

УДК 618.3-06:616.12-008.331.1-022.258:577.12

О.К. Попель, Д.О. Говсьєєв

## Перспективи використання sFlt-1, PIGF як біомаркерів прееклампсії, що приєдналася до хронічної гіпертензії

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

Ukrainian Journal Health of Woman. 2022. 5(162): 28-34; doi 10.15574/HW.2022.162.28

**For citation:** Popel OK, Govsieiev DO. (2022). Prospects of using sFlt-1, PIGF as biomarkers of superimposed preeclampsia. Ukrainian Journal Health of Woman. 5(162): 28-34; doi 10.15574/HW.2022.162.28.

Хронічна гіпертензія під час вагітності останнім часом демонструє значне зростання, що пов'язано, скоріше за все, зі збільшенням кількості перших вагітностей у жінок у пізньому репродуктивному віці, які вже мають хронічну гіпертензію, ожиріння та інші екстрагенітальні захворювання, і збільшенням кількості вагітностей унаслідок екстракорпорального запліднення. Прееклампсія приєднується до хронічної гіпертензії у 20–40% випадків, частіше асоційована з раннім початком (до 34 тижнів), призводить до зростання кількості ускладнень для матері, плода та новонародженого. Наразі немає надійних біомаркерів, які дають змогу прогнозувати розвиток накладеної прееклампсії, але їх пошук ведеться. У загальній акушерській популяції використання тестів на основі PIGF та sFlt-1 є перспективним для прогнозування прееклампсії в жінок з одноплідною вагітністю. Тести на основі PIGF та sFlt-1 почали з'являтися в рекомендаціях на додачу до стандартних клінічних і лабораторних обстежень. Але дані про ефективність цих тестів для прогнозування прееклампсії в групах вагітних із хронічними захворюваннями, у тому числі з хронічною гіпертензією, ще накопичуються.

**Мета** — оцінити перспективи використання ангіогенних факторів як біомаркерів прееклампсії, що приєдналася до хронічної гіпертензії; провести пошук публікацій в електронних базах даних (Medline, Embase) від найбільш ранніх до січня 2023 року.

**Висновки.** Зміни в рівнях маркерів ангіогенезу можуть свідчити про розвиток накладеної прееклампсії у вагітних із хронічною гіпертензією. Рівні маркерів ангіогенезу у вагітних із прееклампсією, що приєдналася до хронічної гіпертензії, можуть відрізнятися від рівнів маркерів ангіогенезу у вагітних із прееклампсією, але без супутніх захворювань. Крім того, відхилення в рівнях маркерів ангіогенезу можуть виникати у вагітних із хронічною гіпертензією і без приєднання прееклампсії порівняно з нормотензивними вагітними. Причиною, можливо, є вплив хронічної гіпертензії на формування та функціонування плаценти або змінена відповідь ендотелію на фактори ангіогенезу.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

**Ключові слова:** хронічна гіпертензія, вагітність, біомаркери, прееклампсія, накладена прееклампсія, ангіогенні фактори, sFlt-1, PIGF, sFlt/PIGF.

### Prospects of using sFlt-1, PIGF as biomarkers of superimposed preeclampsia

O.K. Popel, D.O. Govsieiev

Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Chronic hypertension during pregnancy has recently shown a significant increase, which is most likely due to the growth in the number of first pregnancies in women of late reproductive age, with chronic hypertension, obesity and other extragenital diseases, as well as an increase in the number of pregnancies as a result of in vitro fertilization. Preeclampsia complicates chronic hypertension in 20–40% of cases, more often associated with early onset (before 34 weeks) and leads to an increase in complications in the mother, fetus and newborn. Currently, there are no reliable biomarkers that make it possible to predict the development of superimposed preeclampsia, but their search is underway. In the general obstetric population, the use of PIGF and sFlt-1 tests has shown to be promising for predicting preeclampsia in women with singleton pregnancies. PIGF and sFlt-1 based tests have begun to appear in clinical guidelines in addition to regular clinical and laboratory testing. But data on the effectiveness of these tests for predicting preeclampsia in groups of pregnant women with chronic diseases, including those with chronic hypertension, is still being collected.

**Purpose** — to evaluate the prospects of using angiogenic factors as biomarkers of superimposed preeclampsia; search for publications in electronic databases (Medline, Embase) from the earliest to January 2023.

**Conclusions.** Changes in angiogenesis markers may indicate the start preeclampsia in pregnant women with chronic hypertension. The values of angiogenesis markers in pregnant women with preeclampsia on the background of chronic hypertension may differ from those in pregnant women with preeclampsia, but without concomitant diseases. In addition, abnormalities in values of angiogenic markers in pregnant women with chronic hypertension compared to normotensive pregnant women may occur without the addition of preeclampsia. The reason may be the effect of chronic hypertension on the development and functioning of the placenta or an altered response of the endothelium to angiogenesis factors.

No conflict of interests was declared by the authors.

**Keywords:** chronic hypertension, pregnancy, biomarkers, preeclampsia, superimposed preeclampsia, angiogenic factors, sFlt, PIGF, sFlt/PIGF.

Гіпертензивні розлади залишаються до 10% вагітностей [32]. Хронічна гіпертензія діагностується в 1,7% вагітних жінок [39], однією з найпоширеніших проблем під час вагітності, частою причиною материнської та перинатальної захворюваності й смертності. Прееклампсія супроводжує від 5% вагітностей, за іншими даними, у 5% [2], але частота розвитку прееклампсії у вагітних із хронічною гіпертензією може досягати 40% [39]. Хронічна

гіпертензія частіше асоційована з раннім початком прееклампсії і пов'язана з більшою кількістю ускладнень для матері, плода та новонародженого [25].

Наразі немає надійних біомаркерів, що дають змогу прогнозувати розвиток накладеної прееклампсії, але їх пошук ведеться. Аналізуються лабораторні, інструментальні тести, здійснюються спроби поєднання їх з анамнестичною інформацією. Достовірна оцінка ризику розвитку накладеної прееклампсії дала б змогу виявити вагітних, які потребують додаткових візитів до лікаря та обстежень, своєчасного направлення до відповідно обладнаного центру. Решта вагітних могла б уникнути зайвих обслідувань і госпіталізацій.

Найчастіше для виділення групи ризику використовується оцінка анамнезу вагітної. У разі прееклампсії під час попередньої вагітності ризик розвитку прееклампсії зростає в 8,4 раза (відносний ризик (ВР) – 8,4; 95% довірчий інтервал (ДІ): 7,1–9,9), у 5 разів збільшується при хронічній гіпертензії (ВР – 5,1; 95% ДІ: 4,0–6,5) [38]. Ризик прееклампсії підвищується майже в 3 рази: у разі наявності сімейного анамнезу прееклампсії (ВР – 2,90; 95% ДІ: 1,70–4,93), ожиріння (ІМТ >30 кг/м<sup>2</sup>, ВР – 2,8; 95% ДІ: 2,6–3,1), цукрового діабету 1 та 2-го типів (ВР – 3,56; 95% ДІ: 2,54–4,99), запліднення внаслідок екстракорпорального запліднення (ВР – 1,8; 95% ДІ: 1,5–2,1) [11,38]. Небезпека розвитку прееклампсії збільшується при аутоімунних захворюваннях: системному червоному вовчаку (ВР – 1,8, 95% ДІ: 1,5–2,1), антифосфоліпідному синдромі (ВР – 2,8, 95% ДІ: 1,8–4,3) [11,38]. Також факторами ризику прееклампсії є вік матері від 40 років (ВР – 1,96; 95% ДІ: 1,34–2,87), відсутність пологів в анамнезі (ВР – 2,1; 95% ДІ – 1,9–2,4), багатоплідна вагітність (ВР – 2,93; 95% ДІ: 2,04–4,21), хронічна хвороба нирок (ВР – 1,8; 95% ДІ: 1,5–2,1) [11,38]. За даними літератури, розвиток прееклампсії пов'язаний з батьківськими факторами (короткий період статевих відносин у парі до вагітності – менше 6 місяців, використання бар'єрної контрацепції), інтервалом між вагітностями понад 10 років [27,30,33]. Виявлена кореляція з обструктивним апное сну. Є повідомлення, що прееклампсія розвивається частіше при хромосомних аномаліях плода (трисомія 18), міхуровому занесенні [23], неімунній водяниці плода [35].

Ризик приєднання прееклампсії до хронічної гіпертензії найвищий у вагітних з ожирінням, у жінок, які страждають на гіпертензію понад 4 роки, з діастолічним артеріальним тиском до вагітності вище 100 мм рт. ст., у вагітних, які мають прееклампсію в анамнезі, у курців [39]. Вищий ризик прееклампсії спостерігається в жінок африканського походження [39]. Але анамнестичні фактори ризику дають змогу передбачати лише третину випадків, у яких розвинується прееклампсія [9].

Пошук біомаркерів розвитку прееклампсії, безумовно, нерозривно пов'язаний із вивченням механізмів виникнення та розвитку прееклампсії. Чисельні дослідження присвячені патогенезу прееклампсії, але вона ще зберігає таємницю.

У 1972 р. доктор J. Brosens (Бельгія) та його колеги вперше описали порушення інвазії цитотрофобласту в спіральні артерії в жінок із прееклампсією [40], що приводить до збереження м'язового шару стінок спіральних артерій та реакції спіральних артерій на гормони, унаслідок чого порушується матково-плацентарна гемоциркуляція. Неправильний розвиток спіральних артерій веде до подальшого їх звуження та оклюзії при явищах гострого атерозу. Це специфічне ураження характеризується пошкодженням ендотелію, фібриноїдним некрозом стінки судин, інфільтрацією макрофагами, що містять багатий ліпідами матеріал (так звані «пінні клітини») [40].

Ananth Karumanchi зі співавторами одними з перших показали в 2004 р., що жінки з прееклампсією мають підвищений рівень у сироватці крові розчиненої fms-подібної тирозінази sFlt-1 (soluble fms-like tyrosine kinase) та зниження рівня плацентарного фактора росту PlGF (placental growth factor) [18].

Вважається, що порушення ремоделювання спіральних артерій є ініціюючим фактором прееклампсії. Ішемічний трофобласт збільшує вироблення антиангіогенних білків (розчинний ендоглін sEnd, sFlt-1) і знижує продукцію ангіогенних білків (фактор росту ендотелію судин VEGF (vascular endothelial growth factor), PlGF) [34]. Зміни абсолютних рівнів VEGF, PlGF, sEnd, sFlt-1 у сироватці матері передують клінічним проявам гестозу від кількох тижнів до місяців, корелюють із тяжкістю захворювання та нормалізуються після пологів [20]. sFlt-1 та sEnd діють шляхом приєднання до рецептор-зв'язуючих доменів PlGF і VEGF,

запобігаючи їхній взаємодії з ендотеліальними рецепторами на поверхні клітин і тим самим потенціуючи ендотеліальну дисфункцію [19].

Отже, відповідь материнського організму на аномальну плацентацию включає аномальний ангиогенез, дисфункцію ендотелію, а також надмірну запальну відповідь, що веде до генералізованого вазоспазму, активації тромбоцитів і порушення гемостазу [20]. Слід підкреслити, що це лише один із механізмів розвитку преєклампсії.

Недостатність фізіологічної трансформації спіральних артерій виявлена при багатьох акушерських патологіях [3,29,40]: синдромі затримки розвитку плода, передчасних пологах, передчасному розриві плідних оболонок при недоношеній вагітності, передчасному відшаруванні плаценти, антенатальній загибелі плода [8,13–17].

Вважається, що саме з недостатністю фізіологічної трансформації спіральних артерій пов'язані зміни під час доплерометричного дослідження маткових артерій, які асоціюються з несприятливими результатами вагітності, у тому числі з преєклампсією [31,36].

Розроблено скринінг для виявлення ризику преєклампсії, який застосовується в першому триместрі. Оцінка робиться на підставі середнього артеріального тиску матері, результатів доплерометричного ультразвукового дослідження маткових артерій та фактора росту плаценти PlGF. Метод у широку клінічну практику не був впроваджений через пов'язані витрати [24].

У загальній акушерській популяції sFlt-1 і PlGF виявилися перспективними для прогнозування преєклампсії [7]. Тестування на основі визначення плацентарного фактора росту (PlGF, sFlt-1/PlGF) пропонується Національним інститутом здоров'я і досконалості допомоги Сполученого Королівства NICE (National Institute for Health and Care Excellence) у жінок з одноплідною вагітністю разом зі стандартною клінічною та лабораторною оцінкою в разі підозри приєднання преєклампсії [37]. Підкреслюється, що наразі не існує міжнародного стандарту або процедури еталонного методу тестування [37]. Рівень sFlt-1 підвищується приблизно за п'ять тижнів до початку преєклампсії [18]. Середня різниця в рівнях PlGF між преєклампсією та здоровою вагітністю стає все більш помітною зі збільшенням строку гестації [37]. Низький PlGF не завжди

означає, що в жінки преєклампсія, така ситуація може бути пов'язана з іншими захворюваннями, що впливають на плаценту.

На сьогодні не достатньо інформації, щоб рекомендувати дослідження на основі плацентарного фактора росту у вагітних із ризиком розвитку преєклампсії та багатоплідною вагітністю [27]. Тест на основі плацентарного фактора росту пропонується один раз за епізод підозри на приєднання преєклампсії. Досі не доведено, що повторне тестування на основі визначення плацентарного фактора росту поліпшує прогнозування преєклампсії. Необхідні дослідження, які зможуть додати інформацію щодо доцільності повторного обстеження, вивчення різних сценаріїв розвитку вагітності, що потребують повторного обстеження, оптимальних інтервалів між обстеженнями [27].

Використання sFlt-1 і PlGF у вагітних із хронічною гіпертензією для прогнозування накладеної преєклампсії оцінюється неоднозначно. Кількість проспективних когортних досліджень факторів ангиогенезу у вагітних із хронічною гіпертензією та накладеною преєклампсією незначна, літератури з цього питання небагато, а висновки в ній суперечливі. Є думка експертів, що результати тесту на основі sFlt-1 та PlGF можуть бути корисними для прийняття клінічних рішень у вагітних жінок, які мають хронічну гіпертензію або протеїнурію до вагітності [22,27,41]. Є обмежені дані, що у вагітних із накладеною преєклампсією маркери ангиогенезу можуть відрізнятися від рівнів у вагітних із преєклампсією, які були до вагітності нормотензивними [10,21], можливо, тому що хронічна гіпертензія викликає зміни в плаценті або відрізняється відповідь ендотелію на фактори ангиогенезу.

Ще в 1953 р. Drs John McClure Browne та Norman Veall, які працювали в Лондоні, повідомили про результати досліджень щодо материнського плацентарного кровотоку в пацієнтів із преєклампсією та хронічною гіпертензією. Вони вводили радіоактивний натрій у хоріодецидуальний простір жінок і вивчали його розподіл, також оцінювали вміст після розродження в крові немовлят. У пацієток із преєклампсією та хронічною гіпертензією без накладеної преєклампсії спостерігалось зниження плацентарного кровообігу до однієї третини порівняно з нормотензивними вагітними. Зниження плацентарного кровообігу у вагітних із хронічною гіпертензією та преєклампсією да-

ло змогу дослідникам зробити висновок про схожі зміни плацентарного кровообігу у вагітних із хронічною гіпертензією і преєклампсією, а також про те, що зниження плацентарного кровообігу — результат гіпертензивних розладів та преєклампсії, а не її причина [5,40].

Деякі дослідження щодо sFlt-1/PlGF у разі накладеної преєклампсії показали статистично значущу різницю між значеннями в групах жінок із хронічною гіпертензією та накладеною преєклампсією [1,12].

Jose Antonio Hernandez-Pacheco (Мексика) зі співавторами у 2020 р. опублікував результати проспективного когортного дослідження щодо спостереження 42 жінок із погано контрольованою хронічною гіпертензією, що звернулися до відділення невідкладної допомоги, з яких 30 жінкам згодом встановили діагноз накладеної преєклампсії. 33 здорові вагітні увійшли в дослідження як група контролю. Співвідношення sFlt-1/PlGF було вищим у жінок із накладеною преєклампсією, ніж у жінок із хронічною гіпертензією (215,5 проти 9,65,  $p < 0,001$ ). Концентрація sFlt-1 була вищою в групі накладеної преєклампсії порівняно з групою хронічної гіпертензії (7564 пг/мл проти 1281 пг/мл,  $p < 0,001$ ). Висновки авторів такі: співвідношення sFlt-1/PlGF демонструє хорошу ефективність для диференційної діагностики накладеної преєклампсії та погано контрольованої хронічної гіпертензії. Але це дослідження мало обмежену потужність, крім того, відбір для дослідження вагітних із погано контрольованою гіпертензією не відображає популяційної картини [12].

J. Binder з колегами у 2021 р. презентувала результати дослідження, що включало 142 жінки з хронічною гіпертензією та підозрою на накладену преєклампсію. Жінки, які народжували за показаннями з боку матері та плода, мали значно вищий коефіцієнт sFlt-1/PlGF (медіана — 99,9 і 120,2 проти 7,3 відповідно,  $p < 0,001$  для обох) і нижчі рівні PlGF (медіана — 73,6 і 53,3 проти 320,0 пг/мл відповідно,  $p < 0,001$  для обох) порівняно з жінками, які народжували з інших причин. Співвідношення sFlt-1/PlGF і PlGF були сильними предикторами пологів через накладену преєклампсію за показаннями з боку матері або плода ( $p < 0,05$ ). У половині жінок з ангіогенним дисбалансом (співвідношення sFlt-1/PlGF —  $\geq 85$  або рівні PlGF  $< 100$  пг/мл) з'явилися показання до розродження з боку матері або плода протягом

1,6 тижня (95% ДІ: 1,0–2,4 тижня). Висновки групи дослідників: дисбаланс маркерів ангіогенезу в жінок із підозрою на накладену преєклампсію може передбачити виникнення показань до розродження і має пряму кореляцію зі значно коротшим інтервалом до пологів [1].

В інших дослідженнях різниця між рівнями маркерів ангіогенезу у вагітних із хронічною гіпертензією та накладеною преєклампсією не була так виражена [6,28].

Проспективне когортне дослідження групи Rafaela A. Costa (Бразилія) у 2016 р. досліджувало 60 вагітних із хронічною гіпертензією та 37 вагітних із нормальним тиском, у яких у 23% і 10% відповідно розвинулася накладена преєклампсія та преєклампсія. Жінки з преєклампсією мали порівняно з вагітними без преєклампсії вищі рівні sFlt-1 у 32 тижні вагітності (4323,45 пг/мл проти 2242,04 пг/мл,  $p = 0,019$ ); рівні PlGF нижчі в 20 тижнів (183,54 пг/мл проти 337,38 пг/мл,  $p = 0,034$ ), у 32 тижні (169,69 пг/мл проти 792,53 пг/мл,  $p = 0,001$ ) і 36 тижнів вагітності (252,99 пг/мл порівняно з 561,81 пг/мл,  $p = 0,029$ ); вищі співвідношення sFlt-1/PlGF у 26 тижнів (9,02 проти 1,84,  $p = 0,004$ ), 32 тижні (23,61 проти 2,55,  $p = 0,001$ ) і 36 тижнів (49,02 проти 7,34,  $p = 0,029$ ). Пацієнтки з накладеною преєклампсією порівняно з вагітними з хронічною гіпертензією без преєклампсії мали вищий коефіцієнт sFlt-1/PlGF лише в 32 тижні (9,98 проти 2,51,  $p = 0,039$ ). Отже, за висновком авторів, хоча дисбаланс ангіогенних факторів спостерігається в разі хронічної гіпертензії та накладеної преєклампсії, інформативність ангіогенних маркерів для прогнозування преєклампсії в цій групі обмежена [6].

Проспективне когортне дослідження, виконане групою Uma Perni (США) у 2012 р., включало 109 жінок із хронічною гіпертензією. Протягом спостереження в 34% вагітних розвинулася накладена преєклампсія. sFlt-1, PlGF вимірювався у 12, 20, 28 та 36 тижнів і після пологів. Накладна преєклампсія мала ранній початок у 25% випадків, пізній — у 75% випадків. Рівні sFlt-1 і sFlt-1/PlGF були вищими на 20-му тижні в жінок із хронічною гіпертензією, у яких згодом розвинулася накладена преєклампсія з раннім початком, порівняно з жінками з хронічною гіпертензією, у яких преєклампсія не приєдналася до кінця вагітності ( $p = 0,001$ ), або порівняно з жінками, у яких пізніше діагностовано преєклампсію з пізнім початком ( $p = 0,001$ ).

Рівні sFlt-1 і sFlt1/PlGF були значно вищими, а рівні PlGF — значно нижчими під час клінічної діагностики накладеної прееклампсії (ранньою або пізньою), порівняно зі значеннями на аналогічному гестаційному терміні в пацієнок із неускладненою хронічною гіпертензією. Автори зробили висновок, що зміни в ангіогенних маркерах можна виявити до і під час клінічної діагностики накладеної прееклампсії з раннім початком, тоді як у жінок із пізньою накладеною прееклампсією зміни спостерігалися лише під час діагностики накладеної прееклампсії [28].

Цікавими є дослідження за участю вагітних із хронічними захворюваннями (гіпертонічна хвороба, системний червоний вовчак, цукровий діабет, хронічна хвороба нирок). Michael S. Tanner із групою дослідників (Австралія) зробили висновок, що у вагітних із супутніми захворюваннями може розвинутися прееклампсія з більш легким підвищенням рівня sFlt-1/PlGF, ніж у вагітних без супутніх захворювань. До проспективного когортного дослідження, проведеного в 2017–2019 рр. (дані опубліковано в 2022 р.), залучили 123 вагітних, з яких у 34 жінок вагітність перебігала на тлі хронічних захворювань (гіпертонічна хвороба, системний червоний вовчак, цукровий діабет, хронічна хвороба нирок), решта були здорові. Прееклампсія розвинулася в 41,2% жінок із хронічними захворюваннями (половина з них це були жінки саме з хронічною гіпертензією) та в 6,7% жінок із групи здорових. Співвідношення sFlt-1/PlGF мало статистично значущу різницю в обох групах у жінок: вище в жінок, у яких розвинулася прееклампсія, порівняно з жінками, які завершили вагітність без прееклампсії. У групі вагітних із хронічними захворюваннями прееклампсія розвинулася при більш низьких значеннях співвідношення sFlt-1/PlGF (медіана — 50,5; ДІ 95%: 8,71–155,73), ніж у жінок із прееклампсією без хронічних захворю-

вань (медіана — 80,27; ДІ 95%: 26,85–273,47). Отже, автори висунули гіпотезу, що існуюча до вагітності дисфункція ендотелію може знизити поріг ангіогенного дисбалансу, необхідний для виникнення клініки прееклампсії [24]. Цьому дослідженню не вистачило потужності, вибірка була занадто малою, але воно має дослідницьку значущість.

### Висновки

Патофізіологічні процеси, через які хронічна гіпертензія підвищує ризик прееклампсії, залишаються недостатньо вивченими. Результати досліджень, проведені у світі, дають змогу стверджувати: зміни в рівнях маркерів ангіогенезу можуть свідчити про розвиток накладеної прееклампсії в жінок із хронічною гіпертензією. Рівні маркерів ангіогенезу в жінок із прееклампсією, що приєдналася до хронічної гіпертензії, можуть відрізнятися від рівнів маркерів ангіогенезу в жінок із прееклампсією, але без супутніх захворювань. Крім того, відхилення в рівнях маркерів ангіогенезу можуть виявлятися у вагітних із хронічною гіпертензією і без приєднання прееклампсії.

Останнє керівництво Міжнародного товариства з вивчення гіпертонії під час вагітності ISSHP (International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy) підкреслило роль оцінки ангіогенних маркерів у діагностиці прееклампсії в жінок із хронічною гіпертензією, але відмовилося рекомендувати його впровадження через обмеженість наявних доказів у цій групі жінок [4].

Отже, необхідні подальші проспективні когортні добре сплановані дослідження, щоб вивчити прогностичну цінність маркерів прееклампсії на основі sFlt-1, PlGF у вагітних із хронічною гіпертензією, а також пошук інших предикторів розвитку накладеної прееклампсії.

*Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.*

### References/Література

1. Binder J, Palmrich P, Kalafat E, Pateisky P, Öztürk E, Mittelberger J, Khalil A. (2021). Prognostic Value of Angiogenic Markers in Pregnant Women with Chronic Hypertension. *Journal of the American Heart Association*. 10 (17): e020631. <https://doi.org/10.1161/JAHA.120.020631>.
2. Bramham K, Parnell B, Nelson-Piercy C, Seed PT, Poston L, Chappell LC. (2014, Apr). Chronic hypertension and pregnancy outcomes: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 15 (348): g2301.
3. Brosens I, Pijnenborg R, Vercruyse L, Romero R. (2011). The «Great Obstetrical Syndromes» are associated with disorders of deep placentation. *Am J Obstet Gynecol*. 204: 193.
4. Brown MA, Magee LA, Kenny LC, Karumanchi SA, McCarthy FP, Saito S. (2018, Jul). Hypertensive Disorders of Pregnancy: ISSHP Classification, Diagnosis, and Management Recommendations for International Practice. *Hypertension*. 72 (1): 24–43. doi: 10.1161/HYPERTENSIONA.117.10803. PMID: 29899139.

5. Browne JC, Veall N. (1953). The maternal placental blood flow in normotensive and hypertensive women. *J Obstet Gynaecol Br Emp.* 60 (2): 141–147.
6. Costa RA, Hoshida MS, Alves EA, Zugaib M, Francisco RP. (2016, May). Preeclampsia and superimposed preeclampsia: The same disease? The role of angiogenic biomarkers. *Hypertens Pregnancy.* 35 (2): 139–149. doi: 10.3109/10641955.2015.1115063. Epub 2016 Mar 1. PMID: 26930132. DOI: 10.3109/10641955.2015.1115063.
7. Danielli M, Thomas RC, Gillies CL, Hu J, Khunti K, Bee TK. (2022). Blood biomarkers to predict the onset of preeclampsia: A systematic review and meta-analysis. *Heliyon.* 8 (11): e11226.
8. Dommissie J, Tiltman AJ. (1992). Placental bed biopsies in placental abruption. *BrJObstetGynaecol.* 99 (8): 651–654.
9. Duckitt K, Harrington D. (2005). Risk factors for preeclampsia at antenatal booking: systematic review of controlled studies. *BMJ.* 330: 565.
10. Dwyer BK, Krieg S, Balise R, Carroll IR, Chueh J, Nayak N, Druzin M. (2010). Variable expression of soluble fms-like tyrosine kinase 1 in patients at high risk for preeclampsia. *The journal of maternal-fetal & neonatal medicine: the official journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstetricians.* 23 (7): 705–711. <https://doi.org/10.3109/14767050903258753>.
11. Govseev DA. (2016). Tactics of treatment-and-prophylactic actions at women with repeated preeclampsia. *Health of woman.* 4 (110): 63–66. [Говсеев Д.О. (2016). Тактика лікувально-профілактичних заходів у жінок із повторною преєклампсією. *Здоров'я жінки.* 4 (110): 63–66].
12. Hernández-Pacheco JA, Rosales-Zamudio CI, Borboa-Olivares H, Espejel-Núñez A, Parra-Hernández S, Estrada-Gutiérrez G. (2020, Jul). The sFlt-1/PlGF ratio as a triage tool to identify superimposed preeclampsia in women with chronic hypertension in emergency rooms. *Pregnancy Hypertens.* 21: 38–42. doi: 10.1016/j.preghy.2020.04.014. Epub 2020 Apr 28. PMID: 32388017.
13. Kaufmann P, Black S, Huppertz B. (2003). Endovascular trophoblast invasion: implications for the pathogenesis of intrauterine growth retardation and preeclampsia. *Biol Reprod.* 69: 1.
14. Khong TY, De Wolf F, Robertson WB, Brosens I. (1986). Inadequate maternal vascular response to placentation in pregnancies complicated by preeclampsia and by small-for-gestational age infants. *Br J Obstet Gynaecol.* 93 (10): 1049–1059.
15. Kim YM, Bujold E, Chaiworapongsa T et al. (2003). Failure of physiologic transformation of the spiral arteries in patients with preterm labor and intact membranes. *Am J Obstet Gynecol.* 189 (4): 1063–1069.
16. Kim YM, Chaiworapongsa T, Gomez R et al. (2002). Failure of physiologic transformation of the spiral arteries in the placental bed in preterm premature rupture of membranes. *Am J Obstet Gynecol.* 187 (5): 1137–1142.
17. Labarrere CA, DiCarlo HL, Bammerlin E et al. (2017). Failure of physiologic transformation of spiral arteries, endothelial and trophoblast cell activation, and acute atherosclerosis in the basal plate of the placenta. *Am J Obstet Gynecol.* 216 (3): 287, e281–287, e216.
18. Levine RJ, Maynard SE, Qian C, Lim KH, England LJ, Yu KF et al. (2004, Feb 12). Circulating angiogenic factors and the risk of preeclampsia. *N Engl J Med.* 350 (7): 672–683. doi: 10.1056/NEJMoa031884. Epub 2004 Feb 5. PMID: 14764923.
19. Maynard S, Epstein FH, Karumanchi SA. (2008). Preeclampsia and angiogenic imbalance. *Annu Rev Med.* 59: 61.
20. Maynard SE, Karumanchi SA. (2011). Angiogenic factors and preeclampsia. *Semin Nephrol.* 31: 33.
21. Tanner MS, de Guingand D, Reddy M, Rowson S, Rolnik DL, Davey M-A, Mol BW, Wallace EM, Da Silva Costa F, Palmer KR. (2022). The effect of comorbidities on the sFLT-1: PlGF ratio in preeclampsia. *Pregnancy Hypertension: An International Journal of Women's Cardiovascular Health.* Elsevier. <https://doi.org/10.1016/j.preghy.2022.06.008>.
22. Molina-Pérez CJ, Nolasco-Leaños AG, Carrillo-Juárez RI, Leaños-Miranda A. (2022, Jul). Clinical usefulness of angiogenic factors in women with chronic kidney disease and suspected superimposed preeclampsia. *J Nephrol.* 35 (6): 1699–1708. doi: 10.1007/s40620-022-01299-9. Epub 2022 Mar 30. PMID: 35353367.
23. Mosher R, Goldstein DP, Berkowitz R, Bernstein M, Genest DR. (1998). Complete hydatidiform mole. Comparison of clinicopathologic features, current and past. *The Journal of reproductive medicine.* 43 (1): 21–27.
24. Mosimann B, Amylidi-Mohr SK, Surbek D, Raio L. (2020). FIRST TRIMESTER SCREENING FOR PREECLAMPSIA — A SYSTEMATIC REVIEW. *Hypertension in pregnancy.* 39 (1): 1–11. <https://doi.org/10.1080/10641955.2019.1682009>.
25. Murphy DJ, Stirrat GM. (2000). Mortality and morbidity associated with early-onset preeclampsia. *Hypertens. Pregnancy.* 19 (2): 221–231.
26. Mustafa R et al. (2012). A comprehensive review of hypertension in pregnancy. *J. Pregnancy.* 2012: 105918.
27. NICE. (2022). PlGF-based testing to help diagnose suspected preterm preeclampsia. URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/dg49>.
28. Perni U, Sison C, Sharma V, Helseth G, Hawfield A, Suthanthiran M, August P. (2012, Mar). Angiogenic factors in superimposed preeclampsia: a longitudinal study of women with chronic hypertension during pregnancy. *Hypertension.* 59 (3): 740–746. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.181735. Epub 2012 Feb 6. PMID: 22311907.
29. Pijnenborg R, Vercruyssen L, Hanssens M. (2006). The uterine spiral arteries in human pregnancy: facts and controversies. *Placenta.* 27: 939.
30. Rich-Edwards JW, Ness RB, Roberts JM. (2014). Epidemiology of pregnancy-induced hypertension. In: *Chesley's Hypertensive Disorders in Pregnancy*, Taylor R, Roberts J, Cunningham F, Lindheimer M (Eds). Academic Press/Elsevier: 37.
31. Sagol S, Ozkinay E, Oztekin K, Ozdemir N. (1999). The comparison of uterine artery Doppler velocimetry with the histopathology of the placental bed. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 39 (3): 324–329.
32. Sibai B, Dekker G, Kupferminc M. (2005). Preeclampsia. *Lancet.* 365 (9461): 785–799.
33. Skjaerven R, Wilcox AJ, Lie RT. (2002). The interval between pregnancies and the risk of preeclampsia. *N Engl J Med.* 346: 33.
34. Staff AC, Fjeldstad HE, Fosheim IK, Moe K, Turowski G, Johnsen GM, Alnaes-Katjavivi P, Sugulle M. (2022, Feb). Failure of physiological transformation and spiral artery ath-

- erosis: their roles in preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* 226 (2S): S895–S906. doi: 10.1016/j.ajog.2020.09.026. Epub 2020 Sep 21. PMID: 32971013.
35. Stepan H, Faber R. (2006). Elevated sFlt1 level and preeclampsia with parvovirus-induced hydrops. *N Engl J Med.* 354: 1857.
36. Voigt HJ, Becker V. (1992). Doppler flow measurements and histomorphology of the placental bed in uteroplacental insufficiency. *J Perinat Med.* 20 (2): 139–147.
37. Zeisler H, Llorba E, Chantraine F, Vatish M, Staff AC, Sennström M et al. (2016). Predictive value of the sFlt-1:PIGF ratio in women with suspected preeclampsia. *N. Engl. J. Med.* 374 (1): 13–22.
38. Bartsch E, Medcalf KE, Park AL, Ray JG. (2016, Apr 19). High Risk of Preeclampsia Identification Group. Clinical risk factors for preeclampsia determined in early pregnancy: systematic review and meta-analysis of large cohort studies. *BMJ.* 353: i1753. doi: 10.1136/bmj.i1753. PMID: 27094586; PMCID: PMC4837230.
39. ACOG. (2019, Jan). Practice Bulletin No. 203: Chronic Hypertension in Pregnancy. *Obstetrics & Gynecology.* 133 (1): pe26–e50. doi: 10.1097/AOG.0000000000003020.
40. Romero R. (2020, Dec). Giants in Obstetrics and Gynecology Series: a profile of Ivo Brosens, MD, PhD, FRCOG (ae). *Am J Obstet Gynecol.* 223 (6): 809–819.e2. doi: 10.1016/j.ajog.2020.09.008. PMID: 33243413; PMCID: PMC8500677.
41. Binder J, Kalafat E, Palmrich P, Pateisky P, Khalil A. (2022, Feb). Should angiogenic markers be included in diagnostic criteria of superimposed preeclampsia in women with chronic hypertension? *Ultrasound Obstet Gynecol.* 59 (2): 192–201. doi: 10.1002/uog.23711. PMID: 34165863 DOI: 10.1002/uog.23711.

**Відомості про авторів:**

**Попель Ольга Казимирівна** — аспірант кафедри акушерства, гінекології та неонатології післядипломної освіти НМУ імені О.О. Богомольця.  
Адреса: м. Київ, просп. В. Лобановського, 2; тел. +38 (044) 331-36-90. <https://orcid.org/0000-0002-3518-9814>.

**Говсеев Дмитро Олександрович** — д.мед.н., проф., завідувач кафедри акушерства, гінекології та неонатології післядипломної освіти НМУ імені О.О. Богомольця.  
Адреса: м. Київ, просп. В. Лобановського, 2; тел. +38 (044) 331-36-90. <https://orcid.org/0000-0001-9669-0218>.

Стаття надійшла до редакції 30.08.2022 р.; прийнята до друку 14.11.2022 р.