

Современный взгляд практического врача на патогенез поражения почек при преэклампсии

П.Н. Веропотвелян¹, И.С. Цехмистренко², Н.П. Веропотвелян¹

¹ОКУ «Межобластной центр медицинской генетики и пренатальной диагностики», г. Кривой Рог

²Перинатальный центр, г. Киев

В статье представлены современные данные о патогенезе почечного поражения при преэклампсии (ПЭ), влияние дисбаланса системы sFlt-1/ анти-VEGF на клинические симптомы нефропатии при ПЭ.

Однако несмотря на высокий интерес акушеров и нефрологов к проблеме ПЭ в настоящее время данных о влиянии ПЭ на почечное поражение в значении предвидения сроков развития ПЭ крайне недостаточно – поэтому необходимы дальнейшие исследования по этой теме.

Ключевые слова: преэклампсия, гломерулярное поражение, артериальная гипертензия, васкулоэндотелиальный фактор роста (VEGF), растворимая fms-подобная тирозинкиназа-1 (sFlt-1).

Преэклампсия (ПЭ) на сегодня продолжает оставаться одним из наиболее распространенных осложнений беременности, приводящим к серьезным нарушениям в организме матери и плода.

Как информируют N. Al-Jameil и соавторы (2014 г.) [12], в структуре материнской и перинатальной заболеваемости и смертности ПЭ занимает третье место, и ее частота от общего числа родов составляет от 11% до 16%. Исследования P. James, C. Nelson-Piercy [13] свидетельствуют, что в мире ежегодно регистрируют более 8 млн случаев ПЭ, которая является основной причиной материнской и перинатальной смертности, унося жизни 60 тыс. молодых женщин ежегодно.

В публикациях имеется большое различие в данных по частоте развития тяжелых форм ПЭ и эклампсии, показателям материнской и перинатальной смертности. Проведенные исследования S. Liu и соавторов, J. Uzan и соавторов [14, 15] указывают, что данные анализа самых тяжелых форм ПЭ и результаты мультицентровых исследований позволили выделить факторы риска развития этого осложнения беременности – первая беременность (впервые появились ворсин хориона), многоплодная беременность (наличие избытка ворсин хориона), отягощенный семейный анализ, предшествующая эндотелиальная дисфункция (хроническая артериальная гипертензия, сахарный диабет, заболевание почек и печени, аутоиммунные заболевания, тромбофилия), наступление беременности с помощью ЭКО – современной репродуктивной технологии (донация клеток, стимуляция овуляции, гиперстимуляция яичников) (рис. 1).

Этиология ПЭ до настоящего времени остается предметом дискуссии. Ведущие теории развития данного осложнения беременности базируются на процессах неполноценного ремоделирования маточно-плацентарных артерий и ишемии плаценты, окислительного стресса, чрезмерного провоспалительного ответа, генетической предрасположенности и иммунологической нетолерантности между матерью и плодом [16].

В литературе широко обсуждается роль дисбаланса проангиогенных и антиангиогенных факторов в качестве особого механизма развития артериальной гипертензии (АГ) и протеинурии у пациенток с ПЭ. Исследователями R. Levine и соавторами, S. Maunard и соавторами [17, 18] доказано, что в момент ПЭ наблюдается дефицит васкуло-эндотелиального фактора роста (VEGF), вызванный циркулирующими рецеп-

торами к VEGF, идентифицированными как растворимые fms-подобные тирозинкиназы-1 – sFlt-1, которые ишемизированная плацента начинает синтезировать за 5–6 нед до клинической манифестации ПЭ. Приведенные факторы ингибируют как VEGF, так и плацентарный фактор роста – PlGF, обеспечивающие нормальное развитие и функцию плаценты, и, циркулируя в кровотоке матери, они могут вносить свой вклад в развитие системной эндотелиальной дисфункции, лежащей в основе всех клинических проявлений ПЭ.

Нефрологические проявления ПЭ

Как известно, основными нефрологическими проявлениями ПЭ являются АГ, протеинурия (ПУ) и/или нарушение функции почек. В связи с тем что отеки возникают у 60% женщин с физиологически протекающей беременностью, сами по себе отеки перестали рассматривать как признак ПЭ.

Как свидетельствуют публикации [19], ведущей причиной развития нефротического синдрома (НС) во время беременности считается ПЭ, но в тоже время этот факт практически не известен нефрологам. Однако в 1977 г. К.А. Fisher и соавторами он был подтвержден при выполнении биопсии почки беременным с ПЭ в связи с развитием НС, и в 67% случаев они обнаружили в биоптатах лишь ее гистологические признаки [20].

L. Charpal и соавторы [21] считают, что, в принципе, НС является довольно редким осложнением беременности, частота которого не превышает 0,0025%, но, тем не менее, отсутствуют исследования, сравнивающие частоту НС в зависимости от сроков развития ПЭ.

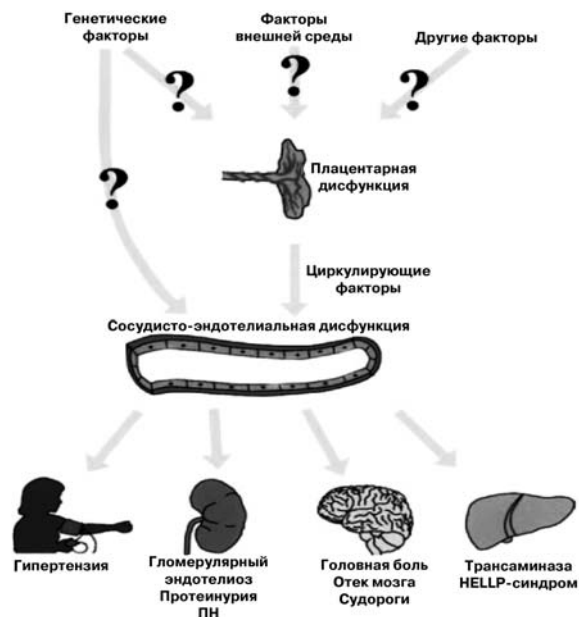


Рис. 1. Плацентарная и эндотелиальная дисфункция в патогенезе ПЭ [49]

В исследовании ряда авторов [22, 23] обсуждается роль повреждения подоцитов – эпителиальных клеток почечных клубочков, ответственных за гломерулярную проницаемость, – в генезе массивной ПУ, в том числе при развитии ПЭ. В имеющихся публикациях при изучении подоцитинурии как маркера подоцитопатии выявлена высокая специфичность и чувствительность показателя. Результаты исследования V. Garović и соавторов [23] показывают, что подоцитинурия выявлена у 15 из 15 пациенток с неосложненной беременностью и, кроме того, у 7 пациенток с другими причинами – АГ, ПУ или почечными заболеваниями. Целесообразно отметить, что кроме подоцина показателями подоцитопатии могут служить и другие подоцитарные белки: нефрин, подокаликсин, синаптоподин. Но, тем не менее, подоцин обладает максимальной специфичностью и чувствительностью, как отмечают I. Craici и соавторы [24], и претендует на место раннего предиктора ПЭ.

A. Cohen, N. Burton [25] сообщают, что при физиологической беременности скорость клубочковой фильтрации (СКФ) увеличивается на 40–60% в течение I триместра, достигая 140–170 мл/мин, поэтому в сыворотке крови снижается концентрация креатинина, мочевины.

J. Muller-Deile и соавторы [26] информируют, что СКФ при развитии ПЭ по сравнению с нормальной беременностью снижается на 30–40%, но в то же время уровень сывороточного креатинина практически всегда соответствует референсным значениям небеременных пациенток и редко превышает 90–100 мкмоль/л, что в свою очередь приводит к недооценке почечного повреждения. Как обычно, в связи с этим оценкой функции почек во время беременности является определение СКФ методом Реберга–Тареева. Как указывают M. Mith и соавторы [27], расчетные формулы неприемлемы для применения у беременных, это связано с тем, что СКФ, рассчитанная по формуле MDRD, существенно занижает значения, а формула Кокрофта–Голта, напротив, завышает их.

N. Scaffeg и соавторы [28] отмечают, что другим идентичным признаком снижения почечной функции при ПЭ является прогрессирующее повышение сывороточного уровня мочево́й кислоты – более 500 мкмоль/л. Гиперурикемия часто предшествует ПУ и обусловлена ухудшением почечной перфузии.

Почечная патология и важная роль VEGF в ее развитии

Сигнальный белок – VEGF – вырабатывается клетками для стимулирования васкулогенеза (образование эмбриональной сосудистой системы) и ангиогенеза (рост новых сосудов в уже существующей сосудистой системе). U. Merkusheva, L. Kozlovskaja [11] иллюстрируют, что наиболее важную роль в организме человека играет белок семейства VEGF, называемый VEGF-A. Авторы [11] указывают, что в данное семейство, кроме того, входят плацентарный фактор – PlGF и белки VEGF-B (эмбриональный ангиогенез тканей миокарда), VEGF-C (ангиогенез лимфатических сосудов), VEGF-D (развитие лимфатических сосудов в легких). Все члены семейства белков VEGF функционируют, связываясь с двумя близкими по строению мембранными тирозинкиназными рецепторами: рецептором-1 VEGF (VEGFR-1 или Flt-1) и рецептором-2 VEGF (VEGFR-2 или Flk-1) и активируя их.

M. Simon и соавторы [3] свидетельствуют, что эти рецепторы экспрессируются эндотелиальными клетками. Эндотелий, как известно, активный эндокринный орган, диффузно рассеянный во всех органах и тканях, обладает высокой метаболической и биологической активностью. Общий вес эндотелия в организме взрослого человека, согласно исследованиям D. Burger, R. Touyz [29], составляет в среднем 1,6–1,8 кг, что превышает даже массу печени. Функция эндо-

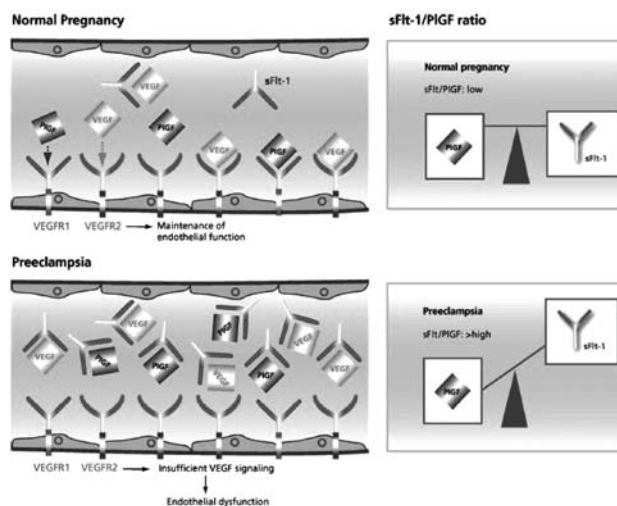


Рис. 2. Схема патогенеза ПЭ [48]

телиа крайне многообразна: регуляция сосудистого тонуса, гемостаза, иммунного ответа, миграция клеток крови в сосудистую стенку, синтез факторов воспаления и их ингибиторов, барьерные функции (рис. 2).

Белок VEGF-A связывается с рецепторами VEGFR-1 и VEGFR-2, при этом рецептор VEGFR-2 выступает как посредник почти во всех известных реакциях клетки на VEGF. VEGFR-1, кроме того, может выступать как «пустой» рецептор, изолируя белок VEGF от рецептора VEGFR-2 (что представляется особенно важным при васкулогенезе в зародыше).

VEGF-экспрессия стимулируется множеством проангиогенных факторов, включая эпидермальный ростовой фактор, основной фактор роста фибробластов, тромбоцитарный фактор роста и интерлейкин-1. А также уровни VEGF непосредственно регулируются такими факторами окружающей среды, как pH, давление и концентрации кислорода. В работе H. Nisell и соавторов [30] указывается, что общее влияние этих различных факторов заключается в опосредованной через VEGF стимуляции важных для ангиогенеза факторов, включая антиапоптотические белки, молекулы клеточной адгезии и металлопротеиназы. Но, тем не менее, основным стимулом экспрессии и/или продукции VEGF является именно гипоксия.

J. Keagney и соавторы [31] определяет, что в физиологических условиях основными функциями VEGF-A считаются:

- стимуляция пролиферации эндотелиальных клеток и их дифференциация;
- увеличение сосудистой проницаемости;
- опосредованная эндотелийзависимая вазодилатация;
- поддержание жизнеспособности эндотелия путем предотвращения апоптоза эндотелиальных клеток;
- участие в ремоделировании экстрацеллюлярного матрикса путем индукции экспрессии активатора плазминогена и PAI;
- усиление экспрессии молекул адгезии на поверхности эндотелиальных клеток.

Авторы [31] считают, что VEGF экспрессируется в почке подоцитами и играет, кроме того, особую локально-почечную роль, а именно: регуляцию клубочковой проницаемости, образование и поддержание фенестрации эндотелия капилляров клубочков и поддержание цитоскелета подоцитов. На сегодня получены убедительные доказательства того, что при ПЭ дефицит гломерулярного VEGF играет ведущую роль не только в генезе почечной дисфункции, но и ПУ, и АГ.

В этом аспекте, как отмечают J. Muller-Deile, M. Schiffer [32], подоцитарный VEGF обладает не только паракринной функцией в отношении эндотелиальных клеток, но и ауто-

кринной – в отношении самих подоцитов. Поэтому ряд исследователей [32, 33] считают, что есть основания полагать, что дефицит VEGF приводит к повреждению подоцитов, распластыванию их ножек, следствием чего и является ПУ.

Патогенез почечной патологии при ПЭ

Исследователи E. George и соавторы, S. Sezer и соавторы [34, 35] иллюстрируют, что этиология семей ПЭ до настоящего времени остается предметом дискуссии. Ведущие теории развития этого осложнения беременности базируются на процессах неполноценного ремоделирования маточно-плацентарных артерий и ишемии плаценты, окислительного стресса, чрезмерного провоспалительного ответа, наследственной предрасположенности и иммунологической нетолерантности между матерью и плодом. В общем, целый каскад событий приводит к развитию системной эндотелиальной дисфункции, которая и является основой симптоматических проявлений.

В 2004 г. V. Rodie и соавторы [36] проинформировали, что пациентки, перенесшие ПЭ во время беременности, в дальнейшем имеют высокий риск развития АГ, ишемической болезни сердца, инсульта, в связи с чем ПЭ была отнесена к факторам риска сердечно-сосудистых заболеваний. Основываясь на данных литературы, в которых указывается сходство факторов риска сердечно-сосудистых осложнений и хронической болезни почек (ХБП), по-видимому, ПЭ можно рассматривать также и как фактор риска ХБП. Тем не менее хронические почечные поражения при ПЭ, особенно ее раннем развитии – до 34 нед беременности, практически неизвестны нефрологам.

В. Vikse и соавторами [37], учеными из Норвегии, в 2008 г. было опубликовано крупное исследование, в котором продемонстрировано, что рождение детей с низкой массой тела сопряжено с риском развития в последующие годы ХБП у матерей. Как сообщают M. Noris и соавторы [38], это научно-фундаментальное исследование проводилось в течение 40 лет, оно позволило проанализировать связь частоты развития терминальной почечной недостаточности и перенесенной ПЭ. К большому сожалению, ученые в ней не учитывали сроки развития ПЭ. Оказалось, что риск развития хронической почечной недостаточности у пациенток, перенесших ПЭ, отмечался в 4 раза выше, чем в популяции. Авторы [11], проводившие изучение публикаций, отмечают, что у 20–40% женщин, не имевших болезней почек до беременности, в течение нескольких лет после родоразрешения сохранялись микроальбуминурия и повышенные цифры АД. *Факт того, что у 20–40% пациенток после ПЭ персистирует микроальбуминурия, указывает на возможность необратимого гломерулярного повреждения.*

Принимая во внимание множество публикаций, исследователи M. Abbate и соавторы, T. Nakagawa и соавторы, L. Reiter и соавторы [39–41] иллюстрируют, что, кроме того, ПУ, в том числе и микроальбуминурия, сама по себе вызыва-

ет прогрессирующую почечную дисфункцию за счет усиления интерстициального воспаления, до 20% пациенток, перенесших ПЭ, имеют признаки ХБП после родоразрешения. Нет сомнений, что достижением последних лет стало предположение о важной роли дисбаланса плацентарных проангиогенных и антиангиогенных факторов как одного из основных механизмов развития ПЭ.

L. Duley и соавторы, I. Stillman и соавторы [42, 43] считают, что предпосылками для изучения факторов ангиогенеза при ПЭ явилось сходство клинических проявлений последней и побочных эффектов анти-VEGF-терапии при лечении злокачественных опухолей, которые, как оказалось, могут индуцировать развитие ренальной тромботической микроангиопатии (ТМА). Группа ученых – J. Yang и соавторы [44] – в 2002 г. впервые опубликовали результаты клинических испытаний бевацизумаба – ингибитора VEGF, применение которого приводило к гипертензии и ПУ у пациенток со злокачественными опухолями разных локализаций.

V. Eremina и соавторы в 2008 г. [45] опубликовали шесть клинических наблюдений пациенток со злокачественными новообразованиями, получавших терапию бевацизумабом. Затем исследователи проводили оценку функции почек, уровня суточной ПУ, возникновения АГ в ближайшие месяцы от начала терапии, что явилось показанием к выполнению биопсии почки. Как отмечает L. Duley и соавторы [42], во всех шести нефробиоптатах обнаружена ТМА. Особенностью морфологической картины было сочетание ТМА с распластыванием малых отростков подоцитов, более выраженным у больных с массивной ПУ. После отмены бевацизумаба функция почек нормализовалась у всех женщин.

Предположение исследователей заключалось в том, что снижение уровня VEGF в почке в результате блокады его антителами могло привести к локальной ренальной дисфункции эндотелия (у всех пациенток имелись лишь почечные проявления ТМА и отсутствовали ее системные проявления) вследствие нарушения взаимодействия VEGF со своими рецепторами, экспрессируемыми эндотелиальными клетками клубочков.

Клинические проявления сходства побочных эффектов анти-VEGF-терапии и ПЭ привело к тому, что некоторые исследователи называют почечные последствия терапии ингибиторами ангиогенеза «преэклампсиеподобным синдромом».

S. Maunard и соавторы [18] в 2003 г. установили у пациенток в момент ПЭ наличие дефицита VEGF. Но в то же время в этом случае ингибция VEGF была вызвана растворимыми рецепторами к VEGF – VEGFR-1, идентифицированными как так называемая растворимая fms-подобная тирозинкиназа-1 (sFlt-1), которую синтезирует ишемизированная плацента. Определено, что до клинической манифестации ПЭ избыточный уровень sFlt-1 начинается за 5–6 нед. Данный фактор ингибирует как VEGF, так и PlGF, обеспечивающий васкулогенез, и, циркулируя в кровотоке матери, может вносить свой вклад в развитие системной эндотели-

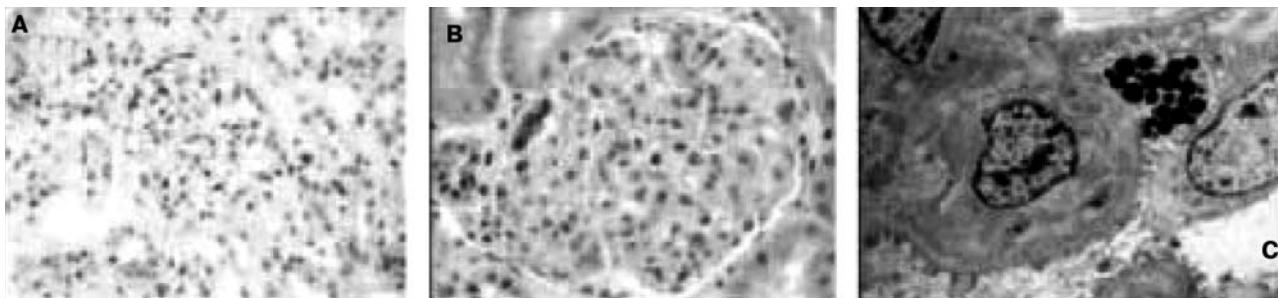


Рис. 3. Гломерулярный эндотелиоза при ПЭ.

А – нормальный гломерулюс. В – гломерулюс при ПЭ. С – $\times 1500$ (гематоксилин-эозин) [49]

альной дисфункции, лежащей в основе всех клинических проявлений ПЭ.

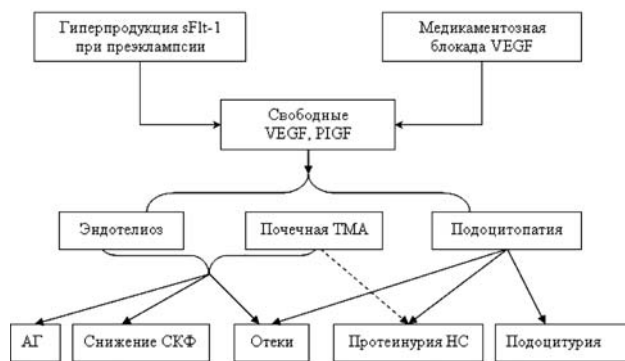
В. Li и соавторы [46] отмечают, что данный вопрос о ведущем значении нарушения плацентации в патогенезе ПЭ дискутируется, так как избыток sFlt-1 является самостоятельным фактором развития всех клинических проявлений ПЭ, лежащих в основе так называемого материнского синдрома. Ряд авторов – S. Karumanchi и соавторы, I. Stillman [19, 43] – информируют, что ренальное поражение эндотелия представлено 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 ТМА, несмотря на редкость тромбозов капиллярных петель клубочков (рис. 3).

Ж. Нау [47] в 2008 г. проиллюстрировал, что у пациенток с ранними и тяжелыми формами ПЭ при гистологическом исследовании ткани почки в послеродовой период в 35–71% случаев обнаруживается фокально-сегментарный гломерулярный склероз (ФСГС), имеющий, как правило, вторичный характер. А. Merkusheva, N. Kozlovskaya [11] информируют, что среди механизмов развития ФСГС при ПЭ предполагается роль гломерулярного эндотелиоза, внутриклубочковой гипертензии и гиперкоагуляции. У 20–30% пациенток с выявленным после перенесенной ПЭ ФСГС персистирует АГ, тогда как ПУ отсутствует или выражена минимально. У этих пациенток при нефробиопсии в динамике гистологические проявления ФСГС сохраняются даже при отсутствии прогрессирования клинических признаков, хотя явления эндотелиоза постепенно исчезают. В отличие от двухконтурности базальных мембран клубочка (БМК) при мембранно-пролиферативном гломерулонефрите 1-го типа, образование мезангиальных клеток между эндотелием и базальной мембраной, при ТМА двухконтурность БМК обусловлена ее расщеплением за счет отложения фибрина в субэндотелиальном пространстве.

У пациенток, перенесших ПЭ, течение ФСГС более благоприятное, чем течение первичного ФСГС. Следующей морфологической патологией, выявляемой при тяжелом течении нефропатии беременных, считается фибриноидный некроз и склероз междольковых артерий почек. Данные изменения являются результатом прямого повреждающего действия фульминантного развития тяжелой или злокачественной гипертензии в момент ПЭ. У 75% пациенток со склерозом междольковых артерий сохраняется устойчивая АГ, в отдаленный послеродовой период – нередко с признаками озлокачествления. По-видимому, именно ФСГС и склероз внутривисцеральных артерий лежат в основе «остаточных изменений» после перенесенной нефропатии беременных, протекающих обычно под маской «гипертонической болезни» или «гипертонического нефрита».

Н. Strevens и соавторы, I. Stillman и соавторы [10, 43] получили данные, свидетельствующие, что умеренно выраженный эндотелиоз считается патогномоничным признаком ПЭ. Более того, минимальные гистологические признаки эндотелиоза в виде очагового отека эндотелиальных клеток встречаются у здоровых беременных, что позволило предположить, что патология эндотелиальных клеток клубочка, выраженная минимально, возможно характерна для беременности вообще.

В литературе имеются данные об исследованиях, которые проводились на экспериментальных моделях беременных и небеременных крыс [7], у которых вызывали ПЭ путем введения в вену sFlt-1. Повышенная концентрация в кровотоке sFlt-1 как у беременных, так и у небеременных животных вызывала АГ и ПУ, что напоминало ПЭ у женщин. Результаты гистологического исследования ткани почек этих животных указывали на наличие клубочкового эн-



Модификация Muller-Deile J., Schiffer M.J. of Pregnancy, 2011

Рис. 4. Блок-схема поражения почек при блокаде VEGF (Модификация Muller-Deile J., Schiffer M.J. of Pregnancy, 2011)

дотелиоза, характерного для ПЭ. При введении рекомбинантного VEGF-121 крысам с клинической картиной ПЭ проявления последней быстро регрессировали, иллюстрируя дозозависимый эффект.

В 2001 г. результаты совместных исследований корейских и американских ученых [6] подтверждают регресс индуцированной почечной ТМА у крыс после введения рекомбинантного VEGF-121. Исследователи эти данные подтвердили также морфологически. Следовательно, ученые В. Ballermann, E.L. Duley и соавторы [1, 42] считают, что блокада VEGF является одним из важнейших патогенетических механизмов гломерулярного повреждения, лежащего в основе «нефрологической» составляющей ПЭ.

Интересное исследование провели ученые в 2010 г. [8], которое установило, что ингибция VEGF седиранибом – сильнодействующим ингибитором VEGFR-2 – в течение 3 дней индуцирует у пациентов повышение АД. Как отмечает В. Li и соавторы [46], VEGFR-2 является основным посредником для осуществления гипотензивного эффекта VEGF (вазодилатация через механизм высвобождения эндотелиальными клетками оксида азота, простациклина), и ингибирование VEGF способно привести к развитию АГ.

Обсуждается также уменьшение площади микроциркуляторного русла вследствие недостатка VEGF как возможной причины АГ. Снижение микрососудистого кровотока приводит к увеличению периферического сосудистого сопротивления и уменьшению концентрации оксида азота. R. Yang и соавторы [2] продемонстрировали, что независимо от этого VEGF оказывает гипотензивный эффект, действуя на барорецепторы эндотелиоцитов. Y. Okuda и соавторы [9] также показали, что блокада VEGF способна вызвать его дисбаланс с эндотелином, который является мощным вазоконстриктором.

S. Karumanchi и соавторы [19] свидетельствуют, что в связи с тем, что VEGF нужен для поддержания функционирования подоцитов и регуляции клубочков фильтрации, его дефицит способен вызвать подоцитопатию и, как результат, ПУ, снижение фильтрационной функции почек, кроме того, гломерулярный эндотелиоз – патогномоничный морфологический признак ПЭ.

Исследователь S. Quaggin [5] считает, что инактивация одной аллели гена VEGF ведет к развитию выраженного гломерулосклероза с повреждением подоцитов и эндотелиальных клеток и, как следствие, терминальной почечной недостаточности эмбриона крыс примерно на 9-й неделе гестации. В литературе имеется мало исследований по данной проблеме. Представляет научно-практический интерес публикация V. Garovic и соавторов [4], которые иллюстрируют снижение

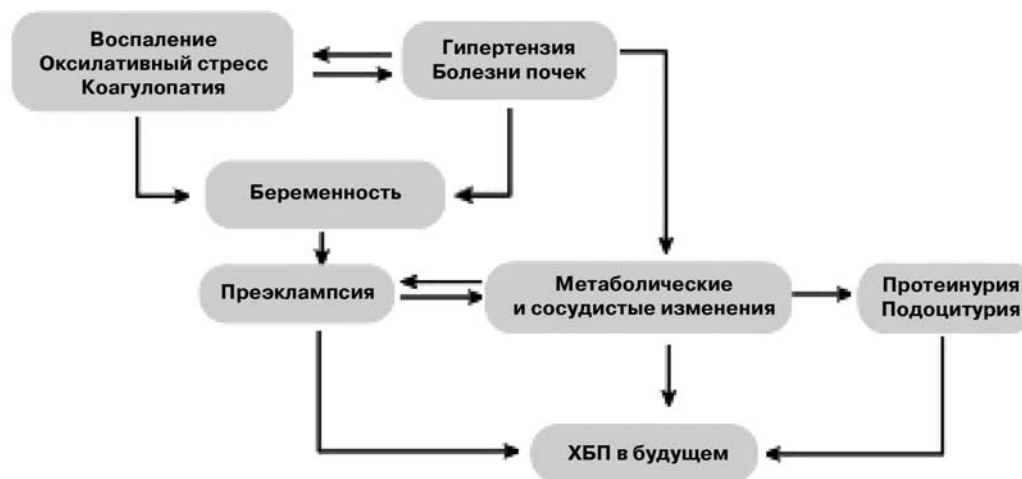


Рис. 5. Возможные механизмы в развитии ПЭ и отдаленных ренальных заболеваний [50]

экспрессии нефрина и синаптоподина в клубочках почек пациенток с ПЭ, что подтверждает предположение о роли подоцитарного повреждения в генезе преэклампсической ПУ.

В настоящее время имеется немало достоверных результатов, что ингибция VEGF рецепторами sFlt-1 или анти-VEGF-препаратами способна вызвать гломерулярное поражение. Исследователи [11] отмечают, что применительно к ПЭ можно предполагать, что данное поражение сочетает в себе гломерулярный эндотелиоз и подоцитопатию (рис. 4).

Таким образом, сегодня имеются публикации о достижении успехов в изучении патогенеза ПЭ – доказано, что ишемизированная плацента синтезирует в избытке sFlt-1-растворимые рецепторы к VEGF. Системная эндотелиальная дисфункция, почечная ТМА, повреждения подоцитов с рас-

пластыванием их ножек и, как следствие, развитие АГ, нарушения функции почек и ПУ могут лежать в основе дефицита VEGF. В литературе имеются сообщения, что ПЭ способствует развитию сердечно-сосудистых заболеваний в отдаленном будущем, а рождение детей с низкой массой тела сопряжено с развитием терминальной почечной недостаточности спустя многие годы после родов у их матерей.

Принимая во внимание, что при развитии ранней ПЭ, как правило, рождаются дети с низкой массой тела, вероятно, рано развившаяся ПЭ может рассматриваться и как фактор риска ХПБ. В то же время, в последние годы в изученной нами литературе мало данных о влиянии ПЭ на почечное поражение в прогностическом значении сроков развития ПЭ. Поэтому необходимо дополнительное исследование по данной проблеме.

Сучасний погляд практичного лікаря на патогенез ураження нирок при преєклампсії
П.М. Веропотвелян, І.С. Цехмістренко, М.П. Веропотвелян

У статті представлені сучасні дані про патогенез ниркового ураження при преєклампсії (ПЕ), вплив дисбалансу системи sFlt-1/анти-VEGF на клінічні симптоми нефропатії при ПЕ. Однак незважаючи на високий інтерес акушерів і нефрологів до проблеми ПЕ на сьогоднішні дані про вплив ПЕ на ниркове ураження у значенні передбачення термінів розвитку ПЕ вкрай недостатньо – тому необхідні подальші дослідження щодо цієї теми.

Ключові слова: преєклампсія, гломерулярне ураження, артеріальна гіпертензія, васкулоендотеліальний фактор росту (VEGF), розчинна fms-подібна тирозинкіназа-1 (sFlt-1).

The modern view of the practicing physician in the pathogenesis of renal damage in preeclampsia
P.N. Veropotvelyan, I.S. Tsekhmistrenko, M.P. Veropotvelyan

The paper presents the current data on the pathogenesis of renal lesions in PE, the impact of the imbalance of sFlt-1 / anti-VEGF clinical symptoms of nephropathy in PE. However, despite the high interest of Obstetricians and nephrologists to the problem of PE at the present time, data on the impact of PE on renal damage in the sense of foresight terms of PE is extremely scarce – so further study.

Key words: preeclampsia, glomerular damage, hypertension, vasculoendotelial growth factor (VEGF), soluble fms-like tyrosine kinase-1 (sFlt-1).

Сведения об авторах

Веропотвелян Петр Николаевич – ОКУ «Межобластной центр медицинской генетики и пренатальной диагностики», 50000, г. Кривой Рог, пл. Освобождения, 3а; тел.: (05642) 92-36-09. E-mail: genetika@ukrpost.ua

Цехмистренко Иван Сергеевич – Перинатальный центр, 03150, г. Киев, ул. Предславинская, 9; тел.: (098) 093-21-22. E-mail: tsehmistrenko.m.d@gmail.com

Веропотвелян Николай Петрович – ОКУ «Межобластной центр медицинской генетики и пренатальной диагностики», 50000, г. Кривой Рог, пл. Освобождения, 3а; тел.: (05642) 92-49-30. E-mail:genetika@ukrpost.ua

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Ballermann B.J. Glomerular endothelial cell differentiation / B.J. Ballermann //Kidney Int. – 2005. – V. 67 (5). – P. 1668–71.
- Yang R. Exaggerated hypotensive effect of vascular endothelial growth factor in spontaneously hypertensive rats //R. Yang, A.K. Ogasawara, T.F. Zioncheck, Z. Ren, G.W. He, G.G. DeGuzman et al. //Hypertension. – 2002. – V. 39 (3). – P. 815–20.
- Simon M. Expression of vascular endothelial growth factor and its receptors in human renal ontogenesis and in adult kidney //M. Simon, H.J. Gröne, O. Jöhren, J. Kullmer, K.H. Plate, W. Risau, E. Fuchs //Am. J. Physiol. – 1995. – V. 268(2, Pt 2). – P. 240–50.
- Garovic V.D. Glomerular expression of nephrin and synaptopodin, but not podocin, is decreased in kidney sections from women with preeclampsia //V.D. Garovic, S.J. Wagner, L.M. Petrovic, C.E. Gray, P. Hall,

- H. Sugimoto et al //Nephrol. Dial. Transplant. – 2007. – V. 22 (4). – P. 1136–43.
5. Quaggin S.E. Toward a mouse model of diabetic nephropathy: is endothelial nitric oxide synthase the missing link? /S.E. Quaggin, T.M. Coffman //J. Am. Soc. Nephrol. – 2007. – V. 18 (2). – P. 364–6.
6. Suga S. Vascular endothelial growth factor (VEGF121) protects rats from renal infarction in thrombotic microangiopathy /S. Suga, Y.G. Kim, A. Joly, E. Puchacz, D.H. Kang, J.A. Jefferson et al. //Kidney Int. – 2001. – V. 60 (4). – P. 1297–308.
7. Lima F. A study of sixty pregnancies in patients with antiphospholipid syndrome /F. Lima, M.A. Khamashta, N.M. Buchanan, S. Kerslake, B.J. Hunt, G.R. Hughes //Clin. Exp. Rheumatol. – 1996. – V. 14 (2). – P. 131–6.
8. Robinson E.S. Rapid development of hypertension and proteinuria with cedi-ranib, an oral vascular endothelial growth factor receptor inhibitor /E.S. Robinson, U.A. Matulonis, P. Ivy, S.T. Berlin, K. Tyburski, R.T. Penson, B.D. Humphreys //Clin. J. Am. Soc. Nephrol. – 2010. – V. 5 (3). – P. 477–83.
9. Okuda Y. Hypoxia and endothelin-1 induce VEGF production in human vascular smooth muscle cells /Y. Okuda, K. Tsurumaru, S. Suzuki, T. Miyauchi, M. Asano, Y. Hong et al. //Life Sci. – 1998. – V. 63 (6). – P. 477–84.
10. Strevens H. Glomerular endotheliosis in normal pregnancy and preeclampsia /H. Strevens, D. Wide-Swensson, A. Hansen, T. Horn, I. Ingemarsson, S. Larsen et al. //BJOG: Br. J. Obstet. Gynaecol. – 2003. – V. 110 (9). – P. 831–6.
11. Merkusheva L.I. Modern understanding of the pathogenesis of renal damage in preeclampsia /L.I. Merkusheva, N.L. Kozlovskaja //Obstetrics and gynecology. – 2015. – V. 8. – P. 12–17.
12. Al-Jameil N. A brief overview of preeclampsia /N. Al-Jameil, F. Aziz Khan, M. Fareed, H. Tabassum //J Clin Med Res. – 2014. – V. 6 (1). – P. 1–7.
13. James P.R. Management of hypertension before, during and after pregnancy /P.R. James, C. Nelson-Piercy //Heart. – 2004. – V. 90 (12). – P. 1499–504.
14. Liu S. Maternal Health Study Group of Canadian Perinatal Surveillance System (Public Health Agency of Canada). Incidence, risk factors, and associated complications of eclampsia /S. Liu, K.S. Joseph, R.M. Liston, S. Bartholomew, M. Walker, J.A. León et al. // Obstet. Gynecol. – 2011. – V. 118 (5). – P. 987–94.
15. Uzan J. Preeclampsia: pathophysiology, diagnosis and management /J. Uzan, M. Carbonnel, O. Piconne, R. Asmar, J.M. Ayoubi //Vasc. Health Risk Manag. – 2011. – V. 7. – P. 467–74.
16. Sidorova I.S. Features of the pathogenesis of preeclampsia endotheliosis. /I.S. Sidorova, N.A. Nikitina //Obstetrics and gynecology. – 2015. – V. 1. – P. 72–78.
17. Levine R.J. Circulating angiogenic factors and the risk of preeclampsia /R.J. Levine, S.E. Maynard, C. Qian, K.H. Lim, L.J. England, K.F. Yu et al. //N. Engl. J. Med. – 2004. – V. 350 (7). – P. 672–83.
18. Maynard S.E. Excess placental soluble fms-like tyrosine kinase 1 (sFlt1) may contribute to endothelial dysfunction, hypertension, and proteinuria in preeclampsia /S.E. Maynard, J.Y. Min, K.H. Lim et al. //J. Clin. Invest. – 2003. – V. 111 (5). – P. 649–58.
19. Karumanchi S.A. Preeclampsia: a renal perspective /S.A. Karumanchi, S.E. Maynard, I.E. Stillman, F.H. Epstein, V.P. Sukhatme //Kidney Int. – 2005. – V. 67 (6). – P. 2101–13.
20. Eremina V. Glomerular-specific alterations of VEGF-A expression lead to distinct congenital and acquired renal diseases /V. Eremina, M. Sood, J. Haigh, A. Nagy, G. Lajoie, N. Ferrara et al. //J. Clin. Invest. – 2003. – V. 111 (5). – P. 707–16.
21. Chappal L.C. Adverse perinatal outcomes and risk factors for preeclampsia in women with chronic hypertension: a prospective study /L.C. Chappal, S.T. Enye, P. Seed, A.L. Briley, L. Poston, A.H. Shennan //Hypertension. – 2008. – V. 51 (4). – P. 1002–9.
22. Aita K. Acute and transient podocyte loss and proteinuria in preeclampsia /K. Aita, M. Etoh, H. Hamada, C. Yokoyama, A. Takahashi, T. Suzuki et al. //Nephron. Clin. Pract. – 2009. – V. 112 (2). – P. 65–70.
23. Garovic V.D. Urinary podocyte excretion as a marker for preeclampsia /V.D. Garovic, S.J. Wagner, S.T. Turner, D.W. Rosenthal, W.J. Watson, B.C. Brost et al. //Am. J. Obstet. Gynecol. – 2007. – V. 196 (4). – P. 320. 1–7.
24. Craici I.M. Podocyturia predates proteinuria and clinical features of preeclampsia: longitudinal prospective study /I.M. Craici, S.J. Wagner, K.R. Bailey, P.D. Fitz-Gibbon, C.M. Wood-Wentz, S.T. Turner et al. //Hypertension. 2013; 61 (6): 1289–96.
25. Cohen A.W. Nephrotic syndrome due to preeclamptic nephropathy in hydatidiform mole and coexistent fetus /A.W. Cohen, N.G. Burton //Obstet. Gynecol. – 1979. – V. 53 (1). – P. 130–13.
26. Müller-Deile J. The balance of autocrine VEGF-A and VEGF-C determines podocyte survival /J. Müller-Deile, K. Worthmann, M. Saleem, I. Tossidou, H. Haller, M. Schiffer //Am. J. Physiol. Renal Physiol. – 2009. – V. 297 (6). – P. 1656–67.
27. Mith M.C. Assessment of glomerular filtration rate during pregnancy using the MDRD formula /M.C. Mith, P. Moran, M.K. Ward, J.M. Davison //BJOG: Br. J. Obstet. Gynaecol. – 2008. – V. 115 (1). – P. 109–12.
28. Scaffer N.K. Uric acid clearance in normal pregnancy and preeclampsia /N.K. Scaffer, L.V. Dill, J.F. Cadden //J. Clin. Invest. – 1943. – V. 22 (2). – P. 201–6.
29. Burger D. Cellular biomarkers of endothelial health: microparticles, endothelial progenitor cells, and circulating endothelial cells /D. Burger, R.M. Touyz //J. Am. Soc. Hypertens. – 2012. – V. 6 (2). – P. 85–99.
30. Nisell H. Blood pressure and renal function seven years after pregnancy complicated by hypertension /H. Nisell, H. Lintu, N.O. Lunell, G. Möllerström, E. Pettersson //Br. J. Obstet. Gynaecol. – 1995. – V. 102 (11). – P. 876–81.
31. Kearney J.B. The VEGF receptor fit-1 (VEGFR-1) is a positive modulator of vascular sprout formation and branching morphogenesis /J.B. Kearney, N.C. Kappas, C. Ellerstrom, F.W. DiPaola, V.L. Bautch //Blood. – 2004. – V. 103 (12). – P. 4527–35.
32. Muller-Deile J. Renal involvement in preeclampsia: similarities to VEGF ablation therapy /J. Muller-Deile, M. Schiffer //J. Pregnancy. – 2011. – V. 2011. – P. 176973.
33. Ballermann B.J. Glomerular endothelial cell differentiation /B.J. Ballermann //Kidney Int. – 2005. – V. 67 (5). – P. 1668–71.
34. George E.M. Endothelin: key mediator of hypertension in preeclampsia /E.M. George, J.P. Granger //Am. J. Hypertens. – 2011. – V. 24 (9). – P. 964–9.
35. Sezer S.D. Comparison of angiogenic and anti-angiogenic factors in maternal and umbilical cord blood in early- and late-onset pre-eclampsia /S.D. Sezer, M. Küçük, C. Yenisey, H. Yüksel, A.R. Odabasi, M.K. Türkmen //Gynecol. Endocrinol. – 2012. – V. 28 (8). – P. 628–32.
36. Rodie V. Pre-eclampsia and cardiovascular disease: metabolic syndrome of pregnancy? /V. Rodie, D.J. Freeman, N. Sattar, I.A. Greer //Atherosclerosis. – 2004. – V. 175 (2). – P. 189–202.
37. Vikse B.E., Irgens L.M., Leivestad T., Skjaerven R., Iversen B.M. Preeclampsia and the risk of end-stage renal disease. N. Engl. J. Med. 2008; 359 (8): 800–9.
38. Noris M. Mechanisms of disease: pre-eclampsia /M. Noris, N. Perico, G. Remuzzi //Nat. Clin. Pract. Nephrol. – 2005. – V. 1 (2). – P. 98–114.
39. Abbate M. How does proteinuria cause progressive renal damage? /M. Abbate, C. Zoja, G. Remuzzi //J. Am. Soc. Nephrol. – 2006. – V. 17 (11). – P. 2974–84.
40. Nakagawa T. Differential regulation of VEGF by TGF-beta and hypoxia in rat proximal tubular cells /T. Nakagawa, H.Y. Lan, H.J. Zhu, D.H. Kang, G.F. Schreiner, R.J. Johnson //Am. J. Physiol. Renal Physiol. – 2004. – V. 287 (4). – P. 658–64.
41. Reiter L. Hypertension in pregnancy: the incidence of underlying renal disease and essential hypertension /L. Reiter, M.A. Brown, J.A. Whitworth //Am. J. Kidney Dis. – 1994. – V. 24 (6). – P. 883–7.
42. Duley L. Magnesium sulphate and other anticonvulsants for women with preeclampsia /L. Duley, A.M. Gülmezoglu, D.J. Henderson-Smart, D. Chou //Cochrane Database Syst. Rev. – 2010. – V.11: CD000025.
43. Stillman I.E. The glomerular injury of preeclampsia /I.E. Stillman, S.A. Karumanchi //J. Am. Soc. Nephrol. – 2007. – V. 18 (8). – P. 2281–4.
44. Yang J.C. A randomized double-blind placebo controlled trial of bevacizumab (anti-VEGF antibody) demonstrating a prolongation in time to progression in patients with metastatic renal cancer /J.C. Yang, L. Haworth, S.M. Steinberg, S.A. Rosenberg, W. Novotny //Proc. Am. Soc. Clin. Oncol. – 2002. – V. 21. – P. 15.
45. Eremina V. Glomerular-specific alterations of VEGF-A expression lead to distinct congenital and acquired renal diseases /V. Eremina, M. Sood, J. Haigh, A. Nagy, G. Lajoie, N. Ferrara et al. //J. Clin. Invest. – 2003. – V. 111 (5). – P. 707–16.
46. Li B. KDR (VEGF receptor 2) is the major mediator for the hypotensive effect of VEGF /B. Li, A.K. Ogasawara, R. Yang, W. Wei, G.W. He, T.F. Zioncheck et al. //Hypertension. – 2002. – V. 39 (6). – P. 1095–100.
47. Hay J.E. Liver disease in pregnancy /J.E. Hay //Hepatology. – 2008. – V. 47 (3). – P. 1067–76.
48. Hagmann H. The Promise of Angiogenic Markers for the Early Diagnosis and Prediction of Preeclampsia /H. Hagmann et al. //Clinical Chemistry. – 2012. – V. 58(5). – P. 837–845 (2012)
49. Karumanchi S.A. Preeclampsia: a renal perspective /S.A. Karumanchi et al. //Kidney International. – 2005. – V. 67. – P. 2101–2113.
50. Craici I.M. Advances in the pathophysiology of preeclampsia and related podocyte injury /I.M. Craici et al. //Kidney International. – 2014. – V. 86. – P. 275–285.

Статья поступила в редакцию 28.03.2016