

УДК 618.25-008:611.13/.16-037

О.М. Суліменко, Т.Г. Романенко

## Маркери ангиогенезу та їх роль у прогнозуванні преєклампсії при багатоплідній вагітності

Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, м. Київ

Ukrainian Journal Health of Woman. 2022. 3(160): 9-15; doi 10.15574/HW.2022.160.9

**For citation:** Sulimenko OM, Romanenko TG. (2022). Markers of angiogenesis and their role in prediction of preeclampsy in multiple pregnancy. Ukrainian Journal Health of Woman. 3(160): 9-15; doi 10.15574/HW.2022.160.9.

**Мета** — виявити зміни біохімічних маркерів ендотеліальної дисфункції; визначити доклінічні прояви преєклампсії в багатоплідних вагітних після застосування допоміжних репродуктивних технологій.

**Матеріали та методи.** Проведено проспективне дослідження вагітних із дихоріальною діамніотичною двійнею після допоміжних репродуктивних технологій: 35 вагітних із двійнею, яким запропоновано розроблений алгоритм спостереження (основна (I) група); 27 вагітних, яких спостерігали за загальноприйнятими методами ведення багатоплідної вагітності (контрольна (II) група). Статистичну обробку результатів дослідження проведено з використанням стандартних програм «Microsoft Excel 5.0» і «Statistica 6.0».

**Результати.** У ході аналізу основної та контрольної груп спостереження відмічено зростання проангіогенного біомаркера PIGF до 28 тижнів (I група — 604,9 (83,4–814,5) пг/мл проти 568,6 (68,1–765,3) пг/мл у II групі). У терміні 26–28 тижнів в основній групі нами відзначено зниження рівня PIGF нижче 100 пг/мл у 4 (11,4%) жінок, а в контрольній — у 6 (22,2%), однак клінічних проявів преєклампсії в пацієнок не виявлено. У терміні 32–34 тижні отримано результати PIGF нижче 100 пг/мл у 6 (17,1%) жінок I групи проти 7 (25,9%) жінок II групи. У I групі нами встановлено 2 випадки помірної преєклампсії в 32 та 33 тижні вагітності. У II групі встановлено 4 випадки преєклампсії, 2 випадки помірної преєклампсії, що клінічно проявилися в 30 тижнів.

**Висновки.** Антиангіогенний фактор sFlt-1 та проангіогенний фактор PIGF, а також їхнє співвідношення є перспективними маркерами в прогнозуванні та ранній діагностиці преєклампсії при багатоплідній вагітності після допоміжних репродуктивних технологій. На основі простеження динаміки росту співвідношення sFlt-1/PIGF можна спрогнозувати ранній розвиток преєклампсії навіть без клінічних симптомів та прийняти рішення про можливість пролонгування вагітності або потребу термінового розродження.

Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації. Протокол дослідження ухвалено Локальним етичним комітетом зазначеної в роботі установи. На проведення досліджень отримано інформовану згоду пацієнок.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

**Ключові слова:** допоміжні репродуктивні технології, багатоплідна вагітність, преєклампсія, циркулюючі біомаркери ангиогенезу sFlt-1 і PIGF.

### Markers of angiogenesis and their role in prediction of preeclampsy in multiple pregnancy

O.M. Sulimenko, T.G. Romanenko

Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv

**Purpose** — to identify changes in biochemical markers of endothelial dysfunction, preclinical manifestations of preeclampsia in pregnant women with multiple pregnancies after the use of assisted reproductive technologies.

**Materials and methods.** A prospective study of pregnant women with dichorionic diamniotic twins after assisted reproductive technologies was conducted: 35 pregnant women with twins who were offered a developed monitoring algorithm (main (I) group) and 27 pregnant women who were monitored according to generally accepted methods of managing multiple pregnancies (control (II) group). Statistical processing of the research results was carried out using standard programs "Microsoft Excel 5.0" and "Statistica 6.0".

**Results.** During the analysis of the main and control observation groups, an increase in the pro-angiogenic biomarker PIGF was noted up to 28 weeks (I group 604.9 (83.4–814.5) pg/ml vs. 568.6 (68.1–765.3) pg/ml in the II group). In the term of 26–28 weeks, in the main group, we noted a decrease in the level of PIGF below 100 pg/ml in 4 (11.4%) women, and in the II group in 6 (22.2%), however, clinical manifestations of preeclampsia, in patients, it was not noted. In the period of 32–34 weeks, the results of PIGF below the level of 100 pg/ml were obtained in 6 (17.1%) women of the I group against 7 (25.9%) of the women of the II group. In the group I we found 2 cases of moderate preeclampsia at 32 and 33 weeks of pregnancy. In the II group 4 cases of preeclampsia were identified. Two cases of moderate preeclampsia, which clinically manifested at 30 weeks.

**Conclusions.** The anti-angiogenic factor, sFlt-1 and the pro-angiogenic factor PIGF, and their relationship are promising markers in the prediction and early diagnosis of preeclampsia in the multiple pregnancies after assisted reproductive technologies. Based on monitoring the growth dynamics of the sFlt-1/PIGF ratio, it is possible to predict the early development of preeclampsia even without clinical symptoms, and to make a decision about the possibility of extending the pregnancy or the need for urgent delivery.

The research was carried out in accordance with the principles of the Helsinki Declaration. The study protocol was approved by the Local Ethics Committee of the participating institution. The informed consent of the patient was obtained for conducting the studies.

No conflict of interests was declared by the authors.

**Keywords:** assisted reproductive technologies, multiple pregnancy, preeclampsia, circulating biomarkers of angiogenesis sFlt-1 and PIGF.

Преєклампсія (ПЕ) — специфічний для вагітності мультисистемний синдром, що посідає провідне місце в структурі материнської та перинатальної захворюваності та смертності, залишається однією з найважливіших світових проблем [1,5,13,18,31]. Саме тому більш поглиблене розуміння патогенезу

може сприяти можливості раннього оцінювання ризику розвитку ПЕ, що дасть змогу розробити адекватний алгоритм терапії для збереження життя матері і дитини. На сьогодні встановлено, що система плацентарних факторів росту регулює ріст і функцію судин плаценти. Однією з основних причин розвитку

гіпертензивних порушень у міру прогресування вагітності є порушення процесів клітинної регуляції, зумовлене зміною продукції і функціонування факторів росту, що забезпечують розвиток плаценти і формування її судинної системи. З одного боку, вони є стимуляторами ангіогенезу (судинно-ендотеліальний фактор росту, фактор росту плаценти), з іншого — за допомогою автокринного механізму регулюють метаболічну активність трофобласта [25]. Загальновідомо, що ендотеліальна судинна дисфункція є важливою ланкою патогенезу ПЕ, саме тому оцінка стану судинного ендотелію під час вагітності — доволі інформативний метод прогнозування розвитку цього захворювання. Виявлення доклінічних проявів захворювання сприяє розширенню уявлень про його патогенез та визначенню ролі ендотеліальної дисфункції як системного ураження судинної системи в розвитку клінічного симптомокомплексу ПЕ. Системне порушення ендотелію пов'язане з дією біологічно активних речовин, що синтезуються в плаценті. Порушення синтезу цих речовин починається в I триместрі вагітності на етапі васкуло- та ангіогенезу [2,3,9,22,26,30]. До плацентарних факторів, які змінюються ще до розвитку клінічних проявів ПЕ, належать: судинно-ендотеліальний фактор росту (VEGF), фактор росту плаценти (PlGF); антиангіогенні фактори, представлені розчинним рецептором FMS-подібної тирозинкінази-1 (sFlt-1) і ендогліном (sEng) [14,16,20].

Пошкоджена ішемізована плацента починає в надмірній кількості секретувати потужний антиангіогенний фактор — розчинний рецептор до васкулоендотеліального фактора росту (VEGF — vascular endothelial growth factor), ідентифікований як розчинна fms-подібна тирозинкіназа 1 (sFlt-1). Циркуючи в крові матері, sFlt-1 може робити внесок у розвиток системної ендотеліальної дисфункції, що лежить в основі всіх клінічних проявів ПЕ. Білок sFlt-1 має потужну антиангіогенну дію, зв'язуючи та пригнічуючи такі ангіогенні фактори, як плацентарний фактор росту (PlGF — placental growth factor) і фактор росту ендотелію судин (VEGF). Кільком дослідницьким групам вдалося довести, що в крові вагітних пацієнток вже за кілька тижнів до появи перших клінічних симптомів значно підвищується концентрація sFlt-1 одночасно зі зниженням PlGF [3,14,16,20,27,28]. Фактор росту плаценти PlGF належить до сімейства судинно-ендотеліального фактора росту (VEGF) і є одним із найважливіших регуля-

торів формування плаценти та васкуляризації її ворсин. Під час фізіологічного перебігу вагітності продукція PlGF починається з 8–10-го тижня гестації, характеризується різким його наростанням із досягненням максимальних значень на 28–30-му тижнях вагітності, а потім незначним зниженням цього показника. У жінок із патологічним перебігом гестаційного процесу в 92,5% випадків порушується продукція PlGF з початку вагітності, що характеризується достовірно нижчими значеннями цього показника протягом усього періоду гестації, відсутністю крутого підйому кривої, що характеризує його наростання, протягом I–II триместру і вираженого піку максимальних значень на 28-му тижні. Порушення ангіогенезу супроводжується недостатністю першої та другої хвилі інвазії цитотрофобласта і призводить до формування плацентарної недостатності, передчасних пологів, розвитку ПЕ [16,20,28]. Доведено, що ПЕ виникає внаслідок дисбалансу ангіогенних і антиангіогенних білків. Неодноразово показано, що ангіогенез у формуванні плацентарної васкулярної системи є ключовим процесом. І тому дисбаланс ангіогенних і антиангіогенних білків займає основну ланку в патогенезі ПЕ [4,6,7,12,15,17,19,21,23,27]. В огляді 12-ї Бергмаєрської конференції, проведеної під егідою Міжнародної федерації клінічної хімії (IFCC), узагальнено дані про поведінку ангіогенних факторів при ПЕ:

- на момент виникнення клінічних проявів ПЕ рівні sFlt-1 підвищені порівняно з вагітними, які мають нормальний артеріальний тиск (АТ);
- у жінок, схильних до ПЕ, рівні sFlt-1, імовірно, підвищуються протягом усієї вагітності, але значна різниця вже визначається за 5–6 тижнів до виявлення гіпертензії та протеїнурії;
- на момент прояву ПЕ рівень сироваткового sFlt-1 підвищується в поєднанні зі зниженням у кровотоку PlGF;
- як показник антиангіогенної активності запропоновано використовувати співвідношення sFlt-1/PlGF, що відображає зміну обох біомаркерів при ПЕ більш виражено, ніж окреме визначення будь-якого з цих факторів;
- відносний ризик (ВР) при послідовній зміні маркерів є вищим, ніж при кожному окремому вимірюванні. Примітно, що поєднання найменшого квартиля зміни PlGF і найбільшого квартиля зміни sFlt-1 пов'язано з ВР 35,3 (95% ДІ: 7,6–164,2) при ранній ПЕ та ВР 3,2 (95% ДІ: 1,4–7,0) при пізній ПЕ;

Таблиця 1

**Алгоритм менеджменту вагітних з гіпертензивними розладами**

Нормотензія або легка артеріальна гіпертензія		Помірна гіпертензія		Тяжка гіпертензія	
<p><b>Артеріальний тиск (АТ) до 149/99 мм рт. ст.</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Нагляд лікаря жіночої консультації (ЖК).</li> <li>• Контроль АТ.</li> <li>• Визначення протеїнурії при кожному відвідуванні.</li> </ul>		<p><b>АТ 150/100 — 159/109 мм рт. ст.</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Нагляд лікаря ЖК.</li> <li>• Медикаментозна корекція Метилдофа (Ніфедипін) — перорально для підтримки АТ &lt; 150/80-100 мм рт. ст. Постійна фармакологічна терапія всім жінкам із рівнем АТ ≥ 150/95 мм рт. ст.</li> <li>• Контроль АТ 2-3 рази на добу.</li> <li>• Білок-креатинінове (альбумін-креатинінове) співвідношення (якщо БКС &gt;30 або АКС &gt;8, не повторювати).</li> <li>• Аналіз крові (клінічний аналіз крові, альбумін, функція печінки та нирок).</li> </ul>		<p><b>АТ ≥ 160/110 мм рт. ст.</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Госпіталізація до стаціонару. Коригування гіпертензії для отримання АТ &lt; 150/80-100 мм рт. ст.</li> <li>• Вимірювання АТ щонайменше 4 рази/добу.</li> <li>• Тест на протеїнурію: якщо БКС &lt;30 або АКС &lt;8, то перевірка щодня.</li> <li>• Аналіз крові (клінічний аналіз крові, альбумін, функція печінки та нирок, електроліти, коагулограма).</li> </ul>	
<p><b>PLGF &lt; 12 пг/мл</b> Вкрай низький</p> <p>Виконати дослідження (клінічний аналіз крові, альбумін, функція печінки та нирок, електроліти, коагулограма).</p>	<p>Термінова оцінка плода (протягом 24 год):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• УЗД з оцінкою росту плода та доплера відділом материнсько-плодової медицини.</li> <li>• Комп'ютеризована кардіотокографія (КТГ) від 26<sup>+0</sup>.</li> <li>• Якщо нормальний, повторити в ЖК 1 раз на тиждень; якщо відхилення, діяти відповідно.</li> </ul>	<p><b>PLGF &lt; 12 пг/мл</b> Вкрай низький</p> <p>Виконати дослідження (клінічний аналіз крові, альбумін, функція печінки та нирок, електроліти, коагулограма, sFlt-1/PLGF).</p>	<p>Призначити:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Термінове УЗД з оцінкою росту плодів та доплера відділом материнсько-плодової медицини.</li> <li>• Якщо нормальний, повторювати доплерографію щотижня та КТГ щодня.</li> <li>• Якщо стабільний, розглянути моніторинг двічі на тиждень.</li> </ul>	<p><b>PLGF &lt; 12 пг/мл</b> Вкрай низький</p> <p>Виконати дослідження (клінічний аналіз крові, альбумін, функція печінки та нирок, електроліти, коагулограма, sFlt-1/PLGF).</p>	<p>Призначити:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Термінове УЗД з оцінкою росту плодів та доплера відділом материнсько-плодової медицини.</li> <li>• Якщо нормальний, повторювати доплерографію щотижня та КТГ щодня.</li> <li>• Якщо АТ стабільний і БКС &lt;30, продовжувати щоденний моніторинг.</li> </ul>
<p><b>PLGF ≥ 12 &lt; 100 пг/мл</b> Помірно низький</p>	<p>Спостереження вдома, якщо немає ургентних клінічних ознак:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• УЗД з оцінкою росту плода та доплера протягом 72 год.</li> <li>• Щотижневий огляд в ЖК.</li> <li>• PLGF щотижня, якщо &lt;35<sup>+0</sup>.</li> </ul>	<p><b>PLGF ≥ 12 &lt; 100 пг/мл</b> Помірно низький</p> <p>Виконати дослідження (клінічний аналіз крові, альбумін, функція печінки та нирок, електроліти, коагулограма).</p>	<p>Спостереження вдома, якщо немає ургентних клінічних ознак:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• УЗД з оцінкою росту плодів та доплера протягом 72 год.</li> <li>• Щотижневий огляд в ЖК.</li> <li>• Якщо БКС &gt;30, огляд у ЖК двічі на тиждень.</li> <li>• PLGF щотижня, якщо &lt;35<sup>+0</sup>.</li> </ul>	<p><b>PLGF ≥ 12 &lt; 100 пг/мл</b> Помірно низький</p> <p>Виконати дослідження (клінічний аналіз крові, альбумін, функція печінки та нирок, електроліти, коагулограма, sFlt-1/PLGF).</p>	<p>Розглянути нагляд у ЖК під контролем АТ за стабільного стану:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• УЗД з оцінкою росту плодів та доплера протягом 72 год.</li> <li>• Огляд у ЖК двічі на тиждень.</li> <li>• Якщо БКС &gt;30, перевірка щодня</li> <li>• PLGF щотижня, якщо &lt;35<sup>+0</sup>.</li> </ul>
<p><b>PLGF ≥ 100 пг/мл</b> Нормальний</p>	<p>Спостереження:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• PLGF кожні 2 тижні, якщо &lt;35<sup>+0</sup>.</li> </ul>	<p><b>PLGF ≥ 100 пг/мл</b> Нормальний</p>	<p>Спостереження, якщо немає ургентних клінічних ознак:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• У ЖК щотижня</li> <li>• PLGF щотижня, якщо &lt;35<sup>+0</sup>.</li> </ul>	<p><b>PLGF ≥ 100 пг/мл</b> Нормальний</p>	<p>Моніторинг під контролем АТ і якщо немає ургентних клінічних ознак:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ЖК двічі на тиждень.</li> <li>• PLGF щотижня, якщо &lt;35<sup>+0</sup>.</li> </ul>

• рівні sFlt-1 прямо пропорційні тяжкості протеїнурії, але знаходяться в зворотній залежності від кількості тромбоцитів, терміну вагітності та маси тіла новонародженого з поправкою на термін вагітності. Серед жінок з ПЕ вищі рівні sFlt-1 відзначаються при ранньому прояві хвороби (до 37 тижнів) з більш тяжкими клінічними проявами та гіпотрофією новонароджених;

• рівні sFlt-1 і PLGF також диференціюють жінок із суперпreekлампсією (тобто хронічною гіпертензією в поєднанні з ПЕ) від жінок із хронічною гіпертензією без ПЕ.

Н. Stepan та співавт. [20,27] провели порівняння показників співвідношення sFlt-1/PLGF, отриманих у рамках імуноаналізу Elecsys®, і значень PLGF, отриманих у рамках аналізу Triage® (у проспективному, багатоцентровому дослідженні методом «випадок-контроль»), для діагностики ПЕ/HELLP-синдрому. До дослідження залучено жінок з європейських центрів перинатальної допомоги з одноплідною вагітністю: у 178 випадках підтверджено ПЕ, у 391 контрольному випадку — нормальний результат. Пацієток у групі ПЕ/HELLP-синдрому згруповано парами зі здоровими жінками

з контрольної групи (1:2) відповідно до гестаційного тижня. Зразки крові, отримані в матері, проаналізовано з використанням (а) повністю автоматизованого аналізу Elecsys для визначення PlGF та імуноаналізу Elecsys для визначення sFlt-1 з двома граничними значеннями співвідношення sFlt-1/PlGF (ранній початок ПЕ (<34 тижнів) 38–85; пізній початок ПЕ ( $\geq$ 34 тижні) 38–110), а також (б) імуноаналізу Triage для визначення PlGF (з одним граничним значенням – <100пг/мл). Проведено оцінку діагностичної ефективності та значущості [28]. Відповідно у 83 і 95 жінок виявлено ПЕ/HELLP-синдром із раннім або пізнім початком. Загальна діагностична ефективність визначення співвідношення sFlt-1/PlGF у рамках імуноаналізу Elecsys (площа під фармакокінетичною кривою – AUC:0,941) була вищою, ніж при визначенні PlGF у рамках аналізу Triage (AUC:0,917). Чутливість і специфічність визначення співвідношення sFlt-1/PlGF у рамках імуноаналізу Elecsys становили 94,0% (95% ДІ: 86,5–98,0) і 99,4% (95% ДІ: 96,8–99,9) для ПЕ з раннім початком та 89,5% (95% ДІ: 81,5–94,8) і 95,4% (95% ДІ: 91,7–97,8) для ПЕ з пізнім початком. Чутливість і специфічність аналізу Triage склали 96,4% (95% ДІ: 89,8–99,3) і 88,5% (95% ДІ: 82,8–92,8) (ранній початок) та 90,5% (95% ДІ: 83–96) і 64,5% (95% ДІ: 57,8–70,9) (пізній початок). Отже, визначення співвідношення sFlt-1/PlGF у рамках повністю автоматизованого імуноаналізу Elecsys забезпечує вищу діагностичну значущість, ніж визначення PlGF у рамках аналізу Triage, з більш оптимальною специфічністю для клінічного ведення вагітних жінок із підозрою на ПЕ/HELLP-синдром.

**Мета** дослідження – виявити зміни біохімічних маркерів ендотеліальної дисфункції; визначити доклінічні прояви ПЕ в багатоплідних вагітних після застосування допоміжних репродуктивних технологій.

### Матеріали та методи дослідження

Проведено проспективне дослідження серед вагітних дихоріальною діамніотичною двійнею після допоміжних репродуктивних технологій. До I (основної) групи увійшло 35 вагітних двійнею, яким запропоновано розроблений алгоритм спостереження; до II (контрольної) – 27 вагітних, яким проведено спостереження згідно із загальноприйнятими методами ведення багатоплідної вагітності. Стати-

стичну обробку результатів дослідження виконано з використанням стандартних програм «Microsoft Excel 5.0» і «Statistica 6.0».

Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації. Протокол дослідження ухвалено Локальним етичним комітетом зазначеної в роботі установи. На проведення досліджень отримано інформовану згоду пацієнток.

Алгоритм профілактичних заходів, запропонований жінкам основної групи, був таким. Антиагрегатна терапія:

Як зазначалося вище, нормальна динаміка показника PlGF під час вагітності полягає в його поступовому зростанні протягом I та II триместрів із піковими показниками у 29–32 тижні і з подальшим його зниженням, тоді як у жінок із ПЕ він знижується. У разі вагітності, ускладненої ПЕ, рівень PlGF значно знижений щодо рівня для відповідного гестаційного віку. І найголовніше, таке зниження відзначається вже з I триместру, що дає змогу використовувати рівень PlGF як прогностичний маркер I триместру стосовно розвитку ранньої ПЕ [21,23,27]. Їхнім антагоністом є розчинна тирозинкіназа sFlt-1 (soluble fms-like tyrosine kinase). У разі фізіологічної вагітності існує нормальний баланс між цими показниками – синтезується певна кількість PlGF, який зв'язується з розташованими на поверхні шару ендотеліальних клітин рецепторами Flt-1 і сприяє вазодилатації маткових артерій. Надлишок PlGF «утилізується» роботою sFlt-1. Однак процес може піти не так, і через певні причини (остаточно не визначені) починається посилений синтез sFlt-1 при звичайній кількості PlGF, що синтезується. В організмі виникає дисбаланс, який призводить до посиленого зв'язування фактора росту плаценти тирозинкіназою. Через дефіцит вільного PlGF рецептори Flt-1 не отримують необхідної кількості проангіогенного фактора, що зумовлює вазоконстрикцію, маточні артерії залишаються звуженими, а кровотік стає прискореним. Саме ця ситуація запускає каскад подальших патофізіологічних змін, що призводять до серйозних розладів здоров'я у вагітної жінки і до проблем із ростом плода. Як зазначено вище, sFLT-1 – розчинний рецептор судинних факторів росту (у тому числі PlGF), проте за рахунок того, що він вільно циркулює в плазмі крові, може зв'язувати ангіогенні білки, тим самим набуваючи антиангіогенних властивостей [21,22,27,28].

Таблиця 2

**Порогові співвідношення sFlt-1/PIGF для прогнозування високого ризику розвитку преєклампсії (за Н. Zeisler, 2016)**

Рання преєклампсія (20–33 тижні + 6 днів)			Пізня преєклампсія (понад 34 тижнів)		
sFlt-1/PIGF ≥85	Підтвердження діагнозу ПЕ	99,5% специфічність наявності ПЕ, чутливість 88%	sFlt-1/PIGF ≥110	Підтвердження діагнозу ПЕ	95,5% специфічність наявності ПЕ, чутливість 58,2%
≥38 sFlt-1/PIGF <85	Контроль через 4 тижні, заходи профілактики	36,7% PPV — вірогідність, що дебют ПЕ може бути в наступні 4 тижні	≥38 sFlt-1/PIGF <110	Контроль через 4 тижні, заходи профілактики	36,7% PPV — вірогідність, що дебют ПЕ може бути в наступні 4 тижні
sFlt-1/PIGF <38	Мінімальний ризик протягом 1 тижня	99,3 NPV — вірогідність, що дебюту ПЕ не буде протягом 1 тижня	sFlt-1/PIGF <38	Мінімальний ризик протягом 1 тижня	99,3 NPV — вірогідність, що дебюту ПЕ не буде протягом 1 тижня

Таблиця 3

**Порогові величини співвідношення sFlt-1/PLGF [28]**

Значення	Прогноз
<38	Низька імовірність розвитку ПЕ (плацентарної дисфункції)
38–110	Проміжний результат — імовірність наявності плацентарної дисфункції та ризик розвитку ПЕ протягом 3–4 тижнів, рекомендовано повторне дослідження через тиждень
≥110	Висока імовірність наявності або розвитку ПЕ (плацентарної дисфункції) протягом 1 тижня
≥655	Критичний результат — потрібно розглянути індукцію пологів

Таблиця 4

**Показники PIGF у групах дослідження (пг/мл)**

Термін вагітності	I група (N=35)	II група (N=27)	P <sub>1-2</sub>
12–14 тижнів	109,3 (30,1–207,7)	105,3 (35,7–198,1)	0,01
20–22 тижнів	435,5 (108,3–621,1)	368,2 (101,6–542,8)	0,32
26–28 тижнів	604,9 (83,4–814,5)	568,6 (68,1–765,3)	0,04
32–34 тижнів	510,2 (58,7–723,6)	428,4 (44,1–679,8)	0,05

Примітки: P<sub>1-2</sub> — рівень значущості між групами I та II; статистично достовірно різниця при p<0,05.

S. Verlohren і співавт. підтверджено високу діагностичну цінність співвідношення sFlt-1/PIGF у період від 20 до 34 тижнів вагітності як маркера ПЕ з чутливістю 95% і специфічністю 94% [27,28]. Так, S. Verlohren і співавт. ще в 2014 р. проведено дослідження типу «випадок-контроль» за участю 1149 пацієток і визначено порогові величини співвідношення sFlt-1/PIGF для високого ризику розвитку ПЕ — ≥85 на терміні 20–33 + 6 тижнів і ≥110 на терміні понад 34 тижні гестації [27,28]. У подальшому ці дані підтверджено на підставі проспективного багатоцентрового когортного дослідження (500 спостережень одноплідних вагітностей), проведеного Н. Zeisler і співавт. (2016), у якому визначено граничне співвідношення мінімального ризику розвитку ПЕ sFlt-1/PIGF, що становило <38 (табл. 2) [32].

Саме тому в наведеному нами дослідженні у вагітних обох груп спостереження в термінах 26–28 тижнів та 32–34 тижні в обов'язковому порядку визначено показники співвідношення sFlt-1/PLGF для оцінки динаміки показників протягом вагітності, порогові величини яких зазначено в таблиці 3.

**Результати дослідження та їх обговорення**

У двох групах вагітних дихоріальною діамніотичною двійнею після допоміжних репродуктивних технологій визначено концентрацію циркулюючого проангіогенного фактора PLGF та встановлено динаміку його змін протягом прогресування вагітності, починаючи з 12 до 34-й тижнів вагітності (табл. 4, рис.).

У жінок основної та контрольної груп спостереження відмічено зростання рівня PIGF

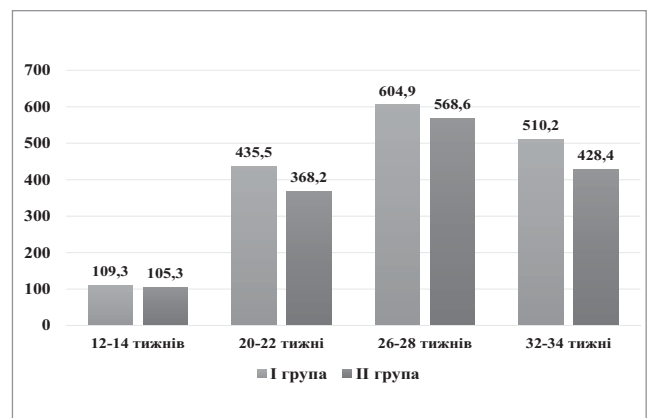


Рис. Динаміка змін рівня PIGF у групах дослідження (пг/мл)

Таблиця 5

Співвідношення sFlt-1/PlGF у групах дослідження

Термін	I група (N=35)	II група (N=27)	P <sub>1-2</sub>
26–28 тижнів	22,4 (4,8–37,2)	28,7 (6,6–40,8)	0,06
32–34 тижні	33,1 (22,9–66,3)	36,8 (23,6–130,1)	0,01

Примітки: P<sub>1-2</sub> — рівень значущості між групами I та II; статистично достовірно різниця при p<0,05.

до 28 тижнів — відповідно 604,9 (83,4–814,5) пг/мл та 568,6 (68,1–765,3) пг/мл. У терміні 26–28 тижнів в основній групі відзначено зниження рівня PlGF <100 пг/мл у 4 (11,4%) жінок, а в II групі — у 6 (22,2%), однак клінічних проявів ПЕ в пацієток не виявлено. У терміні 32–34 тижні отримано результати PlGF <100 пг/мл у 6 (17,1%) жінок I групи проти 7 (25,9%) жінок II групи.

З аналізу визначення співвідношення sFlt-1/PlGF в терміні 26–28 тижнів основної та контрольної груп отримано такі дані — 22,4 (4,8–37,2) проти 28,7 (6,6–40,8);

У I групі встановлено 2 випадки помірної ПЕ в 32 та 33 тижні вагітності. У першому випадку отримано результат PlGF 63,2 пг/мл, співвідношення sFlt-1/PlGF — 51,7. У другому випадку виявлено такі результати PlGF — 58,7 пг/мл, співвідношення sFlt-1/PlGF — 66,3. У II групі встановлено 4 випадки ПЕ. Два випадки помірної ПЕ, що клінічно проявилися в 30 тижнів та мали такі дані лабораторних досліджень PlGF — 74,1 та 69,3 пг/мл, співвідношення sFlt-1/PlGF — 98,6 та 104,5. В 1 пацієнтки в терміні 32 тижні отримано дані лабораторних досліджень PlGF — 44,1 пг/мл, співвідношення sFlt-1/PlGF — 122,4 на тлі ознак гестаційної гіпертензії, але при подальшому динамічному моніторингу виявлено прогресування гіпертензії та через 6 діб встановлено діагноз тяжкої ПЕ з терміновим оперативним розродженням. Другий випадок тяжкої ПЕ, на тлі раніше встановленої гестаційної гіпертензії з 29 тижнів із мінімальною антигіпертензивною терапією, діагностовано в 34 тижні вагітності з рівнем PlGF

47,3 пг/мл, співвідношення sFlt-1/PlGF — 130,1. У цьому випадку варто зазначити, що при попередньому лабораторному дослідженні в 26 тижнів рівень PlGF був <100 (68,1) пг/мл, а співвідношення sFlt-1/PlGF —  $\geq 38$  (40,8). З аналізу отриманих результатів встановлено, що не у всіх випадках, в яких отримано рівень PlGF <100 пг/мл та співвідношення sFlt-1/PlGF  $\geq 38$ , у подальшому діагностовано ПЕ, однак при подальшому спостереженні в цих пацієток виявлено ознаки ендотеліальної дисфункції, які клінічно проявлялися синдромом затримки росту плода, дистресом одного або обох плодів, передчасними пологами.

## Висновки

Антиангіогенний фактор sFlt-1 та проангіогенний фактор PlGF, а також їхнє співвідношення є перспективними маркерами в прогнозуванні та ранній діагностиці ПЕ при багатоплідній вагітності після допоміжних репродуктивних технологій.

На основі простеження динаміки зростання співвідношення sFlt-1/PlGF можна спрогнозувати ранній розвиток ПЕ навіть без клінічних симптомів та прийняти рішення про можливість пролонгування вагітності або потребу термінового розродження.

Використання Triage PlGF та sFlt-1/PlGF слід широко впроваджувати у практику акушерів-гінекологів як прогностичного маркера для вчасного розпізнавання ПЕ для зменшення перинатальних ускладнень, як із боку матері, так і плода.

*Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.*

## References/Література

- Abalos E, Cuesta C, Carroli G, Qureshi Z, Widmer M, Vogel J, Souza J. (2014). Preeclampsia, eclampsia and adverse maternal and perinatal outcomes: a secondary analysis of the World Health Organization multicountry survey on maternal and newborn health. *BJOG: an international journal of obstetrics and gynecology*. 121: 14–24.
- Alfaidy N et al. (2020). The Emerging Role of the Prokineticins and Homeobox Genes in the Vascularization of the Placenta: Physiological and Pathological Aspects. *Frontiers in Physiology*. 11: 591–850.
- Anil Kumar KV, Kavitha S, Sreekanth KS. (2021). Regulatory proteins in placental angiogenesis. *Biomedicine*. 41 (4): 694–700.
- Artomenko VV, Berlinska LI. (2018). Platsentarniy syndrom yak imovirnyi faktor ryzyku rozvytku preeklampsii (Ohliad literatury). *Zdorove zhenshchyny*. 6: 113–117. [Артьоменко ВВ, Берлінська ЛІ. (2018). Плацентарний синдром як імовірний фактор ризику розвитку преєклampsії (Огляд літератури). *Здоровье женщины*. 6: 113–117].
- Belinda J, Ananth Karumanchi S. (2017). Preeclampsia: pathogenesis, prevention, and long-term complications. *Seminars in nephrology*. 37: 4.
- Binder J et al. (2021). Angiogenic markers and their longitudinal change for predicting adverse outcomes in pregnant women with chronic hypertension. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 225 (3): 305-e1.

7. Boucoiran L, Thissier-Levy S, Wu Yr MD et al. (2013). Risks for Preeclampsia and Small for Gestational Age: Predictive Values of Placental Growth Factor, Soluble fms-like Tyrosine Kinase-1, and Inhibin A in Singleton and Multiple-Gestation Pregnancies. *Am J Perinatal*. 30: 607–612.
8. Cerdeira AS, O'Sullivan J, Ohuma EO, Harrington D, Szafranski P, Black R, Vatish M. (2019). Randomized interventional study on prediction of preeclampsia / eclampsia in women with suspected preeclampsia: INSPIRE. *Hypertension*. 74 (4): 983–990.
9. Cuffe JSM et al. (2017). Placental derived biomarkers of pregnancy disorders. *Placenta*. 54: 104–110.
10. Deshpande JS et al. (2021). Unravelling the potential of angiogenic factors for the early prediction of preeclampsia. *Hypertension Research*. 44 (7): 756–769.
11. Duhig KE, Myers J, Seed PT, Sparkes J, Lowe J, Hunter RM, Tuffnell D. (2019). Placental growth factor testing to assess women with suspected pre-eclampsia: a multicentre, pragmatic, stepped-wedge cluster-randomised controlled trial. *The Lancet*. 393 (10183): 1807–1818.
12. Flint, Emma J et al. (2019). The role of angiogenic factors in the management of preeclampsia. *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica*. 98 (6): 700–707.
13. Ives, Christopher W et al. (2020). Preeclampsia-pathophysiology and clinical presentations: JACC state-of-the-art review. *Journal of the American College of Cardiology*. 76 (14): 1690–1702.
14. Jim B, Phipps E, Polsani S. (2013). Emerging New Biomarkers of Preeclampsia. *Advances in Chronic Kidney Disease*. 20 (3): 271–279.
15. Kenny LC, Black MA, Poston L et al. (2014). Early pregnancy prediction of pre-eclampsia in nulliparous women, combining clinical risk and biomarkers: The Screening for Pregnancy Endpoints (SCOPE) international cohort study. *Hypertension*. 64 (3): 644–652.
16. Kleinrouweler C, Wiegerinck M, Ris-Stalpers C, Bossuyt P, van der Post J, von Dadelszen P, Mol B, Pajkrt E. (2012). Accuracy of circulating placental growth factor, vascular endothelial growth factor, soluble fms-like tyrosine kinase 1 and soluble endoglin in the prediction of pre-eclampsia: a systematic review and meta-analysis. *BJOG*. 119: 778–787.
17. Nzelu D et al. (2020). First trimester serum angiogenic and anti-angiogenic factors in women with chronic hypertension for the prediction of preeclampsia. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 222 (4): 374–e1.
18. Poon, Liona C et al. (2019). The International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) initiative on preeclampsia (PE): a pragmatic guide for first trimester screening and prevention. *International journal of gynaecology and obstetrics: the official organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics*. 145 (1): 1.
19. Rana S, Burke SD, Karumanchi SA. (2020). Imbalances in circulating angiogenic factors in the pathophysiology of preeclampsia and related disorders. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*.
20. Romero R, Nien JK, Espinoza J, Todem D, Fu W, Chung H et al. (2008). A longitudinal study of angiogenic (placental growth factor) and anti-angiogenic (soluble endoglin and soluble vascular endothelial growth factor receptor-1) factors in normal pregnancy and patients destined to develop preeclampsia and deliver a small for gestational age neonate. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 21 (1): 9–23.
21. Saleh Langeza et al. (2018). The predictive value of the sFlt-1 / PIGF ratio on short-term absence of preeclampsia and maternal and fetal or neonatal complications in twin pregnancies. *Pregnancy hypertension*. 14: 222–227.
22. Stanca Melincovici C et al. (2018). Vascular endothelial growth factor (VEGF)-key factor in normal and pathological angiogenesis. *Rom J Morphol Embryol*. 59 (2): 455–467.
23. Stepan H et al. (2015). Implementation of the sFlt-1 / PLGF ratio for prediction and diagnosis of preeclampsia in in singleton pregnancy: implications for clinical practice. *Ultrasound Obstet. Gynecol*. 45 (3): 241–246.
24. Stepan H et al. (2016). A comparison of the diagnostic utility of the sFlt-1 / PIGF ratio versus PIGF alone for the detection of preeclampsia / HELLP syndrome. *Hypertension in pregnancy*. 35 (3): 295–305.
25. Thilaganathan B. (2017). Placental syndromes: getting to the heart of the matter. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 49: 7–9. doi: 10.1002/uog.17378.
26. Umapathy A, Chamley LW, James JL. (2020). Reconciling the distinct roles of angiogenic / anti-angiogenic factors in the placenta and maternal circulation of normal and pathological pregnancies. *Angiogenesis*. 23 (2): 105–117.
27. Verlohren S et al. (2022). Clinical interpretation and implementation of the sFlt-1 / PIGF ratio in the prediction, diagnosis and management of preeclampsia. *Pregnancy Hypertension*. 27: 42–50.
28. Verlohren S, Dröge LA. (2020). The diagnostic value of angiogenic and antiangiogenic factors in differential diagnosis of preeclampsia. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*.
29. Webster K, Fishburn S, Maresh M, Findlay SC, Chappell LC. (2019). Diagnosis and management of hypertension in pregnancy: summary of updated NICE guidance. *Bmj*: 366.
30. Weckman AM, Ngai M, Wright J, McDonald CR, Kain KC. (2019). The impact of infection in pregnancy on placental vascular development and adverse birth outcomes. *Frontiers in Microbiology*. 10: 1924.
31. World Health Organization. (2021). WHO recommendations on antiplatelet agents for the prevention of pre-eclampsia.
32. Zeisler H et al. (2016). Predictive value of the sFlt-1: PIGF ratio in women with suspected preeclampsia. *N Engl J Med*. 374: 13–22.

**Відомості про авторів:**

**Суліменко Ольга Миколаївна** — аспірант каф. акушерства та гінекології №1 НУОЗ України імені П.Л. Шупика.

Адреса: м. Київ, вул. Дорогожицька, 9. <https://orcid.org/0000-0003-0157-6223>.

**Романенко Тамара Григорівна** — д.мед.н., проф. кафедри акушерства та гінекології №1 НУОЗ імені П.Л. Шупика.

Адреса: м. Київ, вул. Дорогожицька, 9. <https://orcid.org/0000-0003-1948-8387>.

Стаття надійшла до редакції 18.03.2022 р.; прийнята до друку 07.06.2022 р.