

# Результати вагітностей у пацієнок з надзвичайно високим співвідношенням sFlt-1/PlGF: серія клінічних випадків

В.І. Ошовський<sup>1</sup>, М.І. Ніколенко<sup>2</sup>, Є.М. Полякова<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Медичний центр ТОВ «Уніклініка», Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика (Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика), м. Київ

<sup>2</sup>Медико-біологічний центр «Геном», Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, (Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика), м. Київ

<sup>3</sup>Медичний центр ТОВ «Багатопрофільна клініка Святого Миколая», м. Запоріжжя

Преєклампсія як один із проявів плацентарної дисфункції пов'язана з порушенням регуляції про- та антиангіогенних факторів. Під час нормального перебігу вагітності концентрація антиангіогенного фактора sFlt-1 залишається низькою, що дозволяє точно передавати сигнали, індуковані проангіогенними факторами VEGF та PlGF. Цей баланс має вирішальне значення для підтримки фізіологічної вазодилатації. В умовах гіперперфузії плацента збільшує синтез sFlt-1, підвищуючи артеріальний тиск матері та перфузію плаценти.

**Мета дослідження:** вивчення клінічних результатів вагітностей у групі з екстремально високими показниками співвідношення sFlt-1 та PlGF.

**Матеріали та методи.** Проаналізовано результати визначення рівнів фактора росту плаценти (PlGF) та розчинної fms-подібної тирозинкінази (sFlt-1) у сироватці крові 128 вагітних у термінах 18–39 тиж, що було проведено протягом 2017–2020 рр.

**Результати.** Середній вік вагітних становив 28,4±4 роки. Середній гестаційний термін під час проведення дослідження – 26±5 тиж. Більшість вагітних мали прояви ЗРП (62,5%) та/або преєклампсії (50%). Середній рівень співвідношення sFlt/PlGF становив 1747 пг/мл. У 100% випадків цифрового значення співвідношення понад 850 невдовзі розвинулися ознаки акушерської ангіогенної катастрофи, яка потребувала негайного розродження. Середній час від проведення аналізу до розродження становив 10 днів. У 50% вагітних термінове розродження проводили протягом 48 год після виконання аналізу. Сприятливі неонатальні результати були відзначені у 37,5% жінок.

**Заключення.** Було виявлено тенденцію до погіршення перинатальних результатів у жінок з надзвичайно високим співвідношенням sFlt-1/PlGF після досягнення показника 850. Ретельний моніторинг вагітної та розгляд необхідності профілактичного введення кортикостероїдів для прискорення дозрівання легень плода в цій групі є раціональними.

**Ключові слова:** преєклампсія, плацентарний фактор росту, розчинна тирозинкіназа-1.

## Outcomes of pregnancies in women with extremely high ratio of sFlt-1 / PlGF: a series of clinical cases

V.I. Oshovskyy, M.I. Nikolenko, Ye.M. Polyakova

Preeclampsia as one of the manifestations of placental dysfunction associated with dysregulation of pro- and antiangiogenic factors. During normal pregnancy, the concentration of antiangiogenic factor sFlt-1 remains low, which allows accurate transmission of signals induced by proangiogenic factors VEGF and PlGF. This balance is crucial to maintain physiological vasodilation. Under hypoperfusion, the placenta increases the synthesis of sFlt-1, trying to increase maternal pressure and increase placental perfusion.

**The objective:** to study the clinical outcomes of pregnancies in a group with extremely high ratios of sFlt-1 and PlGF.

**Materials and methods.** The results of determining the levels of placental growth factor (PlGF) and soluble fms-like tyrosine kinase (sFlt-1), which were performed during 2017–2020 in the serum of 128 pregnant women at 18–39 weeks, were analyzed.

**Results.** The mean age of pregnant women was 28,4±4 years. The average gestational age during the study was 26±5 weeks. The majority of pregnant women had signs of IUGR (62,5%) and/or preeclampsia (50%) during the study. The average level of the sFlt/PlGF ratio was 1747 pg/ml. In 100% of cases with a digital ratio of more than 850, signs of an obstetric angiogenic catastrophe that required immediate delivery developed during the nearest future. The average time from analysis to delivery was 10 days. In 50% of pregnant women, urgent delivery was required within 48 hours after analysis. Favorable neonatal results were observed in 37,5% of women.

**Conclusion.** We found a tendency for worsening perinatal outcomes in women with extremely high sFlt-1/PlGF ratios after reaching 850. Careful monitoring of the pregnant woman and consideration of need for prophylactic administration of corticosteroids to accelerate fetal lung maturation in this group is rational.

**Keywords:** preeclampsia, placental growth factor, soluble tyrosine kinase-1.

## Результаты беременностей у пациенток с чрезвычайно высоким соотношением sFlt-1/PlGF:

### серия клинических случаев

В.И. Ошовский, М.И. Николенко, Е.Н. Полякова

Преєклампсія як одно из проявлений плацентарной дисфункции связана с нарушением регуляции про- и антиангиогенных факторов. Во время нормального течения беременности концентрация антиангиогенного фактора sFlt-1 остается низкой, что позволяет точно передавать сигналы, индуцированные проангиогенными факторами VEGF и PlGF. Этот баланс имеет решающее значение для поддержания физиологической вазодилатации. В условиях гиперперфузии плацента увеличивает синтез sFlt-1, повышая артериальное давление матери и перфузию плаценты.

**Цель исследования:** изучение клинических результатов беременностей в группе с экстремально высокими показателями соотношения sFlt-1 и PlGF.

**Материалы и методы.** Проанализированы результаты определения уровней плацентарного фактора роста (PlGF) и растворимой fms-подобной тирозинкиназы (sFlt-1) в сыворотке крови 128 беременных в сроках 18–39 нед, проведенного в течение 2017–2020 гг.

**Результаты.** Средний возраст беременных составлял 28,4±4 года. Средний гестационный срок во время проведения исследования – 26±5 нед. Большинство беременных имели проявления задержки роста плода (62,5%) и/или преєклампсии (50%). Средний уровень соотношения sFlt/PlGF составил 1747 пг/мл. В 100% случаев цифрового значения соотношения более 850 вскоре развились признаки акушерской ангиогенной катастрофы, которая требовала немедленного родоразрешения. Среднее время от проведения анализа до родоразрешения составляло 10 дней. У 50% беременных срочное родоразрешение потребовалось в течение 48 ч после проведения анализа. Благоприятные неонатальные результаты были отмечены у 37,5% женщин.

**Заклучение.** Было обнаружено тенденцию к ухудшению перинатальных исходов у женщин с очень высоким соотношением sFlt-1/PlGF после достижения показателя 850. Тщательный мониторинг беременной и рассмотрение необходимости профилактического введения кортикостероидов для ускорения созревания легких плода в этой группе являются рациональными.

**Ключевые слова:** преєклампсия, плацентарный фактор роста, растворимая тирозинкиназа-1.

Щороку для 10 млн жінок вагітність стає небезпечним для життя станом. Найчастіше діагностують прееклампсію, яка ускладнює від 5 до 10% вагітностей у США і до 18% – у деяких регіонах Африки [1].

Прееклампсія (ПЕ) є основною причиною смерті молодих жінок, особливо тих, хто живе в умовах обмежених ресурсів, і причиною близько 76 000 випадків материнської смерті та 500 000 дитячої смерті у світі щороку [1].

ПЕ – мультисистемний розлад, зазвичай визначається як виникнення гіпертензії та протеїнурії після 20 тиж вагітності [2]. Останні дослідження патофізіології ПЕ відкривають цікаві перспективи щодо скринінгу цього захворювання.

ПЕ як один із проявів плацентарної дисфункції пов'язана з порушенням регуляції про- та антиангіогенних факторів [3]. Хоча етіологія ПЕ ще до кінця не вивчена, вважається, що вона виникає через порушення плацентарної дисфункції на початку вагітності. Порушення інвазії трофобласта та ремоделювання спіральних артерій призводить до недостатньої перфузії плаценти і, як наслідок, до оксидативного стресу [4]. Унаслідок цього плацента вивільняє велику кількість антиангіогенних факторів у кровотік матері [5–7].

Під час нормального перебігу вагітності концентрація антиангіогенного фактора sFlt-1 (розчинна fms-подібна тирозинкіназа-1) залишається низькою, що дозволяє точно передавати сигнали, індуковані проангіогенними факторами VEGF (судинний ендотеліальний фактор росту) та PlGF (плацентарний фактор росту). Цей баланс має вирішальне значення для підтримки фізіологічної вазодилатації [8]. В умовах гіперперфузії плацента збільшує синтез sFlt-1, підвищуючи артеріальний тиск матері та перфузію плаценти. Як наслідок, рівні циркулюючих проангіогенних факторів знижуються і судинний гомеостаз змінюється, спричинюючи ендотеліальну дисфункцію, яка призводить до гіпертензії, протеїнурії та інших поліорганних проявів ПЕ у матері [9].

Вимірювання артеріального тиску і протеїнурії вважають «золотим стандартом» діагностики ПЕ, хоча вони не дозволяють прогнозувати несприятливі наслідки вагітності з достатньою точністю [10]. З клінічного погляду, гіпертензія та протеїнурія не завжди відображають тяжкість захворювання.

Співвідношення sFlt-1 / PlGF широко досліджують з 2004 року як діагностичний і прогностичний маркер ПЕ та інших проявів плацентарної дисфункції [11]. На сьогоднішнє велике проспективне клінічне дослідження «PROGNOSIS» чітко продемонструвало, що співвідношення sFlt-1/PlGF 38 або нижче може бути використано для виключення ПЕ протягом одного тижня незалежно від гестаційного віку [12]. Співвідношення sFlt-1/PlGF, яке перевищує 85 (для ранньої ПЕ, <34 тиж гестації) або 110 (для пізньої ПЕ, ≥34 тиж), свідчить про високий ризик виникнення ПЕ, що вимагає ретельного клінічного моніторингу [13].

Отже, визначення співвідношення sFlt-1/PlGF може мати велику додаткову цінність при використанні у якості доповнення традиційних методів оцінювання. Точне прогнозування виникнення ПЕ має велике значення, оскільки тяжкі прояви можуть призвести до погіршення стану як матері, так і плода.

Основною метою вичікувальної тактики при ПЕ є поліпшення перинатальних наслідків за рахунок відтермінування пологів, що, у свою чергу, знижує неонатальну захворюваність та смертність. У 2012 році Verlohren et al. [14] повідомили, що співвідношення sFlt-1/PlGF вище 655 дозволяє ідентифікувати жінок з високим ризиком неминучого передчасного розродження до 34 тиж вагітності, котрі, виходячи із наведеного, потребують ретельного моніторингу та медичного догляду.

Однак у дослідженні Stolz et al. [2] співвідношення sFlt-1/PlGF вище 655 не дозволяло прогнозувати погіршення перинатальних наслідків та було недостатньо надійним для прогнозування результатів в випадках з клінічними озна-

ками ПЕ. Утім, отримані дані свідчили про те, що надзвичайно високе співвідношення sFlt-1/PlGF, яке перевищує 1000, може бути більш корисним.

**Мета дослідження:** аналіз материнських і перинатальних наслідків вагітностей з надзвичайно високим співвідношенням sFlt-1/PlGF.

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Проаналізовано результати визначення рівнів фактора росту плаценти (PlGF) та розчинної fms-подібної тирозинкінази (sFlt-1) у сироватці крові 128 вагітних у термінах 18–39 тиж, що було проведено протягом 2017–2020 рр. на базі медичних центрів «Геном» та «Уніклініка» (Київ, Україна).

Аналіз виконували за допомогою аналітичного методу TRACE (Time Resolved Amplified Cryptate Emission) і тест-систем виробництва BRAHMS Kryptor (Thermo Fisher Scientific, Німеччина). Дослідження проводили на автоматичному аналізаторі BRAHMS Kryptor Compact Plus у повній відповідності до інструкцій до тест-наборів. Варіація концентрацій досліджених аналізів в обстеженій вибірці становила 8–7100 пг/мл (PlGF), 70–68 000 пг/мл (sFlt-1). Ці результати були використані для розрахунку співвідношення sFlt-1/PlGF. Пацієнтки, в яких визначено цифровий показник співвідношення понад 850 (обраний на підставі літературних даних експозиційний фактор), були занесені до групи подальшого вивчення.

У статті представлено серію з 8 клінічних випадків з надзвичайно високим співвідношенням sFlt-1/PlGF. Згоду на використання анонімних даних було отримано від усіх пацієнток.

## РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Детальні клінічні профілі пацієнток представлені у таблиці.

Середній вік вагітних становив 28,4±4 роки. Середній гестаційний термін під час проведення дослідження – 26±5 тиж. Більшість вагітних мали прояви ЗРП (62,5%) та/або прееклампсії (50%). Середній рівень співвідношення sFlt-1/PlGF становив 1747 пг/мл.

У всіх 100% випадків невдовзі розвинулися ознаки акушерської ангіогенної катастрофи, яка потребувала негайного розродження. Середній час від проведення аналізу до пологів становив 10 днів. У 50% вагітних термінове розродження проводили протягом 48 год після виконання аналізу. Сприятливі неонатальні результати були відзначені у 37,5% жінок.

Біохімічні та біофізичні параметри, які традиційно використовують для діагностики ПЕ і визначення ступеня її тяжкості, такі, як протеїнурія, артеріальний тиск, трансамінази, тромбцити і сироватковий креатинін, мають обмежену цінність для прогнозування несприятливих материнських та перинатальних результатів [9]. Пошук параметрів для стратифікації пацієнтів відповідно до тяжкості ПЕ є проблемою в усьому світі. За винятком тих пацієнток, яких госпіталізують до лікарні з клінічними ознаками тяжкої ПЕ і/або неминучої еклампсії (головний біль, біль у животі, неконтрольований артеріальний тиск), дуже складно правильно оцінити тяжкість захворювання при першому обстеженні [4].

Співвідношення sFlt-1 / PlGF дозволяє клініцистам прогнозувати початок ПЕ у групах не тільки високого, але й помірного ризику і стратифікувати його рівень, зокрема шляхом підтвердження чи спростування загрозливого ангіогенного профілю [8].

У своєму дослідженні Verlohren et al. повідомили, що співвідношення sFlt-1/PlGF є надійним інструментом для виявлення жінок з високим ризиком неминучого ятрогенних пологів, продемонструвавши, що час до розродження був значно менший у жінок зі співвідношенням вище 655 [10].

Базові клінічні характеристики пацієнток

Вік, роки	Термін вагітності при проведенні дослідження, міс	Ознаки преєклампсії при проведенні дослідження	Ознаки ЗРП при проведенні дослідження	Співвідношення sFlt-1/PIGF	Проміжок часу між проведенням аналізу та розродженням	Показання до розродження	Неонатальні результати
30	24	Так – АТ 160/100	Так	1631	21 день	Відшарування плаценти	Рання неонатальна загибель
34	21	Ні	Так	885	2 дні	Тяжка преєклампсія	Антенатальна загибель плода
24	29	Так – АТ 170/110	Ні	2048	1 день	Еклампсія	Дитина здорова
29	34	Так – АТ 140/100	Ні	1152	14 днів	Еклампсія	Дитина здорова
34	32	Так – АТ 170/100	Ні	2312	1 день	Відшарування плаценти	Дитина здорова
26	21	Ні	Так	2888	2 дні	Тяжка преєклампсія	Рання неонатальна загибель
23	23	Ні	Так	1992	7 днів	Тяжка преєклампсія	Рання неонатальна загибель
27	26	Ні	Так	1069	34 дні	Тяжка преєклампсія	Антенатальна загибель плода

Однак нещодавно у своєму дослідженні Stolz et al. порівняли перинатальні наслідки у групі з 30 пацієнток з ПЕ та співвідношенням sFlt-1/PIGF > 655 і 30 пацієнток з ПЕ та співвідношенням sFlt-1/PIGF < 655 [2]. У цьому невеликому дослідженні не вдалося виявити значних відмінностей у перинатальних результатах між групами.

На сьогодні відомо дуже мало про значення перевищення порога 655 під час вагітності, ускладненої ПЕ. Ще менше відомо про вагітності без ПЕ, але з надзвичайно високим співвідношенням sFlt-1/PIGF. Коли плацентарна дисфункція дебютує на ранніх термінах вагітності, зазвичай застосовують вибірково тактику або профілактичне вживання ацетилсаліцилової кислоти, але подальший перебіг захворювання часто буває важко передбачити.

У даному дослідженні серії клінічних випадків були проаналізовані перинатальні результати у жінок з ознаками плацентарної дисфункції та надзвичайно високим співвідношенням sFlt-1/PIGF. Метою було прагнення додатково продемонструвати, що співвідношення sFlt-1/PIGF можна використовувати для прогнозування результатів вагітності. Це дозволило б визначити порогове значення для ятрогенно індукованого розродження або виправдати вибірково клінічне ведення у відповідних випадках.

У 100% жінок з надзвичайно високим співвідношенням sFlt-1/PIGF розвинулися ознаки акушерської катастрофи,

що потребувало негайного розродження. Припускаємо, що надзвичайно високий рівень співвідношення sFlt-1/PIGF (понад 850 у даному дослідженні) слід розглядати як критерій для стаціонарного моніторингу матері і плода з метою запобігання акушерським катастрофам.

**ВИСНОВКИ**

Співвідношення sFlt-1/PIGF ≥ 655, мабуть, не є надійним граничним значенням для прогнозування несприятливих перинатальних результатів у жінок з клінічними ознаками преєклампсії і, отже, має обмежене значення для стратифікації груп ризику. Однак виявлено тенденцію до погіршення перинатальних результатів у жінок з надзвичайно високим співвідношенням sFlt-1/PIGF після досягнення показника 850. Ретельний моніторинг вагітної та розгляд необхідності профілактичного уведення кортикостероїдів для прискорення дозрівання легень плода у цій групі є раціональними.

*Перспективи подальших досліджень.* Необхідні подальші дослідження у групах з надзвичайно високим співвідношенням sFlt-1/PIGF для підтвердження прогностичної ролі даного показника, визначення граничного значення і поліпшення клінічної оцінки пацієнтів.

**Відомості про авторів**

**Ошовський Віктор Іванович** – Медичний центр «Уніклініка», кафедра акушерства, гінекології та медицини плода Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, 04074, м. Київ, вул. Мостицька, 11. *E-mail: pirhospr@gmail.com*

**Ніколенко Маргарита Іванівна** – Медико-біологічний центр «Геном», Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, 04112, м. Київ, вул. Дорогожицька, 9. *E-mail: nikolmargaryta@gmail.com*

**Полякова Євгенія Миколаївна** – Медичний центр ТОВ «Багатопрофільна клініка Святого Миколая», 69063, м. Запоріжжя, вул. Святого Миколая, 53. *E-mail: Jenyapolyakova@gmail.com*

**Information about the author**

**Oshovskyy Victor Ivanovych** – Medical center «Uniklinika», Department of Obstetrics, Gynecology and Fetal Medicine Shupyk National Healthcare University of Ukraine, 04074, Kyiv, 11 Mostytska Str. *E-mail: pirhospr@gmail.com*

**Nikolenko Margarita Ivanivna** – Medical and Biological Center «Genome», Shupyk National Healthcare University of Ukraine, 04112, Kyiv, 9 Dorogozhytska Str. *E-mail: nikolmargaryta@gmail.com*

**Polyakova Yevheniya Mykolayivna** – Medical Center of LLC «Saint Nicholas Multiprofile Clinic», 69063, Zaporizhia, 53 St. Nicholas Str. *E-mail: Jenyapolyakova@gmail.com*

Сведения об авторах

**Ошовский Виктор Иванович** – Медицинский центр ООО «Униклиника», кафедра акушерства, гинекологии и медицины плода Национального университета здравоохранения Украины имени П.Л. Шупика, 04074, г. Киев, ул. Мостицкая, 11. *E-mail: pirhospr@gmail.com*

**Николенко Маргарита Ивановна** – Медико-биологический центр «Геном», Национальный университет здравоохранения Украины имени П.Л. Шупика, 04112, г. Киев, ул. Дорогожицкая, 9. *E-mail: nikolmargaryta@gmail.com*

**Полякова Евгения Николаевна** – Медицинский центр ООО «Многопрофильная клиника Святого Николая», 69063, г. Запорожье, ул. Святого Николая, 53. *E-mail: Jenyapolyakova@gmail.com*

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Robertson, S. A. Preventing Preeclampsia by Silencing Soluble Flt-1? *N. Engl. J. Med.* 380, 1080–1082 (2019).
2. Stolz, M., Zeisler, H., Heinzl, F., Binder, J. & Farr, A. An sFlt-1:PIGF ratio of 655 is not a reliable cut-off value for predicting perinatal outcomes in women with preeclampsia. *Pregnancy Hypertens.* 11, 54–60 (2018).
3. Herraiz, I. et al. Angiogenesis-Related Biomarkers (sFlt-1/PLGF) in the Prediction and Diagnosis of Placental Dysfunction: An Approach for Clinical Integration. *Int. J. Mol. Sci.* 16, 19009–19026 (2015).
4. De Oliveira, L. et al. sFlt-1/PIGF ratio as a prognostic marker of adverse outcomes in women with early-onset preeclampsia. *Pregnancy Hypertens.* 3, 191–195 (2013).
5. Tsatsaris, V., Fournier, T. & Winer, N. Physiopathologie de la prééclampsie. *Ann. Fr. Anesth. Reanim.* 29, e13–e18 (2010).
6. Chaiworapongsa, T., Chaemsaihong, P., Yeo, L. & Romero, R. Pre-eclampsia part 1: current understanding of its pathophysiology. *Nat. Rev. Nephrol.* 10, 466–480 (2014).
7. Wang, A., Rana, S. & Karumanchi, S. A. Preeclampsia: The Role of Angiogenic Factors in Its Pathogenesis. *Physiology* 24, 147–158 (2009).
8. Tardif, C. et al. Angiogenic factors sFlt-1 and PIGF in preeclampsia: Prediction of risk and prognosis in a high-risk obstetric population. *J. Gynecol. Obstet. Hum. Reprod.* 47, 17–21 (2018).
9. Simón, E. et al. sFlt-1/PIGF ratio for the prediction of delivery within 48 hours and adverse outcomes in expectantly managed early-onset preeclampsia. *Pregnancy Hypertens.* 22, 17–23 (2020).
10. Verlohren, S. et al. New Gestational Phase-Specific Cutoff Values for the Use of the Soluble fms-Like Tyrosine Kinase-1/Placental Growth Factor Ratio as a Diagnostic Test for Preeclampsia. *Hypertension* 63, 346–352 (2014).
11. Chang, Y. S. et al. The sFlt-1/PIGF ratio as a predictor for poor pregnancy and neonatal outcomes. *Pediatr. Neonatol.* 58, 529–533 (2017).
12. Zeisler, H. et al. Predictive value of the sFlt-1:PIGF ratio in women with suspected preeclampsia. *N. Engl. J. Med.* 374, 13–22 (2016).
13. Caillon, H., Tardif, C., Dumontet, E., Winer, N. & Masson, D. Evaluation of sFlt-1/PIGF ratio for predicting and improving clinical management of preeclampsia: Experience in a specialized perinatal care center. *Ann. Lab. Med.* 38, 95–101 (2018).
14. Verlohren, S. et al. The sFlt-1/PIGF ratio in different types of hypertensive pregnancy disorders and its prognostic potential in preeclamptic patients. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 206, 58.e1–58.e8 (2012).

Статья надійшла до редакції 18.01.2021