

До питання про клініко-предиктивну цінність співвідношення sFlt-1:PlGF для передбачення плацентарної дисфункції

А.В. Пилипенко¹, В.І. Медведь²

¹Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, м. Київ

²Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України, м. Київ

Мета дослідження: оцінювання клініко-прогностичного значення та інформативності співвідношення антиангіогенного фактора – розчинної fms-подібної тирозинкінази-1 (sFlt-1) та ангіогенного фактора – плацентарного фактора росту (PlGF) у динаміці вагітності як маркера різних варіантів плацентарної дисфункції.

Матеріали та методи. Проведено ретроспективне когортне дослідження у 40 вагітних, які були розподілені за терміном гестації (до 34 тиж і після 34 тиж) та за рівнем співвідношення sFlt-1:PlGF (<38 – низький рівень, ≥110 – високий рівень). Проведено статистичне зіставлення співвідношення sFlt-1:PlGF із розвитком гіпертензивних розладів під час вагітності та затримки росту плода (ЗРП), а також тривалістю періоду від дослідження до пологів.

Результати. У 12 із 40 вагітних розвинулась преєклампсія (ПЕ). Співвідношення sFlt-1:PlGF у терміні до 27 тиж вагітності у групах жінок із ПЕ та без неї не відрізняється на статистично значущому рівні (p=0,3). В інші терміни гестації показник sFlt-1:PlGF у жінок із проявами плацентарної дисфункції та без неї є статистично значущим (p<0,05). Значення sFlt-1:PlGF ≥38 підвищує ризик виникнення ПЕ більш ніж у 4 рази (RR=4,6) та є статистично значущим у терміні до 34 тиж [95 % ДІ: 1,4–14,9]. Після 34 тиж вагітності рівень sFlt-1:PlGF ≥110 має вищу чутливість (Se=0,75).

Аналіз значення співвідношення sFlt-1:PlGF з метою прогнозування ЗРП, як у поєднанні з гіпертензивними розладами під час вагітності, так і без них, засвідчив його високу інформативність у терміні вагітності до 34 тиж (p=0,001). Виявлено сильний зворотний кореляційний зв'язок (D=-0,7) між значенням співвідношення sFlt-1:PlGF та кількістю днів від дати дослідження до пологів на рівні значущості 0,0001 у разі дослідження в терміні вагітності до 34 тиж.

Висновки. Прогностична цінність загальноприйнятого способу оцінювання ризику розвитку преєклампсії (ПЕ) і профілактична ефективність ацетилсаліцилової кислоти є низькими. За відсутності клінічних ознак ПЕ визначення співвідношення sFlt-1:PlGF з метою предикції у терміні менше 27 тиж не інформативне, отже, не рекомендується його проведення. Якщо у терміні до 34 тиж співвідношення sFlt-1:PlGF >38, відносний ризик ПЕ становить 4,6 [95 % ДІ: 1,4–14,9]. Якщо при першому визначенні рівень співвідношення sFlt-1:PlGF високий, повторювати дослідження у динаміці не має сенсу. У разі низького значення sFlt-1:PlGF за обгрунтованої підозри щодо розвитку ПЕ у подальшому повторне дослідження може допомогти прийняти адекватне клінічне рішення.

Визначення співвідношення sFlt-1:PlGF з метою предикції або підтвердження затримки росту плода у терміні до 34 тиж є клінічно обгрутованим та інформативним. Між рівнем співвідношення sFlt-1:PlGF і кількістю днів до пологів існує сильний зворотний зв'язок.

Ключові слова: гіпертензивні розлади, вагітність, преєклампсія, плацентарний фактор росту, розчинна fms-подібна тирозинкіназа-1, синдром затримки росту плода.

To the question of the clinical predictive value of the sFlt-1:PlGF ratio is related to the placental dysfunction

A.V. Pylypenko, V.I. Medved

The objective: to evaluate the clinical and prognostic value and meaning of the ratio of the anti-angiogenic factor of soluble fms-like tyrosine kinase-1 (sFlt-1) to the angiogenic factor of the placental growth factor (PlGF) in the dynamics of pregnancy as markers of various variants of placental dysfunction.

Materials and methods. A retrospective cohort study of 40 pregnant women, who were distributed by gestation term (up to 34 weeks and after 34 weeks) and the level of sFlt-1:PlGF ratio (<38 is low level, ≥ 110 – high level) was performed. The statistical comparison of the sFlt-1:PlGF ratio with the development of hypertensive disorders during pregnancy and fetal growth retardation (FGR), as well as the duration of the period from research to childbirth was calculated.

Results. Preeclampsia (PE) developed in 12 persons out of 40 pregnant women. The sFlt-1:PlGF ratio in the period till 27 weeks of pregnancy in groups of women with PE and without it does not differ with a statistically significant level (p=0.3). In other gestation terms the sFlt-1:PlGF ratio in women with and without placental dysfunction is statistically significant (p<0.05). The sFlt-1:PlGF ratio ≥38 increases the risk of PE more than 4 times (RR = 4.6) and is statistically significant in a period till 34 weeks [95 % CI: 1.4-14.9]. After 34 weeks of pregnancy the sFlt-1:PlGF ratio ≥110 has a higher sensitivity (Se=0.75).

An analysis of the sFlt-1:PlGF ratio for the purpose of FGR predicting, both in combination with hypertensive disorders during pregnancy or without them, demonstrated its high importance during pregnancy up to 34 weeks (p=0.001). A strong

reverse correlation ($p = -0.7$) was found between the value of the sFlt-1:PlGF ratio and the number of days from the date of research till childbirth at the level of significance of 0.0001 in pregnant women up to 34 weeks.

Conclusions. The predictive value of the conventional method of assessing the preeclampsia (PE) risk and the preventive efficiency of acetylsalicylic acid is low. In the absence of clinical manifestation of PE the determination of the sFlt-1:PlGF ratio for a predication till 27 weeks of pregnancy is not informative, so it is not recommended. If the sFlt-1:PlGF ratio is > 38 in the period till 34 weeks, the relative risk is 4.6 [95 % CI: 1.4–14.9]. If the level of the sFlt-1:PlGF ratio is high at first investigation there is no sense to repeat the research in dynamics. In the case of low the sFlt-1:PlGF ratio for a reasonable suspicion of PE development, repeated research can help make an adequate clinical decision.

The determination of the sFlt-1:PlGF ratio for a predication or confirmation of fetal growth retardation till 34 weeks is clinically reasonable and informative. There is a strong reverse correlation between the sFlt-1:PlGF ratio and the number of days before the current birth.

Keywords: *hypertensive disorders, pregnancy, preeclampsia, placental growth factor, soluble fms-like tyrosine kinase-1, fetal growth retardation.*

Гіпертензивні розлади під час вагітності, за даними Європейського кардіологічного товариства (2018), є найпоширенішими медичними ускладненнями, які спостерігаються у 5–10 % вагітних у всьому світі. Плід має високий ризик виникнення затримки внутрішньоутробного росту (25% випадків преєклампсії), недоношеності (27% випадків преєклампсії) та внутрішньоутробної смерті (4 % випадків преєклампсії) [1].

Етіологія виникнення преєклампсії (ПЕ) недостатньо вивчена, однак попередні дослідження підтверджують можливість того, що дисбаланс ангіогенних факторів відіграє важливу роль. За останні десятиліття розуміння патофізіології ПЕ покращило ранню виявлення пацієток із групи ризику. Зокрема, було доведено, що підвишене співвідношення ангіогенних факторів розчинної fms-подібної тирозинкінази-1 (sFlt-1) та плацентарного фактора росту (PlGF) має високу прогностичну цінність щодо несприятливого результату, пов'язаного з ПЕ [2, 3].

PlGF – член сімейства факторів росту ендотелію судин (VEGF) і переважно експресується у плаценті. Він є проангіогенним, оскільки посилює активність VEGF шляхом конкурентного зв'язування з рецептором фактора росту ендотелію судин-1 (VEGFR-1), дозволяючи VEGF зв'язуватися потім з рецептором фактора росту ендотелію судин-2 (VEGFR-2), який має більш високу тирозинкіназну активність. Основною роллю PlGF у тканинах та плаценті є ангіогенез у відповідь на патологічну ішемію або пошкодження [4, 5].

Концентрації PlGF низькі у I триместрі неускладненої вагітності та зростають з 11-го до 12-го тижня і далі до піку на 30-у тижні, після чого знижуються. Це відрізняється від рівня sFlt-1, який зростає до завершення вагітності. Ця нормальна відмінність рівнів ангіогенних факторів виникає, оскільки біодоступність PlGF знижується через зв'язування з sFlt-1 [6].

Установлено, що рівень PlGF у сироватці крові та сечі знижується у жінок як під час діагностики ПЕ, так і задовго до появи синдрому [7].

sFlt-1 – білок тирозинкінази з антиангіогенними властивостями. Варіант сплайсингу рецептора 1 VEGF (Flt-1), який не пов'язаний з мембраною (Flt-1), sFlt-1 зв'язує ангіогенні фактори VEGF і PlGF, зменшуючи ріст кровоносних судин через зниження концентрації вільного VEGF і PlGF. У людей sFlt-1 важливий для регуляції утворення кровоносних судин у

різних тканинах, включаючи нирки, рогівку та матку. Аномально високі рівні sFlt-1 відіграють роль у патогенезі ПЕ [8].

Хоча sFlt-1 виробляється у невеликих кількостях ендотеліальними клітинами та моноцитами, вважається, що основним джерелом sFlt-1 під час вагітності є плацента. Матрична рибонуклеїнова кислота (мРНК) sFlt-1 демонструє сильну експресію у плаценті, і сироваткова концентрація sFlt-1 значно знижується у пацієток після пологів [9, 10].

Експресія sFlt-1 стимулюється гіпоксичними умовами. Під час здорової вагітності плацента розвивається у гіпоксичному середовищі, що приводить до двадцятиразового збільшення експресії sFlt-1 [11]. У пацієток з раннім початком ПЕ це збільшення, за оцінюванням – у 43 рази, більш виражене і може бути спричинене умовами недостатньої перфузії матки, що призводить до більш серйозної локальної гіпоксії [12].

Було виявлено, що sFlt-1 збільшувався за тижні до клінічно вираженої ПЕ, підтверджуючи роль у патогенезі та підвищуючи надію на предиктор ПЕ [13]. Також було відзначено підвищення як плацентарної експресії sFlt-1, так і рівня sFlt-1 в амніотичній рідині [14].

Кількісне визначення співвідношення між sFlt-1 і PlGF надає цінну діагностичну інформацію та лягло в основу першого автоматизованого діагностичного тесту на наявність ПЕ. Було встановлено, що вимірювання співвідношення sFlt-1:PlGF є кращим прогностичним фактором ПЕ, ніж будь-яке вимірювання окремо [15, 16].

Згідно з попередніми дослідженнями, були виявлені значення у вагітних, відповідно до яких вони мали низький, помірний або високий ризик виникнення ПЕ (табл. 1).

Майбутнє досліджень ПЕ залежить від ідентифікації нових біомаркерів. Найвище розуміння патофізіології хвороби, прогнозування та профілактики можливо тільки тоді, коли вивчено біомаркери для визначення тих, у кого ймовірно розвинеться ПЕ, та передбачити несприятливі події [18].

Дані проспективних когортних досліджень продемонстрували, що ангіогенні фактори мають хорошу ефективність тесту для виявлення ПЕ та відповідно ризику передчасних пологів [19, 20].

У багатоцентровому проспективному неінтервенційному дослідженні, що оцінювало користь визначення співвідношення sFlt-1:PlGF у вагітних,

Рекомендації щодо використання співвідношення sFlt-1:PIGF у жінок з ознаками та симптомами ПЕ на підставі думки експертів щодо застосування ангіогенних маркерів [17]

Рівень sFlt-1:PIGF	Час до пологів	Що повинно бути зроблено
Низький: <38	Невизначений	Заспокоїти пацієнтку. Подальше визначення не потрібно, якщо не виникне нова підозра
Проміжний: до 34 тиж 38–85 після 34 тиж 38–110	20 % жінок залишаються вагітними через 1 міс	Контрольний візит та повторний тест через 1–2 тиж. Розповісти вагітній про ознаки та симптоми ПЕ
Високий: до 34 тиж >85 після 34 тиж >110	15 % жінок залишаються вагітними через 2 тиж	Контрольний візит та повторний тест через 2–4 дні. Розглянути можливість направлення до центру вищого рівня. Розглянути можливість зниження порогу для індукції пологів
Дуже високий: до 34 тиж >655	30 % залишаються вагітними через 2 дні	Пильний нагляд. Уведення кортикостероїдів для дозрівання плода

Примітки: ПЕ – прееклампсія; sFlt-1 – розчинна fms-подібна тирозинкіназа-1; PIGF – плацентарний фактор росту.

яких обстежували щодо можливої ПЕ, рішення про госпіталізацію було змінено приблизно у 17 % випадків після того, як стало відомо про результат ангіогенного біомаркера. Зокрема, початкове рішення про госпіталізацію було змінено на необов'язковість госпіталізації в 11 % і у 6 % рішення було переглянуто на госпіталізацію. Колегія експертів визнала всі переглянуті рішення прийнятними [21].

Нещодавнє проспективне інтервенційне паралельно-групове рандомізоване клінічне дослідження за участю жінок з підозрою на ПЕ оцінювало клінічну користь співвідношення sFlt-1:PIGF у прийнятті рішень і виявило, що використання співвідношення sFlt-1:PIGF значно покращує клінічну точність [22].

Підвищення рівня sFlt-1 і зниження PIGF більш різко змінюються при передчасній ПЕ та/або при ПЕ, ускладненій затримкою росту плода [23, 24]. У кількох звітах припускають, що ангіогенні фактори, виміряні наприкінці II і III триместрів, можуть допомогти у діагностиці ПЕ та прогнозуванні несприятливих наслідків із високою чутливістю та специфічністю [25–28]. Важливо відзначити, що підвищені рівні sFlt-1:PIGF корелювали з ймовірними передчасними пологамі, що підтверджено кількома групами [29, 30].

Мета дослідження: оцінювання клініко-прогностичного значення та інформативності співвідношення sFlt-1:PIGF у динаміці вагітності як маркера різних варіантів плацентарної дисфункції.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Проведено ретроспективне когортне дослідження. Обстежено 40 вагітних віком 23–51 рік. До 35 років було 25 жінок, ≥ 35 років – 15. Серед них першовагітних – 16 жінок, повторновагітних – 24 жінки. Багатоплідна вагітність (двійня) діагностована у 3 жінок, у решти жінок – одноплідна вагітність. У 3 жінок вагітність настала за допомогою допоміжних репродуктивних технологій, з них – 1 двійня (табл. 2).

Сімнадцяти вагітним визначення sFlt-1:PIGF проводили більше одного разу (у табл. 2 вони розташовані під номерами 24–40). Результати цих досліджень із зазначенням термінів проведення наведені у табл. 3. Як видно, у 8 випадках sFlt-1:PIGF визначали

двічі, у 3 – тричі, у 4 – чотири рази, у 2 – п'ять разів. Отже, у 40 вагітних усього було проведено 74 визначення співвідношення sFlt-1:PIGF.

Ультразвукові та доплерографічні дослідження плода проводили за допомогою діагностичного ультразвукового приладу SONOACE R5 згідно з рекомендаціями Міжнародного товариства ультразвуку в акушерстві та гінекології (ISUOG) [31].

До жінок з гіпертензивними розладами зараховували тих, у кого розвинулась гіпертензія після 20 тиж вагітності (гіпертензія була встановлена під час вимірювання артеріального тиску щонайменше з інтервалом 4 год з підвищенням систолічного артеріального тиску ≥ 140 мм рт.ст. та/або ≥ 90 мм рт.ст., що зафіксовано двічі) з/або без приєднання ознак ПЕ згідно з рекомендаціями Міжнародного товариства з вивчення гіпертензивних розладів у вагітних (ISSHP) [32].

Вагітні обов'язково виконували самоконтроль артеріального тиску щодня 2 рази на добу на правій та лівій руці з фіксацією у щоденнику.

Усім 40 вагітним визначали співвідношення sFlt-1:PIGF за допомогою автоматичного аналізатора KRYPTOR compact PLUS з таких причин:

– 19 жінок увійшли до групи високого ризику щодо розвитку ПЕ згідно з комплексним розрахунком Фонду Медицини Плода (FMF) у I триместрі, де було враховано анамнез вагітної та комбінація таких факторів, як середній артеріальний тиск, пульсаційний індекс маткової артерії і сироватковий PIGF. Високий ризик визначали у разі значення $< 1:100$. З них 9 жінок мали догестаційну артеріальну гіпертензію.

– 21 жінка не мала високого ризику розвитку ПЕ згідно з розрахунками FMF, однак вони мали порушення маткового або плодового кровотоку або синдром затримки росту плода (СЗРП) за результатами ультразвукового дослідження II та III триместрів.

Жінки були стратифіковані за визначенням співвідношення sFlt-1:PIGF за терміном гестації до 34 тиж та після 34 тиж; за рівнем співвідношення sFlt-1:PIGF < 38 – низький рівень, а рівень ≥ 110 – високий.

Перинатальні наслідки оцінювали за терміном пологів, масою тіла та зростом дитини при народженні, балами за Апгар на 1-й і 5-й хвилини.

Для статистичного оброблення даних перевіряли розподіл показників на відповідність нормального закону. Використовували критерій Колмогорова–Смирнова. Даний розподіл не відповідав нормальному закону, тому використовували критерії непараметричної статистики.

Для опису використовували медіану (Me) та інтерквартильний розмах (Q_1-Q_3). Для порівняння незалежних груп застосовували критерій Манна–Уїтні (U). Кореляційний зв'язок співвідношення sFlt-1:PlGF з кількістю днів до пологів від дати останнього його визначення у сироватці крові з'ясовували за допомогою рангової кореляції Спірмена (p). Ефективність тесту оцінювали за допомогою чутливості (Se) та специфічності (Sp).

Ризик виникнення ПЕ залежно від рівня значення співвідношення sFlt-1:PlGF з урахуванням терміну його визначення оцінювали за допомогою відносного ризику з 95 % довірчим інтервалом (RR 95 % CI). Для визначення зв'язку співвідношення sFlt-1:PlGF з виникненням ПЕ використовували критерій Фішера (F), де враховували рівень значущості $\leq 0,05$; для визначення сили зв'язку використовували коефіцієнт чотирихпольової кореляції (ϕ).

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

З 40 обстежених жінок до групи ризику гіпертензивних розладів під час вагітності (ГРВ) увійшли 19, з них догестаційну артеріальну гіпертензію мали 9, нормотензивними були 10. У решті 21 вагітної, за даними анамнезу та результатами спеціального обстеження, обрахованими згідно з методом FMF, ризик ГРВ вважали низьким (вони визначені як FMF-негативні – FMF(-)).

З 19 жінок групи ризику (FMF-позитивні – FMF(+)) 18 отримували профілактику ацетилсаліциловою кислотою з 12-го тижня, одна вагітна не вживала ацетилсаліцилової кислоти у зв'язку із пізнім, після 18 тиж, зверненням. Серед 9 хворих з догестаційною гіпертензією у трьох розвинулася помірна ПЕ, з 10 нормотензивних жінок у 2 виникла гестаційна гіпертензія (ГТ), в 1 – помірна ПЕ і у 3 – тяжка ПЕ. Отже, асоційовані з вагітністю гіпертензивні розлади (ГР) розвинулися у 42,1 % жінок групи ризику. З 6 випадків ПЕ три були ранні, три – пізні.

З 21 FMF(-)-вагітної в одній розвинулася ГТ, у двох – помірна ПЕ, у чотирьох – тяжка ПЕ. Кількість ранніх і пізніх ПЕ, як і в групі FMF(+)-жінок, була однаковою – по три. Отже, загальна частота ГРВ у цій групі становила 33,3 %.

Відносний ризик (RR) ГРВ у групі FMF(+)) порівняно з FMF(-) становить 1,26, 95 % довірчий інтервал (ДІ): 0,566–2,818. Здавалося б, можна зробити висновок про низьку предиктивність методу оцінювання ризику ГРВ, проте слід урахувати, що FMF(+)-жінки отримували для профілактики ацетилсаліциловою кислотою, а FMF(-) – ні. Цілком імовірно, що за відсутності такої частота ГРВ у групі FMF(+)-жінок була б вище і відповідно показник RR був би достовірний. З іншого боку, ацетилсаліцилова кислота,

призначена своєчасно, виявилася ефективною менш ніж у половині випадків.

І ще необхідно звернути увагу на таке: асоційовані з вагітністю ГР виявлялися у раніше нормотензивних жінок частіше, ніж у хворих на догестаційну гіпертензію. Цей факт можна пояснити ретельнішою увагою лікарів до тих вагітних, які мають догестаційну хронічну гіпертензію. Проте для з'ясування справжніх причин такого, на перший погляд, парадоксального феномену, треба провести спеціальне наукове дослідження.

Якщо не розподіляти 40 вагітних на FMF(+) та FMF(-), то загальна кількість ПЕ у цих спостереженнях становить 12, а частота – 30 %. Це суттєво більше, ніж зазвичай спостерігається у популяції, що можна пояснити особливим складом пацієнток, описаним вище у Матеріалах та методах.

Про те ж саме свідчить однакова кількість ранніх та пізніх ПЕ – по 6 випадків, хоча у популяції перших має бути значно менше, ніж других. Важливо зазначити, що з тих 6 випадків, у яких згодом розвинулася рання ПЕ, лише у двох вагітні вживали ацетилсаліцилову кислоту, а з 6 випадків пізньої ПЕ ацетилсаліцилову кислоту призначали у 5, тобто майже в усіх. Цей факт опосередковано підтверджує дуже низьку ефективність ацетилсаліцилової кислоти для попередження пізньої ПЕ.

Проведений аналіз зв'язку ГРВ із паритетом вагітності продемонстрував таке: з 16 першовагітних жінок різні варіанти ГРВ мали 8, частота становила 50 %, що значно перевищувало аналогічні показники у 24 повторновагітних – 7 і 29,2 % відповідно. Ще наочнішою є відмінність частоти ПЕ: у першовагітних – 43,8 %, у повторновагітних – 20,8 %. У цій частині спостереження підтверджують добре відомий факт про вищий ризик розвитку ПЕ за першої вагітності порівняно з наступними.

Безпосередньою метою даного дослідження є з'ясування предиктивної цінності, надійності, значущості співвідношення sFlt-1:PlGF, тож увесь подальший аналіз присвячено саме цьому. У табл. 4 наведено медіану та 25-й і 75-й процентилі sFlt-1:PlGF у різні терміни вагітності залежно від подальшого розвитку ПЕ.

Представлені дані дозволяють напевно стверджувати, що визначати співвідношення sFlt-1:PlGF у терміні менше 27 тиж недоцільно: усі значення практично не відрізняються в обох групах. На практиці це означає, що показник, визначений до 27 тиж гестації, за відсутності явних клінічних ознак ПЕ жодним чином не допомагає лікарю передбачити її розвиток у подальші терміни вагітності. А починаючи від 27 тиж, навпаки, показники достовірно різняться між тими, у кого вже є або розвинеться незабаром ПЕ, і тими, у кого цього ускладнення до кінця вагітності не буде. Слід звернути увагу, що у терміні 31–34 тиж гестації відмінності sFlt-1:PlGF мають найвищий рівень статистичної значущості.

На наступному етапі аналізу розраховували відносний ризик (RR) ПЕ у разі перевищення у вагітних загальноприйнятих порогових значень співвідношен-

Таблиця 2

Співвідношення sFlt-1:PIGF і відомості про плацента-асоційовані ускладнення та наслідки вагітності в обстежених жінок

Номер спостереження	sFlt-1: PIGF	Термін визначення, тиж + дні	Вік, роки		Відомості про вагітну			Асоційовані з вагітністю гіпертензивні розлади	ЗРП	Пологи		Новонароджені		
			Вік, роки	Паритет	Вагітність	Пологи	Догестаційна гіпертензія			Термін, тиж + дні	Спосіб	Маса тіла, г	Зріст, см	Оцінка за Апгар, бали
1	319,8	29+6	32	1	1	Hi	Hi	ПЕРТ	+	30+3	КРУ	1400	42	5-6
2	13,02	24+4	30	1	1	Hi	Hi	-	-	40+1	ПШ	3020	52	8-9
3	2,38	24+1	26	2	2	Hi	Hi	-	-	40+4	ПШ	3680	54	9-10
4	3,63	23+2	31	1д	1	Hi	Hi	ПЕ	I+	37+0	КР	I-2000 II-2440	I-46 II-48	I-8-9 II-8-9
5	33,94	32+3	23	2д, зів	2	Hi	Hi	ПЕТ	I-	35+3	КРУ	I-2310 II-2430	I-47 II-47	I-6-7 II-7-8
6	3,619	25+6	30	1	1	Hi	Hi	-	-	40+4	ПШ	3600	56	7-8
7	1,748	28+6	39	3	3	Hi	Hi	ГГ	-	39+4	ПШ	3570	55	8-9
8	1,44	25+4	37	2	2	Так	Так	-	-	39+4	КР	4330	57	8-9
9	2,967	25+0	34	2	1	Hi	Hi	-	-	41+4	ПШ	3910	54	8-9
10	4,83	24+5	24	1	1	Hi	Hi	-	+	36+3	ПШ	2520	48	8-9
11	1,66	27+4	32	2д	1	Hi	Hi	-	I-	36+6	ПШі	I-2200 II-2690	I-50 II-51	I-6-7 II-7-8
12	22,07	32+2	35	2	2	Так	Так	ПЕ	-	37+6	ПШі	2870	50	7-8
13	19,39	31+6	33	2	1	Hi	Hi	ГГ	-	41+4	ПШ	2900	51	6-7
14	166,1	30+4	29	2	1	Hi	Hi	-	+	36+0	ПШ	1670	43	7-8
15	12,43	32+6	32	1	1	Так	Так	-	-	40+2	ПШ	3950	56	8-9
16	2,63	30+5	32	1	1	Hi	Hi	-	-	38+3	КР	3170	53	8-9
17	1,694	28+3	36	3	1	Так	Так	-	-	39+5	ПШ	3410	55	8-9
18	3,251	24+4	31	2	2	Hi	Hi	-	-	38+1	КР	2780	48	8-9
19	234,17	36+0	35	1	1	Hi	Hi	ПЕ	+	36+4	ПШі	2170	46	8-9
20	51,97	35+6	25	1	1	Hi	Hi	ПЕ	-	37+6	ПШ	3310	53	8-9
21	2,023	25+1	38	3	3	Hi	Hi	-	-	38+5	ПШ	3010	50	9-10
22	238,5	35+3	42	3	3	Так	Так	-	-	38+0	КР	3360	54	9-10
23	4,26	35+3	37	5	3	Так	Так	-	-	37+0	ПШ	3090	53	8-9
24	0,402	29+6	34	3	3	Hi	Hi	-	-	38+5	КР	3260	53	9-10
25	5,15	30+0	36	4	2	Так	Так	-	-	40+0	ПШі	3010	50	9-10
26	1152	34+0	28	1	1	Hi	Hi	ПЕРТ	+	34+2	КРУ	1800	47	7-8
27	3,686	28+6	29	3	2	Hi	Hi	-	-	40+4	ПШ	3490	54	9-10
28	1,611	24+5	32	1	1	Так	Так	-	+	38+2	КР	2650	49	8-9
29	45,5	38+5	25	1	1	Hi	Hi	ГГ	-	41+2	КРУ	4280	58	8-9
30	331,1	32+6	51	4, зів	1	Hi	Hi	ПЕРТ	+	34+0	КРУ	2280	47	7-8
31	97,16	34+6	29	1	1	Hi	Hi	-	+	40+3	ПШ	2650	49	8-9
32	1057	32+6	37	4	2	Hi	Hi	ПЕРТ	+	33+0	КРУ	1640	44	6-7
33	26,53	34+0	37	3	3	Hi	Hi	-	+	35+2	ПШ	2020	46	7-8
34	8,9	36+1	24	1	1	Так	Так	-	-	40+0	ПШ	3770	53	8-8
35	833,1	29+5	37	4	1	Hi	Hi	-	-	30+0	КРУ	970	34	5-6
36	0,477	33+3	28	2	1	Так	Так	-	+	37+0	ПШі	2290	47	8-9
37	7,17	33+1	48	6, зів	2	Так	Так	-	+	35+5	КРУ	2200	48	7-7
38	452,3	31+4	29	1	1	Hi	Hi	ПЕР	+	31+6	КРУ	1380	43	6-7
39	612,5	35+0	40	3	2	Hi	Hi	ПЕРТ	+	35+2	КРУ	1680	44	6-7
40	229	36+5	30	1	1	Так	Так	ПЕ	-	38+0	ПШ	4020	56	8-8

Примітки: ЗРП – затримка росту плода; ГГ – гестаційна гіпертензія; ПЕ – преєклампсія, р – рання, т – тяжка (якщо не зазначено «р» чи «т»); ПЕ була помірна, пізня); КР – кесарів розтин, у – ургентний (якщо не зазначено «у», КР був плановий); ПШ – пологи через природні шляхи, і – індуковані (якщо не зазначено «і», пологи були спонтанні); зів – запліднення in vitro; д – двійня.

Таблиця 3
Результати кількарізкових досліджень співвідношення sFlt-1:PIGF в обстежених вагітних

Номер спостереження	sFlt-1:PIGF	Термін визначення, тиж + дні
24	0,51	25+0
	0,402	29+6
25	3,57	25+3
	5,15	30+0
26	471,01	33+4
	1152	34+0
27	5,061	24+1
	3,686	28+6
28	3,626	20+6
	1,611	24+5
29	46,37	37+4
	45,5	38+5
30	181,2	31+0
	331,1	32+6
31	137,5	33+2
	97,16	34+6
32	37,02	23+6
	220,8	29+6
	1057	32+6
33	3,29	26+2
	4,918	30+1
	26,53	34+0
34	6,13	25+3
	2,597	29+3
	8,9	36+1
35	132	24+0
	344,6	26+1
	608,7	29+0
	833,1	29+5
36	7,2	25+0
	22,66	28+6
	44,16	31+2
	0,477	33+3
37	22,47	24+0
	5,988	27+6
	8,719	29+6
	7,17	33+1
38	23,35	27+3
	146,7	29+2
	192,7	30+6
	452,3	31+4
39	11,51	25+1
	56,9	28+6
	312,8	31+0
	174,7	32+5
40	612,5	35+0
	3,504	22+6
	94,67	34+1
	670	35+2
	383,09	35+5
	229	36+5

ня sFlt-1:PIGF (див. табл. 1) у термінах до та після 34 тиж. Для цього розрахунку застосовано таблицю сполученості (табл. 5).

З табл. 5 видно, що високий рівень співвідношення sFlt-1:PIGF, визначений як до 34 тиж, так і пізніше, зумовлює істотно вищий ризик розвитку ПЕ – у понад 4 рази. Проте у терміні вагітності до 34 тиж, судячи з ДІ, цей результат є статистично значущим, а після 34 тиж проявляється у формі явної тенденції. Це можна пояснити недостатньою кількістю досліджень у пізні терміни вагітності. При цьому чутливість показника «sFlt-1:PIGF ≥ 110 » після 34 тиж навіть вище за «sFlt-1:PIGF ≥ 38 » до 34 тиж, а специфічність є досить високою в обох випадках.

Як було зазначено вище, у 17 вагітних sFlt-1:PIGF визначали неодноразово (див. Матеріали та методи). Аналіз цих даних (див. табл. 3) засвідчив, що у 7 пацієнок співвідношення у динаміці вагітності збільшувалося, що є цілком природним, очікуваним; у 5 – знижувалося, що теоретично дуже складно пояснити; ще у 5 жінок коливання були не закономірні – то в бік збільшення, то зменшення.

Проте встановлено, що будь-які за характером коливання у межах низьких значень (<38) у жодному разі не асоціювалися з розвитком ПЕ (спостереження №№ 24, 25, 27, 28, 33, 34, 37). У трьох з цих випадків маса плода була меншою за 10-й процентиль, тобто були підстави для діагностики SGA – малий для гестаційного віку, але здоровий плід (спостереження №№ 28, 33, 37). Коливання у діапазоні низьких і проміжних значень спостерігалися у 2 випадках (№№ 29,36), у широкому діапазоні з включенням високих цифр – у 8 (№№ 26, 30, 31, 32, 35, 38, 39, 40). В останній групі тільки у 2 (25 %) випадках не було ГРВ, у решти 6 (75 %) виникла ПЕ.

Слід звернути увагу, що у переважної більшості з тих жінок, у яких у подальшому розвинулася ПЕ (4 з 6), результат першого визначення був низький, і лише наступні дослідження продемонстрували високе значення sFlt-1:PIGF.

Отже, можна зробити висновок, що у разі високого рівня співвідношення при першому визначенні повторне робити непотрібно, а у випадках низького рівня співвідношення при першому визначенні повторні мають клінічну доцільність.

Проаналізовано також предиктивне значення співвідношення sFlt-1:PIGF щодо СЗРП – іншого варіанта клінічних проявів плацентарної дисфункції, причому ізольованого та у поєднанні з ГРВ (табл. 6).

Аналіз співвідношення sFlt-1:PIGF у випадках нормального розвитку плода та у разі формування СЗРП – ізольованого і у поєднанні з ГРВ зафіксував, що проведення дослідження у відносно ранні терміни має велике клінічне значення і дозволяє з високим ступенем вірогідності передбачити розвиток плацентарної дисфункції. Водночас, визначення співвідношення sFlt-1:PIGF після 34 тиж гестації вже неінформативне і фактично позбавлено сенсу.

Ще один важливий момент практичної користі визначення співвідношення sFlt-1:PIGF – можливість орієнтовно оцінити тривалість даної вагітності.

Таблиця 4

Співвідношення sFlt-1:PIGF у різні терміни вагітності залежно від подальшого розвитку ПЕ

Термін дослідження	З преєклампсією			Без преєклампсії			U	p
	Me	Q ₁	Q ₃	Me	Q ₁	Q ₃		
23–26 тиж	7,6	3,5	30,6	3,6	2,1	6,9	20,0	0,3
27–30 тиж	146,7	39,5	201,0	4,8	1,7	58,5	9,0	0,05*
31–34 тиж	316,3	119,2	871,5	5,0	2,0	38,0	11,0	0,001*
>34 тиж	452,3	143,1	641,3	36,0	7,7	132,5	0,3	0,03*

Примітки: Me – медіана; Q₁ – 25-й перцентиль, Q₃ – 75-й перцентиль; U – критерій Манна-Уїтні; p – рівень статистичної значущості; * – відмінності між групою з ПЕ та без ПЕ статистично значущі.

Таблиця 5

Відносний ризик розвитку ПЕ у вагітних з перевищенням порогових значень співвідношення sFlt-1:PIGF

Термін, тиж	Показник sFlt-1:PIGF	Преєклампсія		F; p	φ; p	RR	95 % ДІ	Se	Sp
		Так	Ні						
< 34	≥ 38	5	3	0,016; 0,016	0,49; 0,07	4,6	1,4–14,9	0,63	0,86
	< 38	3	19						
≥ 34	≥ 110	3	1	0,19; 0,12	0,58; 0,04	4,5	0,7–29,4	0,75	0,83
	< 110	1	5						

Примітки: F – точний критерій Фішера; φ – коефіцієнт кореляції; RR – відносний ризик; 95 % ДІ – довірчий інтервал; Se – чутливість; Sp – специфічність; p – рівень статистичної значущості.

Таблиця 6

Співвідношення sFlt-1:PIGF у різні терміни вагітності залежно від подальшого розвитку синдрому затримки росту плода

Варіант плацентарної дисфункції		Співвідношення sFlt-1:PIGF									
		< 34 тиж					> 34 тиж				
		Me	Q ₁	Q ₃	U	p	Me	Q ₁	Q ₃	U	p
СЗРП	Так	44,2	6,0	325,5	33,0	0,001	165,7	44,2	517,9	10,0	0,76
	Ні	2,8	1,7	4,8			48,7	7,7	346,4		
СЗРП+ГРВ	Так	256,3	20,1	875,5	18,0	0,001	423,3	234,2	423,3	2,0	0,18
	Ні	3,3	1,7	9,8			48,7	48,7	13,3		

Примітки: СЗРП – синдром затримки росту плода; ГРВ – гіпертензивні розлади вагітних; Me – медіана; Q₁ – 25-й перцентиль, Q₃ – 75-й перцентиль; U – критерій Манна-Уїтні; p – рівень статистичної значущості.

Таблиця 7

Зв'язок рівня sFlt-1:PIGF з кількістю днів до пологів

Співвідношення sFlt-1:PIGF		Кількість днів до пологів				
		Me	Q ₁	Q ₃	U; p	ρ; p
До 34 тиж	< 38(n=21)	81,0	62,5	96	0,01; 0,0001	– 0,7; 0,0001
	> 38(n=8)	3,0	2,0	19,8		
34+ тиж	< 110(n=6)	15,0	9,5	29,0	4,0; 0,11	– 0,38; 0,28
	> 110(n=4)	6,0	2,5	14,8		

Примітки: Me – медіана; Q₁ – 25-й перцентиль, Q₃ – 75-й перцентиль; U – критерій Манна-Уїтні; p – рівень статистичної значущості; ρ – коефіцієнт кореляції Спірмена.

Іншими словами, скільки ще можна пролонгувати вагітність, скільки часу залишається до того моменту, коли ризик для матері або плода стане неприйнятним і треба вдатися до розродження.

Було проведено ретроспективне зіставлення рівня sFlt-1:PIGF із кількістю днів від дати дослідження до пологів (табл. 7). (У дужках зазначимо, що що частину розрахунків проведено щодо 39, а не 40 випадків, оскільки одна з обстежених пацієнток була екстрено розроджена в іншому стаціонарі не з приводу ГРВ або СЗРП.) Установлено сильний зворотний коре-

ляційний зв'язок (ρ = – 0,7) між значенням sFlt-1:PIGF і кількістю днів від дати дослідження до пологів на рівні значущості 0,0001. Проте ця закономірність статистично доведена для випадків проведення дослідження до 34 тиж, а після 34 тиж результат не такий переконливий, що, ймовірно, пов'язано з недостатньою кількістю спостережень. Можливо, з їхнім збільшенням результат буде статистично значущим.

Отже, проведені дослідження свідчать про певну складність і неоднозначність оцінювання рівня sFlt-1:PIGF для прийняття клінічних рішень.

ВИСНОВКИ

1. Прогностична цінність загальноприйнятого способу оцінювання ризику розвитку прееклампсії (ПЕ) і профілактична ефективність ацетилсаліцилової кислоти є низькими.

2. За відсутності клінічних ознак ПЕ визначення співвідношення sFlt-1:PlGF з метою предикції у терміні менше 27 тиж гестації не інформативне, отже – не рекомендується.

3. Якщо у терміні до 34 тиж співвідношення sFlt-1:PlGF >38, відносний ризик розвитку ПЕ становить 4,6 (95 % ДІ: 1,4–14,9).

4. Якщо під час першого визначення співвідношення sFlt-1:PlGF високе, повторювати визначення у динаміці недоцільно. У разі низького значення sFlt-1:PlGF за обґрунтованої підозри на розвиток ПЕ у подальшому повторне дослідження може допомогти прийняти адекватне клінічне рішення.

5. Визначення співвідношення sFlt-1:PlGF з метою предикції або підтвердження затримки росту плода у терміні до 34 тиж є клінічно обґрунтованим та інформативним.

6. Між співвідношенням sFlt-1:PlGF і кількістю днів до пологів існує сильний зворотний зв'язок.

Відомості про авторів

Пилипенко Анастасія Володимирівна – аспірантка, Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, м. Київ; тел.: (044) 205-48-07. *E-mail: PylipenkoNastya@ukr.net*

ORCID: 0000-0001-6830-0040

Медведь Володимир Ісаакович – завідувач, відділення внутрішньої патології вагітних, ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України», м. Київ; тел.: (044) 483-61-67. *E-mail: vladimirmedved@ukr.net*

ORCID: 0000-0002-4283-1211

Information about the authors

Pylypenko Anastasiia V. – MD, PhD student, Shupyk National Healthcare University of Ukraine of Postgraduate Education, Kyiv; tel.:(044) 205-48-07. *E-mail: PylipenkoNastya@ukr.net*

ORCID: 0000-0001-6830-0040

Medved Volodymyr I. – Head, Department of Internal Pathology of Pregnant Women, State Institute «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology named after Academician O.M. Lukyanova National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Kyiv; tel.:(044)483-61-67. *E-mail:vladimirmedved@ukr.net*

ORCID: 0000-0002-4283-1211

ПОСИЛАННЯ

1. Ministry of Health of Ukraine. Unified clinical protocol of primary, secondary (specialized) and tertiary (highly specialized) medical care «Hypertensive disorders during pregnancy, childbirth and the postpartum period». 2022. Order No. 151. 2022 Jan 24.
2. Zeisler H, Llurba E, Chantraine FJ, Vatish M, Staff AC, Sennstrom M, et al. Soluble fms-like tyrosine kinase-1 to placental growth factor ratio: ruling out pre-eclampsia for up to 4 weeks and value of retesting. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2019;53(3):367-75. doi: 10.1002/uog.19178/.
3. Poon LC, Galindo A, Surbek D, Chantraine F, Stepan H, Hyett J, et al. From first-trimester screening to risk stratification of evolving pre-eclampsia in second and third trimesters of pregnancy: comprehensive approach. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2020;55(1):5-12. doi: 10.1002/uog.21869.
4. Arad A, Nammouz S, Nov Y, Ohel G, Bejar J, Vadasz Z. The Expression of neuropilin-1 in human placentas from normal and preeclamptic pregnancies. *Int J Gynecol Pathol.* 2017;36(1):42-9. doi: 10.1097/PGP.0000000000000283.
5. Gobble RM, Groesch KA, Chang M, Torry RJ, Torry DS. Differential regulation of human PlGF gene expression in trophoblast and nontrophoblast cells by oxygen tension. *Placenta.* 2009;30(10):869-75. doi: 10.1016/j.placenta.2009.08.003.
6. Saffer C, Olson G, Boggess KA, Beyrerlein R, Eubank C, Sibai BM. Determination of placental growth factor (PlGF) levels in healthy pregnant women without signs or symptoms of preeclampsia. *Pregnancy Hypertens.* 2013;3(2):124-32. doi: 10.1016/j.preghy.2013.01.004.
7. Levine RJ, Maynard SE, Qian C, Lim KH, England LJ, Yu KF, et al. Circulating angiogenic factors and the risk of preeclampsia. *N Engl J Med.* 2004;350(7):672-83. doi: 10.1056/NEJMoa031884.
8. Maynard SE, Venkatesha S, Thadhani R, Karumanchi SA. Soluble Fms-like tyrosine kinase 1 and endothelial dysfunction in the pathogenesis of preeclampsia. *Pediatric Res.* 2015;57(5Pt2):1-7. doi:10.1203/01.PDR.0000159567.85157.B7.
9. Hornig C, Barleon B, Ahmad S, Vuorela P, Ahmed A, Weich HA. Release and complex formation of soluble VEGFR-1 from endothelial cells and biological fluids. *Labo Invest.* 2000;80(4):443-54. doi:10.1038/labinvest.3780050.
10. Koga K, Osuga Y, Yoshino O, Hirota Y, Ruimeng X, Hirata T, et al. Elevated serum soluble vascular endothelial growth factor receptor 1 (sVEGFR-1) levels in women with preeclampsia. *J Clin Endocrinol Metabol.* 2003;88(5):2348-51. doi: 10.1210/jc.2002-021942.
11. Shibata E, Rajakumar A, Powers RW, Larkin RW, Gilmour C, Bodnar LM, et al. Soluble fms-like tyrosine kinase 1 is increased in preeclampsia but not in normotensive pregnancies with small-for-gestational-age neonates: relationship to circulating placental growth factor. *J Clin Endocrinol Metabol.* 2005;90(8):4895-903. doi:10.1210/jc.2004-1955.
12. Wikstr m AK, Larsson A, Eriksson UJ, Nash P, Nord n-Lindeberg S, Olovsson M. Placental growth factor and soluble FMS-like tyrosine kinase-1 in early-onset and late-onset preeclampsia. *Obstet Gynecol.* 2007;109(6):1368-74. doi: 10.1097/01.AOG.0000264552.85436.a1.
13. Levine RJ, Maynard SE, Qian C, Lim KH, England LJ, Yu KF, et al. Circulating angiogenic factors and the risk of preeclampsia. *N Engl J Med.* 2004;350(7):672-83. doi: 10.1056/NEJMoa031884.
14. Vuorela P, Helske S, Hornig C, Alitalo K, Weich H, Halmesm ki E. Amniotic fluid-soluble vascular endothelial growth factor receptor-1 in preeclampsia. *Obstet Gynecol.* 2000;95(3):353-7. doi: 10.1016/s0029-7844(99)00565-7.
15. Verlohren S, Herraiz I, Lapaire O, Schlembach D, Zeisler H, Calda P, et al. New gestational phase-specific cutoff values for the use of the soluble fms-like tyrosine kinase-1/placental growth factor ratio as a diagnostic test for preeclampsia. *Hypertension.* 2014;63(2):346-52. doi: 10.1161/HYPERTENSION.113.01787.
16. Sunderji S, Gaziano E, Wothe D, Rogers LC, Sibai B, Karumanchi SA, et al. Automated assays for sVEGF R1 and PlGF as an aid in the diagnosis of preterm preeclampsia: a prospective clinical study. *Am J Obstet Gynecol.* 2010;202(1):40.e1-40.e7. doi: 10.1016/j.ajog.2009.07.025.
17. Herraiz I, Llurba E, Verlohren S, Galindo A, Spanish Group for the Study of Angiogenic Markers in Preeclampsia. Update on the Diagnosis and Prognosis of Preeclampsia with the Aid of the sFlt-1/PlGF Ratio in Singleton Pregnancies. *Fetal Diagn Ther.* 2018;43(2):81-9. doi: 10.1159/000477903.
18. Vidaeff AC, Saade GR, Sibai BM. Preeclampsia: the need for a biological definition and diagnosis. *Am J Perinatol.* 2021;38(9):976-82. doi: 10.1055/s-0039-1701023.
19. Zeisler H, Llurba E, Chantraine F, Vatish M, Staff AC, Sennstr m M, et al. Predictive value of the sFlt:PLGF ratio in women with suspected preeclampsia. *New Engl J Med.* 2016;374(1):13-22. doi: 10.1056/NEJMoa1414838.
20. Chappel LC, Duckworth S, Seed PT, Melanie G, Jenny M, Mackillop L, et al. Diagnostic accuracy of pla-

- central growth factor in women with suspected preeclampsia: a prospective multicenter study. *Circulation*. 2013;128(19):2121-31. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.003215.
21. Hund M, Verhagen-Kamerbeek W, Reim M, Messinger D, van der Does R, Stepan H. Influence of the sFlt/PLGF ratio on clinical decision-making in women with suspected preeclampsia-the PreOS study protocol. *Hypertens Pregnancy*. 2015;34(1):102-15. doi: 10.3109/10641955.2014.982331.
22. Cerdeira AS, O'Sullivan J, Ohuma EO, Harrington D, Szafranski P, Black R, et al. Randomized interventional study on prediction of preeclampsia/eclampsia in women with suspected preeclampsia: INSPIRE. *Hypertension* 2019;74(4):983-90. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.12739.
23. Levine RJ, Lam C, Qian C, Yu KF, Maynard SE, Sachs BP, et al. Soluble endoglin and other circulation antiangiogenic factors in preeclampsia. *N Engl J Med*. 2006;355(10):992-1005. doi: 10.1056/NEJMoa055352.
24. Romero R, Nien JK, Espinoza J, Todem D, Fu W, Chung H, et al. 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*. 2008;21(1):9-23. doi: 10.1080/14767050701830480.
25. Verlohren S, Herraiz I, Lapaire O, Schlembach D, Zeisler H, Calda P, et al., New gestational phase-specific cutoff values for the use of the soluble fms-like tyrosine kinase-1/placental growth factor ratio as a diagnostic test for preeclampsia. *Hypertension*. 2014;63(2):346-52. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.01787.
26. Rana S, Powe CE, Salahuddin S, Verlohren S, Perschel FH, Levine RJ, et al. Angiogenic factors and the risk of adverse outcomes in women with suspected preeclampsia. *Circulation*. 2012;125(7):911-9. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.054361.
27. Perdigo JL, Chinthala S, Mueller A, Minhas R, Ramadan H, Nasim R, et al. Angiogenic factors estimation as a warning sign of preeclampsia-related peripartum morbidity among hospitalized patients. *Hypertension*. 2019;73(4):868-77. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.12205.
28. Malshe AK, Sibai BM. Angiogenic and antiangiogenic markers for prediction and risk classification of preeclampsia. *Clin Obstet Gynecol*. 2017;60(1):134-40. doi: 10.1097/GRF.0000000000000267.
29. Chaiworapongsa T, Romero R, Korzeniewski SJ, Cortez JM, Pappas A, Tarca AL, et al. Plasma concentrations of angiogenic/anti-angiogenic factors have prognostic value in women presenting with suspected preeclampsia to the obstetrical triage area: a prospective study. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2014;27(2):132-44. (2013). doi: 10.3109/14767058.2013.806905.
30. Moore AG, Young H, Keller JM, Ojo LR, Yan J, Simas TA, et al. Angiogenic biomarkers for prediction of maternal and neonatal complications in suspected preeclampsia. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2012;25(12):2651-7. doi: 10.3109/14767058.2012.713055.
31. Bhide A, Acharya G, Bilardo CM, Brezinka C, Cafici D, Hernandes-Andrade E, et al. Trudinger, ISUOG practice guidelines: use of Doppler ultrasonography in obstetrics. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2013;41(2):233-9. doi: 10.1002/ug.12371.
32. Brown MA, Magee LA, Kenny LC, Karumanchi SA, McCarthy FP, Saito S. Hypertensive Disorders of Pregnancy ISSHP Classification, Diagnosis, and Management Recommendations for International Practice. *Hypertension*. 2018;72(1):24-43. doi: epub/10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.10803.

Стаття надійшла до редакції 03.10.2022. – Дата першого рішення 07.10.2022. – Стаття подана до друку 18.11.2022