

Содержание плацентарного фактора роста и fms-подобной тирозинкиназы в сыворотке крови беременных с рубцом на матке и плацентарной адгезивно-инвазивной патологией

Н.Ю. Поникарова, А.А. Кузнецова, Е.С. Шелепова, к.м.н.,
Н.А. Осипова, д.м.н., проф., Е.Ю. Васильева, к.м.н., Н.Ю. Яковлева, к.м.н.,
И.Е. Зазерская, д.м.н., проф., Д.М. Чащина

Адрес для переписки: Наталия Юрьевна Поникарова, natalyponi@gmail.com

Для цитирования: Поникарова Н.Ю., Кузнецова А.А., Шелепова Е.С. и др. Содержание плацентарного фактора роста и fms-подобной тирозинкиназы в сыворотке крови беременных с рубцом на матке и плацентарной адгезивно-инвазивной патологией. Эффективная фармакотерапия. 2025; 21 (32): 16–20.

DOI 10.33978/2307-3586-2025-21-32-16-20

Актуальность. Поздняя диагностика плацентарной адгезивно-инвазивной патологии (ПАИП) и высокий риск акушерских осложнений обуславливают необходимость поиска биохимических маркеров для прогнозирования данной патологии. Особый интерес представляют факторы ангиогенеза и антиангиогенеза, играющие ключевую роль в процессах аномальной инвазии плаценты.

Цель – сравнить концентрацию плацентарного фактора роста (PlGF), растворимой fms-подобной тирозинкиназы 1 (sFlt-1) и отношение sFlt-1/PlGF в сыворотке крови беременных трех групп – с рубцом на матке и ПАИП, с рубцом на матке без ПАИП и при физиологической беременности.

Материал и методы. Концентрация сывороточных маркеров sFlt-1, PlGF и отношение sFlt-1/PlGF определялись в трех группах беременных на сроке гестации 35–37 недель. Основную (первую) группу составили 35 женщин с ПАИП и операцией кесарева сечения в анамнезе, группу сравнения (вторую) – 24 женщины с рубцом на матке без ПАИП, контрольную (третью) – 31 пациентка с нормальной беременностью.

Результаты. Содержание sFlt-1 во второй группе было выше, чем в третьей ($p = 0,008$), а концентрация PlGF ниже, чем в первой и третьей группах ($p < 0,001$ и $p < 0,001$ соответственно). Отношение sFlt-1/PlGF во второй группе было выше, чем в первой и третьей ($p < 0,001$ и $p < 0,001$ соответственно).

Заключение. Более высокий уровень sFlt-1 у пациенток второй группы по сравнению с пациентками третьей группы, а также более высокое значение отношения sFlt-1/PlGF по сравнению с пациентками первой и третьей групп позволяют предположить наличие механизма, препятствующего развитию ПАИП у определенной категории женщин с факторами риска.

Ключевые слова: приращение плаценты, плацентарная адгезивно-инвазивная патология, плацентарный фактор роста, рецептор 1 к эндотелиальному фактору роста сосудов, fms-подобная тирозинкиназа 1, ремоделирование спиральных артерий



Актуальность

Плацентарная адгезивно-инвазивная патология (ПАИП) занимает лидирующую позицию среди причин акушерских кровотечений и гистерэктомий в мире [1]. Своевременная диагностика ПАИП остается серьезной проблемой современного акушерства. Согласно результатам исследований, задержка последа или кровотечения в родах в результате приращения плаценты регистрируются в одном из 3797 случаев [2].

Ультразвуковое исследование (УЗИ) и магнитно-резонансная томография (МРТ) являются операторзависимыми и позволяют оценить степень и площадь приращения плаценты лишь на поздних сроках беременности [3]. Именно поэтому особое значение приобретает поиск биохимических маркеров для своевременного прогнозирования ПАИП в группах риска. Важно изучить факторы ангиогенеза, изменение отношения которых считается патогенетическим звеном аномальной инвазии плаценты. Как показывают данные исследований, представители семейства фактора роста эндотелия сосудов (VEGF), включая VEGF-A, плацентарный фактор роста (PlGF) и их рецепторы VEGFR-1 (Flt-1) и VEGFR-2 (Flk-1/KDR), присутствуют в децидуальной оболочке и играют ключевую роль в нормальном развитии сосудов системы «мать – плацента – плод» [4]. По данным литературы, изменение отношения указанных факторов в сыворотке крови приводит к нарушению ремоделирования спиральных и радиальных артерий и ассоциировано с патологией плацентации при ПАИП [5].

Цель – сравнить концентрацию плацентарного фактора роста (PlGF), растворимой fms-подобной тирозинкиназы 1 (sFlt-1) и отношение sFlt-1/PlGF в сыворотке крови беременных трех групп – с рубцом на матке и ПАИП, с рубцом на матке без ПАИП и при физиологической беременности.

Материал и методы

Проспективное исследование проводилось на базе перинатального центра ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова». Исследование одобрено этическим комитетом Национального медицинского исследовательского центра им. В.А. Алмазова.

В исследование было включено 90 женщин на сроке гестации 35–37 недель с расположением плаценты по передней стенке матки. Пациентки были разделены на три группы. Основную (первую) группу составили 35 женщин с операцией кесарева сечения в анамнезе и ПАИП, группу сравнения (вторую) – 24 женщины с рубцом на матке без ПАИП, контрольную (третью) – 31 пациентка с нормальной беременностью.

Критерии включения в исследование:

- возраст 25–47 лет;
- одноплодная беременность;
- расположение хориона по передней стенке матки;
- подписание добровольного информированного согласия.

Критерии невключения:

- беременность, наступившая в результате проведения процедуры вспомогательных репродуктивных технологий;
- привычное невынашивание беременности;
- истмико-цервикальная недостаточность;
- плацентомегалия;
- сахарный диабет;
- гипертензивные расстройства;
- тяжелые соматические заболевания, в том числе хроническая сердечная недостаточность, хроническая болезнь почек, системные воспалительные, острые инфекционные заболевания, коагулопатии.

Критерии включения в основную группу: УЗ- и МР-признаки приращения плаценты согласно Клиническим рекомендациям Российского общества акушеров-гинекологов [6] и ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» [7].

Взятие биообразцов периферической крови у беременных проводилось на сроке 35–37 недель. Концентрацию сывороточных маркеров sFlt-1 и PlGF с последующим расчетом отношения sFlt-1/PlGF определяли в центральной клинико-диагностической лаборатории ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» электрохемилюминесцентным методом на автоматическом анализаторе Cobas e411 (Roche Diagnostics GmbH, Германия) с помощью электрохемилюминесцентного иммунотеста (ECLIA) с использованием коммерческих наборов Elecsys sFlt-1 и Elecsys PlGF (Roche Diagnostics GmbH, Германия).

Статистическую обработку данных осуществляли с помощью пакета IBM SPSS Statistics v. 26.0. Проверку данных на нормальность распределения выполняли с учетом критерия Колмогорова – Смирнова с поправкой Лиллиефорса. Описательная статистика числовых переменных представлена в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха (IQR). При сравнении групп по количественным показателям применяли критерий Краскела – Уоллеса с поправкой на множественные сравнения Бонферрони.

Результаты

Согласно результатам сравнения трех групп, женщины третьей (контрольной) группы на момент включения в исследование были младше (Me = 30; IQR (27–31)) беременных первой (основной) (Me = 36; IQR (33–39,5)) и второй (сравнения) групп (Me = 34; IQR (30–37)) ($p < 0,001$; $p_{3-2} = 0,016$, $p_{3-1} < 0,001$). Между второй и третьей группами различий в возрасте не выявлено ($p_{2-3} = 0,59$).

Паритет беременности в первой (Me = 4; IQR (3–5)), а также во второй группе (Me = 3; IQR (2–4,5)) превышал таковой в третьей (Me = 2; IQR (1–3)) ($p < 0,001$, $p_{3-2} = 0,006$, $p_{3-1} < 0,001$, $p_{2-1} = 0,7$). Аналогично при сравнении паритета родов более высокие результаты зарегистрированы в первой (Me = 3; IQR (2–3)) и второй группах (Me = 3; IQR (2–3,5)) по сравнению с третьей группой (Me = 1; IQR (1–2)) ($p < 0,001$, $p_{3-2} = 0,002$, $p_{3-1} < 0,001$, $p_{2-1} = 1,0$). Пациентки первой

Концентрация sFlt-1, PlGF и sFlt-1/PlGF в группах исследования

Параметр		Первая группа (основная)	Вторая группа (сравнения)	Третья группа (контрольная)
sFlt-1, пг/мл	Me	2435,0	2992,0	2059,0
	Q1-Q3	1661,0-2682,0	2066,0-5156,0	1845,0-2353,0
	p = 0,010*	p ₃₋₂ = 0,008*; p ₃₋₂ = 0,77; p ₁₋₂ = 0,12		
PlGF, пг/мл	Me	877,8	183,6	823,3
	Q1-Q3	640,5-1175,5	163,9-316,8	688,7-1045,0
	p < 0,001*	p ₂₋₃ < 0,001*; p ₂₋₁ < 0,001*; p ₁₋₃ = 1,0		
sFlt-1/PlGF	Me	2,4	14,8	2,6
	Q1-Q3	1,8-3,4	9,1-32,6	1,9-3,25
	p < 0,001*	p ₃₋₂ < 0,00*; p ₁₋₂ < 0,001*; p ₃₋₁ = 1,0		

* Различия статистически значимы, p < 0,05.

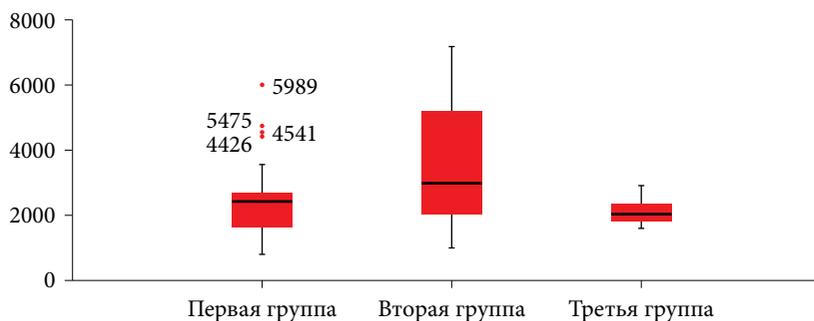


Рис. 1. Концентрация sFlt-1 в группах исследования, пг/мл

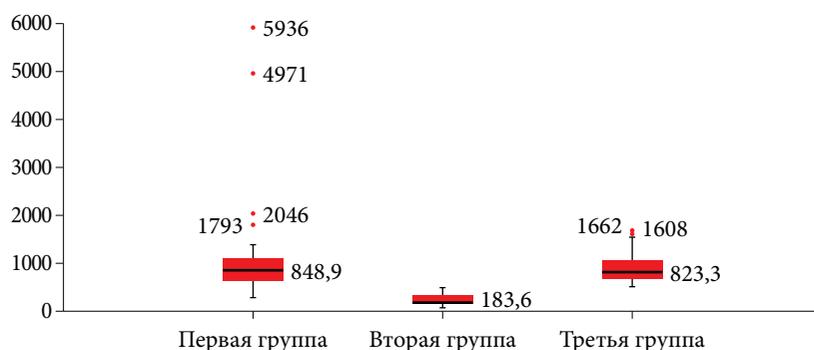


Рис. 2. Концентрация PlGF в группах исследования, пг/мл

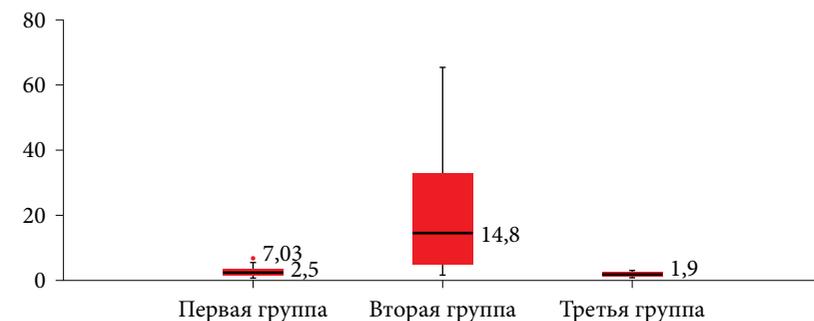


Рис. 3. Отношение sFlt-1/PlGF в группах исследования

и второй групп были сопоставимы по частоте родоразрешений с помощью операции кесарева сечения в анамнезе (Me = 2; IQR (1-2) и Me = 1; IQR (1-2,5) соответственно) (p < 0,001, p₂₋₁ = 1,0, p₃₋₁ < 0,001, p₃₋₂ < 0,001). У пациенток третьей группы статистически значимо реже выполнялись хирургический аборт и гистерорезектоскопия (Me = 0; IQR (0-0)) по сравнению с пациентками первой группы (Me = 1; IQR (0-1)) (p < 0,009; p₃₋₁ = 0,11). Частота проведения внутриматочных вмешательств в анамнезе во второй группе (Me = 0; IQR (0-1)) была сопоставима с аналогичными показателями в первой и третьей группах (p₃₋₂ = 1,0; p₂₋₁ = 0,82).

У женщин третьей группы роды происходили на более позднем сроке (Me = 40; IQR (38-40)), чем у пациенток двух других групп. При этом операция кесарева сечения у женщин первой группы выполнялась на более раннем сроке (Me = 38; IQR (37-38,5)), чем у женщин второй группы (Me = 37; IQR (36-37)) (p < 0,001, p₁₋₂ = 0,001, p₁₋₃ < 0,001, p₂₋₃ < 0,001).

Результаты сравнения концентрации сывороточных sFlt-1, PlGF и sFlt-1/PlGF в трех группах представлены в таблице.

Концентрация сывороточного sFlt-1 у беременных с рубцом на матке значительно превышала таковую у женщин с нормальной беременностью (p = 0,010) (рис. 1). Различий в данном показателе между первой и двумя другими группами не обнаружено (p₃₋₂ = 0,77; p₁₋₂ = 0,12).

Концентрация сывороточного PlGF в сыворотке крови женщин первой группы значительно превышала таковую у пациенток второй группы (p < 0,001), но не отличалась от аналогичного показателя у женщин контрольной группы (p = 1,0). Необходимо отметить, что уровень сывороточного PlGF во второй группе был статистически значимо ниже, чем в третьей (p < 0,001) (рис. 2).

Отношение sFlt-1/PlGF в первой группе было ниже, чем во второй (p < 0,001), но не отличалось от такового в третьей группе (p = 1,0). У пациенток с рубцом на матке это отношение было выше, чем у пациенток с нормальной беременностью (p < 0,001) (рис. 3).

Обсуждение

Едино мнения о составляющих патогенеза ПАИП нет. Многие авторы указывают на то, что чрезмерная инвазия трофобласта в миометрий обусловлена развитием хориона в зоне рубца на матке, где в результате повреждения нарушается васкуляризация [8, 9]. Однако в настоящем исследовании женщины с рубцом на матке без ПАИП также имели фактор риска развития приращения плаценты и не различались по частоте оперативного родоразрешения в анамнезе от женщин с рубцом на матке и ПАИП. Исходя из этого можно предположить, что механизм приращения обусловлен сочетанными факторами, контролируемыми инвазией хориона и ангиогенез [10]. Инвазия трофобласта и ремоделирование спиральных артерий при беременности координируются сложным взаимодействием цитокинов, протеаз



и факторов роста [11]. Ключевую роль в перестройке сосудистой сети маточно-плацентарного комплекса играют факторы ангио- и антиангиогенеза [12]. Например, недостаточное проникновение трофобласта в децидуальную ткань и неполноценное ремоделирование спиральных артерий характеризуются высоким содержанием sFlt-1 и низкой концентрацией PlGF в сыворотке крови беременных с преэклампсией [13]. Как уже отмечалось, PlGF – главный индуктор ангиогенеза при патологии плацентации, а растворимая форма рецептора VEGF-R (sFlt-1) способна необратимо связываться с ним и блокировать его проангиогенную активность [14].

В ряде исследований отмечался повышенный уровень PlGF в сыворотке крови беременных с ПАИП по сравнению с женщинами с нормальной плацентацией [15, 16] и предлежанием плаценты [16–18]. В то же время концентрация sFlt-1 значительно снижалась по мере увеличения степени ПАИП по сравнению с беременными с нормальным предлежанием плаценты [19]. Низкая концентрация сывороточной sFlt-1 обнаружена при сравнении женщин с ПАИП и женщин с нормальной беременностью [20].

В доступной литературе не найдено исследований, где группу сравнения представляли бы беременные с риском ПАИП – с рубцом на матке без ПАИП. Согласно результатам настоящего исследования, концентрация PlGF выше, а sFlt-1 и sFlt-1/PlGF ниже в сыворотке крови беременных с ПАИП по сравнению с пациентками с рубцом на матке без ПАИП. Однако различий между основной и контрольной группами не выявлено. Отсутствие различий в концентрации sFlt-1, PlGF и sFlt-1/PlGF в группах с предлежанием плаценты с ПАИП и без ПАИП и нормальной беременностью описано в работе E. Viberoglu и соавт. [21]. По мнению ученых, такие результаты исследования могут объясняться различиями в методике определения свободных и связанных фракций изучаемых биомаркеров.

Повышенное содержание сывороточного PlGF у пациенток с развившейся ПАИП по сравнению с пациентками без клинических признаков инвазии может свидетельствовать о более активной васкуляризации при приращении плаценты [11]. Необходимо отметить, что более высокие значения антиангиогенной sFlt-1 и отношения sFlt-1/PlGF у женщин, перенесших одну и более операций кесарева сечения в анамнезе без клинических признаков аномальной инвазии плаценты, обнаружены при сравнении с пациентками как основной, так и контрольной групп.

Вероятно, относительное преобладание антиангиогенных факторов над ангиогенными играет решающую роль в механизме сдерживания избыточной васкуляризации и инвазии трофобласта в стенку матки. Таким образом, различие в отношении ангиогенных и антиангиогенных факторов может объяснить различия риска развития приращения плаценты у женщин с рубцом на матке.

Заключение

В настоящем исследовании впервые проведено сравнение PlGF, sFlt-1 и отношения sFlt-1/PlGF в трех группах пациенток – с рубцом на матке и ПАИП, только с рубцом на матке и нормальной беременностью.

Высокий уровень sFlt-1 во второй группе по сравнению с третьей, а также более высокое отношение sFlt-1/PlGF по сравнению с первой и третьей группами позволяют предположить наличие механизма, препятствующего гиперваскуляризации и избыточной инвазии трофобласта у определенной категории женщин из группы риска.

Дальнейшее изучение факторов, регулирующих ангиогенез при ПАИП, создаст предпосылки для использования их в качестве прогнозирования аномальной инвазии плаценты в группах риска. 📌

Литература

1. Trsitiarti A.M., Yuliantara E.E. Massive transfusion and intensive management after hysterectomy in placenta accreta. *J. Biomedika Dan. Kesehatan*. 2024; 7: 145–151.
2. Rau A.R., Youssefzadeh A.C., Matsuzaki S., et al. Unsuspected placenta accreta spectrum at vaginal delivery: assessment of incidence, characteristics, and maternal morbidity. *Am. J. Obstet. Gynecol. MFM*. 2023; 5 (5): 100805.
3. Sagberg K., Eskild A., Sommerfelt S., et al. Placental volume in gestational week 27 measured by three-dimensional ultrasound and magnetic resonance imaging. *Acta Obstet. Gynecol. Scand*. 2021; 100 (8): 1412–1418.
4. Alessandrini L., Aryananda R., Ariani G., et al. The correlation between serum levels and placental tissue expression of PlGF and sFLT-1 and the FIGO grading of the placenta accreta spectrum disorders. *J. Matern. Fetal Neonatal. Med*. 2023; 36 (1): 2183744.
5. Umapathy A., Chamley L.W., James J.L. Reconciling the distinct roles of angiogenic/anti-angiogenic factors in the placenta and maternal circulation of normal and pathological pregnancies. *Angiogenesis*. 2020; 23 (2): 105–117.
6. Pathological attachment of the placenta (placenta previa and accreta): draft clinical guidelines. Coding according to the International Statistical Classification of Diseases and Health-related Problems ICD 043.0, 043.1, 043.2, 044.0, 044.1. Age group: adults/children; Russian Society of Obstetricians and Gynecologists; Association of Anesthesiologists of intensive care – Moscow: Without publishing house. 53 p. Text: direct.
7. Clinical protocols for the management of patients in the specialty 'Obstetrics and gynecology: a guide for doctors' / ed. by I.E. Zazerskaya. In 2 hours. Part I. 3rd ed., reprint. and add. St. Petersburg: Eco-Vector, 2023; 346–349.

8. Jauniaux E., Jurkovic D., Hussein A.M., Burton G.J. New insights into the etiopathology of placenta accreta spectrum. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2022; 227 (3): 384–391.
9. Zhou J., Chen H., Xu X., et al. Uterine damage induces placenta accreta and immune imbalance at the maternal-fetal interface in the mouse. *Placenta.* 2022; 119: 8–16.
10. Tseng J.-J., Chou M.-M. Differential expression of growth-, angiogenesis- and invasion-related factors in the development of placenta accreta. *Taiwan J. Obstet. Gynecol.* 2006; 45 (2): 100–106.
11. Rekowski A.K., Obuchowska K., Bartosik M., et al. Biomolecules involved in both metastasis and placenta accreta spectrum – does the common pathophysiological pathway exist? *Cancers (Basel).* 2023; 15 (9): 2618.
12. Araujo Júnior E., Zamarian A.C., Caetano A.C., et al. Physiopathology of late-onset fetal growth restriction. *Minerva Obstet. Gynecol.* 2021; 73 (4): 392–408.
13. Herraiz I., Llurba E., Verlohren S., Galindo A., Spanish Group for the Study of Angiogenic Markers in Preeclampsia. Update on the diagnosis and prognosis of preeclampsia with the aid of the sFlt-1/ PIGF ratio in singleton pregnancies. *Fetal Diagn. Ther.* 2018; 43 (2): 81–89.
14. Поникарова Н.Ю., Арутюнян А.Ф., Шелепова Е.С. и др. Ангиогенные и антиангиогенные факторы в генезе аномалий плацентации. *Доктор.Ру.* 2024; 23 (2): 27–32.
15. Faraji A., Akbarzadeh-Jahromi M., Bahrami S., et al. Predictive value of vascular endothelial growth factor and placenta growth factor for placenta accreta spectrum. *J. Obstet. Gynaecol.* 2022; 42 (5): 900–905.
16. Wang F., Zhang L., Zhang F., et al. First trimester serum PIGF is associated with placenta accreta. *Placenta.* 2020; 101: 39–44.
17. Zhang F., Gu M., Chen P., et al. Distinguishing placenta accreta from placenta previa via maternal plasma levels of sFlt-1 and PLGF and the sFlt-1/PLGF ratio. *Placenta.* 2022; 124: 48–54.
18. Arakaza A., Liu X., Zhu J., Zou L. Assessment of serum levels and placental bed tissue expression of IGF-1, bFGF, and PLGF in patients with placenta previa complicated with placenta accreta spectrum disorders. *J. Matern. Fetal Neonatal. Med.* 2024; 37 (1): 2305264.
19. Alessandrini L., Aryananda R., Ariani G., et al. The correlation between serum levels and placental tissue expression of PLGF and sFLT-1 and the FIGO grading of the placenta accreta spectrum disorders. *J. Matern. Fetal Neonatal. Med.* 2023; 36 (1): 2183744.
20. Lumbanraja S., Yaznil M.R., Siahaan A.M., Berry Eka Parda B. Soluble FMS-like tyrosine kinase-1: role in placenta accreta spectrum disorder. <https://doi.org/10.12688/f1000research.54719.4>.
21. Biberoglu E., Kirbas A., Daglar K., et al. Serum angiogenic profile in abnormal placentation. *J. Matern. Fetal Neonatal. Med.* 2016; 29 (19): 3193–3197.

Content of Placental Growth Factor and fms-Like Tyrosine Kinase in Serum of Pregnant Women with Uterine Scar and Placental Adherent and Invasive Pathology

N.Yu. Ponikarova, A.A. Kuznetcova, Ye.S. Shelepova, PhD, N.A. Osipova, PhD, Prof., Ye.Yu. Vasilyeva, PhD, N.Yu. Yakovleva, PhD, I.Ye. Zazerskaya, PhD, Prof., D.M. Chashchina

Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg

Contact person: Nataliya Yu. Ponikarova, natalyponi@gmail.com

Relevance. Late diagnosis of placental adherent and invasive pathology (PAIP) and high risk of obstetric complications necessitates the search for biochemical markers to predict this pathology. Of particular interest are angiogenesis and anti-angiogenesis factors, which play a key role in the processes of abnormal placental invasion.

The aim was to compare the concentration of placental growth factor (PIGF), soluble fms-like tyrosine kinase-1 (sFlt-1) and sFlt-1/PIGF ratio in the serum of pregnant women with uterine scar and PAIP, with uterine scar without placenta accreta and in physiologic pregnancy.

Material and methods. The concentration of the serum markers sFlt-1, PIGF and the ratio sFlt-1/PIGF were determined in three groups of pregnant women at 35–37 weeks gestation. The main (first) group consisted of 35 women with PAIP and a history of cesarean section, the comparison group (second) consisted of 24 women with a scar on the uterus without PAIP, and the control group (third) consisted of 31 patients with normal pregnancy.

Results. The content of sFlt-1 in the second group was higher than in the third ($p = 0.008$), and the concentration of PIGF was lower than in the first and third groups ($p < 0.001$ and $p < 0.001$, respectively). The sFlt-1/PIGF ratio in the second group was higher than in the first and third groups ($p < 0.001$ and $p < 0.001$, respectively).

Conclusion. The higher level of sFlt-1 in patients of the second group compared with patients of the third group, as well as the higher value of the sFlt-1/PIGF ratio compared with patients of the first and third groups, suggest the presence of a mechanism that prevents the development of PAIP in a certain category of women with risk factors.

Keywords: placental enlargement, placental adhesive-invasive pathology, placental growth factor, PIGF, vascular endothelial growth factor receptor 1, fms-like tyrosine kinase-1, sFlt-1, remodeling of spiral arteries