

Новые лабораторные маркеры гестозов

И. И. Гузов, к. м. н.

Клиники и лаборатории ЦИР

XX юбилейная научно-практическая
конференция

«Достижения и перспективы развития
лабораторной службы России»
25 марта 2015 Москва

ЕРН-гестоз

E=Oedema

P=Proteinuria

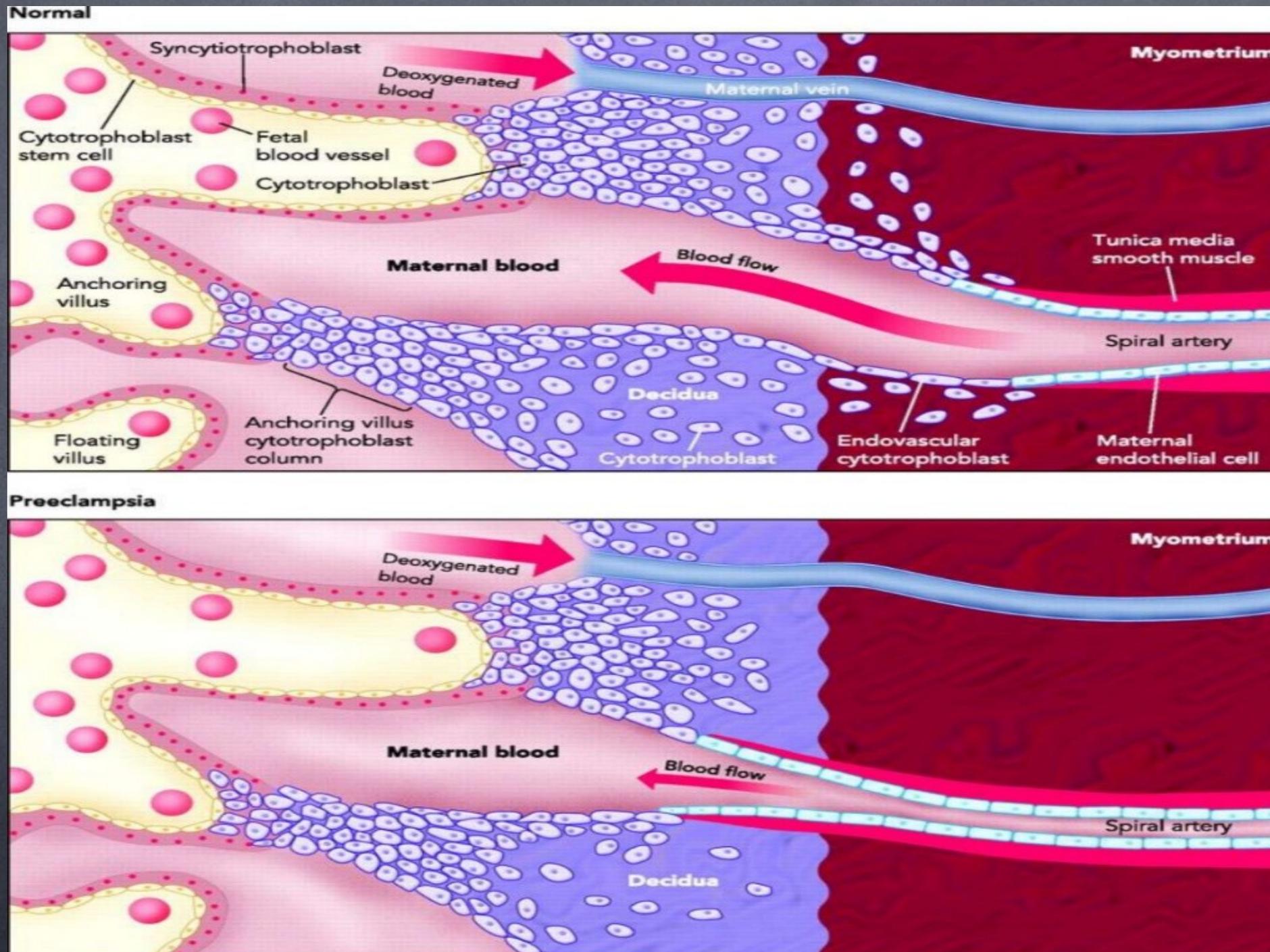
H=Hypertensia

- 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

ЕРН-гестоз



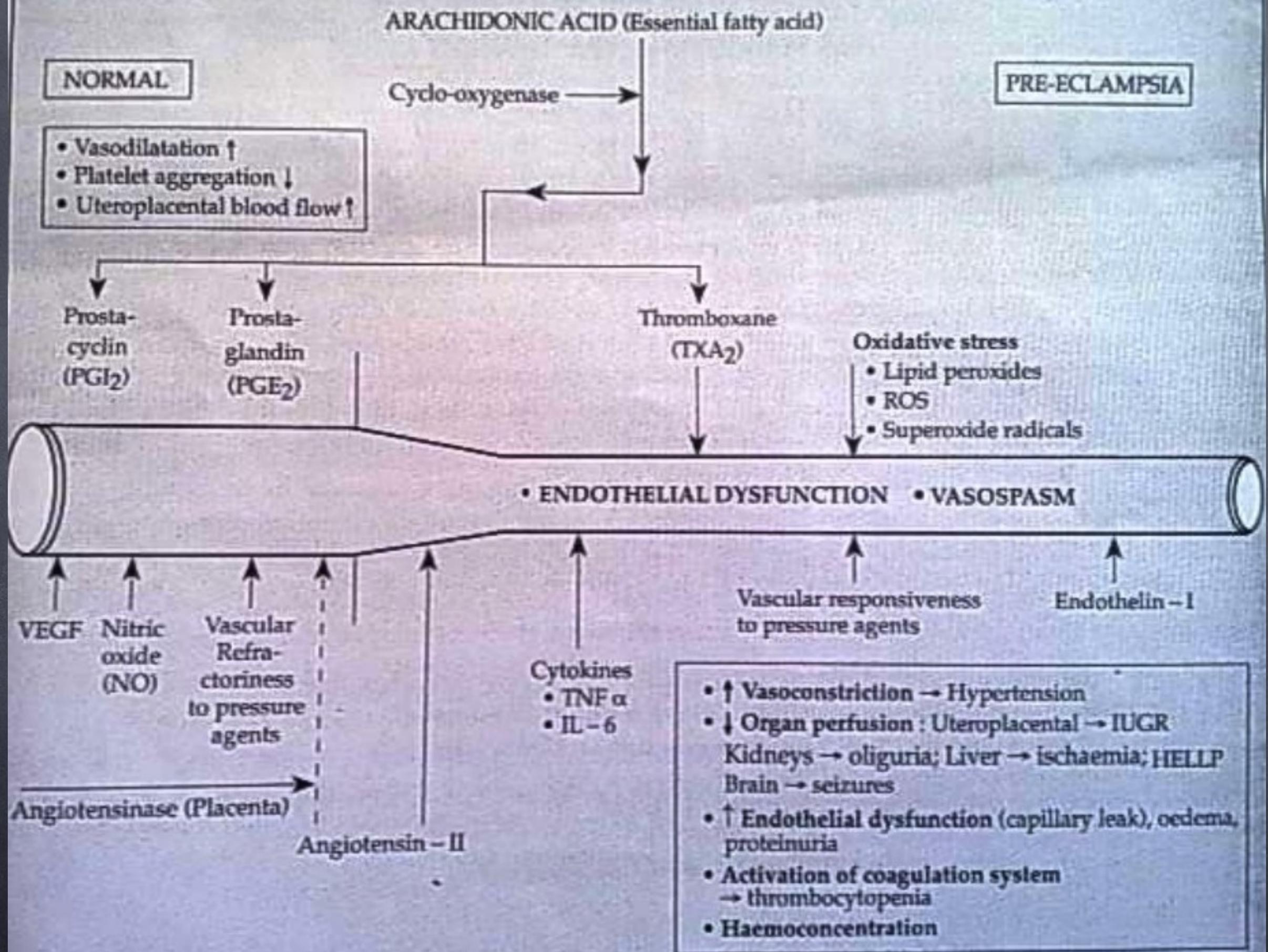
ЕРН-гестоз

- 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)



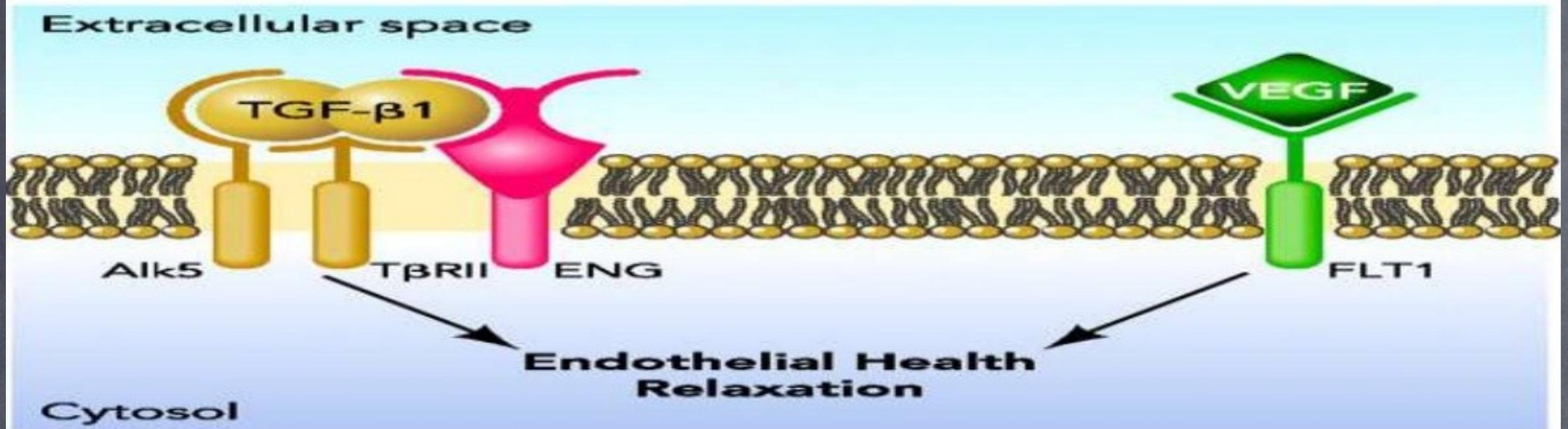
Прогностические биохимические маркеры гестоза

- 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

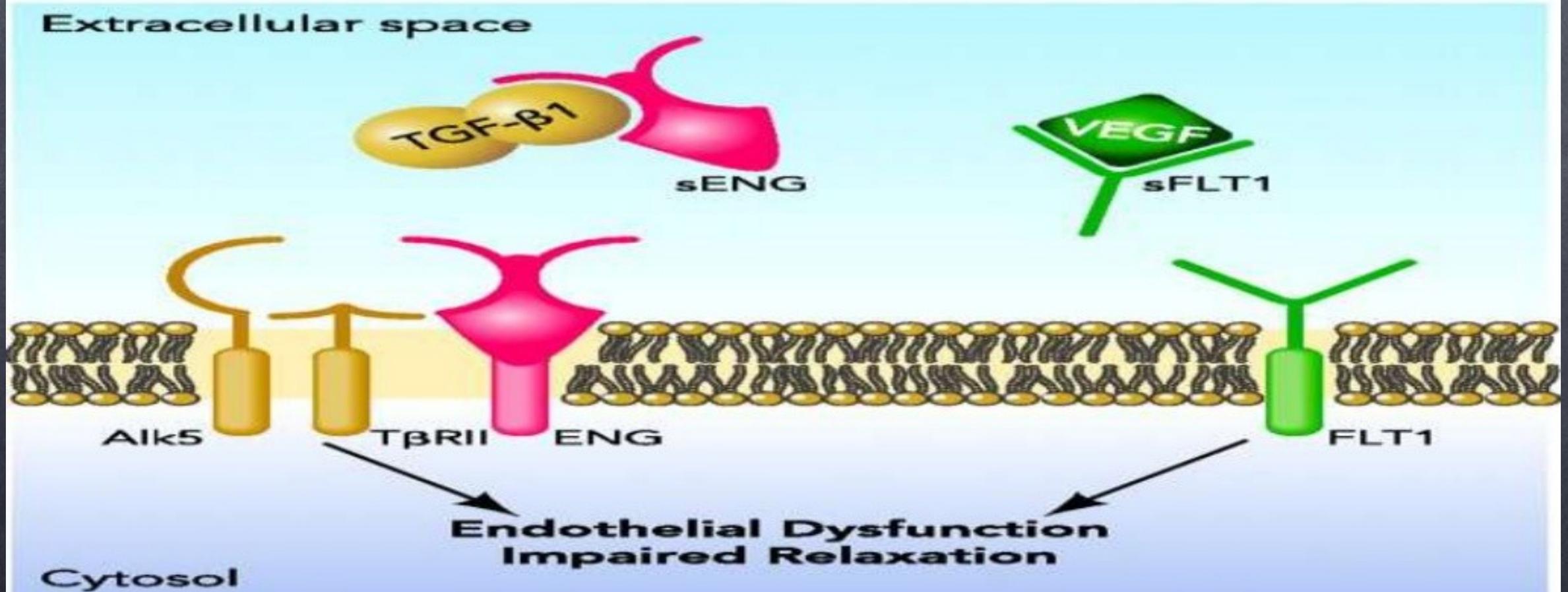
Скрининг риска гестоза в 11-13 недель беременности

- 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
 - VEGFR-2 = KDR

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

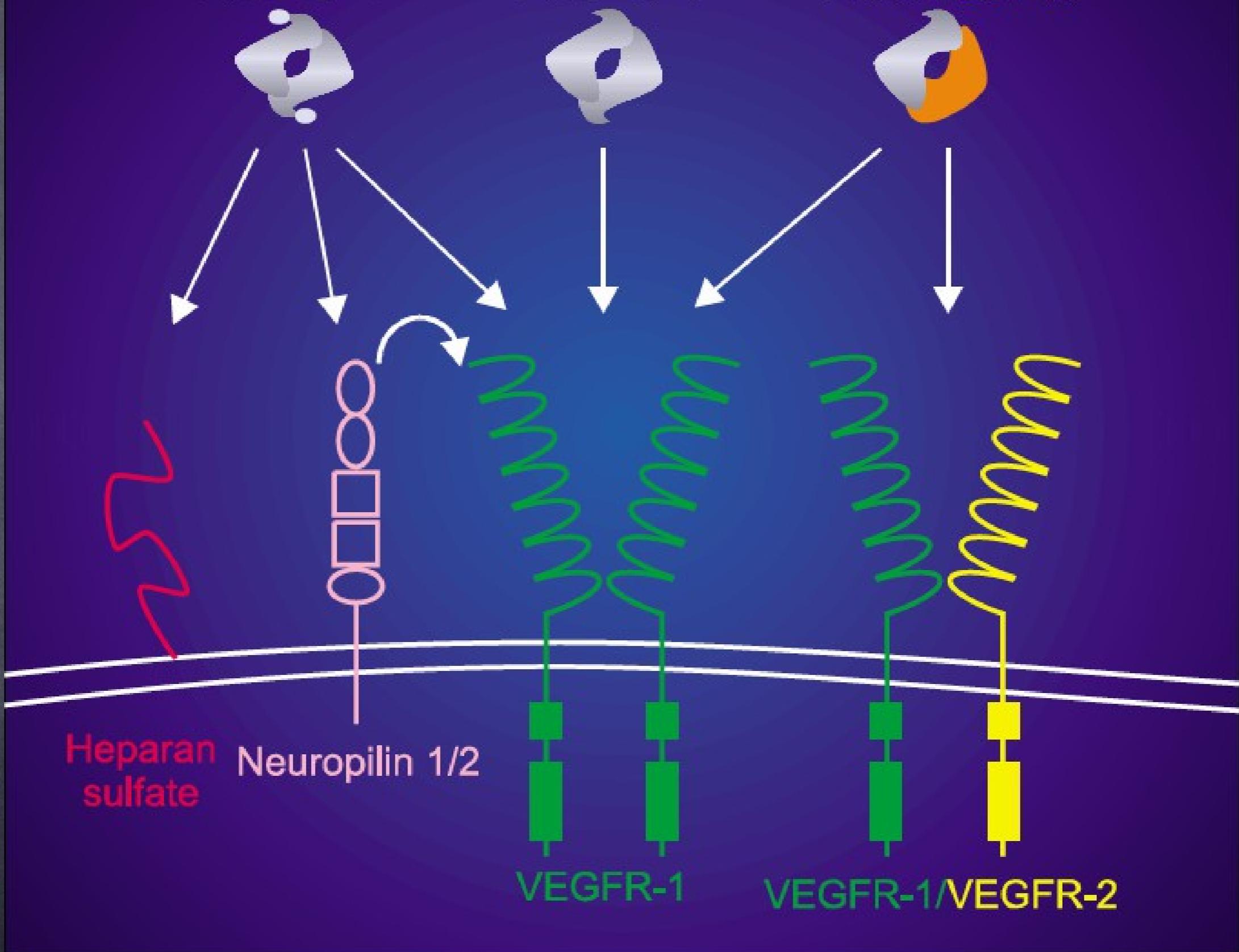
Рецепторы PIGF

- VEGFR-1 и VEGFR-2 — 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-2, -4

PlGF-1, -3

PlGF/VEGF-A



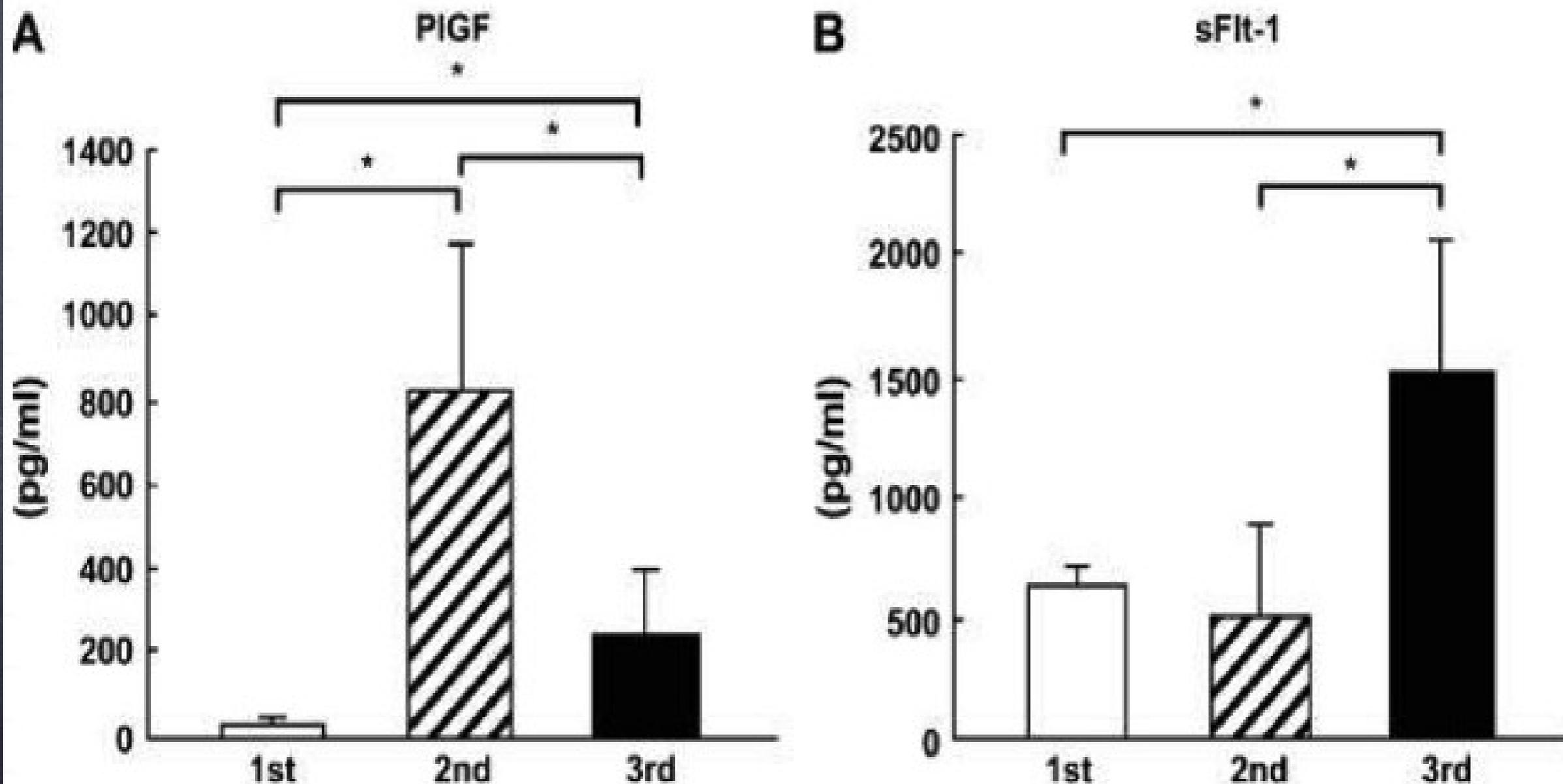
Heparan sulfate

Neuropilin 1/2

VEGFR-1

VEGFR-1/VEGFR-2

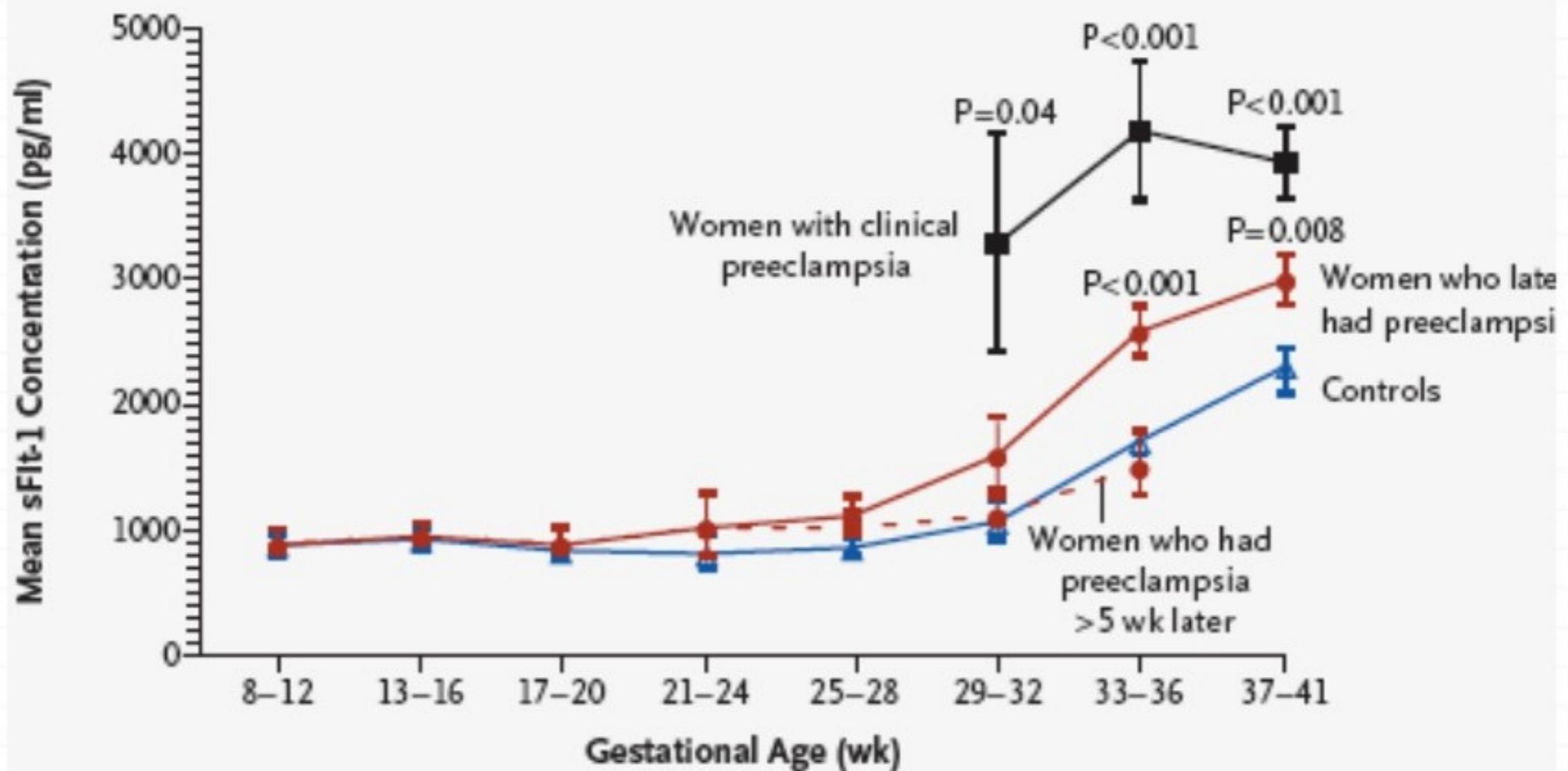
PlGF и sFlt-1 при нормальной беременности



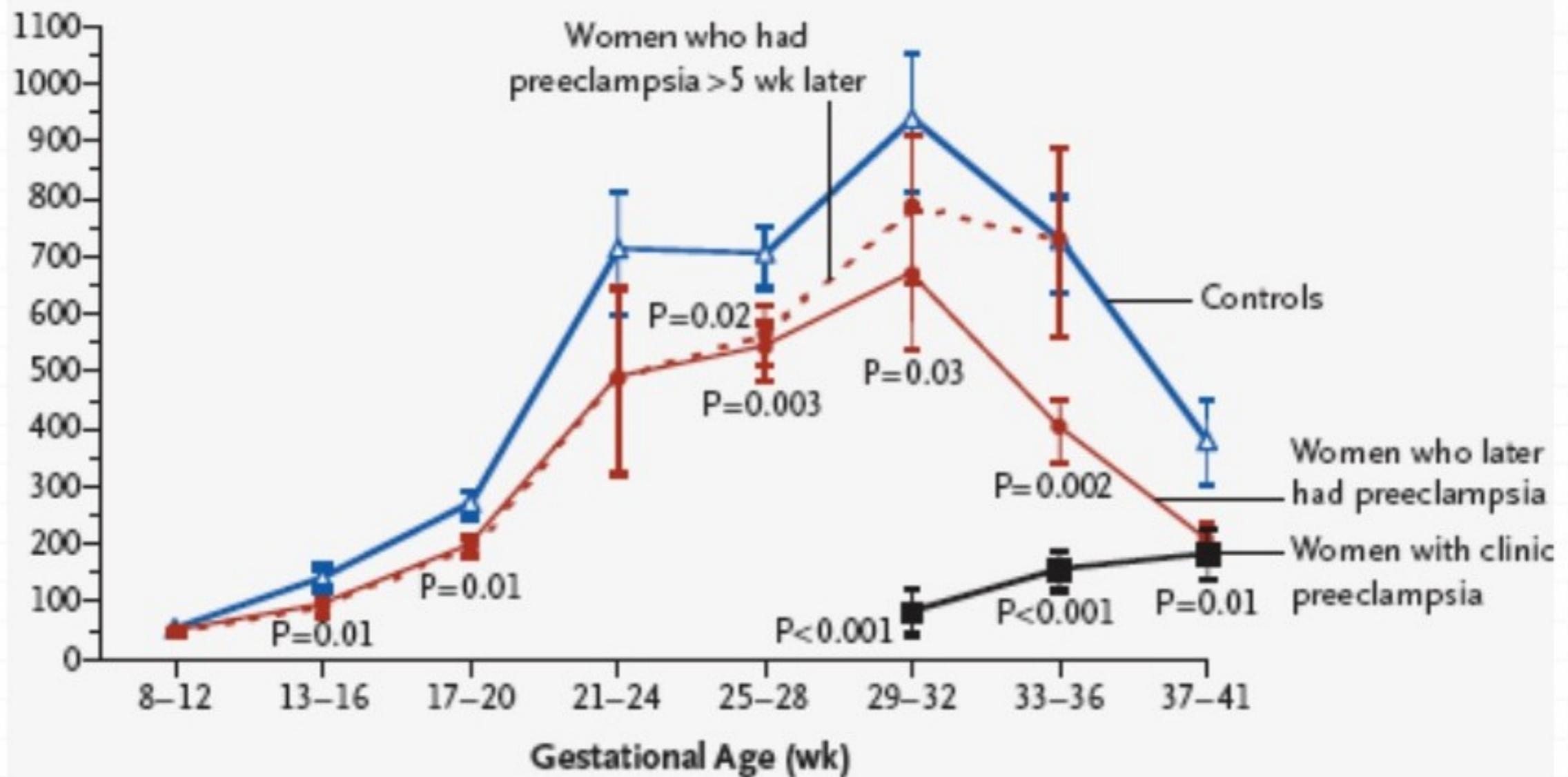
ЕРН-гестоз

- 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 sFlt-1 при беременности



Средние концентрации PIGF при беременности



ЕРН-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 PIGF и прогноз EPH-гестоза

- Индекс антиангиогенной активности, повышающейся 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

Спасибо за
внимание!