

# מדידת הפקטורים האנגיוגניים בנסיוב האם ככלי עזר למיון נבדקות בחשד לרעלת היריון סמוך ללידה: תוצאות ראשוניות ואומדן עלות-תועלת

תקציר

רעלת היריון היא מהגורמים העיקריים לתחלואה ולתמותה של האם ועובריה. מחקרים מדגימים כי הפקטורים האנגיוגניים sFlt-1 ו-PlGF הם מדדים מבטיחים לאיתור הסיכון לרעלת היריון סבילית.

**מטרות:** לבחון את תרומת הפקטורים האנגיוגניים sFlt-1 ו-PlGF לניהול קליני וחישוב עלות-תועלת בנשים הרות המתקבלות במחצית השנייה להריון למיון יולדות בחשד לרעלת היריון.

**שיטות המחקר:** נערך מחקר תצפית פרוספקטיבי לקביעת רמת הפקטורים האנגיוגניים בנשים שאושפזו במחלקת הריונות בסיכון בחשד לרעלת היריון ונוהלו בהתאם לפרוטוקול המקובל. תוצאים קליניים ומיילדותיים נאספו מהתיק הממוחשב. סיכון לרעלת היריון נקבע לפי ערכי PlGF נמוך מ-150 פג/מ"ל ו/או יחס sFlt-1/PlGF גבוה מ-38.

**תוצאות:** נבדקו 105 נשים, מהן 28 בקבוצת הבקרה שאושפזו עם סיבוכים אחרים, ואף אישה לא פיתחה רעלת היריון. בקרב החשודות לרעלת היריון היו 66 נשים, מהן 27 (41%) פיתחו רעלת היריון, ובעזרת המדדים האנגיוגניים ערך הניבוי החיובי (PPV) לרעלת היריון היה 90% (PlGF נמוך מ-150) וכ-88.9% מהמקרים (יחס sFlt-1/PlGF גבוה מ-38), ( $p < 0.001$ ). קבוצת החשודות ל IUGR כללה 11 נשים, מהן 6 אומתו (54.5%), וערך הניבוי השלילי (NPV) בקרב החיוביות לתסמונת היה 90.5% ל-PlGF נמוך ו-89.5% ליחס sFlt-1/PlGF גבוה.

**דיון:** הפקטורים האנגיוגניים היוו מדד אמין לניבוי רעלת היריון. לפי 8,355 לידות לשנה, 584 מקרי חשד לרעלת היריון, ועלות בדיקה במעבדת בית החולים הייתה 114 ₪ (66,576 ₪ לשנה), נערך מודל כלכלי אשר לפיו עלות ימי אשפוז שניתן לחסוך בבדיקות פקטורים אנגיוגניים היא 2.64 מיליון ₪ – חיסכון של פי 40 ביחס לעלות הבדיקה.

**מסקנות:** מדידת הפקטורים האנגיוגניים בנשים המגיעות לחדר מיון בחשד לרעלת היריון יעילה וחוסכת בהוצאות הבריאות.

**סיכום:** התוצאות הראשוניות ממרכזנו מצביעות על יעילות וחסכון כלכלי בהכנסת בדיקת הפקטורים האנגיוגניים כקו ראשון במיון נשים הרות עם חשד לרעלת היריון. נדרש לאשש ממצאי המחקר במדגם גדול יותר.

**מילות מפתח:** רעלת היריון; הפקטורים האנגיוגניים; מודל עלות-תועלת.

**Keywords:** Preeclampsia; IUGR; PlGF; sFlt-1; Angiogenic factors; Cost-benefit model.

## הקדמה

רעלת היריון (preeclampsia) היא תסמונת רפואית ייחודית המופיעה ב-2%-8% מההריונות בעולם [1-4] ובכ-3.5% מההריונות בישראל [5], ומהווה גורם משמעותי ביותר לתחלואה ותמותה של אימהות ועוברים [2]. מאפייני רעלת היריון כוללים עליית לחץ דם המופיעה לראשונה לאחר שבוע 20 [2,1] ופגיעה רב מערכתית לרבות פרוטאינוריה, עלייה באנזימי כבד, תמס כדוריות הדם האדומות, ירידה בטסיות דם (תת קבוצה של רעלת היריון

המכונה HELLP (Elevated Liver enzymes, Hemolysis) Low Platelets) [1-5]. בחלק מהמקרים רעלת היריון מלווה בהאטה בצמיחת העובר ברחם (IUGR). במקרים קשים התסמונת יכולה להסתבך ולהביא לפרוכוסים ושטף דם מוחי (eclampsia), ויש סכנת מוות לחיי האישה [3,1]. לנוכח זאת, כאשר רעלת היריון מלווה בלחצי הדם שעולים מעל ל-160/110 (דיאסטול/סיסטולי), וחלה עלייה בחלבון בשתן מעל ל-0.3 גרם/ד"ל, או שמתפתחים IUGR או תסמונת HELLP – הטיפול המקובל היום הוא לילד את האישה, ואם הסיכון מופיע מוקדם, הלידה

## שיטות מחקר

נערך מחקר תצפית פרוספקטיבי לא התערבותי, בחטיבת נשים ויולדות במרכז הרפואי שמיר שבצריפין, בין החודשים אפריל 2018 לינואר 2019 [5], ובין יוני 2020 למרץ 2021. המחקר אושר על ידי ועדת הלסינקי מוסדית (ASF-18-0047), ונשים שנמצאו מתאימות למחקר חתמו על טופס הסכמה מדעת ייעודי. אוכלוסיית המחקר כללה הרות מעל גיל 18 שנים בהיריון יחיד, בין שבוע היריון 0+24 ל-1+37, שהגיעו למיון יולדות ואושפזו במחלקה לרפואת האם והעובר בשל תסמינים קליניים ומעבדתיים המתאימים לרעלת היריון [15,5]. הסימנים הקליניים כללו יתר לחץ דם (מעל 140/90) או החמרה ביתר לחץ דם כרוני, חלבון בשתן מעל 300 מ"ג למשך יממה או החמרה בהפרשת חלבון ידועה בשתן, תוצאות בדיקות מעבדה שהצביעו על עלייה באנזימי כבד, תמס של כדוריות אדומות או ירידה בטסיות דם, והופעת סימני משנה כמו כאב ברום הבטן, כאבי ראש, הפרעות בראייה, בצקות, עלייה פתאומית במשקל וגרד גוף. נכללו נשים עם אחד הסימנים שתוארו לעיל, וכן נשים שהגיעו בחשד לרעלת היריון מלווה ב-IUGR, בהתאם להגדרות אחרונות של ACOG [3]. המחקר כלל גם קבוצת נשים שהגיעו בחשד ל-IUGR ללא אחד מהתסמינים המאפיינים רעלת היריון. בכל החשודות החשש היה רעלת היריון ולא אבחון מלא של התסמונת.

מכל הרה נאספו מידע דמוגרפי, היסטוריה רפואית ומיילדותית, מידע לגבי ההיריון הנוכחי וכן נלקחו לחץ דם ודופק, ספירת דם, ערכים כימיים מלאים, תפקודי קרישה, ואיסוף שתן לחלבון ל-24 שעות לצורך קביעה כמותית. IUGR הוגדר לפי עקומות הגדילה של האיגוד הישראלי לאולטרסאונד במיילדות וגינקולוגיה. נכללו הרות עם הערכת משקל בעובר שנמצאה בעשירון התחתון ביחס לשבוע ההיריון בהתאמה למין הילוד [15].

קבוצת הבקרה כללה נשים הרות שאושפזו באבחנות אחרות כמו צירים מוקדמים, פקיעת קרומים, סוכרת היריון לא מאוזנת, וכדומה.

## בדיקות הפקטורים האנגיוגניים

מכל נכללת במחקר נלקחה מבחנה של נסיוב (סרום) לבדיקת PIGF ו-sFlt-1. הבדיקות בוצעו במעבדת הכימיה של המרכז הרפואי שמיר לפי הוראות היצרן תוך שימוש באנלייזר ה- Elecsys<sup>®</sup> וקיטים של חברת Roche Diagnostics (גמיר, פתח תקווה, ישראל). תוקף הקיטים הוא לשלושה חודשים מרגע הפתיחה, ובמהלך התקופה ניתן לבצע עם אותו הקיט מספר סבבי בדיקה (חסכון בעלויות), כולל בקרה ועקום כיוול. הערכים של הפקטורים האנגיוגניים בדגימה נקבעים בקיט נפרד לכל פקטור, והמערכת מחשבת את היחס ביניהם. במחקר בדקנו אם ערכי PIGF מתחת ל-150 pg/ml ויחס PIGF/sFlt-1 גדול מ-38, כל אחד בנפרד או לפחות אחד מהם, יכולים לשמש כקריטריונים מהימנים לחשד לסיכון להתפתחות רעלת היריון ו-IUGR [14,10,9,1].

המוקדמת מובילה לפגות ולסיבוכיה הכוללים, בין היתר, היפוקסיה, שיתוק מוחין וסיבוכים אחרים [1-4]. כאשר הרעלת מתפתחת לפני המועד (לפני שבוע 37 להיריון) והיא יותר קלה, מנסים להקל על התסמינים בתרופות שונות ולהאריך את ההיריון כדי למנוע לידה מוקדמת.

הגורמים לרעלת היריון אינם ידועים לחלוטין, אך קשורים לנזק דלקתי לאנדוטל כלי הדם, אי ספיקת שליה עקב השרשה לא תקינה של השליה בדופן הרחם, דחייה אימונולוגית וגורמים בעלי אופי משפחתי אתני-גנטי [1-6]. בשני העשורים האחרונים התגלה כי סמוך ללידה ניתן לחזות בצורה מהימנה את הסיכון להתפתחות רעלת היריון באמצעות השימוש בסמנים האנגיוגניים. נמצא כי ירידה בפקטור הגדילה של השליה (Placental Growth Factor- PIGF), מצביעה על פגיעה בתקינות פעילות השליה [7,8]. כמו כן, עלייה ברמות היחידה המסיסה של הקולטן (רצפטור) לפקטור צמיחת כלי הדם (sFlt-1 - soluble fms-like tyrosine kinase 1) [9,10], מונעת גשוג והתחדשות כלי הדם המזינים את השליה וההיריון. כתוצאה מהירידה ב-PIGF והעלייה ב-sFlt-1 נפגעת הבנייה וההתחדשות של כלי הדם מהרחם לשליה וממנה לעובר, נוצר מחסור בחמצן ובחומרי תזונה, ובעקבותיהם מתפתחים תסמיני רעלת היריון [6-9]. יתרה מכך, פיגור בגדילה התוך רחמית (IUGR) עשוי להופיע ללא רעלת היריון עקב סיבות גנטיות ואחרות [11,12].

בעקבות ממצאי מחקרים רבים בעולם, האיגוד העולמי לחקר יתר לחץ דם בהיריון הוסיף בסוף 2021 את ההגדרה של שימוש בירידה ב-PIGF מתחת ל-150 פג/מ"ל ועלייה ביחס של sFlt-1/PIGF מעל ל-38 כנתונים בניהול הסיכונים להתפתחות רעלת היריון סביב הלידה [1]. המלצתם תואמת לזו של איגודים נוספים כמו ה-National Institute for Health and Care Excellence (NICE) באנגליה [13], ומרכזים רפואיים מובילים בעולם [6-9]. בגרמניה, שולבו בדיקות אלה כקו ראשון לניבוי רעלת היריון סמוך ללידה, והקלינאים מונחים לפעול לפי ערך ניבוי שלילי גבוה (Negative Predictive - NPV Value). הרות המגיעות למיון יולדות עם חשד לרעלת היריון ונמצאו שליליות ל-PIGF מתחת ל-150 פג/מ"ל וליחס של sFlt-1/PIGF גבוה מ-38, משוחררות למעקב אמבולטורי שבועי או דו שבועי [14,9,1]. קובעי המדיניות בגרמניה ובארגונים מקצועיים גורסים, כי מדיניות זו משפרת את הניהול הקליני של רעלת היריון ומאפשרת חיסכון בעלויות האשפוז ללא פגיעה באם או בתוצאי הילודים [14,1].

## מטרות

המטרות היו להעריך את התועלת בהטמעת בדיקות דם למדידת הפקטורים האנגיוגניים בקרב הרות המאושפזות עקב תלונות המצביעות על חשד להתפתחות רעלת היריון, ככלי קליני לבידור איזו נבדקת זקוקה להמשך בירור באשפוז ומי מתאימה לשחרור למעקב אמבולטורי.

טבלה 1: אפיון המדגם

	Unaffected (N=28)	PE (N=66)	IUGR (N=11)	P
Admission				
Maternal age (y, Mean [95% CI])	33.2 [30.4–36.0]	33.2 [31.7–34.6]	33.3 [29.4–37.1]	0.944
Ethnicity (Jewish, Ethiopian, %)	71.4 (25%)	83.3, 9.1	90.9, 9.1	0.224
Gestational age at enrolment (wks, Mean [95%CI])	32.3 [30.3–34.4]	32.5 [31.5–33.4]	33.8 [30.9–36.7]	0.527
BMI (Kg/m2, Mean [95% CI])	29.7 [27.2–32.1]	32.4 [30.1–34.8]	28.1 [25.2–31.1]	0.214
Nulliparity (%)	35.7	39.4	54.5	0.550
Systolic BP (mmHg, Mean [95% CI])	117 [113–122]	130* [126–134]	120 [111–129]	<0.001
Diastolic BP (mmHg, Mean [95% CI])	66 [63–68]	76* [73–80]	70 [62–78]	<0.001
MAP (mmHg, Mean [95% CI])	83 [80–85]	94* [91–98]	87 [78–95]	<0.001
MAP% < 127	0	0	0	–
Smoking (%)	14.3	12.1	0	0.489
Previous PE (%)	0	19.7*	9.1	0.031
IVF (%)	15.4	16.9	27.3	0.741
Diabetes (%)	7.1	9.1	0	0.673
Chronic Hypertension (%)	0	1.5	9.1	0.269
Urine Protein mg/dL, Mean [95%CI]	56 [24–87]	1097* [473–1721]	88 [0–279]	0.025
Use of Aspirin (%)	7.1	13.6	9.1	0.732
Use of Clexan (%)	3.6	3.0	0	0.998
GDM (%)	10.0	10.0	0	0.998
AST (IU/dL)	16 [15–23]	23* [17–24]	22* [19–38]	0.036
ALT (IU/dL)	12 [9–17]	14 [13–22]	19 [13–51]	0.126
LDH (IU/dL)	337 [318–347]	382 [342–395]	367 [326–410]	0.216
Creatinine (mg/dL)	0.46 [0.43–0.50]	0.51 [0.48–0.55]	0.47 [0.37–0.64]	0.117
Albumin	35 [34–37]	34 [34–36]	37* [34–40]	0.003
Uric acid	3.7 [3.4–4.2]	4.1 [4.0–4.7]	3.8 [3.4–5.3]	0.192
HB (g/dL)	11.8 [11.5–12.2]	11.9 [11.3–12.3]	12.6 [11.5–13.8]	0.381
PLT (103/micl)	217 [186–232]	230 [198–257]	192 [166–231]	0.355
Angiogenic marker T at admission				
PlGF (pg/mL)	393 [332–570]	182* [135–224]	170* [95–327]	0.003
sFlt-1 (pg/mL)	1,766 [1,200–2,868]	4,367* [2,038–5,083]	6,171* [1,373–9,392]	0.015
Ratio sFlt-1 / PlGF	3.2 [2.2–6.3]	20.5* [5.3–35.9]	36.1* [3.8–96.2]	0.014
Ratio sFlt-1 / PlGF > 38 (%) (n)	3.5 (1)	30.8 (20)	45.5 (5)	0.023
PlGF < 150 (%) (n)	10.7 (3)	42.4 (28)	27.3 (3)	0.0001
Delivery				
Gestational age at delivery (wks, Mean [95%CI])	36.5 [35.2–37.7]	36.2 [35.6–36.8]	36.3 [35.2–37.4]	0.340
Vaginal delivery (%)	64.3	55.7	63.6	0.755
Baby's weight (g, Mean [95%CI])	2898 [2583–3213]	2624 [2440–2810]	1988* [1550–2426]	0.003
Baby's gender (male, %)	60.7	50.0	66.7	0.571
Days in NICU (Mean [95% CI])	4.1 [3.5–4.7]	4.2 [3.7–4.8]	4.0 [1.5–6.5]	0.986
Apgar 1 min <7 (%)	7.1	3.2	9.1	0.473
Apgar 5 min <7 (%)	3.6	0	9.1	0.141
Delivery <37 weeks (%)	39.3	50.0	70.0	0.243
Delivery <34 weeks (%)	14.3	12.1	0	0.495
Last status o baby (dead, %)	3.6	3.1	9.1	0.736

ערכים רציפים הושוו בין הקבוצות במבחן אי-פרמטרי Kruskal Wallis. השוואה בין אחת מקבוצות החשודות להתפתחות התסמונות לשומת קבוצת הבקרה הבחנה במבחן א-פרמטרי Mann Whitney וסימון בכוכבית מצביע על  $p < 0.05$ . ערכים לא רציפים נבדקו במבחן .CHI Square .IVF - הפריה חוץ-גופית, MAP - לחץ דם ממוצע, GDM - סוכרת הריונית, BMI - יחס מסת הגוף, CI - רווח סמך.  $P < 0.05$  נקבע כהבדל משמעותי. ערכי לחץ הדם בטבלה הם הערכים הגבוהים ביותר שנמדדו לכל אישה במהלך האשפוז או בחדר הלידה, לפי הכללים של האיגוד העולמי ליתר לחץ דם בהריון (ISSHP).

מעקב קליני

למעקב אמבולטורי.

שיטות סטטיסטיות

ערכים רציפים הושוו בין שלוש קבוצות המחקר באמצעות מבחן א־פרמטרי Kruskal Wallis, ובמבחן Whitney Mann להשוואה בין שתי קבוצות. הקשר בין קבוצות המחקר לבין מדדים קטגוריים נבחנו באמצעות מבחן  $\chi^2$ . תוכנת SPSS גירסה 28.0 שמשה לביצוע האנליזה כאשר  $p < 0.05$  נקבע כמובהקות סטטיסטיות.

תוצאות

למחקר גויסו 108 נשים (תרשים 1), מתוכן 105 נכללו במחקר ושלוש הוצאו עקב היריון תאומים (אישה אחת) ומומים קשים בעובר, שהתגלו סביב הלידה (שתי נשים). בקבוצת הבקרה נכללו 28 נשים. בקבוצת החשודות להתפתחות רעלת היריון היו 66 נבדקות, ביניהן שתיים שהיו חשודות לרעלת היריון עם IUGR, ובקבוצת החשודות ל־IUGR ללא סימנים קליניים של רעלת היריון היו 11 נשים (תרשים 1).

מאפייני הנשים בקבלה למיון במחלקת הריונות בסיכון - בקבוצת החשודות לרעלת היריון היו 66 נשים, שמהן 27 (40.9%) פתחו את התסמונות, ואף לא אחת שענתה להגדרה המלאה של HELLP פרט לעלייה קלה באנזימי הכבד. בקבוצת החשודות ל־IUGR היו 11 נשים, ומהן 6 פתחו את התסמונות (54.55%). בקבוצת הבקרה, אף אישה לא פיתחה רעלת היריון או IUGR (תרשים 1). בבחינת מאפיינים דמוגרפיים ואופן הכניסה להיריון, לא היה הבדל סטטיסטי בין שלוש הקבוצות (טבלה 1). כמו כן, לא היו הבדלים בשיעור מחלות כרוניות ובנטילת תרופות כמו אספירין או הפרין בעל משקל מולקולרי נמוך. בקבוצת החשודות לרעלת היריון היה שיעור גבוה של נשים שלקו ברעלת היריון בהיריון קודם ( $p=0.031$ ), כאלה שהתלוננו

בקבוצת החשודות לרעלת היריון נכללו נשים עם חשדות לתסמינים השונים של רעלת היריון עם או ללא IUGR. בקבוצת החשודות ל־IUGR נכללו נשים בחשד לעיכוב בגדילת העובר ברחם ללא תסמיני רעלת היריון, לפי אחוזון נמוך מ־10%, כשהאחוזון נקבע לפי כללי האיגוד הישראלי למיידות וגינקולוגיה [15]. בקבוצת הבקרה נכללו נשים שהגיעו למיון יולדות ולאשפוז מסיבות אחרות. במהלך האשפוז בוצע מעקב אחרי כל יולדת בהתאם לפרוטוקול המחלקתי לרבות בדיקות דם, איסוף שתן, מעקב לחץ דם, מוניטור עוברי וסקירות על שמע (US). האבחון הסופי של רעלת היריון נקבע לפי הקריטריונים המקובלים [3,7,15].

מאגר נתוני המחקר כלל נתוני הקבלה לבית החולים, המעקב במחלקה, לרבות תוצאות בדיקת הפקטורים האנגיוגניים, שבוע ההיריון בלידה, משקל העובר, צורת הלידה וסיבות לילוד, משך ימי אשפוז ואימות סיבוכי הלידה (כגון התפתחות של רעלת היריון או IUGR וסיבוכים הקשורים לילוד), וכן תוצאות כל בדיקות הדם סביב הלידה. בנוסף, נאספו גם סיכומי ביקור משכב לידה אצל רופא הקהילה.

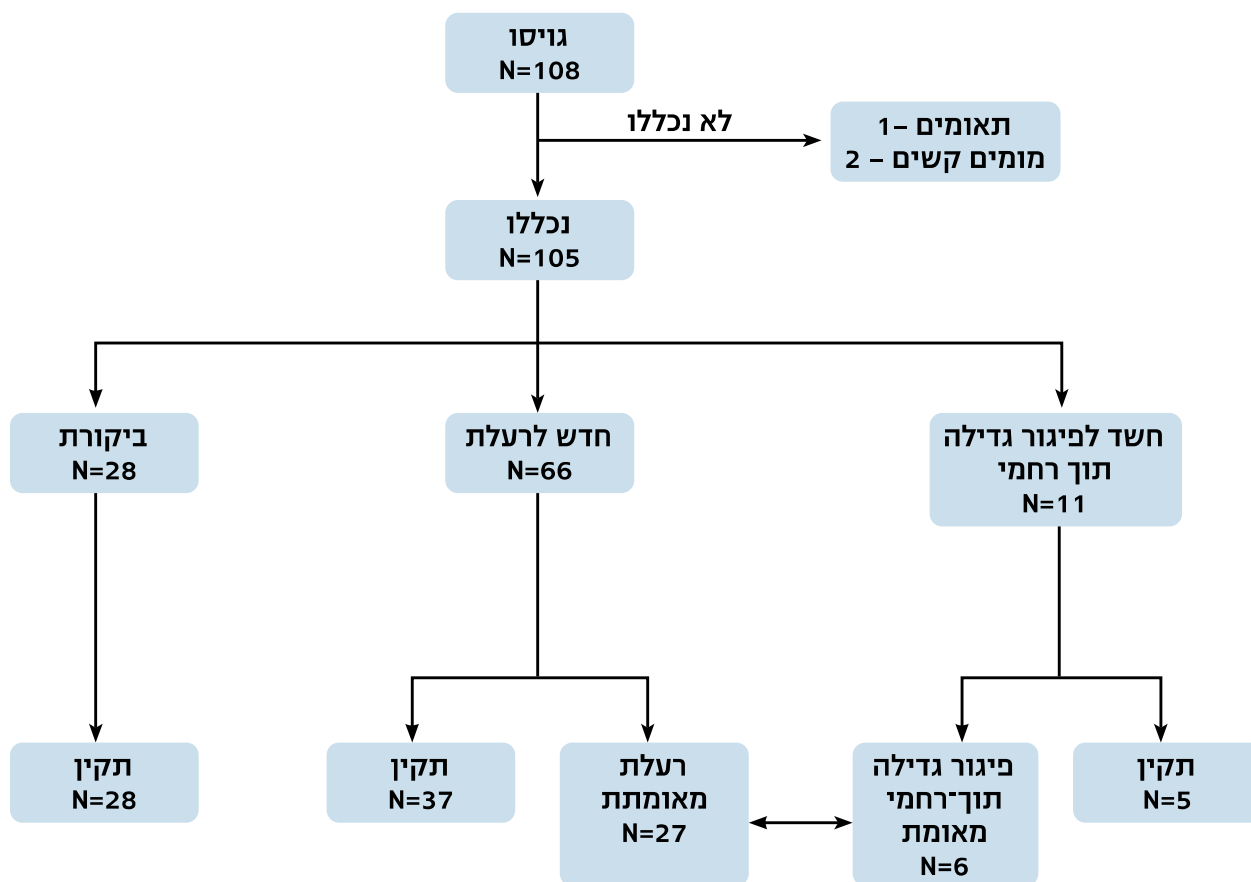
מודל כלכלי

המודל הכלכלי התבסס על נתוני הלידות בבית החולים ונתוני הקבלה למיון יולדות בשל תלונות נשים הרות. תוצאות הבדיקה לפקטורים האנגיוגניים ממעבדת אגף הכימיה של בית החולים התקבלו תוך 24 השעות לאחר לקיחת הדמים, ואפשרו לחסוך שניים מתוך שלושת ימי האשפוז להערכת הסכנה לרעלת היריון, כקבוע שהם הפרוטוקול בית החולים למעקב אחרי נשים בחשש לרעלת היריון או ל־IUGR, וזאת במידה שתוצאי בדיקות הפקטורים האנגיוגניים ישמשו כמדד לאשפוז או שחרור

טבלה 2: חשד בקבלה לאשפוז לעומת האבחון הקליני

Group	Complication	Marker	Cutoff	Sensitivity	Specificity	PPV	NPV
Suspected	PE	PIGF	150	42.4	89.3	90.3	39.7
		sFIt-1/PIGF	38	30.8	94.7	88.9	50.0
	IUGR	PIGF	150	30.0	89.3	50.0	78.1
		sFIt-1/PIGF	38	50.0	94.7	80.0	81.8
Actual Diagnosis	PE	PIGF	150	74.1	82.6	62.5	89.1
		sFIt-1/PIGF	38	71.4	82.9	41.7	94.4
	IUGR	PIGF	150	75.0	82.6	14.3	90.5
		sFIt-1/PIGF	38	20.0	82.9	12.5	89.5

Cutoff - הקריטריונים לחיתוך, Sensitivity - רגישות, Specificity - סגוליות, ערך ניבוי חיובי - PPV, ערך ניבוי שלילי - NPV. הסיבוכים: רעלת היריון (PE) ופיגור העובר בגדילה תוך רחמית (IUGR). הסמנים: פקטור גידול השליה (PIGF), והיחס בין הרכיב המסיס של הקולטן לפקטור צמיחת כלי הדם (sFIt-1) ל־PIGF.



Lactate LDH) וכן האנזים Alanine aminotransferase (ALT) וכן האנזים (dehydrogenase), המהווה סמן לתמס הכדוריות האדומות, היו תקינים [3,1]. בנוסף, לא נמצאו הבדלים ברמה של חומצת שתן, אלבומין, המוגלובין או ספירת טסיות הדם (טבלה 1).

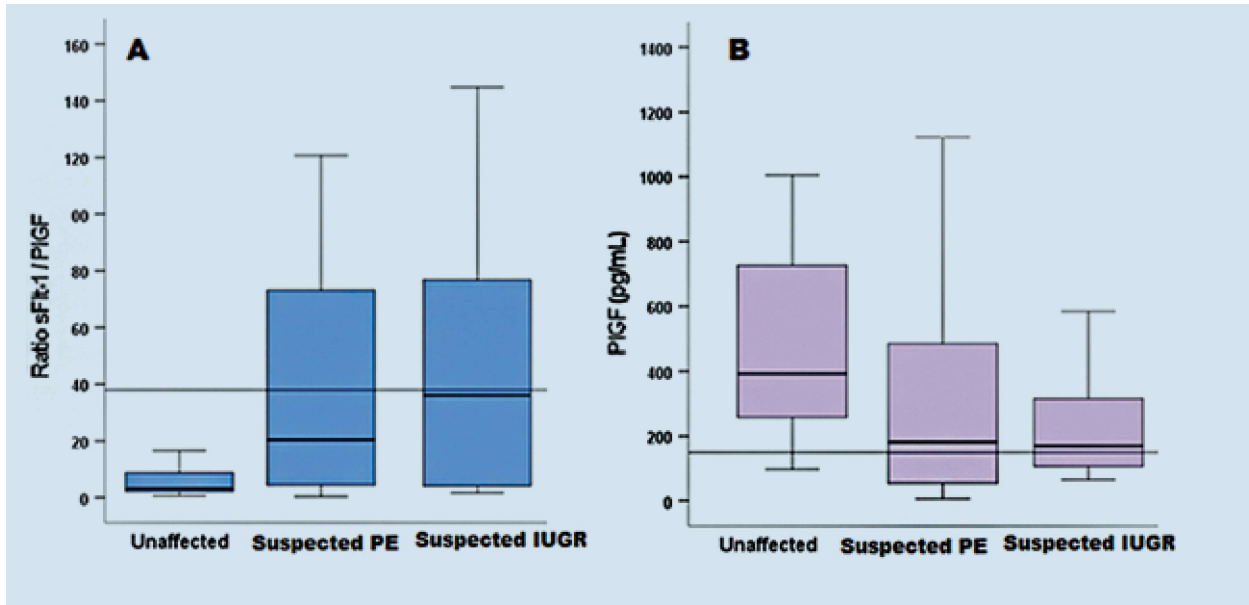
● **הפקטורים האנגיוגניים** - בקבוצת החשודות לרעלת היריון ובקבוצת החשודות ל-IUGR רמת PIGF הייתה נמוכה באופן מובהק לעומת הבקרה (p=0.003). בהתאם, רמת sFlt-1 בקבוצות אלה הייתה גבוהה באופן מובהק (p=0.015), וגם היחס sFlt-1/PIGF היה גבוה באופן מובהק בשתי הקבוצות (p=0.014) (טבלה 1). בקרב קבוצת הבקרה שמנתה 28 נשים, שלוש נשים (10.7%) זוהו בטעות כחולות לפי הקריטריון של PIGF נמוך מ-150, ואישה אחת (3.5%) זוהתה בטעות לפי הקריטריון של יחס פקטורים גדול מ-38 (טבלה 1). בקרב קבוצת החשודות לרעלת היריון זוהו 28 כחולות מתוך קבוצה של 66 (42.4%) לפי הקריטריון של PIGF נמוך מ-150. בפועל, 27 מהן (40.9%) אכן פיתחו רעלת

על יתר לחץ דם בהיריון הנוכחי (p<0.001), וכאלה שאצלן נמצא חלבון בשתן בקבלה (p=0.025) (טבלה 1).

● **תוצאי לידה** - בבחינת תוצאים מיילדותיים (טבלה 1), לא היה הבדל משמעותי בין הקבוצות מבחינת שבוע ההיריון בלידה, אופן הלידה או משקל הילוד. בכל הקבוצות הלידה של רוב הנשים הייתה לפני שבוע 37 להיריון (לידה מוקדמת), ובמחקרים שפורסמו בעבר תואר, שאצל נשים שילדו בלידה מוקדמת רמת הפקטורים האנגיוגניים שונה מהרמה שנמדדה בנשים שילדו במועד, אם כי לא כמו בנשים פיתחו לאחר מכן רעלת היריון [10,17]. ממוצע הזמן שחלף בין הקבלה למיון יולדות לבין הלידה היה כשלושה שבועות, ללא הבדלים בין הקבוצות.

● **סמנים ביוכימיים שונים לרעלת היריון** - בקרב הנשים בסיכון לרעלת היריון ופיגור בלידה נמצא שיעור גבוה יותר של עלייה ב-Aspartate AST aminotransferase), אנזים כבד שעלייתו משמשת כסמן לרעלת היריון. לעומת זאת, אנזים הכבד ALT

תרשים 2: התפלגות הפקטורים האנגיוגניים בקבוצות המחקר (BOX PLOT)



א. פילוג ערכי היחס בין הקולטן המסיס של פקטור צמיחת כלי הדם (sFlt-1) לפקטור צמיחת השליה (PlGF) בין הרבעונים.  
 ב. פילוג ערכי פקטור גידול השליה בין הרבעונים.

קו אופקי - קו החיתוך לערכים המנבאים סיכון להתפתחות רעלת היריון שב-A עובר ביחס השווה ל-38, וב-B עובר ב-150 פג/מ"ל. הקבוצות השונות הן קבוצת הבקרה של נשים שהגיעו למיון יולדות בשל סיבוכים שאינם קשורים למחקר, קבוצת החשודות לרעלת היריון (PE) וקבוצת החשודות לפיגור בגדילה תוך רחמית (IUGR).  
 בייצוג כל קבוצה, הריבוע כולל את הערכים בין הרבעון התחתון לרבעון השלישי (25%-75%), כשהקו האמצעי מייצג את החציון 50%. הקווים מייצגים את ערכי הקצה בין 5% התחתונים ל-95% העליונים.

של sFlt-1/PlGF מעל 38. בקבוצת החשודות לרעלת היריון נראה שאלו שאכן פתחו את התסמונת נמצאות בתחתית הריכוזים של PlGF. בטווח ריכוזי PlGF של 25-50% נכללו כל שאר הנשים שפיתחו את התסמונת בפועל. בשני הרבעונים העליונים נכללו רק נשים שהיו חשודות, אך לא פתחו את התסמונת. ואכן, ערך הניבוי החיובי (PPV) של גילוי התסמונת לפי המדד של PlGF נמוך היה 90.3% ואילו ערך ניבוי שלילי (NPV) היה 39.7% (טבלה 2). לגבי יחס גבוה של sFlt-1/PlGF בקבוצת החשודות לרעלת היריון, ה-PPV היה 88.9% ואילו ה-NPV 50% (טבלה 2). ככל שערכי PlGF היו נמוכים יותר וככל שיחס sFlt-1/PlGF היה גבוה יותר, התקבל דיוק יותר גדול בחיזוי התסמונת. בקבוצת החשודות ל-IUGR המדד של PlGF נמוך זיהה כמחצית מהמקרים ובהתאמה PPV=50%, אך ה-NPV היה גבוה - 78.1% (טבלה 2). באשר ליחס sFlt-1/PlGF גבוה מ-38, פילוג הערכים היה מובהק, וכל החיוביות לתסמונת נכללו במחצית העליונה (תרשים 2). בהתאמה, ערכי PPV ו-NPV היו כ-80% (טבלה 2). ניתוח נוסף נערך לגבי דיוק החיזוי רק בקרב אלה שפיתחו בפועל את התסמונות של רעלת היריון או IUGR (כפי שמופיע ברוב הפרסומים הבינלאומיים). זוהי ניתוח זה, רמת הניבוי השלילי (NPV) היא כ-90%, וזאת ביחס לשני הפקטורים ובשתי התסמונות, ואילו

לפי הקריטריון של יחס פקטורים גדול מ-38 זהו רק 20 מהנשים כחולות (3.30%) (טבלה 1), כשבפועל רק 27 נשים פיתחו את התסמונת. בקבוצת החשודות ל-IUGR, מתוך קבוצה של 11 מקרים זהו רק שלוש נשים כחולות (27.3%) לפי הקריטריון של PlGF נמוך מ-150, ולפי הקריטריון של יחס פקטורים גדול מ-38 זהו חמש מהנשים (45.5%), כאשר בפועל היו שישה מקרים (54.5%) (טבלה 1). נמצא מתאם (קורלציה) בין רמה נמוכה של PlGF ( $r=0.78$ ) ויחס גבוה של sFlt-1/PlGF ( $r=0.71$ ) לבין רעלת היריון בשבועות לפני 37 ולפני 34 להיריון. ברעלת היריון במועד (שבוע היריון 37 ומעלה) לא היה מתאם מובהק בין הומרת המחלה (חומרת העלייה בלחץ הדם או איבוד חלבון בשתן או רעלת היריון בשילוב IUGR) לבין הפקטורים. אומנם בקבוצת הבקרה היו שלוש נשים שפיתחו סוכרת היריון (GDM), אישה אחת שטופלה בקלקסן ושתיה נשים שטופלו ב-75 מ"ג אספירין ליום במהלך תמיכה בהריונות של הפרייה חוץ-גופית, אך הוצאת שש הנשים מקבוצת הבקרה לא גרמה לשינוי משמעותי בהבדלי רמת הפקטורים האנגיוגניים בהשוואה בין קבוצת הבקרה לשתי הקבוצות האחרות. פילוג ריכוזי הפקטורים האנגיוגניים בכל קבוצה (איור 2 - Box Plot) הראה שבקבוצת הבקרה ערכי PlGF של כולל היו מעל קו הקריטריון של 150 פג/מל, וגם מתחת לקריטריון

[16-14,10,8,7], מצאנו מתאם בין מיעוט PIGF ויחס גבוה של SFLT-1/PLGF לבין רעלת היריון לפני שבוע 37 ולפני שבוע 34, אך לא בין חומרת רעלת היריון במועד לרמת הפקטורים האנגיוגניים.

נראה כי העלאת רף הערכים של הקריטריונים יכולה לתרום להגדלת דיוק השיטה לגבי הניהול הקליני - שחרור למעקב אמבולטורי או אשפוז, וכן לגבי שיקול הדעת לטיפול תרופתי להאצת הבשלת רקמות העובר וכדומה. ואכן, במחקר שהציג Verlohren (החוקר המוביל את השימוש בגישה במרכז הרפואי Charitte בברלין) [10] בקונגרס הבינלאומי לרפואת העובר בכרתים בסוף יוני 2022, הניהול הקליני של רעלת היריון משתפר כאשר קובעים את הקריטריונים כפי PIGF נמוך מ-120 ויחס SFLT-1/PIGF גבוה מ-59, ונתון זה תואם גם את התוצאות שלנו.

ממצאי המודל הכלכלי שלנו דומים בהערכות יחסי העלות לתועלת למחקרים שבוצעו בגרמניה [9,8]. אולם שיעור התועלת גבוה יותר בגרמניה. ההבדל העיקרי נובע מהתעריף הגבוה יותר של יום אשפוז בגרמניה. בתחשיב הכלכלי שלנו אנו מביאים בחשבון בדיקה במעבדה המרכזית של בית החולים, ובגרמניה הבדיקה היא בדלפק הקבלה לאשפוז - עובדה שמקצרת את הזמן מהבדיקה לתוצאה, כך שהם יכולים למנוע שלושה ימי אשפוז לעומת מקסימום שני ימים אצלנו. לנוכח זאת, יחס עלות/תועלת של כ-32.7 (2.18 מיליון ₪), וכמחצית עבור חיסכון ביום אשפוז בודד שחושב אצלנו הוא צנוע ביחס לחיסכון שחושב עבור בית החולים בברלין [9], אך משמעותי עבור מערכת הבריאות של ישראל. גם אצלנו המערכת משתפרת, ובימי חול רבים התוצאות חוזרות אלינו תוך שעה. עשינו אומדן של החסכון אם שיעור ה-NPV ירד מ-90% ל-80%, ומצאנו שגם כך מתקבל חסכון משמעותי. לכן אנו מציעים שכאשר מגיעה למיון יולדות הרה עם חשד לרעלת היריון או IUGR, תינתן הוראה לבצע בדיקת דם ותשלח הדגימה לביורור הפקטורים האנגיוגניים, ולפי תוצאות הבדיקה ניתן יהיה למנוע התערבויות מיותרות ולחסוך במשאבים.

## מסקנות

במחקר הנוכחי, בדקנו רמות ויחס בין שני הפקטורים האנגיוגניים המקושרים לסיכון לפתח רעלת היריון. הפעם בוצעו שתי הבדיקות (PIGF, sFlt-1) לעומת בדיקות PIGF בלבד במחקר קודם שלנו [5]. הבדיקות בוצעו במעבדות בית החולים כך חסכנו בזמנים ובעלויות. כמו כן, הקיטים התאימו למספר מחזורי בדיקות על פני שלושה חודשים. כתוצאה משני שינויים אלה נוצר קיצור זמן וחסכון בעלויות, וכן במשך הזמן בין הבדיקה לתוצאה בהשוואה למחקרנו הקודם, ויכולנו לחסוך בשני ימי אשפוז. נראה שאין תועלת רבה לבדיקות סקר של הפקטורים האנגיוגניים בקבלת כל הרה למיון יולדות. הבדיקה איננה מבחן אבחנתי לאבחון רעלת היריון (Ruling in). לכן נראה לנו, שיש מקום להציע את הבדיקה רק לנשים הרות המגיעות למיון יולדות עם תלונות על חשד לרעלת היריון,

רמת הניבוי החיובי (PPV) נמוכה (טבלה 2). כמו כן, לגבי שני המדדים (PIGF נמוך ו-sFlt-1/PIGF גבוה) סגוליות הבדיקה הייתה גבוהה (80% ומעלה), אך רגישותה הייתה נמוכה לגבי שתי התסמונות (טבלה 2).

## מודל עלות-תועלת

לפי נתוני בית החולים: (1) מספר לידות חי במרכז הרפואי שמיר לשנת 2021 היה 8,355, מהן 584 פנו בחשד לרעלת היריון; (2) עלות של בדיקות שני הפקטורים האנגיוגניים במרכז הרפואי הייתה 114 ₪ בלבד, ועלות שנתית ל-594 בדיקות הייתה 67,716 ₪ לשנה. התשובה התקבלה תוך 24 שעות; (3) עלות יום אשפוז במחלקה לרפואת אם עובר לשנת 2021 הייתה 3,511 ₪. סכום החיסכון של 2 ימי אשפוז הוא 7,022 ₪ לאישה, 4.1 מיליון ₪ לשנה. לפיכך: א. קיצור ימי האשפוז משלושה ימים ליומיים עבור 59% מקרים חשודים שלא פיתחו רעלת היריון, חוסכת עלות של 2.18 מיליון ₪ (ניבוי שלילי (NPV) 90%); ב. היחס המחושב של החסכון בימי אשפוז לעומת עלות הבדיקות הוא 32.7. בבדיקות שערכנו עבור רגישות מודל העלות והתועלת, אם נחסוך רק יום אשפוז אחד, שיעור החיסכון יהיה 1.01 מיליון ₪ ויחס החיסכון לעלות יהיה 16.35, ואם NPV ירד ל-80%, שיעור החיסכון יירד ל-0.98 מיליון ₪ והיחס בין החיסכון בימי אשפוז לעלות הבדיקה יהיה 14.54.

## דיון

במחקר בדקנו האם יש תועלת במדידת הפקטורים האנגיוגניים בקרב נשים המגיעות למיון יולדות עם חשד לרעלת היריון ול-IUGR ככלי תמיכה קליני בקו ראשון בהערכת הסיכון לפתח רעלת היריון בישראל. ממצאינו דומים לתוצאות של מחקרים קודמים בעולם, שכללו מאות ואף אלפי נשים, שנבדקו בשליש השלישי ל היריון ובסמוך ללידה [10-6,14-11]. מצאנו שדיוק הניבוי גבוה יותר בהקשר של רעלת היריון ופחות טוב לגבי IUGR, כפי שדווח גם במחקרים אחרים [16,14]. בקבוצת המאובחנות קיבלנו ממצאים זהים למה שמצאו החוקרים במחקרים הרבה יותר גדולים ממחקרנו [14,10,8,7]. דהיינו, ה-NPV היה 90% לעומת ערכי PPV נמוכים.

בקרב אלה שהועלה לגביהן חשד להתפתחות התסמונות, השימוש בניבוי השלילי היה פחות מדויק לעומת מאמרים מובילים בתחום [16,14,9,8]. המדגם שלנו היה קטן יחסית, וקבוצת הבקרה שלנו כללה שיעור ניכר של נשים שילדו מוקדם, שלפי הדיווחים בספרות גם אצלן יש מידה מסוימת של שינויים בפקטורים האנגיוגניים בכיוונים דומים למה שנמצא ברעלת היריון וב-IUGR [8,7]. אנחנו משערים שמצב זה יצר הטיה (bias) בניחות של קבוצת החשודות לרעלת היריון ול-IUGR. אולם השימוש בפקטורים האנגיוגניים ככלי החלטה בניהול הקליני חייב להיות מלווה בהמשך המעקב האמבולטורי (שבועי או דו שבועי), בהינתן שהם לא נותנים כסוי אבחוני מלא בחיזוי ההיארעות או שלילתה. בדומה למחקרים קודמים

לא רק את קבוצת רעלת ההיריון, אלא גם את קבוצת ה-IUGR.

**תודות:** המחברים מודים לחברת גמידור על התמיכה בשילוב בדיקות הפקטורים האנגיוגניים במרכז הרפואי שמיר. לגמידור לא הייתה כל השפעה על תכנון המחקר, תוכן המאמר ומסקנותיו. כמו כן, אנו מודים לכל צוות המעבדות שתומך ומסייע במסירות וברצון רב בכל תהליכי בדיקות הפקטורים האנגיוגניים במרכז הרפואי שמיר.

**מחבר מכותב: רוני מימון**

חטיבת נשים ויולדות, מרכז רפואי שמיר  
הפקולטה לרפואה אוניברסיטת תל אביב  
דוא"ל: maymonrb@bezeqint.net

כמקובל בעולם [13,11]. המחקר כלל הפעם גם קבוצת נשים עם IUGR ללא רעלת ההיריון, והתוצאות הצביעו על תועלת גם לקבוצה זו, אם כי נראה שהדיוק במקרה זה נמוך יותר [13]. עקב המספר הקטן של הנשים בקבוצה זו, לא ביצענו מודל כלכלי.

## לסיכום

המחקר מצביע על התועלת בשילוב בדיקות הפקטורים האנגיוגניים בקרב הרות המתאשפזות בחשד לרעלת ההיריון, ככלי המסייע בבירור החשד להתפתחות רעלת ההיריון. לדעתנו, זהו מהלך מתאים לבירור ראשוני. מתבקש מחקר קליני רחב היקף להרחבת מהימנות הבדיקה, שבמהלכו נעלה את הרף של רמות הפקטורים האנגיוגניים לגבי סיכון להתפתחות רעלת ההיריון, כדי להגיע ליותר דיוק והתאמה לאוכלוסייה הישראלית, וכן לקבלת אומדן יותר מדויק של העלות והתועלת, שיכלול

## ביבליוגרפיה

- Magee LA, Brown MA, Hall DR & al, The 2021 International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy classification, diagnosis & management recommendations for international practice. *Pregnancy Hypertens*, 2021;27:148-169.
- WHO Managing Complications in Pregnancy and Childbirth: A Guide for Midwives and Doctors. 2019. Available online: <http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/255760/9789241565493-eng.pdf;jsessionid=2BF1F3D802566FA91FE021D76D50256?sequence=1> (accessed on 1 July 2019).
- American College of Obstetricians and Gynecologists, Gestational Hypertension and Preeclampsia: ACOG Practice Bulletin, Number 222. *Obstet Gynecol*, 2020;135: e237-e260.
- NICE Guidelines, Hypertension in Pregnancy. 2010. Available online: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg107/resources/hypertension-in-pregnancy-diagnosis-and-management-pdf-35109334011877> (accessed on 25 June 2019).
- Tsviban A, Maymon R, Meiri H, Wiener Y, Using maternal serum placental growth factor (plgf) for ruling out preeclampsia near delivery: preliminary results and economic implications in Israel]. *Harefuah*, 2020;159:492-497.
- Gonen N, Levy M, Kovo M, Schreiber L, Noy LK, Volpert E, Bar J, Weiner E. Placental Histopathology and Pregnancy Outcomes in "Early" vs. "Late" Placental Abruption. *Reprod Sci*. 2021; 28(2):351-360.
- Rana, S.; Burke, S.D.; Karumanchi, S.A. Imbalances in circulating angiogenic factors in the pathophysiology of preeclampsia and related disorders. *Am. J. Obstet. Gynecol*. 2020, 20, doi: 10.1016/j.ajog.2020.10.022.
- Dathan-Stumpf A, Rieger A, Verlohren S, Wolf C, Stepan H. sFlt-1/PlGF ratio for prediction of preeclampsia in clinical routine: A pragmatic real-world analysis of healthcare resource utilisation. *PLoS One*. 2022; 24;17(2):e0263443.
- Schlembach D, Hund M, Schroer A, Wolf C. Economic assessment of the use of the sFlt-1/PlGF ratio test to predict preeclampsia in Germany. *BMC Health Serv Res*. 2018; 6;18(1):603, 1-34.
- Verlohren S, Dröge L-A, The diagnostic value of angiogenic and antiangiogenic factors in differential diagnosis of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*, 2022;226(2S): S1048-S1058.
- Salomon L, Alfirovic Z, Costa FDS & al, ISUOG practice guidelines: Ultrasound assessment of fetal biometry and growth. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2019;53:715-723.
- Rial-Crestelo M, Velasco-Santiago AR, Lubusky M, Hermanova K, Kajdy A, Modzelewski J, Krofta L, Vojtech J, Ferriols-Pérez E, Rueda-García C, Parra-Cordero M, Socias P, Zohav E, Cruz-Lemini M, Gratacos E, Figueras F. Effect of Maternal and Fetal Characteristics in Feto-Placental Doppler and Impact of Using Adjusted Standards in the Definition of Fetal Growth Restriction at Term. *Fetal Diagn Ther*.

- 2021;48(8):596-602.
13. NICE. PIGF-based Testing to Help Diagnose Suspected Pre-eclampsia (Triage PIGF Test, Elecsys Immunoassay sFlt-1/PIGF Ratio, DELFIA Xpress PIGF 1-2-3 Test, and BRAHMS sFlt-1 Kryptor/BRAHMS PIGF plus Kryptor PE ratio). Diagnostics Guidance 23. London: NICE, 2016.
  14. *Bremner L, Gill C, Seed PT, Conti-Ramsden F, Webster L, Fleminger J, Chappell LC, Shennan A, Bramham K.* Rule-in and rule-out of pre-eclampsia using DELFIA Xpress PIGF 1-2-3 and sFlt-1: PIGF ratio. *Pregnancy Hypertens.* 2022 Mar;27:96-102. doi: 10.1016/j.preghy.2021.12.008. Epub 2021 Dec 23. PMID: 34979346.
  15. Positionpaper8Ultrasound.pdf (ima.org.il) userfiles/image/Positionpaper8Ultrasound.pdf. 1.12.2012 Israel Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology
  16. *Duhig KE, Myers J, Seed PT & al;* PARROT trial group. Placental growth factor testing to assess women with suspected pre-eclampsia: a multicentre, pragmatic, stepped-wedge cluster-randomized controlled trial. *Lancet.* 2019;393(10183):1807-1818.
  17. *Erez O, Romero R, Jung E, Chaemsaitong P, Bosco M, Suksai M, Gallo DM, Gotsch F.* Preeclampsia and eclampsia: the conceptual evolution of a syndrome. *Am J Obstet Gynecol.* 2022;226(2S):S786-S803.

## כרוניקה



## מיקרוספורידיום במי הכינרת גרם לדלקות בקרנית העין

או מים מזוהמים. לאחר הבליעה, הנבגים מזריקים את תוכנם לתאי המעי, ומשם הם יכולים לנדוד לרקמות אחרות. הנבגים מופצים גם בצואה לסביבה. נבגים אותרו גם בשתן ובאפיתל דרכי הנשימה, דבר המעיד על אפשרות העברה נשימתית ומציאות בנוחלי גוף. הנבגים בסביבה מסוגלים לשרוד כארבע חודשים. הדלקות קרנית העין מתרחשות בעיקר בקרב אנשים הנושאים נגיף HIV, והתסמינים כוללים גירוי ודלקת, בעת אור (פוטופוביה), תחושת גוף זר בעין וטשטוש ראייה. באנשים בעלי מערכת חיסון תקינה, ההדבקה מתבטאת בעיקר בקרב מרכיבי עדשות מגע, ושם דווקא החדירה לקרנית עמוקה יותר מאשר בקרב נשאי איידס.

בין הסוגים של מיקרוספורידיה הפוגעים בעיניים ניתן למנות את *Anncaliia algerae*, *Encephalitozoon hellem*, *Microsporidium spp*, *Nosema ocularum*. הטיפול תלוי בסוג הטפיל המדביק, ובדרך כלל רושמים פומגילין או אלבנדזול, או שימוש חיצוני בפומגילין ולטיפול בדלקות עיניים במתן פומי של אלבנדזול.

**איתן ישראלי**

לאחרונה פורסם, כי מספר אנשים שרחצו במי הכינרת לקו בדלקות בעיניים שפגעו בקרנית ובעקבות כך גם בראייה. משרד הבריאות הודיע, כי תופעה זו התרחשה ודווחה בשנתיים האחרונות, וזיהה את האחראי לה כאורגניזם הנקרא מיקרוספורידיום. מיקרוספורידיה נחשבו שנים רבות לפרוטוזואה אך לפני כתשע שנים סווג הגורם מחדש למערכת הפטריות. האורגניזם הוא טפיל אובליגטורי תוך תאי יוצר נבגים, הם נפוצים בסביבה ומדביקים את רוב קבוצות בעלי החיים כולל אדם. מזהים לפחות 15 זנים של מיקרוספורידיה הפתוגניים לאדם. אפיון הזנים נעשה על פי צורת הנבג, סידור הגרעין והיחסים בין הטפיל למאכסן. ההכפלה מתרחשת בציטופלסמה של התא המאכסן על ידי חלוקה לשניים או יותר תאי בת, ולאחר מכן נוצרים הנבגים. הנבגים הבוגרים מתרכזים בבוטיות שלבסוף מתפוצצות ומשחררות את הנבגים. כל הנבגים כוללים מנגנון צינורי המזריק את החומר המדבק לתאים נוספים.

האפידמיולוגיה של המחלה אינה ברורה, אך מציאת נוגדנים לטפיל מעידה התרחשות הדלקות סמויות ומתמשכות. הדבקה יכולה להתרחש מאדם לאדם או על ידי בליעת מזון