

Біомаркери дисфункції плаценти. Клінічний досвід

В. Г. Марічереда, О. М. Надворна, Н. М. Рожковська

Одеський національний медичний університет

Мета дослідження: визначення діагностичної цінності біомаркерів дисфункції плаценти на різних термінах гестації.
Матеріали та методи. Дослідження виконане у 2015–2022 рр. на базі комунального некомерційного підприємства «Пологовий будинок №5» Одеської міської ради.

Проаналізовані перебіг та клінічні наслідки вагітностей у 118 жінок (основна група), у яких під час вагітності на різних термінах гестації виникла та встановлена дисфункція плаценти (ДП). До контрольної групи увійшли 78 здорових жінок, вагітності яких перебігали на тлі відсутності ДП.

У жінок обох груп оцінювали частоту виявлення чинників ризику ДП за допомогою аналізу вмісту у сироватці крові біомаркерів плацентарного фактора росту (placenta growth factor – PIGF), розчинної fms-подібної тирозинкінази-1 (Soluble fms-like tyrosine kinase-1 – sFlt-1), асоційованого з вагітністю протеїну А-плазми (Pregnancy-Associated Plasma Protein A – PAPP-A) та β -субодиниці хоріонічного гонадотропіну (ХГТ).

Затримку розвитку плода визначали за відхиленнями фетометричних показників (обвід живота, голови, біпарієтальний розмір, довжина стегна, передбачувана маса плода) нижче 10-го перцентилля.

Статистичне оброблення одержаних результатів здійснювали за допомогою програмного забезпечення Statistica 14.0 (ТІВСО, США).

Результати. Серед обстежених жінок обох груп переважали випадки, коли вагітність настала у віці 30 років або більше та була першою вагітністю, яка не закінчилася абортom. Середній вік жінок основної групи становив $33,4 \pm 2,3$ року, контрольної групи – $29,3 \pm 1,4$ року.

В основній групі було більше жінок з множинними абортom в анамнезі (відношення шансів (ВШ)=5,6, 95% довірчий інтервал (ДІ): 1,9–18,8). Порушення менструального циклу в анамнезі виявлені у 39 (33,1%) жінок основної групи і у 18 (23%) жінок контрольної групи (ВШ=1,6, 95% ДІ: 0,9–3,2). Супутні гінекологічні захворювання були представлені міомою матки – у 16 (13,6%) вагітних основної та у 8 (10,2%) жінок контрольної групи (ВШ=1,4, 95% ДІ: 0,6–3,4), доброякісними пухлинами яєчників – у 13 (11,0%; ВШ=20,1, 95% ДІ: 1,2–343,1), мастопатією – у 19 (16,1%; ВШ=30,8, 95% ДІ: 1,8–517,6) жінок основної групи.

У значної кількості жінок основної групи констатований гіпертрофічний аліментарний статус – індекс маси тіла (ІМТ) на час настання вагітності у середньому становив $26,7 \pm 0,9$ кг/м², жінки контрольної групи були представлені нормотрофічним типом (ІМТ – $22,2 \pm 0,3$ кг/м²), у 4 жінок показник перевищував 30 кг/м².

У переважній більшості вагітних (68 – 57,6%) основної групи ознаки мальперфузії плаценти реєстрували у терміні до 34 тиж. У 12 (10,2%) випадках встановлено первинну ДП.

Вміст PIGF у жінок основної групи на 20-у тижні вагітності знижувався до 83 ± 4 пг/мл, що значно менше референсних значень (≥ 100 пг/мл). Натомість у контрольній групі вміст PIGF становив 147 ± 8 пг/мл ($p < 0,05$). Вміст sFlt-1 в основній групі відповідав рівню 3395 ± 62 пг/мл. Отже, співвідношення sFlt-1/PIGF дорівнювало $40,8 \pm 0,4$, що є прогностично несприятливим.

Показник PAPP-A за даними моніторингу на 20-у тижні вагітності становив $0,77 \pm 0,08$ МОД/л. У вагітних з більш низькими значеннями у подальшому ДП виникла у більш ранні терміни. Щодо показників β -субодиниці ХГТ, то рівні цього гормону у більшості випадків відповідали нормативним значенням, становлячи у середньому $4,7 \pm 0,1$ МО/л за вагітності плодом чоловічої статі та 8133 ± 21 МО/л – за вагітності плодом жіночої статі.

У 22 (18,6%) вагітних основної групи були виявлені ознаки прееклампсії. Значення співвідношення sFlt-1/PIGF у цих вагітних перевищувало 50,0.

Висновки. У переважній більшості вагітних основної групи (68 – 57,6%) ознаки мальперфузії плаценти реєстрували у терміні до 34 тиж. У 22 (18,6%) вагітних з дисфункцією плаценти (ДП) були виявлені ознаки прееклампсії, розвиток якої збільшується при співвідношенні sFlt-1/PIGF більше 50, починаючи з II триместра вагітності, що є раннім біомаркером ДП.

Ключові слова: дисфункція плаценти, біомаркери, діагностика, прогнозування.

Biomarkers of placental dysfunction. Clinical experience

V. G. Marichereda, O. M. Nadvorna, N. M. Rozhkovska

The objective: to determine the diagnostic value of biomarkers of placental dysfunction at different stages of gestation.

Materials and methods. The research was carried out in 2015–2022 on the basis of the municipal non-commercial enterprise “Maternity House No.5” of the Odesa City Council.

We analyzed the course and clinical outcomes of pregnancies in 118 women (the main group) who developed and established placental dysfunction (PD) during pregnancy at different stages of gestation. The control group included 78 healthy women whose pregnancies occurred without PD.

In women of both groups the frequency of detection of risk factors for PD was assessed by analyzing the content of placental growth factor (PIGF), soluble fms-like tyrosine kinase-1 (sFlt-1) biomarkers in blood serum, Pregnancy-Associated Plasma Protein A (PAPP-A) and β -subunit of chorionic gonadotropin (hCG).

Fetal growth retardation was determined by deviations of fetal metric indicators (abdominal circumference, head circumference, biparietal size, thigh length, estimated fetal weight) below the 10th percentile.

Statistical processing of the obtained results was carried out using Statistica 14.0 software (TIBCO, USA).

Results. Among the examined women of both groups, cases where the pregnancy occurred at the age of 30 years or more and was the first pregnancy that did not end in abortion prevailed. The average age of women in the main group was 33.4 ± 2.3 years, the control group – 29.3 ± 1.4 years.

The main group had more women with a history of multiple abortions (odds ratio (OR)=5.6, 95% confidence interval (CI): 1.9–18.8). Disorders of the menstrual cycle in history were found in 39 (33.1%) women of the main group and in 18 (23%) women of the control group (OR=1.6, 95% CI: 0.9–3.2). Concomitant gynecological diseases were represented by uterine fibroids – in 16 (13.6%) pregnant women of the main group and in 8 (10.2%) women of the control group (OR=1.4, 95% CI: 0.6–3.4), benign ovarian tumors – in 13 (11.0%); OR=20.1, 95% CI: 1.2–343.1), mastopathy – in 19 (16.1%; OR=30.8, 95% CI: 1.8–517.6) women of the main group.

A significant number of women in the main group had a hypertrophic nutritional status – the body mass index (BMI) at the time of pregnancy was on average 26.7 ± 0.9 kg/m², women in the control group were represented by the normotrophic type (BMI – 22.2 ± 0.3 kg/m²), in 4 women the indicator was more 30 kg/m².

In the vast majority of pregnant women (68 persons – 57.6%) of the main group the signs of placental malperfusion were registered up to 34 weeks. In 12 (10.2%) cases a primary PD was established.

The content of PIGF in women of the main group at the 20th week of pregnancy decreased to 83 ± 4 pg/ml, which is significantly less than the reference values (≥ 100 pg/ml). On the other hand, in the control group the PIGF concentration was 147 ± 8 pg/ml ($p < 0.05$). The sFlt-1 amount in the main group corresponded to the level of 3395 ± 62 pg/ml. Therefore, the ratio of sFlt-1/PIGF was equal to 40.8 ± 0.4 , which is prognostically unfavorable.

The PAPP-A indicator, according to monitoring data at the 20th week of pregnancy, was 0.77 ± 0.08 mU/l. In pregnant women with lower values in the future PD occurred earlier. As for the indicators of the β -subunit of hCG, the levels of this hormone in most cases corresponded to the normative values, amounting to an average of 4.7 ± 0.1 IU/l in a pregnancy with a male fetus and 8133 ± 21 IU/l in a pregnancy with a female fetus.

Signs of preeclampsia were determined in 22 (18.6%) pregnant women of the main group. The value of the sFlt-1/PIGF ratio in these pregnant women exceeded 50.0.

Conclusions. In the vast majority of pregnant women of the main group (68 – 57.6%) the signs of placental malperfusion were found up to 34 weeks. In 22 (18.6%) pregnant women with placental dysfunction (PD) the signs of preeclampsia were detected, the development of which increases when the sFlt-1/PIGF ratio exceeds 50, starting from the II trimester of pregnancy, which is an early biomarker of PD.

Keywords: placental dysfunction, biomarkers, diagnosis, prognosis.

Однією з основних причин репродуктивних втрат є дисфункція плаценти. З нею тісно пов'язані випадки прееклампсії та затримки росту плода, тромбоемболічних ускладнень [1, 2]. Оцінювання стану функціональної спроможності плаценти на різних термінах гестації проводять з використанням біомаркерів, які можна розділити на групи [3]:

- фізикальні (висота стояння дна матки, артеріальний тиск),
- клініко-лабораторні (мікроальбумінурія, протеїнурія, протеїн-А плазми, асоційований з вагітністю, – PAPP-A (Pregnancy-Associated Plasma Protein A), N-кінцевий пропептид натрійуретичного гормону NT pro-BNP (N-terminal pro-b-type Natriuretic Peptide), плацентарний фактор росту – PIGF (Placental Growth Factor),
- клініко-інструментальні (біофізичний профіль плода, оцінка фетоплацентарного кровотоку).

Деякі автори визначають окремі фенотипи, схильні до виникнення дисфункції плаценти (ДП) [4].

Наявність коморбідного фону може значно обтяжити перебіг вагітності [1, 5, 6]. ДП є більш частим явищем у вагітних, що страждають на ожиріння, цукровий діабет, інші ендокринні захворювання, хронічні захворювання нирок, кардіоваскулярну та ревматологічну патологію. Наявність психосоматичних станів та хронічний стрес також збільшують ймовірність виникнення ДП [5, 7, 8]. Окремою проблемою є посттравматичний стресо-

вий розлад, який у довоєнний час переважно діагностували у жертв домашнього насильства, а після 2022 р. він став реалією для всіх жінок України [7].

За прогресуючої ДП хронічна гіпоксія може збільшуватися до рівня, коли плід більше не зможе адаптуватися, або можуть виникати гострі гіпоксичні явища [1, 2, 9, 10]. Виявлення та ефективний моніторинг прогресування ДП має вирішальне значення для ведення ускладненої вагітності, щоб збалансувати ризик збільшення дефіциту кисню плода внутрішньоутробно та наслідків ятрогенних передчасних пологів.

Поточні методи спостереження включають часте ультразвукове доплерівське дослідження плода та моніторинг його серцевого ритму [11]. Однак майже половину випадків затримки розвитку плода (ЗРП) не виявляють вчасно, і звичайне спостереження не запобігає підвищенню частки мертвонароджень [1, 11, 12, 27].

Порушена перфузія судин плацентарного ложа є найпоширенішою плацентарною причиною, пов'язаною із синдромом ЗРП [11, 13, 14]. Вона може виникати внаслідок різноманітних аномалій плаценти, які можуть бути взаємопов'язані, – від гіпоплазії плаценти до інфарктів та уражень.

Так, порушення інвазії екстраворсинчастого цитотрофобласта призводить до змін у структурі плаценти та неадекватного ремоделювання спіральних артерій [11]. Унаслідок цього погіршується перфузія, що призводить до зміни судинного опору, появи внутрішньо-

плацентарних судинних уражень та зменшує площу поверхні для обміну між вагітною та плодом.

Крім того, порушення плацентатції пов'язане з деякими вторинними факторами, які також змінюють плацентарну перфузію, такими, як артеріальна гіпертензія вагітної та прееклампсія [15]. У той час як невеликі дисфункціональні плаценти є основою ЗРП із раннім початком, порушення структури та функції плаценти є основою для ЗРП з пізнім початком [16,17]. Різниця у часі виникнення ДП є питанням ступеня ЗРП, а не різних причинно-наслідкових механізмів як таких [17]. Пізній початок ЗРП може бути пов'язаний із підвищенням частоти фіброзу та зниженням васкуляризації плаценти [16,18].

Мета дослідження: визначення діагностичної цінності біомаркерів ДП на різних термінах гестації.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Дослідження виконане у 2015–2022 рр. на базі комунального медичного підприємства «Пологовий будинок №5» Одеської міської ради.

Проаналізовані перебіг та клінічні наслідки вагітностей у 118 жінок, у яких під час гестації на різних термінах виникла та встановлена ДП (основна група). До контрольної групи увійшли 78 здорових жінок, вагітності яких перебігали на тлі відсутності ДП.

У жінок обох груп оцінювали частоту виявлення чинників ризику ДП: артеріальна гіпертензія, цукровий діабет, аутоімунне захворювання або попередня вагітність, ускладнена гіпертензією, прееклампсією, HELLP-синдромом, еклампсією та/або пов'язаними з цими порушеннями з боку плода, включаючи ЗРП, мертвородження, відшарування плаценти.

Також детально аналізували акушерсько-гінекологічний анамнез, регулярність відвідування лікаря у жіночій консультації під час вагітності, повноту обстеження під час візитів, наявність ускладнень вагітності будь-якої етіології.

Протокол дослідження було схвалено локальною етичною комісією, усі пацієнтки підписували інформовану згоду на участь у дослідженні [19].

У жінок основної групи ДП з раннім початком визначали як опосередковані плацентою ускладнення, діагностовані до 34-го тижня гестації, у тому числі ЗРП, прееклампсія/еклампсія з раннім початком, прееклампсія у поєднанні з синдромом HELLP (гемоліз, підвищений рівень ферментів печінки та низький рівень тромбоцитів) та відшарування плаценти. Пізню ДП визначали як прееклампсію (ПЕ) або спричинену вагітністю гіпертензію, діагностовану після 34 тиж вагітності [1, 20].

ПЕ визначали згідно з рекомендаціями ISSHP (The International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy) [21]. У нормотензивних жінок на початковому етапі ПЕ визначали як розвиток гіпертензії з протеїнурією. За підозри на артеріальну гіпертензію артеріальний тиск (АТ) реєстрували протягом 30 хв з інтервалом 3 хв за допомогою напівавтоматичного тонометра у положенні напівсидячи.

Середні значення з 9 наступних записів було використано для аналізу (якщо жінка знаходилась у стаціонарі). Для підтвердження наявності гіпертензії АТ ви-

мірювали у стані спокою (без емоційного навантаження) кожні дві години мінімум 3 рази (жінка самостійно вимірювала АТ, знаходячись вдома).

Наявність артеріальної гіпертензії констатували, якщо середній систолічний АТ дорівнював або перевищував 140 мм рт.ст. та/або діастолічний АТ дорівнював або був вищий за 90 мм рт.ст. Діагноз протеїнурії встановлювали за наявністю позитивного аналізу сечі та за співвідношенням альбумін/креатинін, що перевищувало 30 мг/ммоль, без ознак інфекції сечових шляхів.

Хронічну гіпертензію підтверджували за наявністю задокументованого факту артеріальної гіпертензії та/або тривалого застосування антигіпертензивної медикаментозної терапії. У хворих на хронічну артеріальну гіпертензію ПЕ визначали як новий епізод протеїнурії під час поточної вагітності [21].

Ризик ДП визначали за допомогою аналізу вмісту у сироватці крові біомаркерів PlGF, sFlt-1, PAPP-A та β -субодиниці хоріонічного гонадотропіну (ХГТ) на 20–22-у тижні гестації [3]. Для аналітичних потреб використовували електрохемілюмінесцентний (СІІА) метод з реактивами Creative Biolabs (США) на аналізаторі MAGICL 6000i (Китай, 2020) [22].

ЗРП визначали за відхиленнями фетометричних показників (обвід живота, голови, біпаріетальний розмір, довжина стегна, передбачувана маса плода) нижче 10-го перцентилі [3,23]. Під час ультрасонографічного дослідження також оцінювали ехоструктуру та перфузію плаценти [24]. Терміни проведення ультрасонографічного скринінгу – 10–14, 20–22 та 30–32 тиж гестації.

Після пологів тканини посліду підлягали морфологічному дослідженню [25].

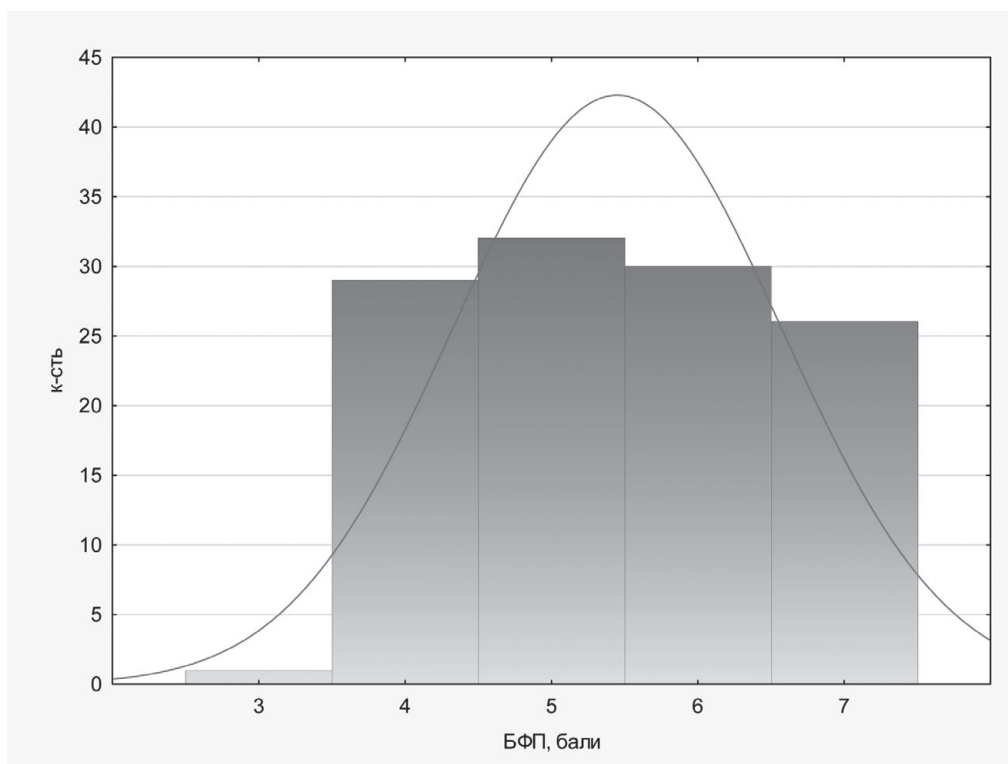
Статистичне оброблення одержаних результатів виконано методами дисперсійного та кореляційного аналізу за допомогою програмного забезпечення Statistica 14.0 (TIBCO, США) [26]. Під час оцінювання шансів настання події наведено значення відношення шансів (ВШ) з 95% довірчим інтервалом (ДІ).

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

В обстежених жінок обох груп переважали випадки, коли вагітність настала у віці 30 років або більше та була першою вагітністю, яка не закінчилася абортom. Середній вік жінок основної групи становив $33,4 \pm 2,3$ року, контрольної групи – $29,3 \pm 1,4$ року. Один штучний аборт в анамнезі був у 21 (17,8%), два – у 17 (14,4%), три або більше – у 8 (6,8%) жінок основної групи; у 6 (7,7%) випадках один аборт виявляли у жінок контрольної групи та у 4 жінок – 2 аборти в анамнезі (2,6%). Отже, множинні аборти в анамнезі значно збільшують ризик виникнення ДП (ВШ=5,6; 95% ДІ: 1,9–18,8).

Раннє менархе було у 22 (18,6%) вагітних і у 12 (15,3%) жінок контрольної групи, пізнє – у 14 (11,9%) жінок основної групи. Порушення менструального циклу в анамнезі були виявлені у 39 (33,1%) жінок основної групи і у 18 (23%) жінок контрольної групи (ВШ=1,6% 95% ДІ: 0,9–3,2).

У значній кількості вагітних спостерігався виражений коморбідний фон. Супутні гінекологічні захворювання



Значення БФП у жінок з ДП (основна група) у терміні гестації більше 30 тиж

були представлені міомою матки – у 16 (13,6%) вагітних основної групи та у 8 (10,2%) жінок контрольної групи (ВШ=1,4; 95% ДІ: 0,6–3,4), доброякісними пухлинами яєчників – у 13 (11,0%; ВШ=20,1; 95% ДІ: 1,2–343,1), мастопатією – у 19 (16,1%; ВШ=30,8; 95% ДІ% 1,8–517,6) жінок основної групи.

Серед екстрагенітальних захворювань переважали випадки:

- гіпертонічної хвороби (у 36 (30,5%) жінок основної групи, у жінок контрольної групи не спостерігались),
- остеохондрозу хребта (37,3% – в основній групі, у контрольній групі – в 11,5%),
- метаболічного синдрому (у 19 (16,1%) жінок основної групи),
- цукрового діабету 1-го типу (у 6 (5,1%) жінок в основній групі),
- ожиріння спостерігалось у 8 (6,8%) жінок основної групи та у 3 (3,8%) жінок контрольної групи,
- варикозної хвороби нижніх кінцівок (у 12 (10,2%) жінок основної групи та у 6 (7,7%) жінок контрольної групи),
- хронічного пієлонефриту (у 13 (11,0%) жінок основної групи),
- хронічного гастродуоденіту (у 17 (14,4%) жінок в основній групі),
- хронічного панкреатиту (у 5 (4,2%) жінок в основній групі),
- жовчнокам'яної – у 9 (7,6%) жінок та сечокам'яної хвороби – у 7 (5,9%) жінок основної групи.

У декількох жінок основної групи реєстрували випадки ХОЗЛ, ревматоїдного артрити, псоріазу та епізодичної мігрени без аури.

У значній кількості жінок основної групи констатований гіпертрофічний аліментарний статус – ІМТ (індекс маси тіла) на час настання вагітності у середньому становив $26,7 \pm 0,9$ кг/м², жінки контрольної групи були представлені нормотрофічним типом (ІМТ у середньому – $22,2 \pm 0,3$ кг/м²). У 4 жінок основної групи показник ІМТ перевищував 30 кг/м².

Під час дослідження особливостей виникнення ДП встановлено, що у переважної більшості вагітних (68, або 57,6%) основної групи ознаки мальперфузії плаценти реєстрували у термін до 34 тиж. Було зареєстровано 12 (10,2%) випадків первинної ДП (у термін до 16 тиж гестації); пацієток з ранньою ДП було 12%, з пізньою – 88%.

Під час аналізу вмісту біомаркерів ДП виявлено, що вміст PlGF у жінок основної групи на 20-у тижні вагітності знижувався до 83 ± 4 пг/мл, що значно менше референсних значень (≥ 100 пг/мл). Натомість у контрольній групі вміст PlGF становив 147 ± 8 пг/мл ($p < 0,05$).

Вміст sFlt-1 в основній групі відповідав рівню 3395 ± 62 пг/мл. Отже, співвідношення sFlt-1/PlGF дорівнювало $40,8 \pm 0,4$, що є прогностично несприятливим. У контрольній групі це співвідношення становило $25,5 \pm 0,3$.

Показник PAPP-A за даними моніторингу на 20-у тижні вагітності становив $0,77 \pm 0,08$ МОД/л. У 68 вагітних з більш низькими значеннями (менше 0,55 МОД/л) у подальшому ДП виникла у термін до 34 тиж гестації. Щодо рівня β -субодиниці ХГТ, то рівні цього гормону у більшості випадків відповідали нормативним значенням, становлячи у середньому $4,7 \pm 0,1$ МО/л за вагітності плодом чоловічої статі та 8133 ± 21 МО/л – за вагітності плодом жіночої статі в основній групі та $4,6 \pm 0,2$ МО/л і 8152 ± 44 МО/л відповідно у контрольній групі.

Середні значення біофізичного профілю плода (БФП) відповідали діапазону $5,4 \pm 0,1$ бала (рисунок).

У жінок контрольної групи БФП становив 8–9 балів.

У 22 (18,6%) вагітних основної групи були визначені ознаки ПЕ. При цьому у вагітних були наявні ознаки протеїнурії та артеріальної гіпертензії (середні значення систолічного АТ – 154 ± 3 мм рт.ст., діастолічного – 97 ± 2 мм рт.ст.).

Значення співвідношення sFlt-1/PlGF у цих вагітних перевищувало 50,0 (цей показник визначали після 20 тиж гестації один раз).

Під час ультразвукового дослідження плаценти у вагітних з проявами ДП визначали ознаки дистрофічних змін, у тому числі передчасне дозрівання плаценти або патологічну незрілість плаценти, набряк плаценти, невідповідність товщини плаценти терміну гестації у формі гіпо- або гіперплазії, наявність гіперплазії базальної мембрани або гіпоехогенної зони під хоріальною пластинкою, починаючи з 20-го тижня гестації.

В усіх випадках клінічний діагноз ДП був підтверджений під час морфологічного дослідження посліду. Хронічна ДП характеризувалася патологічною незрілістю плаценти, що виражалось дисоційованим розвитком ворсинчастого хоріона, інволютивно-дистрофічними процесами, дисциркуляторними розладами з редукцією судинного русла і наявністю вогнищ хаотично склерозованих ворсин.

Мальперфузія судин вагітної є найпоширенішою плацентарною причиною, пов'язаною із ЗРП плода. Вона може виникати внаслідок різноманітних аномалій плаценти, що можуть бути взаємопов'язаними, починаючи від гіпоплазії плаценти і до інфарктів та уражень [15].

Порушення інвазії екстраворсинчастого цитотрофобласта, що призводить до змін у структурі плаценти та неадекватного ремоделювання спіральних артерій (материнських артерій, які безпосередньо постачають плаценту), наприклад, погіршує перфузію, що призводить до зміни судинного опору, внутрішньоплацентарні судинні ураження та зменшення площі поверхні для обміну між вагітною та плодом [9, 10, 26].

Крім того, порушення плацентації пов'язане з вторинними факторами, які змінюють плацентарну перфузію, такими як артеріальна гіпертензія та прееклампсія. У той час, як невеликі дисфункціональні плаценти є основою ЗРП із раннім початком і більш тяжкою ЗРП, порушення структури та функції плаценти також є основою для ЗРП з пізнім початком. Різниця є питанням ступеня порушень, а не різних причинних механізмів.

Основним неінвазивним методом діагностики цих станів було ультразвукове дослідження у досліджуваних термінах під час вагітності та гістологічне післяпологове дослідження плацент.

Дисбаланс між про- та антиангіогенними факторами (тобто збільшення співвідношення sFlt-1/PlGF) призводить до чистого антиангіогенного стану та зумовлює розвиток ПД. Такі фактори, як sFlt-1, PlGF та sEng (розчинний ендоглін), є важливими біомаркерами для ПД *per se* [27–31]. Пізній початок ЗРП може бути пов'язаний із підвищенням частоти фіброзу та зниженням васкуляризації плаценти.

Поточний «золотий стандарт» діагностики ПЕ ґрунтується на спостереженні уперше виявленої гіпертензії та протеїнурії протягом другої половини вагітності та характеризується низькою здатністю щодо передбачення несприятливих наслідків, пов'язаних з ПЕ. Натомість співвідношення sFlt-1/PlGF разом із стандартним клінічним обстеженням дозволяє визначити ризик ПЕ на більш ранніх термінах гестації.

ВИСНОВКИ

1. У переважної більшості вагітних основної групи (68, або 57,6%) ознаки мальперфузії плаценти реєстрували у термін до 34 тиж, що відповідає ранній дисфункції плаценти (ДП).

2. У 22 (18,6%) вагітних з ДП були визначені ознаки прееклампсії, ризик розвитку якої збільшується при співвідношенні sFlt-1/PlGF більше 50, починаючи з II триместра гестації.

Конфлікт інтересів відсутній.

Відомості про авторів

Надворна Ольга Миколаївна – канд. мед. наук, доц., кафедра акушерства і гінекології, Одеський національний медичний університет; тел.: (067) 710-67-57. *E-mail: olga.nadvorna@gmail.com*

ORCID: 0000-0003-4732-0653

Рожковська Наталя Миколаївна – д-р мед. наук, проф., кафедра акушерства та гінекології, Одеський національний медичний університет; тел.: (067) 764-63-50. *E-mail: nrozhkovska@ukr.net*

ORCID: 0000-0001-7860-3272

Марічерда Валерія Геннадіївна – д-р мед. наук, проф., перший проректор, кафедра акушерства та гінекології, Одеський національний медичний університет; тел.: (066) 794-42-42. *E-mail: vaimar@i.ua*

ORCID: 0000-0002-1611-3654

Information about the authors

Nadvorna Olga M. – MD, PhD, Associate Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Odessa National Medical University; tel.: (067) 710-67-57. *E-mail: olga.nadvorna@gmail.com*

ORCID: 0000-0003-4732-0653

Rozhkovska Natalia M. – MD, PhD, DSc, Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Odessa National Medical University; tel.: (067) 764-63-50. *E-mail: nrozhkovska@ukr.net*

ORCID: 0000-0001-7860-3272

Marichereda Valery G. – MD, PhD, DSc, Professor, First Vice-Rector, Department of Obstetrics and Gynecology, Odessa National Medical University; tel.: (066) 794-42-42. *E-mail: vaimar@i.ua*

ORCID: 0000-0002-1611-3654

ПОСИЛАННЯ

1. Boychuk AV, Ovcharuk W, Khlivovska OI. Diagnosis and correction of disorders in pregnant women with placental dysfunction. *Obstet. Gynecol Genetics*. 2017;3(2):5-7.
2. Schneider H. Placental Dysfunction as a Key Element in the Pathogenesis of Preeclampsia. *Dev Period Med*. 2017;21(4):309-16. doi: 10.34763/dev-periodmed.20172104.309316.
3. Hong J, Kumar S. Circulating biomarkers associated with placental dysfunction and their utility for predicting fetal growth restriction. *Clin Sci (Lond)*. 2023;137(8):579-95. doi: 10.1042/CS20220300.
4. Kadife E, Harper A, Chien K, Lino TK, Brownfoot FC. Novel genes associated with a placental phenotype in knockout mice also respond to cellular stressors in primary human trophoblasts. *Placenta*. 2023;139:68-74. doi: 10.1016/j.placenta.2023.05.012.
5. Zaigham M, Gisselsson D, Sand A, Wikström AK, von Wowern E, Schwartz DA, et al. Clinical-pathological features in placentas of pregnancies with SARS-CoV-2 infection and adverse outcome: case series with and without congenital transmission. *BJOG*. 2022;129(8):1361-74. doi: 10.1111/1471-0528.17132.
6. Schlichting LE, Insaft TZ, Zaidi AN, Lui GK, Van Zutphen AR. Maternal Comorbidities and Complications of Delivery in Pregnant Women With Congenital Heart Disease. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73(17):2181-91. doi: 10.1016/j.jacc.2019.01.069.
7. Rozhkovska NM, Nadvorna OM, Zhelezov DM. Dysfunction of the placenta in pregnant women with post-traumatic stress disorder. *Curr Issues Pediatr, Obstet Gynecol*. 2023;1(1):44-7. doi: 10.11603/24116-4944.2023.1.13939.
8. Bronson SL, Bale TL. The Placenta as a Mediator of Stress Effects on Neurodevelopmental Reprogramming. *Neuropsychopharmacol*. 2016;41(1):207-18. doi: 10.1038/npp.2015.231.
9. Markin LB, Fartushok TV. Prevention of disorders of functional differentiation of the placenta. *Curr Issues Pediatr, Obstet Gynecol*. 2021;2(2):106-10. doi: 10.11603/24116-4944.2020.2.11847.
10. Wardinger JE, Ambati S. Placental Insufficiency [Internet]. In: *StatPearls Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK563171/*.
11. Graupner O, Kuschel B, Axt-Fliedner R, Erzenberger C. New Markers for Placental Dysfunction at Term - Potential for More. *Geburtshilfe Frauenheilkd*. 2022;82(7):719-26. doi: 10.1055/a-1761-1337.
12. Liu D, Gao Q, Wang Y, Xiong T. Placental dysfunction: The core mechanism for poor neurodevelopmental outcomes in the offspring of preeclampsia pregnancies. *Placenta*. 2022;126:224-32. doi: 10.1016/j.placenta.2022.07.014.
13. Beharier O, Kajiwara K, Sadowsky Y. Ferroptosis, trophoblast lipotoxic damage, and adverse pregnancy outcome. *Placenta*. 2021;108:32-8. doi: 10.1016/j.placenta.2021.03.007.
14. Lean SC, Heazell AEP, Dilworth MR, Mills TA, Jones RL. Placental Dysfunction Underlies Increased Risk of Fetal Growth Restriction and Stillbirth in Advanced Maternal Age Women. *Sci Rep*. 2017;7(1):9677. doi: 10.1038/s41598-017-09814-w.
15. Zur RL, Kingdom JC, Parks WT, Hobson SR. The Placental Basis of Fetal Growth Restriction. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2020;47(1):81-98. doi: 10.1016/j.ogc.2019.10.008.
16. Aviram A, Sherman C, Kingdom J, Zaltz A, Barrett J, Melamed N. Defining early vs late fetal growth restriction by placental pathology. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2019;(98):365-73. doi: 10.1111/aogs.13499.
17. Figueras F, Caradeux J, Crispi F, Eixarch E, Peguero A, Gratacos E. Diagnosis and surveillance of late-onset fetal growth restriction. *Am J Obstet Gynecol*. 2018;218(2):790-802.e1. doi: 10.1016/j.ajog.2017.12.003.
18. Griffin M, Heazell AEP, Chappell LC, Zhao J, Lawlor DA. The ability of late pregnancy maternal tests to predict adverse pregnancy outcomes associated with placental dysfunction (specifically fetal growth restriction and pre-eclampsia): a protocol for a systematic review and meta-analysis of prognostic accuracy studies. *Syst Rev*. 2020;9(1):78. doi: 10.1186/s13643-020-01334-5.
19. Zaporozhan VM, Aryaev ML. *Bioethics Biosafety Kyiv: Health; 2013. 456 p.*
20. Kravchenko OV. Algorithm of diagnosis and treatment of primary placental dysfunction in pregnant women at risk. *Reprod Endocrinol*. 2022;6(5):33-8.
21. International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy. *Hypertensive Disorders of Pregnancy: ISSHP Classification, Diagnosis, and Management Recommendations for International Practice [Internet]. 2018. Available from: https://isshp.org/isshp-guidelines-for-hypertensive-disorders-of-pregnancy-published/*.
22. Brnjarchevska BT, Skeparovska K, Ismaili B, Sibinovska O, Kirias M, Milnovski G, et al. Comparison of elisa and chemiluminescence immunoassay methods for quantification of human placental growth factor in serum. *Mol Experimental Biol Med*. 2019;2(2):57-61.
23. Ministry of Health of Ukraine. On the approval of clinical protocols for obstetric and gynecological care [Internet]. 2005. Order No. 782; 2005 Dec 29. Available from: <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0782282-05#Text>.
24. Wladimiroff JW, Eik-Nes SH. *Ultrasound in Obstetrics and Gynaecology (European Practice in Gynaecology and Obstetrics)*. 1st Ed. Elsevier; 2009. 324 p.
25. Khong TYee, Mooney EE, Nikkels Peter GJ, Morgan TK, Gordijn SJ. *Pathology of the Placenta: A Practical Guide*. Springer; 2019. 395 p.
26. Fetisov VS. Package of statistical data analysis STATISTICA. Nizhyn: NSU Gogol; 2018. 114 p.
27. Burton GJ, Jauniaux E. Development of the Human Placenta and Fetal Heart: Synergic or Independent. *Front Physiol*. 2018;(12):9:373. doi: 10.3389/fphys.2018.00373.
28. Oshovskiy V, Nikolenko M, Polyakova E. Pregnancy outcomes in patients with an extremely high sFt1-1/PIGF ratio: a series of clinical cases. *Reprod Women's Health*. 2021;(1):17-20. doi: 10.30841/2708-8731.1.2021.229703.
29. Kuzmin N. Levels of TNF- α , IL-1, IL-1 β and calciferol and their relationship as markers of endothelial dysfunction in pregnant women with preeclampsia. *Reprod Women's Health*. 2021;(9-10):88-93. doi: 10.30841/2708-8731.9-10.2021.252600.
30. Us I, Zhuk S, Demyanyuk S. Evaluation of the hemostasis system in pregnant women with placental dysfunction by the method of rotational thromboelastometry. *Reprod Women's Health*. 2022;(3):6-11. doi: 10.30841/2708-8731.3.2022.262365.
31. Pylypenko A, Medved V. To the question of the clinical predictive value of the sFt1-1:PIGF ratio for predicting placental dysfunction. *Reprod Women's Health*. 2022;(7):21-9. doi: 10.30841/2708-8731.7.2022.272468.

Стаття надійшла до редакції 20.05.2024. – Дата першого рішення 24.05.2024. – Стаття подана до друку 28.06.2024