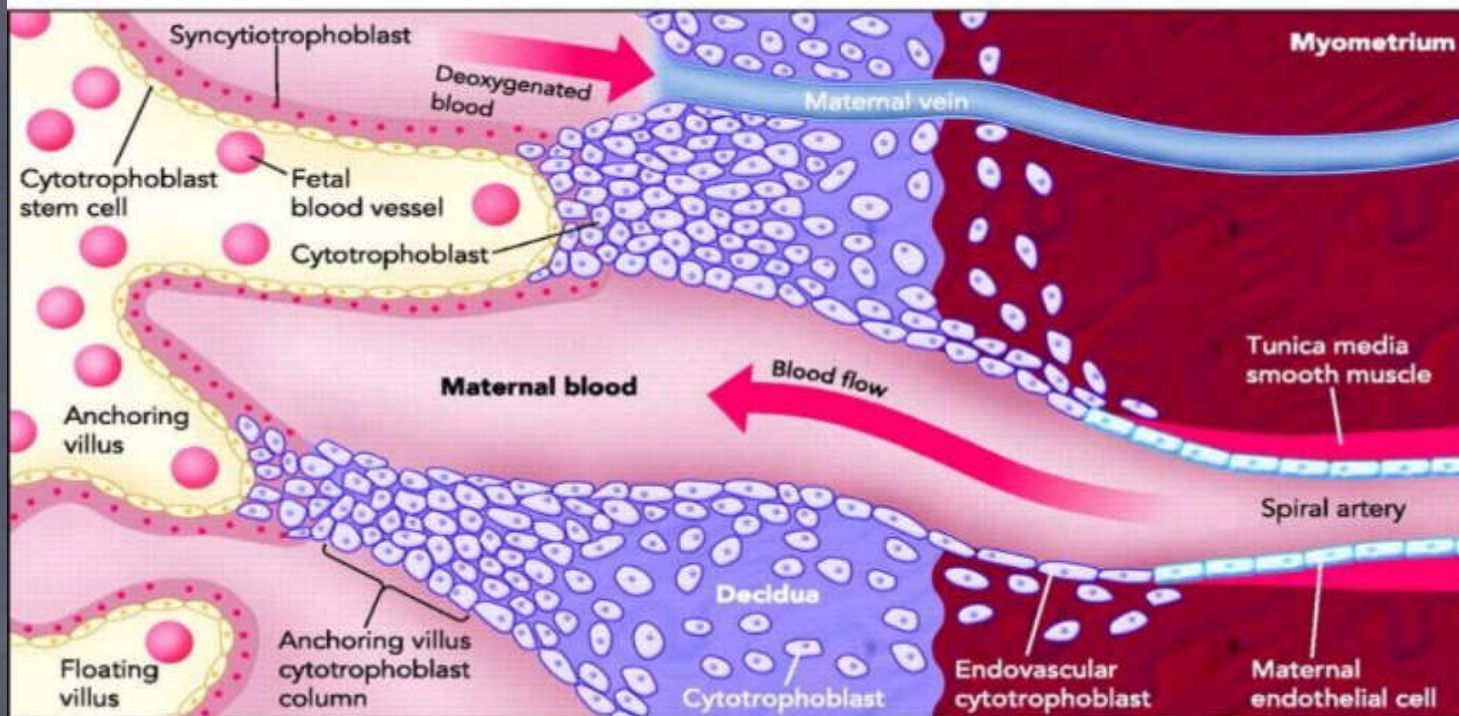
H=Hypertensia

- Одно из самых опасных осложнений беременности
- 3-8% беременностей
- 8,5 млн женщин ежегодно
- 18% материнской смертности
- до 40% перинатальной смертности

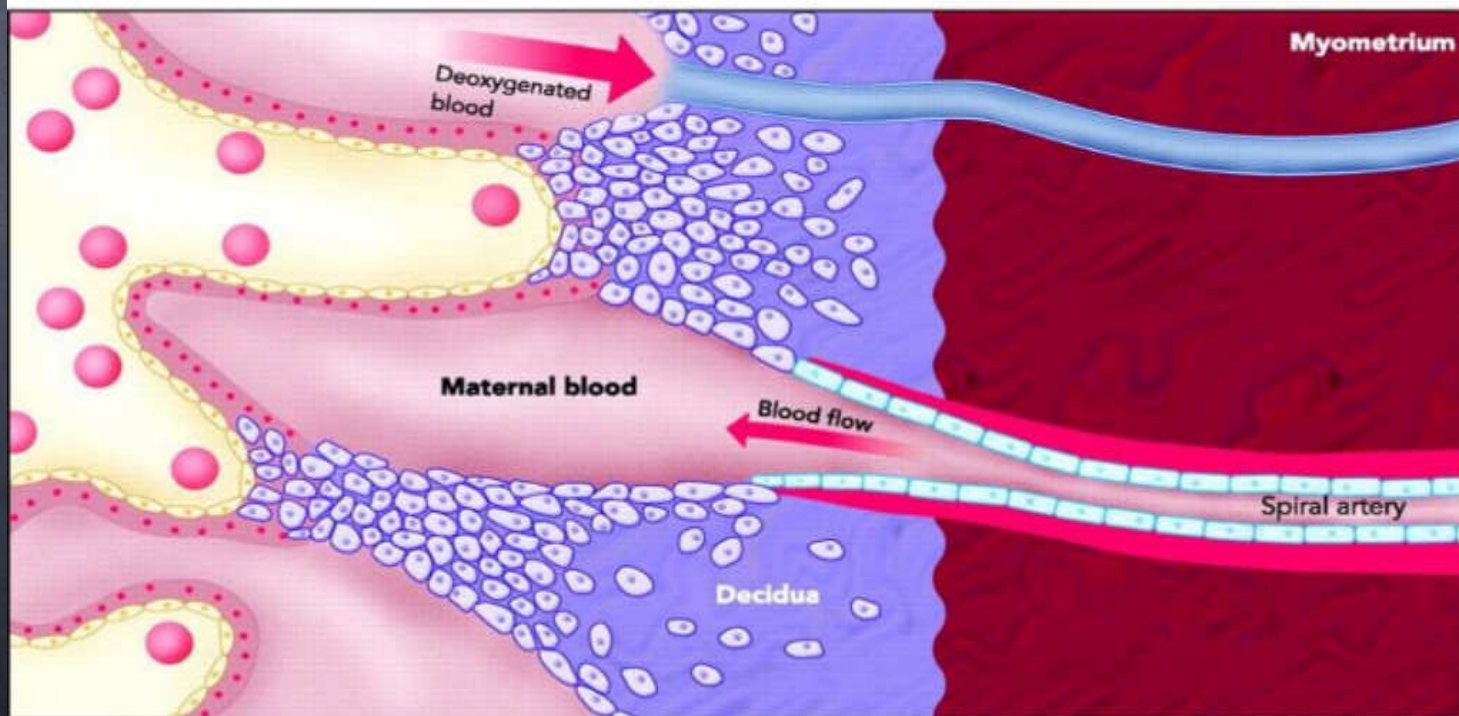
ЕРН-гестоз

- Первая стадия: нарушение формирования плаценты: нарушение инвазии трофобласта в стенку спиральных артерий (нарушаются как инвазия трофобласта, так и ремоделирование спиральных артерий)
- Результат: снижение плацентарного кровотока и задержка внутриутробного роста
- Развивающийся оксидативный стресс еще более усиливает нарушение сосудистой функции плаценты
- Возникают воспаление, апоптоз и структурное повреждение плаценты

Normal



Preeclampsia



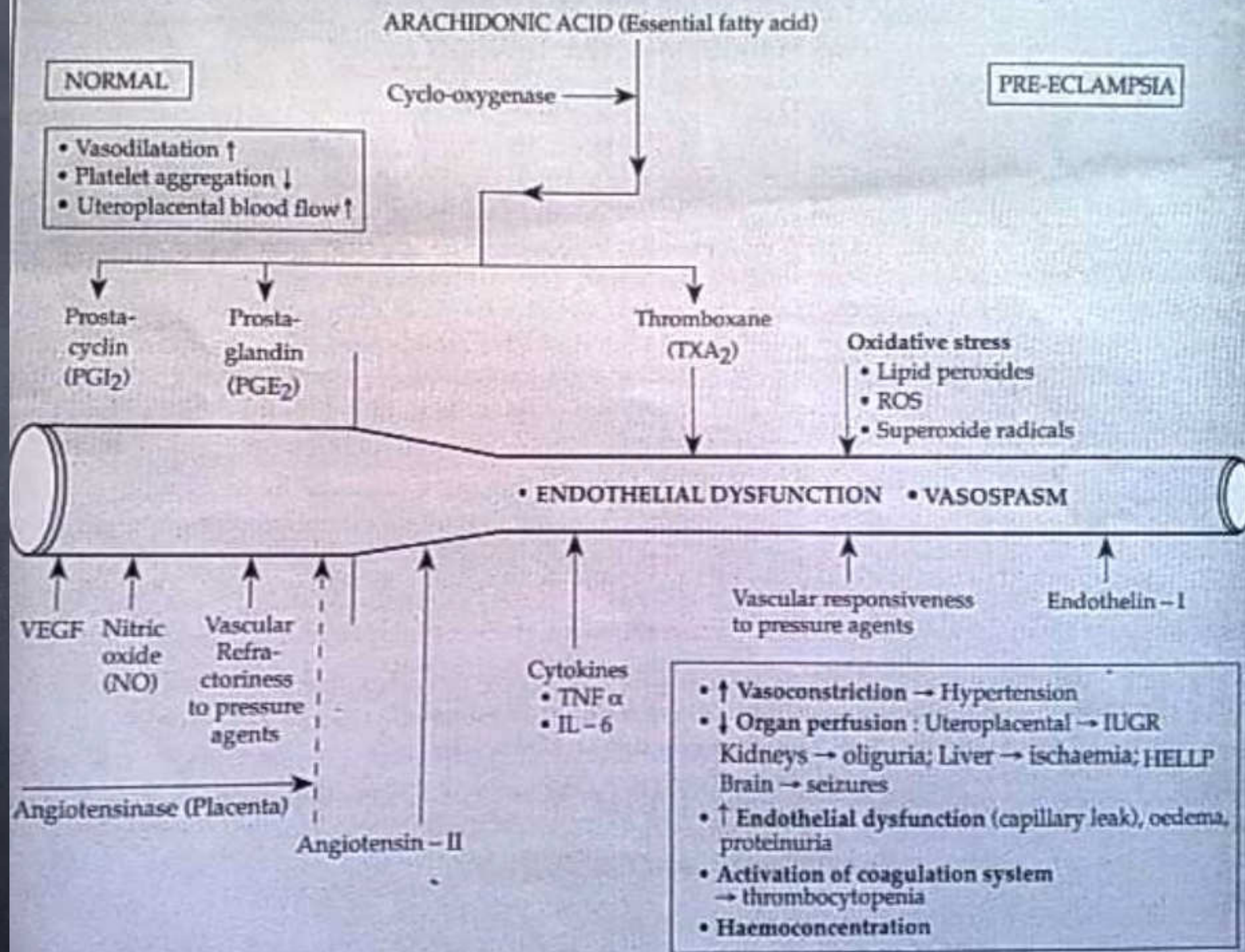
ЕРН-гестоз

- Вторая стадия: клинические проявления
- Гипертензия и протеинурия, после 20 недель беременности
- Головной мозг: сосудистый спазм и отек могут приводить к развитию эклампсии

ERN-гестоз

- Главное: закладывается в первом триместре беременности, а проявляется во втором и третьем триместрах
- Следовательно: возможна ранняя диагностика на ранних сроках беременности с целью выявления группы риска и своевременных лечебных назначений

ETIOPATHOLOGY OF PRE-ECLAMPSIA (See table on p. 220)



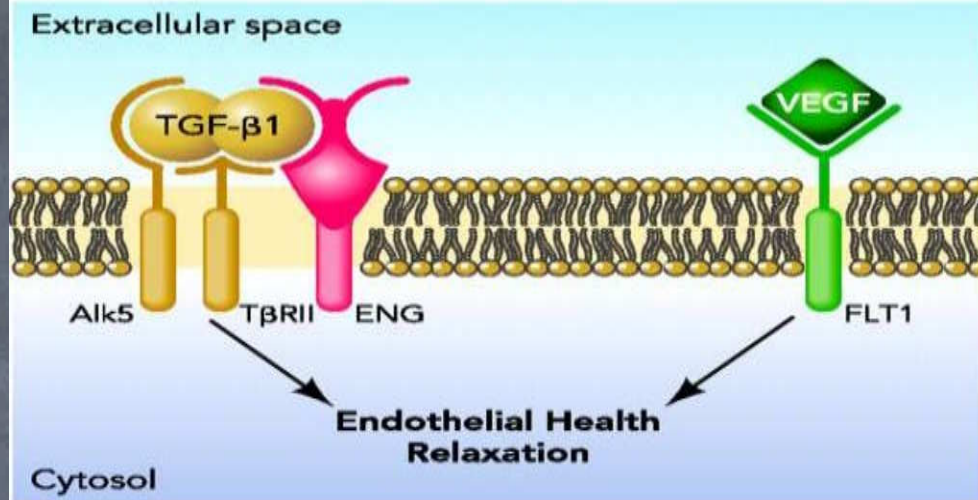
Прогностические биохимические маркеры гестоза

- PAPP-A
- PlGF
- sFlt-1 (растворимый Flt-1)
- Растворимый эндоглин (sEng) — кофактор рецептора TGF-бета
- PP13
- Цистатин С — ингибитор протеаз, повышающийся при нарушениях клубочковой фильтрации. Повышение в первом триместре — доказанный фактор риска гестоза

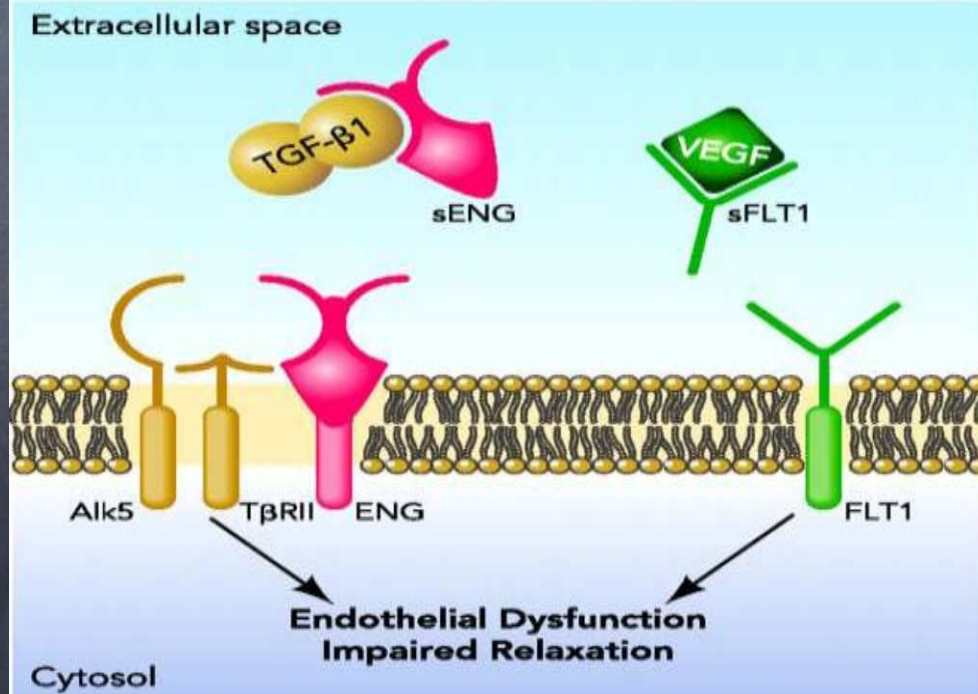
Скрининг риска гестоза в 11-13 недель беременности

- УЗИ + доплерометрия (расширенное УЗИ I триместра)
- PAPP-A
- PIGF
- Растворимый эндоглин (sEng)
- PP13
- Цистатин С

Normal



Preeclampsia



PlGF

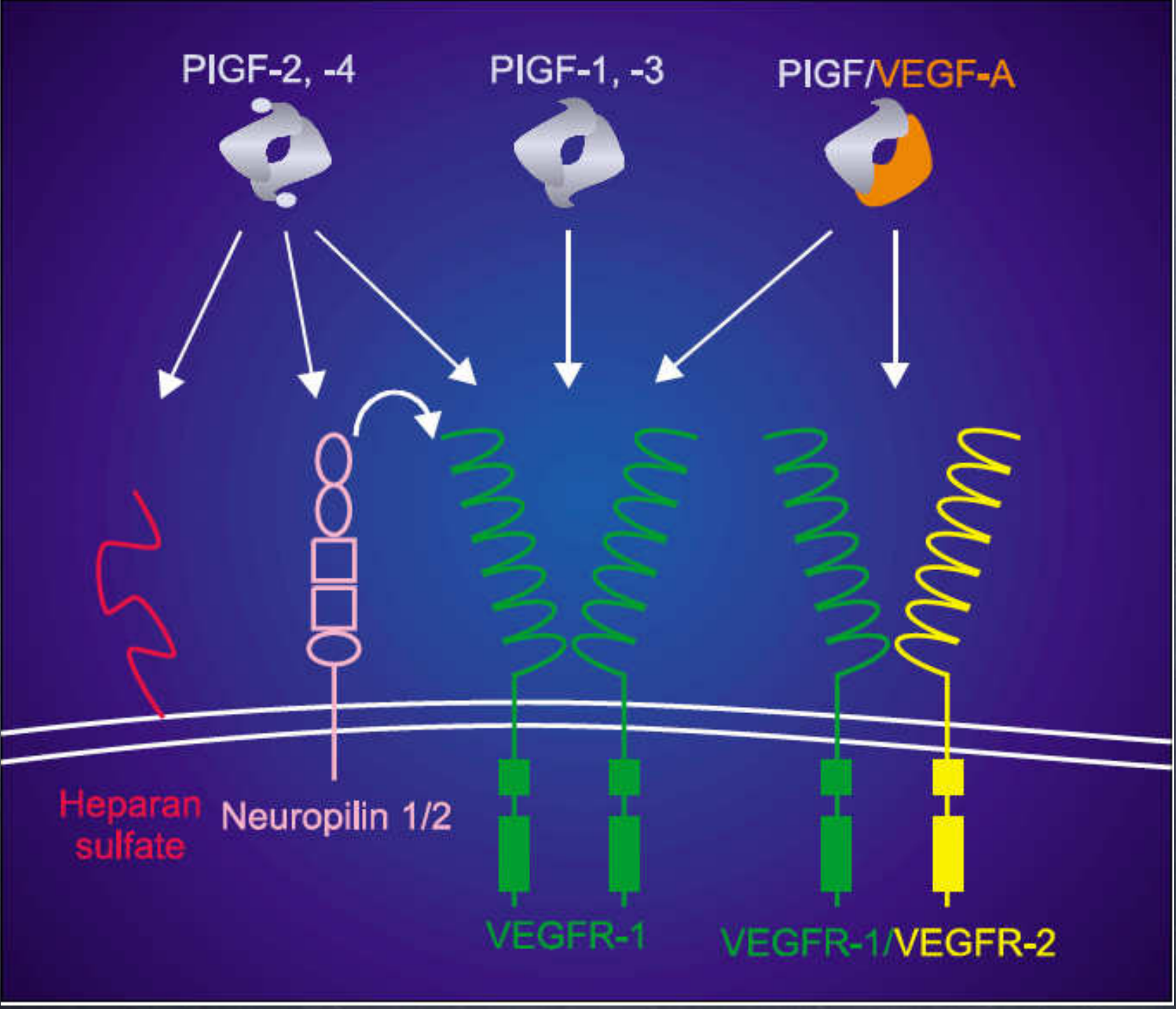
- Placenta Growth Factor = Фактор роста плаценты
- Семейство VEGF (vascular endothelial growth factor)
- Второй по времени открытия фактор из семейства VEGF
- Ген 14q24
- Общие с VEGF рецепторы:
 - VEGFR-1 = Flt-1

PIGF

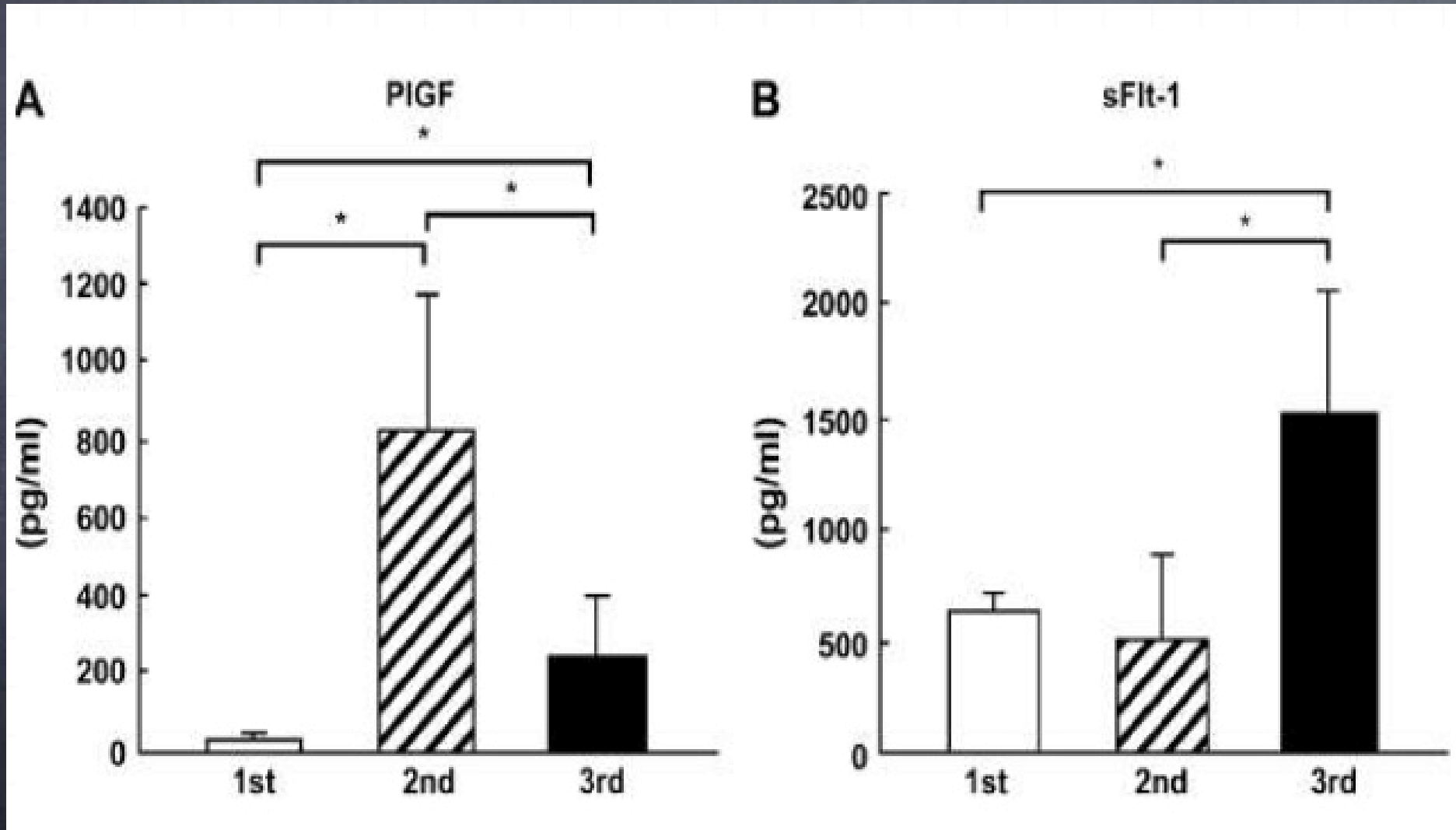
- Альтернативный сплайсинг = 4 разных изоформы
- PIGF-1 132 АК
- PIGF-2 152 АК
- PIGF-3 203 АК
- PIGF-4 224 АК
- PIGF-1 и PIGF-3 не связываются с гепарином
- PIGF-2 и PIGF-4 связываются с гепарином
- Гликозилированный гомодимер: 6 остатков цистеина — 3 внутрицепочечные связи («узелковый мотив») + еще 2 остатка цистеина на каждой цепи — для образования димера

Рецепторы PIGF

- VEGFR-1 (Flt1) и VEGFR-2 (KDR) — тирозинкиназные (ТК) рецепторы
- 7 внеклеточных иммуноглобулин-подобных доменов
- Трансмембранный домен
- Внутриклеточный ТК-домен
- PIGF связывается с высокой степенью аффинности только с VEGFR-1 и не связывается с VEGFR-2
- НО: конкурируя с VEGF за рецепторы VEGFR-1, PIGF повышает доступность VEGF для VEGFR-2



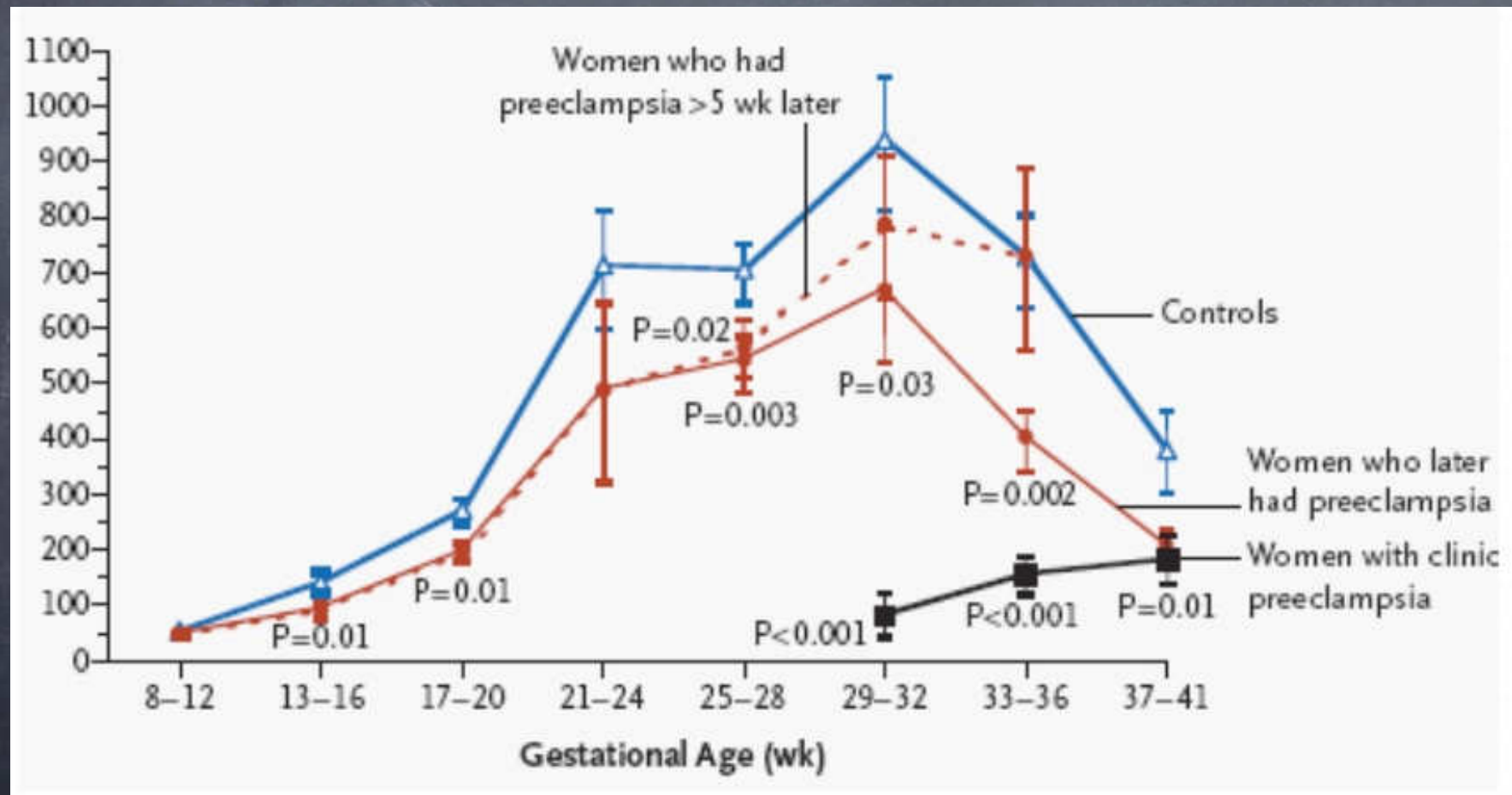
PlGF и sFlt-1 при нормальной беременности



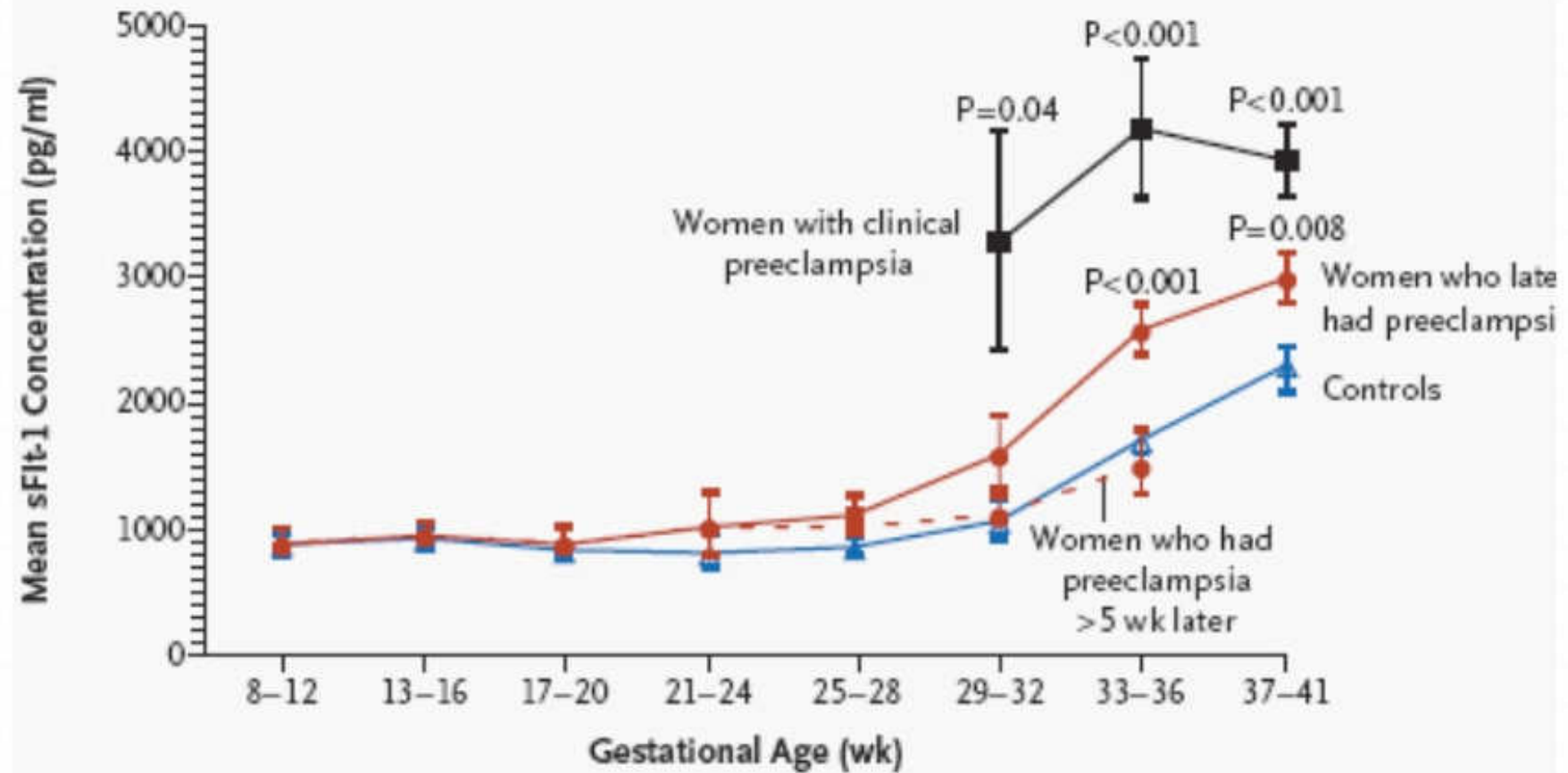
EPH-гестоз

- Слабое повышение или отсутствие повышения концентраций PIGF, VEGF и высокие концентрации sFlt-1 — высокий риск раннего начала гестоза
- Слабое повышение PIGF и слабое повышение sFlt — 10-кратное повышение риска гестоза
- Слабое повышение PIGF на ранних сроках беременности вне связи с концентрацией sFlt-1 — высокий риск гестоза

Средние концентрации PIGF при беременности



Средние концентрации sFlt-1 при беременности



ERH-гестоз

- Измерение sFlt-1 на сроках 11-13 недель не имеет значения для прогноза гестоза
- У курильщиц — снижение уровня sFlt-1
- При трисомии-13 повышение уровня (ген на 13-й хромосоме)

Отношение sFlt-1 к PlGF и прогноз ЕРН-гестоза

- Индекс антиангиогенной активности, повышающийся при гестозе
- Хорошо коррелирует с ухудшением маточноплацентарного кровотока
- Предсказательное значение около 89%
- Быстрый рост — высокий риск гестоза
- Повышение на сроках 22-26 недель — высокий риск гестоза
- Рекомендуют двойное исследование с интервалом в 1-2 недели

PAPP-A

- Pregnancy-associated plasma protein A
- Металлопротеиназа, расщепляющая IGFBP — протеины, связывающие IGF
- Чем выше концентрация PAPP-A, тем выше активность IGF
- Сниженные значения PAPP-A — повышение риска осложнений беременности

Растворимый эндоглин (sEng)

- Эндоглин — корецептор TGF-beta
- sEng повышается при гестозе
- sEng нарушает связывание TGF-бета со своим рецептором, тем самым нарушая проведение сигнала, включающего в себя активацию eNOS и вазодилатацию
- Неблагоприятное действие sEng на гладкую мускулатуру сосудистой стенки потенцируется sFlt1
- sEng+sFlt1: мощная вазоконстрикция, тяжелые проявления гестоза, HELLP-синдром

PP13

- Плацентарный протеин -13 = LGALS13 (галактозид-связывающий растворимый лектин 13)
- Лизофосфолипаза — фермент, регулирующий лизофосфолипиды
- 2 идентичные субъединицы, связанные дисульфидной связью
- Участвует в процессе плацентации
- Снижение уровня PP13 в 1 триместре беременности — повышение риска гестоза во 2-м и 3-м триместрах беременности

Cystatin C

- Биомаркер почечной функции
- Прогностический фактор развития тяжелых сосудистых нарушений, нарушений мозговой функции, включая болезнь Альцгеймера
- Один из самых мощных ингибиторов лизосомальных протеиназ и самый важный внеклеточный ингибитор цистеиновых протеиназ
- Участвует в процессе плацентации
- Концентрация цистатина C повышается при беременности, но при гестозе его уровень значительно повышен
- Один из маркеров, предлагаемых для включения в список предикторов гестоза

Спасибо за внимание!