

УДК 618.36:618.39

Ю.О. Яроцька, Д.О. Говсєєв

## Дисбаланс ангіогенезу та прогностичні критерії у формуванні затримки росту плода

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

Ukrainian Journal Health of Woman. (2025). 2(177): 70-78; doi: 10.15574/HW.2025.2(177).7078

**For citation:** Yarotska YuO, Govsieiev DO. (2025). Angiogenic imbalance and prognostic criteria in the development of fetal growth restriction. Ukrainian Journal Health of Woman. 2(177): 70-78. doi: 10.15574/HW.2025.2(177).7078

Серед основних акушерських ускладнень, що формують перинатальну захворюваність і смертність, важливе місце посідає затримка росту плода (ЗРП), частка якої коливається від 25% серед доношених до 18–40% серед недоношених новонароджених.

**Мета** – оцінити діагностичну цінність біомаркерів плацентарної дисфункції та окремих факторів ангіогенезу у вагітних із ЗРП і передчасним розродженням.

**Матеріали і методи.** Поведено клініко-лабораторне обстеження у 88 пацієток віком від 18 до 35 років із маніфестацією ЗРП. До основної групи залучено 44 пацієтки із ЗРП і достроковим розродженням, до групи порівняння – 44 пацієтки із ЗРП і терміновими пологам. Контрольну групу становили 30 умовно здорових вагітних. Оцінено рівень сироваткових маркерів: PAPP-A і  $\beta$ -субодиниці хоріонічного гонадотропіну ( $\beta$ -ХГЛ), а також окремих факторів ангіогенезу (PIGF, sFlt-1, VEGF).

**Результати.** В основній групі частка оперативного розродження становила 35,2%, дострокового розродження – 52,3%, низької оцінки за шкалою Апгар – 47,7%. Ризик дострокового розродження був у 3,4 раза вищим у випадку маніфестації ранньої форми ЗРП. В основній групі PAPP-A був стабільно низьким (у 2,5 раза),  $\beta$ -ХГЛ – у 2,4 раза, у двох третинах (70,5%) діагностували гемодинамічні порушення в терміни до 28–30 тижнів. Рівень PIGF вже у 12–14 тижнів вагітності був нижчим порівняно з нормою (у 47,7%), а у 20–22 тижні – у 61,4%, концентрація VEGF-1 була зниженою в 1,9 раза поряд із підвищенням рівня sFlt-1 в 1,9 раза. У разі підвищення співвідношення sFlt-1/PIGF на 100 ум. од. упродовж 10–14 діб моніторингу ризик порушення гемодинамічних показників фетоплацентарного кровообігу в пацієток із ЗРП збільшився у 3,0 раза в порівнянні з групою контролю.

**Висновки.** Дані щодо динаміки секреції окремих плацентарних білків і ростових факторів можуть формувати скринінгові програми. У жінок із ЗРП вміст PIGF показує низькі параметри, відхилення проангіогенного фактора VEGF-1, дисбаланс судинних факторів у динаміці вагітності та зростання показника ангіогенного коефіцієнта, що можна розглядати як прогностичний маркер неповноцінної інвазії трофобласту і ризику плацентарної дисфункції.

Дослідження проведено відповідно до принципів Гельсінської декларації. На проведення досліджень отримано інформовану згоду пацієток. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

**Ключові слова:** затримка росту плода, передчасні пологи, плацентарні білки, фактори росту, PAPP-A, плацентарний фактор росту.

## Angiogenic imbalance and prognostic criteria in the development of fetal growth restriction

Yu.O. Yarotska, D.O. Govsieiev

Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Among the main obstetric complications that contribute to perinatal morbidity and mortality, fetal growth restriction (FGR) is an important one, the proportion of which ranges from 25% among full-term infants to 18–40% among premature newborns.

**Aim** – to evaluate the diagnostic value of biomarkers of placental dysfunction and certain angiogenesis factors in pregnant women with FGR and preterm delivery.

**Materials and methods.** A clinical and laboratory examination was performed in 88 patients aged 18 to 35 years with manifestations of FGR. The main group included 44 patients with FGR and early delivery, and the comparison group included 44 patients with FGR and urgent delivery. The control group consisted of 30 conditionally healthy pregnant women. The level of serum markers was assessed: PAPP-A and  $\beta$ -subunit of chorionic gonadotropin ( $\beta$ -hCG), and certain angiogenesis factors (PIGF, sFlt-1, VEGF).

**Results.** In the main group, the proportion of surgical delivery was 35.2%, preterm delivery – 52.3%, and low Apgar score – 47.7%. The risk of preterm delivery was 3.4 times higher in the case of early FGR. In the main group, the level of PAPP-A was consistently low (2.5 times), hCG  $\beta$ -subunit – by 2.4 times, and two thirds (70.5%) were diagnosed with haemodynamic disorders up to 28–30 weeks. The PIGF levels are already lower than normal at 12–14 weeks of pregnancy (47.7%), at 20–22 weeks (61.4%), VEGF-1 concentration is reduced by 1.9 times, and sFlt-1 levels increase by 1.9 times. In the case of an increase in the sFlt-1/PIGF ratio by 100 conditional units during 10–14 days of monitoring, the risk of haemodynamic disorders of fetopaternal circulation in patients with FGR increased by 3.0 times.

**Conclusions.** The data on the dynamics of secretion of certain placental proteins and growth factors can be used to formulate screening programmes. In women with FGR, PIGF content demonstrates low parameters, deviations in the proangiogenic factor VEGF-1, imbalance of vascular factors in the dynamics of pregnancy and an increase in the angiogenic coefficient, which can be considered as a prognostic marker of incomplete trophoblast invasion and the risk of placental dysfunction.

The study was conducted in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki. Informed consent was obtained from participant.

The authors declare no conflict of interest.

**Keywords:** fetal growth restriction, preterm delivery, placental proteins, growth factors, PAPP-A, placental growth factor.

Серед основних акушерських ускладнень, що формують перинатальну захворюваність і смертність, важливе місце посідає затримка росту плода (ЗРП), частка якої коливається від 25% серед доношених до 18–40% серед недоношених новонароджених [5,18,29]. Ця патологія асоціюється із затримкою дозрівання функціональних систем плода, насамперед центральної нервової системи, що супроводжується розвитком у третини дітей мозкової дисфункції [9,10,35].

На сьогодні основними методами пренатальної діагностики ЗРП залишаються ультразвукова фетометрія і доплерометрія кровотоку в судинах функціональної системи «мати–плацента–плід» [14,31,37,40]. Міжнародний консенсус, положення якого відображені в протоколі Delphi (2016), дає змогу стверджувати, що за відсутності порушення плацентарного кровотоку в різні терміни вагітності цей діагноз встановлюють за наявності маси плода <3-го перцентилля, тоді як за наявності розладів плацентарної гемодинаміки діагноз є прийнятним у випадку маси плода <10-го перцентилля [1,35]. Вказані дані не є остаточно визначеними науковими положеннями, оскільки існуючі в літературі дослідження свідчать, що є певна частка (до 7%) новонароджених із пренатальними фетометричними показниками між 5 і 10-м перцентилем, у яких все ж таки формується ЗРП навіть за відсутності порушень плацентарного кровотоку в магістральних судинах системи «мати–плацента–плід» [1,18].

Точна етіологія і патогенетичні ланки ЗРП до кінця не відомі та суперечливі, хоча незалежно від комплексу визначених предикторів безсумнівно, що саме плацента, як і погрішності імплантації та плацентації відіграють важливу роль у цій багатогранній патогенетичній картині, де саме порушена перфузія судин плацентарного комплексу є найпоширенішою плацентарною причиною, пов'язаною із синдромом ЗРП [3,12,19,24,40].

Наукові пошуки, спрямовані на поглиблене вивчення патогенезу окремих гестаційних ускладнень (пreekлампсія, передчасні пологи тощо), дають змогу представити нові маркери, які доцільно використовувати як індикатори біологічного стану системи «мати–плацента–плід» [4,12,13,26,32,39], де останніми роками значну увагу надають дисбалансу проангіогенних та антиангіогенних факторів, залучених у формування плаценти та механізми імплантації із розвитком

ендотеліальної дисфункції [26,29,30,33]. Вказані трансмітери є хорошими кандидатами на право бути біомаркерами прогнозування пreekлампсії, яка часто супроводжує маніфестацію ЗРП.

Проангіогенні фактори включають судинно-ендотеліальний фактор росту (VEGF) і фактор росту плаценти (PIGF), антиангіогенні – розчинний рецептор FMS-подібної тирозинкінази 1 (sFlt1) та ендоглін (sEng), при цьому в літературі існують численні повідомлення, що вказують на їх значущі зміни ще до розвитку клінічних проявів пreekлампсії [26]. За даними наукових досліджень останніх років, нормотрофний плід розвивається саме за адекватних процесів васкуло-ангіогенезу в плаценті, які контролює система судинних факторів росту [33].

Аналіз зміни параметрів цих факторів, їх зіставлення з доплерометричними критеріями оцінювання плацентарного кровотоку і функціональними маркерами дозрівання центральної нервової системи дасть змогу глибше зрозуміти патогенез ЗРП, оптимізувати раннє встановлення діагнозу цього гестаційного ускладнення, прогнозувати ризик неврологічних наслідків для новонародженого, а також удосконалити алгоритм акушерської тактики, термінів, методу розродження і програми постнатального неонатального супроводу.

**Мета** дослідження – оцінити діагностичну цінність біомаркерів плацентарної дисфункції та окремих факторів ангіогенезу у вагітних із ЗРП і передчасним розродженням.

### Матеріали і методи дослідження

Проведено клініко-лабораторне обстеження та аналітичне опрацювання отриманих результатів у двох сформованих групах за участю 88 пацієнток віком від 18 до 35 років із маніфестацією ЗРП. В основну групу увійшли 44 пацієнтки із ЗРП, у яких вагітність завершилася в терміні 30–36 тижнів, у групу порівняння – 44 пацієнтки із ЗРП і терміновими пологами. Контрольну групу становили 30 жінок, вагітність яких завершилася народженням живого доношеного новонародженого.

**Критерії залучення** до основної групи та групи порівняння: одноплідна вагітність, фетометричні показники або маса плода <10 перцентилля, порушення кровотоку в магістральних артеріях функціональної системи «мати–плацента–плід».

**Критерії вилучення:** вік до 18 років, декомпенсовані форми екстрагенітальної патології, гострі

інфекційно-запальні процеси, багатоплідна вагітність, вагітність, що наступила в програмах IVF (in vitro fertilisation), відмова від участі в дослідженні.

Усім пацієнткам проведено загальноклінічне обстеження, оцінено дані соматичного та акушерсько-гінекологічного анамнезу, лабораторне та інструментальне дослідження. Проаналізовано перебіг і клінічні наслідки вагітностей, де, поряд з оцінюванням чинників ризику ЗРП (матковий фактор, прееклампсія, артеріальна гіпертензія, цукровий діабет, аутоімунне захворювання або попередня вагітність, ускладнена ЗРП, відшарування плаценти) проведено комплексне лабораторне та інструментальне обстеження.

Фетометрію і доплерометричні дослідження в основних артеріях системи «мати–плацента–плід» виконано на ультразвуковому діагностичному апараті «Voluson-730 Expert» (GE, США). Крім визначення стандартних індексів, що характеризують резистентність судин (індекс резистентності, пульсаційний індекс), розраховано церебро-плацентарне співвідношення і проведено візуальне оцінювання 90-хвилинних кардіотокограм, отриманих на апараті «Sonicaid Team Care» (Oxford, UK). У період активного стану плода визначено базальний ритм серцевих скорочень, амплітуду осциляцій серцевого ритму та моторно-кардіальний рефлекс.

Рівень сироваткових маркерів: PAPP-A (Pregnancy-Associated Plasma Protein A) та  $\beta$ -субодиниці хоріонічного гонадотропіну ( $\beta$ -ХГЛ), а також окремих факторів ангиогенезу (плацентарний фактор росту PlGF (Placental Growth Factor), sFlt-1, VEGF) визначено в терміни 12–14 і 20–22 тижні вагітності шляхом оцінювання вмісту в сироватці крові методом імуноферментного аналізу (ІФА) тест-наборами фірми «BIOSOURCE» (USA) на фотометрі «MULTILABEL COUNTER 1420» (Данія) згідно з інструкцією. Для оцінювання вираженості судинного дисбалансу використано співвідношення sFlt-1/PlGF, що розраховується як ангиогенний коефіцієнт (КА) за формулою:

$$КА = sFlt-1/PlGF \times 10.$$

Статистичну обробку даних проведено з використанням ліцензійного пакету програм «Statistica 6.0» (StatSoft Inc., США) методами описової статистики, обчислюючи середні вибіркові значення ( $M$ ), а також помилку середнього значення ( $m$ ). Для оцінювання міжгрупових від-

мінностей застосовано  $t$ -критерій тесту Стюдента або  $U$ -критерій Манна–Вітні, відмінності прийнято статистично значущими за  $p < 0,05$ . Зв'язок незалежних перемінних з оціненим клінічним станом приведено з урахуванням відношення шансів (Odds Ratio, OR) і 95% довірчого інтервалу (Confidential Interval, 95% CI).

Протокол дослідження схвалено локальною етичною комісією, від пацієнток отримано індивідуальну згоду на участь у дослідженні.

## Результати дослідження та їх обговорення

Клініко-анамнестичні особливості та наслідки вагітності в пацієнток досліджуваних груп наведено в таблиці 1.

У пацієнток основної та групи порівняння середні параметри віку становили  $31,6 \pm 1,3$  та  $27,8 \pm 1,1$ , року проти  $29,7 \pm 1,3$  року в жінок контрольної групи, статистична відмінність в основній групі дорівнювала  $31,6 \pm 1,3$  року проти  $29,7 \pm 1,3$  року в групі порівняння ( $p < 0,05$ ), також статистично відмінною в основній групі була частка жінок, які народжують уперше, проти даних групи порівняння ( $p < 0,05$ ). Варто відзначити в кожній п'ятій пацієнтки ЗРП в анамнезі при попередніх вагітностях та значну долю маткового фактора імовірної плацентарної дисфункції з маніфестацією ЗРП. На відміну від жінок основної та групи порівняння, у яких вагітність завершилася народженням плодів із ЗРП, у пацієнток контрольної групи не було соматичної патології, окрім поодиноких випадків артеріальної гіпертензії (3,3%), надлишкової маси тіла (3,3%), тиреоїдопатії (3,3%) і захворювань сечостатевої системи (6,7%) ( $p < 0,05$ ).

Значущою була частка оперативного розродження (31 (35,2%) жінка в основній та контрольній групах, де найбільшу долю становило дострокове розрішення (у половині 23 (52,3%) випадків в основній групі). Слід зазначити, що 28 (31,8%) новонароджених отримали оцінку за шкалою Апгар  $< 7$  балів в основній та групі порівняння, в основній групі частина таких новонароджених становила практично половину (47,7%) випадків, що потребувало спостереження цих дітей у відділеннях інтенсивної терапії (ВІТ).

Слід зазначити, що саме в основній групі виявили високий індекс соматичних захворювань (артеріальна гіпертензія – 34,1%, гестаційний діабет – 18,2%, ожиріння – 25,0%) і маткового фактора (20,5%), за відсутності вказаної патології

Таблиця 1

## Клініко-анамнестичні особливості та наслідки вагітності в пацієнток досліджуваних груп, абс. (%)

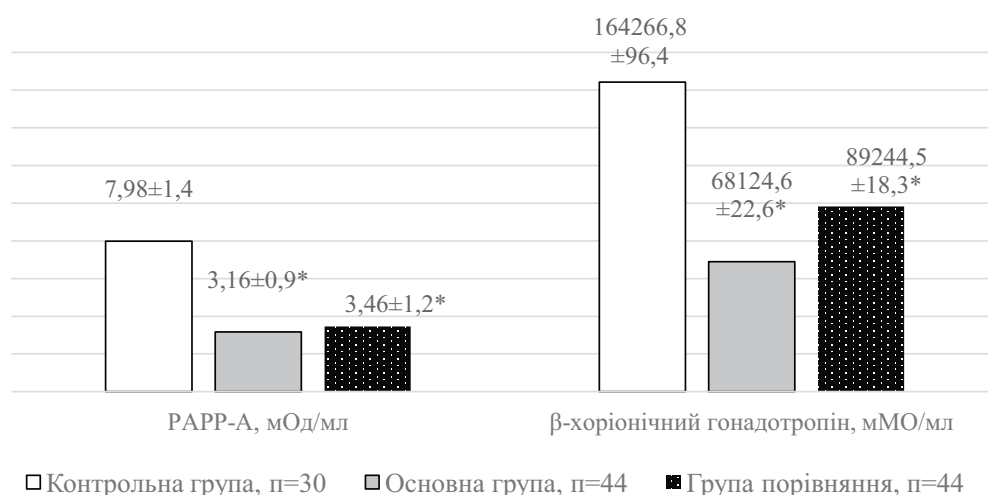
| Показник                        | Група                                                                                     |                                                  |                   |
|---------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|-------------------|
|                                 | основна (n=44)                                                                            | порівняння (n=44)                                | контрольна (n=30) |
| Вік матері, роки                | 31,6±1,3;<br>$p_1 > 0,05$ ; $p_2 < 0,05$                                                  | 27,8±1,2;<br>$p_1 > 0,05$                        | 29,7±1,3          |
| Жінки, які народжують уперше    | 25 (56,8);<br>$\chi^2_1 = 0,10$ ; $p_1 > 0,05$ ;<br>$\chi^2_2 = 5,60$ ; $p_2 < 0,02$ ;    | 13 (29,5);<br>$\chi^2_1 = 6,98$ $p_1 < 0,01$     | 19–63,3           |
| ЗРП в анамнезі                  | 8 (18,2)<br>$\chi^2_1 = 4,38$ ; $p_1 < 0,04$ ;<br>$\chi^2_2 = 4,46$ ; $p_2 < 0,03$ ;      | 1 (2,3);<br>$\chi^2_1 = 0,04$ ; $p_1 > 0,05$     | 0                 |
| Матковий фактор                 | 9 (20,5);<br>$\chi^2_1 = 5,40$ ; $p_1 < 0,02$ ;<br>$\chi^2_2 = 5,53$ ; $p_2 < 0,02$       | 1 (2,3);<br>$\chi^2_1 = 0,04$ ; $p_1 > 0,05$     | 0                 |
| Міома                           | 7 (15,9);<br>$\chi^2_2 = 3,58$ ; $p_1 > 0,05$ ;<br>$\chi^2_2 = 5,59$ ; $p_2 < 0,02$       | 0                                                | 0                 |
| Антифосфоліпідний синдром       | 6 (13,6);<br>$\chi^2_1 = 2,81$ ; $p_1 > 0,05$ ;<br>$\chi^2_2 = 4,47$ ; $p_2 < 0,03$       | 0                                                | 0                 |
| Артеріальна гіпертензія         | 15 (34,1);<br>$\chi^2_1 = 8,23$ ; $p_1 < 0,004$ ;<br>$\chi^2_2 = 4,0$ ; $p_2 < 0,05$      | 6 (13,6);<br>$\chi^2_1 = 1,17$ ; $p_1 > 0,05$    | 1–3,3             |
| Гестаційний діабет              | 8 (18,2);<br>$\chi^2_1 = 4,38$ ; $p_1 < 0,04$ ;<br>$\chi^2_2 = 4,46$ ; $p_2 < 0,03$       | 1 (2,3);<br>$\chi^2_1 = 0,04$ ; $p_1 > 0,05$     | 0                 |
| Ожиріння                        | 11 (25,0);<br>$\chi^2_1 = 4,67$ ; $p_1 < 0,03$ ;<br>$\chi^2_2 = 4,16$ ; $p_2 < 0,04$      | 3 (6,8);<br>$\chi^2_1 = 0,02$ ; $p_1 > 0,05$     | 1–3,3             |
| Рання форма ЗРП                 | 26 (59,1);<br>$\chi^2_1 = 24,8$ ; $p_1 < 0,01$ ;<br>$\chi^2_2 = 6,63$ ; $p_2 < 0,01$      | 13 (29,5);<br>$\chi^2_1 = 8,81$ ; $p_1 < 0,003$  | 0                 |
| Пізня форма ЗРП                 | 18 (40,9);<br>$\chi^2_1 = 14,07$ ; $p_1 < 0,001$ ;<br>$\chi^2_2 = 6,63$ ; $p_2 < 0,01$    | 31 (70,5);<br>$\chi^2_1 = 33,54$ ; $p_1 < 0,001$ | 0                 |
| Кесарів розтин                  | 23 (52,3);<br>$\chi^2_1 = 17,33$ ; $p_1 < 0,001$ ;<br>$\chi^2_2 = 9,76$ ; $p_2 < 0,001$   | 8 (18,2);<br>$\chi^2_1 = 2,42$ ; $p_1 > 0,05$    | 1–3,3             |
| Оцінка за шкалою Апгар <7 балів | 21 (47,7);<br>$\chi^2_1 = 17,71$ ; $p_1 < 0,001$ ;<br>$\chi^2_2 = 8,85$ ; $p_2 < 0,002$ ; | 7 (15,9);<br>$\chi^2_1 = 3,58$ ; $p_1 > 0,05$    | 0                 |
| Переведення до ВІТ              | 21 (47,7);<br>$\chi^2_1 = 17,71$ ; $p_1 < 0,001$ ;<br>$\chi^2_2 = 16,56$ ; $p_2 < 0,001$  | 3 (6,8);<br>$\chi^2_1 = 0,74$ ; $p_1 > 0,05$     | 0                 |

Примітки:  $\chi^2$ ,  $p_1$  – відмінність статистичних показників проти даних контрольної групи,  $p < 0,05$ ;  $\chi^2$ ,  $p_2$  – відмінність статистичних показників проти даних групи порівняння,  $p < 0,05$ .

в контрольній групі; а це визначає предикторний вплив на ризик розвитку ЗРП, високий відсоток оперативного розродження та госпіталізації новонароджених у ВІТ.

За результатами дослідження ранню форму ЗРП частіше діагностували в основній групі

(26 (59,1%) жінок), тоді як у групі порівняння в 31 (70,5%) випадку виявили пізню форму ЗРП. Статистичні підрахунки дали змогу вказати, що ризик дострокового розродження в 3,4 раза був вищим у разі маніфестації ранньої форми ЗРП (OR 3,44; 95% CI: 1,42–8,33;  $\chi^2 = 6,63$ ;  $p < 0,01$ ).



Примітка: \* – статистично достовірно відносно даних контрольної групи,  $p < 0,05$ .

**Рис. 1.** Параметри рівня специфічних білків вагітності в жінок досліджуваних груп,  $M \pm m$

За даними рисунка 1, концентрація PAPP-A у сироватці крові при ЗРП між досліджуваними групами не показала достовірних відхилень, проте в пацієток, основної групи рівень цього біомаркера в терміни 12–14 тижнів вагітності був стабільно низьким – у 2,5 раза проти даних контрольної групи ( $p < 0,05$ ), і тільки у 17 (38,6%) досліджуваних зразках сироватки крові наближався до референтних меж. Слід наголосити, що в 62 (70,5%) вагітних основної групи та групи порівняння зі значеннями рівня PAPP-A  $< 5,0$  МОД/мл сонографічні ознаки патології плацентарної тканини та гемодинамічні порушення, характерні для плацентарної дисфункції, виявлялися в терміни до 28–30 тижнів.

При цьому депресії синтезу PAPP-A білка практично в половині спостережень в основній

групі (20 (45,4%) жінок) при гіпотрофії та недоношеності відповідали низькі рівні β-ХГЛ (у 2,4 раза проти даних контрольної групи;  $p < 0,05$ ), що варто прийняти за варіант діагностичного критерію плацентарної дисфункції та її білковосинтезуючої функції. Середні рівні β-ХГЛ демонстрували відповідність референтним межах нормативних значень тільки в 10 (22,7%) зразках і в пацієток основної групи в терміни гестації 12–14 тижнів були нижчими за норму у 2,4 раза, в жінок групи порівняння – у 1,8 раза ( $p < 0,05$ ).

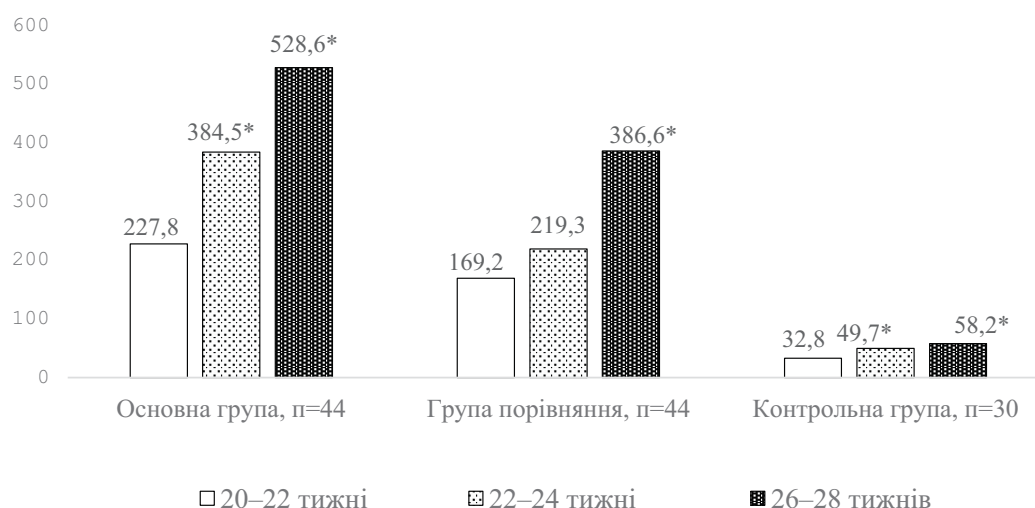
У таблиці 2 наведено рівні окремих факторів росту в сироватці крові у динаміці вагітності, де аналіз параметрів дав змогу представити стабільні параметри зниження (у 3,5 раза) середніх зведених показників рівня PlGF у жінок основної

Таблиця 2

**Параметри окремих факторів росту в сироватці крові пацієток досліджуваних груп, n=118**

| Термін забору матеріалу                                                         | Група          |                   |                   |
|---------------------------------------------------------------------------------|----------------|-------------------|-------------------|
|                                                                                 | основна (n=44) | порівняння (n=44) | контрольна (n=30) |
| <i>Рівень судинно-ендотеліального фактора росту в сироватці (VEGF-1), пг/мл</i> |                |                   |                   |
| 12–14 тижнів                                                                    | 218,16±16,32*° | 314,26±21,14*     | 412,24±21,11      |
| 20–22 тижні                                                                     | 248,12±17,14*° | 344,18±22,16*     | 497,14±18,24      |
| <i>Рівень фактора FMS-подібної тирозинкінази 1 (sFlt1), нг/мл</i>               |                |                   |                   |
| 12–14 тижнів                                                                    | 968,4±12,46*°  | 884,6±11,8*       | 698,8±32,6        |
| 20–22 тижні                                                                     | 1524,2±12,43*° | 1412,8±14,8*      | 786,6±24,3        |
| <i>Рівень фактора росту плаценти (PlGF), пг/мл</i>                              |                |                   |                   |
| 12–14 тижнів                                                                    | 47,3±2,4*°     | 69,6±2,2*         | 118,4±1,14        |
| 20–22 тижні                                                                     | 66,9±2,6*°     | 83,5±3,1*         | 239,6±9,8         |

Примітки: \* – різниця достовірна відносно показників контрольної групи,  $p < 0,05$ ; ° – різниця достовірна відносно показників групи порівняння,  $p < 0,05$ .



Примітка: \* – різниця достовірна проти вихідних даних;  $p < 0,05$ .

**Рис. 2.** Зміна параметрів ангіогенного коефіцієнта в динаміці вагітності в досліджуваних групах, ум. од.,  $n=118$

групи у 20–22 тижні вагітності нижче за референтні значення ( $\geq 100$  пг/мл) проти даних у контрольній групі ( $p < 0,05$ ). Слід вказати, що отримані результати в основній групі показали зниження концентрації PlGF вже у 12–14 тижнів вагітності проти даних референтних меж норми ( $< 28,8$  пг/мл) – у 21 (47,7%) випадку, у 20–22 тижні ( $< 119,0$  пг/мл) – у 27 (61,4%) осіб, що вказує на вагому роль PlGF у синтезі протеїнів і білків плаценти як компонента трофічної функції фетоплацентарного комплексу. Варто відзначити, що рівень PlGF у жінок основної групи був статистично відмінним проти даних як контрольної групи, так і групи порівняння ( $p < 0,05$ ).

Ангіогенний дисбаланс вказав на зниження концентрації VEGF-1 на момент 12–14 тижнів гестації (у 1,9 раза проти даних контрольної групи;  $p < 0,05$ ) у пацієток основної групи, а також тенденцію до статистично нижчих показників у динаміці вагітності (у 20–22 тижні гестації у 23 (52,3%) випадках – у 2,0 раза;  $p < 0,05$ ). Аналогічно, підвищення активності антиангіогенного компонента механізмів судинного ангіогенезу показало зростання рівня FMS-подібної тирозинкінази: у терміні 20–22 тижні цей параметр був вищим в 1,9 раза в основній групі та в 1,8 раза в групі порівняння проти даних у контрольній групі ( $p < 0,05$ ).

Проведено розрахунок КА в терміні 20–22 тижні вагітності, який багатьма авторами застосовується як прогностичний маркер розвитку прееклампсії та відображає стан ангіогенезу в механізмах формування фетоплацентарного комплексу [11,12]. У контрольній групі КА становив

32,8 ум. од. проти середнього сумарного показника в основній групі – 169,2 ум. од., у групі порівняння – 227,8 ум. од., що в 6,9 раза було більш значущим, ніж у контрольній групі (рис. 2).

У ході дослідження оцінено зміни показника КА за 2–3 тижні і встановлено, що за нормально-го перебігу вагітності він був стабільно невисоким і поступово зростав до 30 тижнів. Зниження концентрації PlGF і зростання sFlt1 у динаміці були найбільш значущими в основній групі, насамперед після приєднання прееклампсії. У разі динамічного зростання цього співвідношення  $> 100$  ум. од. упродовж 10–14 діб моніторингу ризик прогресуючого порушення гемодинамічних показників фетоплацентарного кровообігу в пацієток із ЗРП збільшився в 3,0 раза (OR 3,06; 95% CI: 1,66–5,66;  $\chi^2 = 12,02$ ;  $p < 0,001$ ), що дає змогу запропонувати зростання цього показника не тільки для прогнозування розвитку прееклампсії, але і ризику передчасного розродження при ЗРП.

Найбільш доказовим фактором маніфестації ЗРП є саме порушення функції плаценти, тобто такі ураження, які проявляються мальперфузією судин вагітної, мальперфузією судин плода і вілузитом невідомої етіології, а також комбінацією цих проявів [5,7,8,16,35,36].

Численні наукові дослідження показують, що власне мальперфузія судин вагітної внаслідок порушення інвазії екстраворсинчастого цитотрофобласта, неадекватного ремоделювання спіральних артерій, різноманітних аномалій плаценти, починаючи від гіпоплазії до інфарктів і дистрофічних уражень, що призводить до зміни судинного опору, внутрішньоплацентарних судинних

пошкоджень і зменшення площі поверхні обміну між вагітною і плодом, є найпоширенішою плацентарною причиною, пов'язаною із ЗРП [7,8,19,27,35,41].

Крім того, порушення плацентації може бути пов'язане з деякими вторинними факторами, які також змінюють плацентарну перфузію, такими як метаболічні порушення, антифосфоліпідний синдром, артеріальна гіпертензія вагітної та прееклампсія [28,32,34,35,42]. Автори констатують, що невеликі дисфункціональні зміни є основою ЗРП із раннім початком, а розвиток деструктивних уражень структури і функції плаценти є основою для ЗРП із пізнім початком [2,15]. Розвиток плацентарної дисфункції в часі є предиктором тяжкості ЗРП, тоді як пізня форма ЗРП пов'язана з підвищенням частоти фіброзу і зниженням васкуляризації плаценти [2,20].

Багато з наведених у літературі досліджень присвячені впливу судинних факторів росту на морфогенез плаценти при плацентарній дисфункції і прееклампсії [26,29,30,33]. Фізіологічний розвиток плаценти керується процесами інвазії та васкуло-ангіогенезу в трофобласті – утворення і розвитку судин, що забезпечує ефективне транспортування поживних речовин і кисню [26]. Порушення інвазії трофобласту і недорозвиток судинної сітки плаценти є передумовою формування розладів плацентарної гемодинаміки і ЗРП. Неповноцінна плацентація з аномальним ангіогенезом і неповним ремоделюванням спіральних артерій викликає зміни циркуляції з подальшим окислювальним стресом та викидом факторів ендотеліальної дисфункції в судинне русло [29,30,33].

Науковою думкою запропоновано ряд біомаркерів для оцінювання функції плацентарного комплексу, серед яких: фізикальні, що формують графідограму вагітних, клініко-лабораторні (рівень протеїн-А плазми, асоційований із вагітністю, PAPPA, sFlt-1 та  $\beta$ -ХГТ, PlGF), а також клініко-інструментальні (параметри біофізичного профілю плода та доплерометрії) [11,17,22]. Окремі літературні повідомлення вказують, що PAPPA може бути маркером ЗРП [26] у поєднанні з доплерометричним індексом резистентності маткових артерій – прееклампсії, хоча чутливість такого тесту є низька, що потребує його проведення в комплексі з іншими біомаркерами.

Процеси васкулогенезу й ангіогенезу здійснюються під контролем судинних факторів росту

VEGF і PlGF і саме вони регулюють, ініціюють розвиток плацентарної дисфункції, і чим тяжчою є ЗРП, тим нижчим є рівень PlGF у сироватці крові [26]. Аналогічно, за збережених компенсаторних властивостей матково-плацентарної ланки при невираженій формі ЗРП вміст VEGF у сироватці крові знаходиться у межах фізіологічних параметрів, тоді як тяжка форма ЗРП супроводжується виснаженням секреції цього фактора [26].

Дисбаланс між про- і антиангіогенними факторами (тобто збільшення співвідношення sFlt-1/PlGF) призводить до чистого антиангіогенного стану, і вказані фактори (sFlt-1, PlGF і sEng) є важливими біомаркерами в прогнозуванні розвитку плацентарної дисфункції [29]. Також співвідношення sFlt-1/PlGF разом зі стандартним клінічним обстеженням та іншими додатковими методиками (тромбоеластометрія) дає змогу визначити ризик прееклампсії на більш ранніх термінах гестації [6,23,29,30,38].

Отже, одним із можливих пояснень отриманих даних може бути твердження, що ЗРП, поєднана з прееклампсією або визначена дією інших чинників, є складною взаємодією з плацентарними факторами і материнським організмом та наслідком судинної й імунологічної дизадаптації [4,26]. Вказані підходи можуть сприяти виявленню пацієнток із вищим ризиком несприятливих наслідків, що створює доцільність оптимізації моніторингу та супроводу.

Існуючий на сьогодні дефіцит метааналізів оцінювання прогностичних біомаркерів маніфестації ЗРП показує доцільність розширення наукового пошуку в цьому напрямку і дає змогу припустити, що комбінування маркерів підвищує точність тестів прогнозування несприятливих перинатальних наслідків. За допомогою поглибленого оцінювання природи ранньої і пізньої форм ЗРП реальним є створення прогностичних моделей, виявлення жінок високого ризику і розроблення профілактичних стратегій. Кінцевою метою таких пошуків є розширення уявлень про патофізіологію цього стану для визначення імовірних терапевтичних мішеней і поліпшення перинатальних наслідків. Важливим є комплексне оцінювання кількох маркерів, здатних брати участь у визначенні безпечності пролонгування вагітності при ранній формі ЗРП із метою уникнення ускладнень, пов'язаних із недоношеністю і незрілістю.

## Висновки

У науковому дослідженні описано неінвазивний прогностичний підхід пренатальної ЗРП. Оскільки гемодинамічні порушення фетоплацентарної ланки кровообігу є предиктором маніфестації ЗРП, дані щодо динаміки секреції окремих плацентарних білків і ростових факторів можуть формувати скринінгові програми. У жінок із ЗРП вміст PlGF у сироватці крові вказує на низькі параметри, що є відображенням порушення формування і функції системи плодово-плацентарного кровообігу, як унаслідок дисбалансу ангіогенезу і дефіциту синтезу стимуляторів васкулогенезу і посиленої продукції інгібіторів росту судин, так і за рахунок прогресуючої ендотеліальної дис-

функції. Відхилення проангіогенного фактора VEGF-1 у сироватці крові, прогресуючий дисбаланс судинних факторів у динаміці вагітності та зростання КА можна розглядати як прогностичний маркер неповноцінної інвазії трофобласту й ризику плацентарної дисфункції. Вказані зміни лежать в основі патогенетичного механізму розвитку плацентарної дисфункції та асоційованого стану – ЗРП.

На сьогодні перспективним є розширення наукових пошуків, спрямованих на виявлення плацентарних білків, що корелюють із патофізіологічними змінами в плаценті, а також їхня асоціація з ранньою дефективною інвазією трофобласту.

*Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.*

## References/Література

1. ACOG. (2021). Fetal Growth Restriction. ACOG Practice Bulletin, Number 227. Obstet. Gynecol. 137: e16-e28.
2. Aviram A, Sherman C, Kingdom J, Zaltz A, Barrett J, Melamed N. (2019). Defining early vs late fetal growth restriction by placental pathology. Acta Obstet Gynecol Scand. (98): 365-73. doi: 10.1111/aogs.13499.
3. Beharier O, Kajiwarra K, Sadovsky Y. (2021). Ferroptosis, trophoblast lipotoxic damage, and adverse pregnancy outcome. Placenta. 108: 32-8. doi: 10.1016/j.placenta.2021.03.007.
4. Berezna VA. (2021). Immunologichna optymizatsiia metodiv diahnostyky pry zatrymtsi vnutrishnoutrobnogo rozvytku ploda. Visnyk problem biologii i medytsyny. 1(159): 23-26. [Бережна ВА. (2021). Імунологічна оптимізація методів діагностики при затримці внутрішньоутробного розвитку плода. Вісник проблем біології і медицини. 1(159): 23-26].
5. Bezemer RE, Schoots MH, Timmer A, Scherjon SA, Erwich JJHM, van Goor H et al. (2020). Altered Levels of Decidual Immune Cell Subsets in Fetal Growth Restriction, Stillbirth, and Placental Pathology. Front Immunol. 11: 1898. doi: 10.3389/fimmu.2020.01898.
6. Burton GJ, Jauniaux E. (2018). Development of the Human Placenta and Fetal Heart: Synergic or Independent. Front Physiol. (12): 9: 373. doi: 10.3389/fphys.2018.00373.
7. Cindrova-Davies T, Sferruzzi-Perri AN. (2022). Human placental development and function. Semin. Cell Dev. Biol. 131: 66-77.
8. Covarrubias A, Aguilera-Olguín M, Carrasco-Wong I, Pardo F, Díaz-Astudillo P, Martín SS. (2023). Feto-placental Unit: From Development to Function. Adv. Exp. Med. Biol. 1428: 1-29.
9. Crispi F, Bijlens B, Figueras F, Bartrons J, Eixarch E, Le Noble F et al. (2010, Jun 8). Fetal growth restriction results in remodeled and less efficient hearts in children. Circulation. 121(22): 2427-2436. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.937995.
10. Crispi F, Miranda J, Gratacós E. (2018, Feb). Long-term cardiovascular consequences of fetal growth restriction: biology, clinical implications, and opportunities for prevention of adult disease. Am J Obstet Gynecol. 218(2S): S869-S879. doi: 10.1016/j.ajog.2017.12.012.
11. Dai X, Zhang H, Wu B, Ning W, Chen Y, Chen Y. (2023). Correlation between elevated maternal serum alpha-fetoprotein and ischemic placental disease: A retrospective cohort study. Clin. Exp. Hypertens. 45: 2175848.
12. Dapkekar P, Bhalariao A, Kawathalkar A, Vijay N. (2023). Risk Factors Associated With Intrauterine Growth Restriction: A CaseControl Study. Cureus. 15: e40178.
13. Deinichenko OV, Siusiuka VH, Krut Yula, Pavliuchenko MI, Kyryliuk DO, Bohuslavskaya Nlu. (2022). Prohnozuvannya rozvytku zatrymky rostu ploda u vahitnykh z khronichnoiu arterialnoiu hipertenzieiu. Reproduktyvne zdorov'ia zhinky. 7(62): 14-20. [Дейніченко ОВ, Сюсюка ВГ, Круть ЮЯ, Павлюченко МІ, Кирилюк ДО, Богуславська НЮ. (2022). Прогнозування розвитку затримки росту плода у вагітних з хронічною артеріальною гіпертензією. Репродуктивне здоров'я жінки. 7(62): 14-20]. https://doi.org/10.30841/2708-8731.7.2022.272466.
14. Dixit S, Dixit NA, Rawat A, Bajpai A, Alelyani M et al. (2024). Color Doppler ultrasound in high-low risk pregnancies and its relationship to fetal outcomes: A cross-sectional study. Front. Pediatr. 11: 1221766.
15. Figueras F, Caradeux J, Crispi F, Eixarch E, Peguero A, Gratacos E. (2018). Diagnosis and surveillance of late-onset fetal growth restriction. Am J Obstet Gynecol. 218(2): 790-802.e1. doi: 10.1016/j.ajog.2017.12.003.
16. Freedman AA, Keenan-Devlin LS, Borders A, Miller GE, Ernst LM. (2021). Formulating a Meaningful and Comprehensive Placental Phenotypic Classification. Pediatr Dev Pathol. 24(4): 337-50. doi: 10.1177/10935266211008444.
17. Głowska-Ciemny J, Szmyt K, Kuszerska A, Rzepka R, von Kaisenberg C, Kocylowski R. (2024). Fetal and Placental Causes of Elevated Serum Alpha-Fetoprotein Levels in Pregnant Women. J. Clin. Med. 13: 466.
18. Gordijn SJ, Beune IM, Thilaganathan B. (2016). Consensus definition of fetal growth restriction: a Delphi. Ultrasound Obstet Gynecol. 48(3): 333-339. doi: 10.1002/uog.15884.
19. Graupner O, Kuschel B, Axt-Fliedner R, Enzensberger C. (2022). New Markers for Placental Dysfunction at Term – Potential for More. Geburtshilfe Frauenheilkd. 82(7): 719-726. doi: 10.1055/a-1761-1337.
20. Griffin M, Heazell AEP, Chappell LC, Zhao J, Lawlor DA. (2020). The ability of late pregnancy maternal tests to predict adverse preg-

- nancy 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*. 9(1): 78. doi: 10.1186/s13643-020-01334-5.
21. Grzeszczak K, Łanocha-Arendarczyk N, Malinowski W, Ziętek P, Kosik-Bogacka D. (2023). Oxidative Stress in Pregnancy. *Biomolecules*. 13: 1768.
  22. Hong J, Kumar S. (2023). Circulating biomarkers associated with placental dysfunction and their utility for predicting fetal growth restriction. *Clin Sci (Lond)*. 137(8): 579-595. doi: 10.1042/CS20220300.
  23. Kuzmin N. (2021). Levels of TNF- $\alpha$ , IL-1, IL1 $\beta$  and calciferol and their relationship as markers of endothelial dysfunction in pregnant women with preeclampsia. *Reprod Women's Health*. (9-10): 88-93. doi: 10.30841/2708-8731.9-10.2021.252600.
  24. Lean SC, Heazell AEP, Dilworth MR, Mills TA, Jones RL. (2017). Placental Dysfunction Underlies Increased Risk of Fetal Growth Restriction and Stillbirth in Advanced Maternal Age Women. *Sci Rep*. 7(1): 9677. doi: 10.1038/s41598-017-09814-w.
  25. Leon-Martinez D, Lundsberg LS, Culhane J, Zhang J, Son M, Reddy UM. (2023). Fetal growth restriction and small for gestational age as predictors of neonatal morbidity: Which growth nomogram to use? *Am. J. Obstet. Gynecol*. 229: e1-e678.
  26. Marichereda VH, Nadvorna OM, Rozhkovska NM. (2024). Biomarkery dysfunktsii platsenty. *Klinichnyi dosvid. Reproduktyvne zdorov'ia zhinky*. 5(76): 84-89. [Марічереда ВГ, Надворна ОМ, Рожковська НМ. (2024). Біомаркери дисфункції плаценти. *Клінічний досвід. Репродуктивне здоров'я жінки*. 5(76): 84-89]. <https://doi.org/10.30841/2708-8731.5.2024.310398>
  27. Markin LB, Fartushok TV. (2021). Prevention of disorders of functional differentiation of the placenta. *Curr Issues Pediatr, Obstet Gynecol*. (2): 106-110. doi: 10.11603/24116-4944.2020.2.11847.
  28. Mosimann B, Amylidi-Mohr S, Surbek D et al. (2019). First trimester screening for preeclampsia – a systematic review. *Hypertens Pregnancy*. 39(1): 1-11. doi: 10.1080/10641955.2019.1682009.
  29. Oshovskyi V, Nikolenko M, Polyakova E. (2021). Pregnancy outcomes in patients with an extremely high sFlt-1/PIGF ratio: a series of clinical cases. *Reprod Women's Health*. (1): 17-20. doi: 10.30841/2708-8731.1.2021.229703.
  30. Pylypenko A, Medved V. (2022). To the question of the clinical predictive value of the sFlt-1/PIGF ratio for predicting placental dysfunction. *Reprod Women's Health*. (7): 21-29. doi: 10.30841/2708-8731.7.2022.272468.
  31. Rizzo G, Mappa I, Bitsadze V, Słodki M, Khizroeva J et al. (2020). Role of Doppler ultrasound at time of diagnosis of late-onset fetal growth restriction in predicting adverse perinatal outcome: Prospective cohort study. *Ultrasound Obstet. Gynecol*. 55: 793-798.
  32. Sapantzoglu I, Vlachos D-E, Papageorgiou D, Varthaliti A, Rodolaki K, Daskalaki MA et al. (2024). Maternal Blood Adipokines and Their Association with Fetal Growth: A Meta-Analysis of the Current Literature. *J. Clin. Med*. 13: 1667.
  33. Shu-Wei Li, Yi Ling, Song Jin et al. (2014). Expression of soluble vascular endothelial growth factor receptor-1 and placental growth factor in fetal growth restriction cases and intervention effect of tetramethylpyrazine. *Asian Pacific Journal of Tropical Medicine*. 7(8): 663-667. doi: 10.1016/s1995-7645(14)60112-7.
  34. Shibata M, Ogawa K, Kanazawa S, Kawasaki M, Morisaki N, Mito A et al. (2021). Association of maternal birth weight with the risk of low birth weight and small-for-gestational-age in offspring: A prospective single-center cohort study. *PLoS ONE*. 16: e0251734.
  35. Stepanenko TO. (2024). Затримка росту плода – новітні молекулярні механізми (Огляд літератури). *Репродуктивне здоров'я жінки*. 8(79): 106-112. [Степаненко ТО. (2024). Затримка росту плода – новітні молекулярні механізми (Огляд літератури). *Репродуктивне здоров'я жінки*. 8(79): 106-112]. <https://doi.org/10.30841/2708-8731.8.2024.320093>
  36. Tsikouras P, Antsaklis P, Nikolettos K, Kotanidou S, Kritsotaki N, Bothou A et al. (2024). Diagnosis, Prevention, and Management of Fetal Growth Restriction (FGR). *J. Pers. Med*. 14: 698. <https://doi.org/10.3390/jpm14070698>.
  37. Tsikouras P, Oikonomou E, Bothou A, Kyriakou D, Nalbanti T, Andreou S et al. (2024). Labor management and neonatal outcomes in cardiotocography categories II and III (Review). *Med. Int*. 4: 27.
  38. Us I, Zhuk S, Demyanyuk S. (2022). Evaluation of the hemostasis system in pregnant women with placental dysfunction by the method of rotational thromboelastometry. *Reprod Women's Health*. (3): 6-11. doi: 10.30841/2708-8731.3.2022.262365.
  39. Vdovychenko YuP, Holianovskyi VO. (2021). Vyznachennia diahnostychnykh markeriv zatrymky rostu ploda u ranni termyny vahitnosti. *Reproduktyvne zdorov'ia zhinky*. (46): 61-65. [Вдовиченко ЮП, Голяновський ВО. (2021). Визначення діагностичних маркерів затримки росту плода у ранні терміни вагітності. *Репродуктивне здоров'я жінки*. (46): 61-65].
  40. Walter A, Calite E, Berg C, Gembruch U, Müller A, Geipel A. (2022, Jan 10). Prenatal diagnosis of fetal growth restriction with polyhydramnios, etiology and impact on postnatal outcome. *Sci Rep*. 12(1): 415. doi: 10.1038/s41598-021-04371-9. PMID: 35013541; PMCID: PMC8748543.
  41. Wardinger JE, Ambati S. (2023, Jan). Placental Insufficiency [Internet]. In: StatPearls Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK563171/>.
  42. Zur RL, Kingdom JC, Parks WT, Hobson SR. (2020). The Placental Basis of Fetal Growth Restriction. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 47(1): 81-98. doi: 10.1016/j.ogc.2019.10.008.

**Відомості про авторів:**

**Яроцька Юлія Олегівна** – к.мед.н., лікар-акушер-гінеколог КНП «Перинатальний центр м. Києва». Адреса: м. Київ, просп. В. Лобановського, 2; тел. +38 (044) 331-36-90. <https://orcid.org/0009-0003-1879-6959>.

**Говсєв Дмитро Олександрович** – д.мед.н., проф., зав. каф. акушерства та гінекології № 1 НМУ ім. О.О. Богомольця; директор КНП «Перинатальний центр м. Києва». Адреса: м. Київ, просп. В. Лобановського, 2; тел. +38 (044) 331-36-90. <https://orcid.org/0000-0001-9669-0218>.  
Стаття надійшла до редакції 26.02.2025 р.; прийнята до друку 22.04.2025 р.