

УДК 683.3-008.6-071:616-007.9:159.972:618.2

А.В. Чернов, А.В. Сербенюк

Судинні фактори росту як маркери діагностики ступеня тяжкості прееклампсії та терміну пролонгування вагітності у жінок, які народжують уперше

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

Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 2026. 1(105): 55-62. doi: 10.15574/PP.2026.1(105).5562

For citation: Chernov AV, Serbeniuk AV. (2026). Vascular growth factors as diagnostic markers of preeclampsia severity and duration of pregnancy prolongation in women giving birth for the first time. Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 1(105): 55-62. doi: 10.15574/PP.2026.1(105).5562.

Мета – визначити роль судинних факторів росту в розвитку та прогресуванні прееклампсії (ПЕ) у жінок, які народжують уперше, для оптимізації акушерської тактики у цієї категорії вагітних.

Матеріали та методи. Проаналізовано 101 історію вагітності у терміні від 28 до 40 тижнів у жінок, які народжували уперше. I група – 40 вагітних із помірною ПЕ, II група – 36 вагітних із тяжкою ПЕ, контрольна група (КГ) – 25 жінок із фізіологічним перебігом вагітності. Дослідження вмісту sFlt-1 (розчинна fms-подібна тирозинкіназа-1), білків PlGF (плацентарний фактор росту) та розчинного ендогліну (sEng) проводили методом імуноферментного аналізу.

Результати. У I групі рівень sFlt-1 склав $36124,6 \pm 4820,2$ пг/мл, що було достовірно нижче порівняно з вагітними II групи ($54826,4 \pm 442,2$ пг/мл) і достовірно вище порівняно з вагітними КГ ($3299,4 \pm 144,2$ пг/мл). Рівень sEng у I та II групах виявився достовірно вищим, ніж у КГ, і становив $69940 \pm 1234,2$ пг/мл та $92580 \pm 1784,4$ пг/мл проти $5440 \pm 684,6$ пг/мл відповідно, при цьому в I групі цей показник був достовірно меншим, ніж у II групі. Рівень PlGF у I групі ($64,8 \pm 4,6$ пг/мл) та у II групі ($48,2 \pm 4,2$ пг/мл) був достовірно нижчим порівняно з КГ ($428,8 \pm 46,2$ пг/мл), водночас у I групі вміст PlGF виявився достовірно вищим, ніж у II групі. Ангіогенний коефіцієнт (sFlt-1/PlGF) у терміні від 28 до 34 тижнів у I групі дорівнював $557,47 \pm 42,8$, що було достовірно нижче за показник II групи ($1137,47 \pm 62,2$) і достовірно вище порівняно з КГ ($7,69 \pm 2,2$).

Висновки. Для вагітних із ПЕ, які народжують уперше, характерний розвиток дисбалансу ангіогенних факторів росту з переважанням антиангіогенних та дефіцитом проангіогенних агентів. При високих значеннях співвідношення sFlt-1/PlGF тривало пролонгувати вагітність неможливо у зв'язку з прогресуванням ПЕ та/або погіршенням стану плода.

Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: вагітні, жінки, які народжують уперше, гіпертензивні розлади, прееклампсія, судинно-ендотеліальний фактор росту, плацентарний фактор росту, розчинна fms-подібна тирозинкіназа-1, розчинний ендоглін, ангіогенний коефіцієнт.

Vascular growth factors as diagnostic markers of preeclampsia severity and duration of pregnancy prolongation in women giving birth for the first time

A.V. Chernov, A.V. Serbeniuk

Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv

Aim – to determine the role of vascular growth factors in the development and progression of preeclampsia (PE) in women giving birth for the first time, to optimize obstetric tactics in this category of pregnant women.

Materials and methods. 101 pregnancy histories from 28 to 40 weeks in women with preeclampsia giving birth for the first time were analyzed. Group I – 40 pregnant women with moderate preeclampsia, group II – 36 pregnant women with severe preeclampsia, control group (CG) – 25 pregnant women the physiological course of this pregnancy. The study of the content of sFlt-1 (soluble FMS-like tyrosine kinase-1), PlGF proteins (placental growth factor) and soluble endoglin (Seng) was carried out by the method of immuno-enzyme analysis.

Results. In group I pregnant women, the level of sFlt-1 was 36124.6 ± 4820.2 pg/ml, which is significantly lower than in group II pregnant women – 54826.4 ± 442.2 pg/ml and significantly higher than in group II pregnant women – 3299.4 ± 144.2 pg/ml, respectively. The level of sEng in groups I and II was significantly higher than in CG 69940 ± 1234.2 pg/ml, 92580 ± 1784.4 pg/ml versus 5440 ± 684.6 pg/ml, respectively. The level of endoglin in group I was 69940 ± 1234.2 pg/ml, significantly lower than that of pregnant women in group II – 92580 ± 1784.4 pg/ml. The level of PlGF in group I was 64.8 ± 4.6 pg/ml and group II was 48.2 ± 4.2 pg/ml, significantly lower than that of CG – 428.8 ± 46.2 pg/ml. In group I, the level of PlGF was 64.8 ± 4.6 pg/ml, significantly higher than that of group II – 48.2 ± 4.2 pg/ml. The angiogenic coefficient (sFlt-1/PlGF) from 28 to 34 weeks in group I is 557.47 ± 42.8 , which is significantly lower than group II – 1137.47 ± 62.2 and significantly higher than CG – 7.69 ± 2.2 .

Conclusions. For pregnant women with preeclampsia who give birth for the first time, the development of an imbalance of angiogenic growth factors with a predominance of antiangiogenic and a deficiency of proangiogenic agents is characteristic. With high values of the sFlt-1/PlGF ratio, it is not possible to prolong pregnancy for a long time due to the progression of PE and/or deterioration of the fetal condition. The research was carried out in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki. The study protocol was approved by the Local Ethics Committee of the institution mentioned in the paper.

The authors declare no conflict of interest.

Keywords: pregnant women giving birth for the first time, hypertensive disorders, preeclampsia, vascular endothelial growth factor, placental growth factor, soluble FMS-like tyrosine kinase-1, soluble endoglin, angiogenic ratio.

Прееклампсія (ПЕ) – одна з найважливіших невіршених проблем у сучасному акушерстві. Протягом багатьох років ПЕ є предметом дослідження більшості зарубіжних та вітчизняних вчених. До цього часу не встановлено ні етіології, ні точного патофізіологічного механізму її розвитку. Однак безсумнівим є той факт, що ПЕ є одним із найгірших станів, що ускладнюють вагітність. Величезна кількість гіпотез, що стосуються механізмів розвитку, можливостей профілактики та лікування, лише підтверджує відсутність однозначної думки та єдиного підходу до ведення пацієнток із ПЕ [22,25,28].

Вирішальне значення для успішної плацентарної ангіогенез – процес утворення нових капілярів із вже існуючих судин. Механізми, що лежать в основі ангіогенезу, були докладно вивчені та узагальнені у ряді оглядів [4,13].

Хоча не всі фактори, що продукуються плацентою, відповідальні за розвиток ендотеліальної дисфункції, наукові дані демонструють, що дисбаланс про- та антиангіогенних факторів, які виробляються плацентою і потрапляють у материнський кровотік, відіграє значну роль у розвитку ендотеліозу [26,29]. Фактор росту ендотелію судин (VEGF) відіграє ключову роль в ангіогенезі. VEGF впливає на розвиток нових кровоносних судин (ангіогенез) та виживання незрілих судин (судинну підтримку), зв'язуючись із двома близькими за будовою мембранними тирозинкіназними рецепторами (рецептором-1 VEGF та рецептором-2 VEGF) та активуючи їх. Ці рецептори експресуються клітинами ендотелію стінки кровоносних судин. Зв'язування VEGF із цими рецепторами запускає сигнальний каскад, який зрештою стимулює ріст ендотеліальних клітин судини, їх виживання та проліферацію. Таким чином, стимулюючи ендотеліальні клітини, VEGF відіграє центральну роль у процесі ангіогенезу [12,23].

Обидва фактори – і VEGF, і плацентарний фактор росту (PlGF) – сприяють ангіогенезу, взаємодіючи з рецепторами сімейства VEGF. Крім провідної ролі в процесі ангіогенезу, VEGF та PlGF відіграють важливу роль у підтримці гомеостазу ендотелію. Подібно до VEGF, PlGF має виражені ангіогенні властивості. Доведено, що PlGF має здатність зв'язуватися з рецептором fms-подібної тирозинкінази-1 (Flt-1). PlGF забезпечує проліферацію позаворсинчастого трофобласту, при цьому не впливаючи на процеси його міграції та інвазії [7]. PlGF

виявляється у сироватці материнської крові при вагітності, що протікає фізіологічно, де його концентрація зростає з кінця першого до кінця другого триместру в середньому в 4 рази. Подібне збільшення PlGF відображає процеси росту плаценти та відповідного збільшення обсягу плацентарного кровообігу. З 28–30-го тижня вагітності до моменту пологів відбувається плавне зниження концентрації даного фактора росту в сироватці материнської крові, проте його концентрація залишається на більш високих рівнях порівняно з даними кінця I триместру [10,14].

Розчинний Flt-1 (sFlt-1) являє собою ізоформу Flt-1, яка є трансмембранним рецептором до VEGF та PlGF [15]. Хоча sFlt-1 позбавлений трансмембранного домену, він містить ліганд-зв'язувальну ділянку і здатний зв'язувати циркулюючі VEGF і PlGF, запобігаючи зв'язуванню фактора росту з трансмембранним рецептором. Таким чином, sFlt-1 має антиангіогенний ефект. sFlt-1 пов'язує VEGF та PlGF. Встановлено, що підвищення рівня sFlt-1 у пацієнток із ПЕ призводить до зниження вмісту вільного VEGF та PlGF [5,9].

Розчинний ендоглін (sEng) є ізоформою ко-рецептора трансформуючого фактора росту бета (TGF-бета). Оскільки розчинна ізоформа ендогліну містить TGF-бета-зв'язуючий домен, він може пов'язувати циркулюючий TGF-бета, і відповідно, зменшувати його рівень у плазмі крові. TGF-бета є проангіогенною молекулою, але при високому рівні sEng, що має антиангіогенний ефект, він втрачає свої властивості та інактивується. Отже, sEng відіграє важливу роль у розвитку дисфункції ендотелію. У крові вагітних із ПЕ за 3 місяці до появи клінічних симптомів захворювання було виявлено підвищення рівня sEng, який корелював із тяжкістю захворювання [24]. Роль sEng у регуляції судинної проникності та виникненні артеріальної гіпертензії підтверджена у дослідженнях на вагітних щурах. Ендоглін також має синергетичні відносини з sFlt-1, тобто посилює дію sFlt-1, внаслідок чого у вагітних щурів розвивався HELLP-синдром, що призводило до некрозу печінки, гемолізу та інфаркту плаценти [18]. Крім того, sEng, інгібуючи TGF-бета в ендотеліальних клітинах, перешкоджає активації вазодилатації, яка опосередкована оксидом азоту через TGF-бета-1.

Ще в 2005 році М. Wolf та співавт. висловили гіпотезу, що плазмова концентрація sFlt-1 має бути вищою у жінок, які народжують уперше, порівняно з повторнонароджуючими, згід-

но з припущенням про більш високу активність антиангіогенезу під час першої вагітності [27]. Рівень sFlt-1 був суттєво підвищений під час першої вагітності порівняно з другою. Цікавий факт виявився під час аналізу в підгрупах – у латиноамериканок порівняно зі світлошкірими відзначений підвищений рівень sFlt-1 під час першої вагітності, але не було відмінностей під час другої вагітності. Автори припустили вплив певних додаткових факторів на жінок, які народжують уперше, у яких розвиток ПЕ поєднувався з подальшим зростанням рівня антиангіогенного фактора sFlt-1 [21,27].

Ряд фундаментальних досліджень підтверджує клінічну роль ангіогенних факторів (які включали PlGF, sEng і sflt-1) у прогнозуванні ПЕ. Чутливість при врахуванні всіх випадків ПЕ коливалася від 59 до 100%, а специфічність – від 43 до 100%. Прогностична цінність була вищою для ПЕ з ранньою маніфестацією [3,19,20]. Однак, до більш чіткого визначення їхньої клінічної цінності, ці тести не рекомендуються для широкої клінічної практики і поки що не впроваджені до наказів, що регламентують тактику ведення пацієток з ПЕ.

Маркери діагностики ступеня тяжкості ПЕ у жінок, які народжують уперше, мають вирішальне значення для встановлення терміну пролонгування вагітності у них. Недоступність для безпосереднього дослідження структур ендотелію диктує необхідність пошуку чутливих методів визначення причин ендотеліальної дисфункції з огляду на її важливу роль у генезі судинних порушень у вагітних з метою прогнозування та оцінки ступеня тяжкості ПЕ [1,11,17]. На даний час пріоритетними завданнями акушерства є не тільки безпечне материнство, тобто профілактика ускладнень вагітності та прогресування соматичної патології у вагітної, а й забезпечення здорового старту життя майбутніх поколінь [2,6,8].

Мета дослідження – визначити роль судинних факторів росту у розвитку та прогресуванні ПЕ у жінок, які народжують уперше, для оптимізації акушерської тактики у цієї категорії вагітних.

Матеріали і методи дослідження

На клінічній базі кафедри репродуктивної та пренатальної медицини Національного університету охорони здоров'я України, КНП «Київський міський центр репродуктивної та перинатальної медицини» проаналізовано 101 історію вагітності у терміні від 28 до 40 тижнів у жінок із ПЕ, які народжують уперше, що-

до перебігу вагітності та пологів за період із 2023 по 2025 рр. Жінки були розділені на групи: I (основна) – 40 вагітних із помірною ПЕ; II (група порівняння) – 36 вагітних із тяжкою ПЕ; контрольна група (КГ) – 25 вагітних без екстрагенітальних захворювань, із необтяженим акушерсько-гінекологічним анамнезом та фізіологічним перебігом даної вагітності.

Дослідження вмісту білків sVEGFR-1/Flt-1, PlGF та ендогліну (sEng) проводили методом ІФА. Дослідження виконували в приватних лабораторіях із використанням комерційних наборів фірми «R&D Systems» (Великобританія), що є повністю готовими наборами матеріалів і реагентів для проведення твердофазного «сендвіч» імуоферментного аналізу (ІФА).

sFlt-1 або sVEGFR-1 є рецептором фактора росту ендотелію судин (VEGF), що має потужну антиангіогенну дію. sFlt-1 пов'язує VEGF та PlGF, зменшуючи рівень вільно циркулюючих проангіогенних факторів у крові. PlGF є членом сімейства VEGF, відіграє ключову роль в ангіогенезі та васкулогенезі, зокрема під час ембріогенезу. Основним джерелом PlGF під час вагітності є трофобласт. sEng є рецептором до трансформуючого фактора росту, має антиангіогенний ефект, відіграє важливу роль у розвитку та у процесах судинного ремоделювання.

Ультразвукове дослідження проводили з використанням ультразвукового апарату Voluson E8 Expert (GE Medical Systems, Milwaukee, WI), оснащеного 3D/4D конвексним датчиком RAB4-8-D із частотою 4-8 МГц. У ході дослідження сканували тривимірний об'єм плаценти. Проводили оцінку васкуляризаційного індексу (VI), потокового індексу (FI) та васкуляризаційно-потокового індексу (VFI) у субплацентарному міометрії з використанням режиму віртуального комп'ютерного аналізу (VOCAL). Індекси васкуляризації плацентарного ложа автоматично розраховували за допомогою програмного забезпечення з позначенням площ у кожному із шести зрізів.

Для якісних даних визначали ризики (%). Для порівняння якісних даних у двох і більше групах та встановлення статистично значущих відмінностей між ними використовували критерій χ^2 (хі-квадрат), для обчислення якого будували таблиці сполученості. Для порівняння бінарних даних мірою порівняння стало відношення шансів (ВШ) із використанням методу логістичної регресії з побудовою ROC-кривої.

До залежних змінних відносили гестаційну гіпертензію, ПЕ, передчасні пологи, (ПП) та затримку росту плода (ЗРП). Чинники, які потенційно асоціювалися з цими станами, вважали незалежними або прогностичними змінними. Виконували оцінку чутливості, специфічності, скринінг-позитивної цінності та відношення правдоподібності подібних моделей. Незалежними змінними були доплерівські індекси, материнські сироваткові маркери, соціально-демографічні та акушерські характеристики. Серед них: індекс резистентності (PI), етнічна приналежність, вік матері, куріння, індекс маси тіла (ІМТ), гестаційна гіпертензія в анамнезі, хронічні захворювання в анамнезі, PlGF, PAPP-A, free β -hCG, ZDPD-VI, FI, VFI, PV, PQ. Усі результати материнських сироваткових маркерів виражали у відносних одиницях, кратних медіані (multiple of median, MoM).

Відношення шансів (odds ratio, OR) використовували для апроксимації відносного ризику. OR показує, наскільки більшим (або меншим) є можливий результат за наявності певних умов ($X=1$), ніж за їх відсутності ($X=0$).

Логістичний регресійний аналіз на першому етапі передбачав застосування одновимірного аналізу для оцінки індивідуальних змінних (доплерометричні індекси, біомаркери, материнські характеристики) як потенційно значущі предиктори ПЕ або інші результати. Потім застосовували багатовимірний логістичний регресійний аналіз для розрахунку вкладу кожної з цих змінних для дихотомічних результатів.

Аналіз кривих операційних характеристик (ROC-кривих) використовували для визначення найкращого предиктора для оцінюваних результатів та визначення оптимального розподілу оптимальної дискримінаційної точки з найкращим поєднанням чутливості та специфічності.

Статистичну обробку результатів досліджень проведено згідно з рекомендаціями О.П. Мінцера [16] з використанням стандартних програм

Таблиця 1

Рівень судинних факторів в обстежених групах в 28 тижнів вагітності

| Показник | I група (n=40) | II група (n=36) | КГ (n=25) |
|--------------|-------------------------|----------------------|--------------------|
| sFlt-1 пг/мл | 36124,6 \pm 4820,2*.# | 54826,4 \pm 442,2# | 3299,4 \pm 144,2 |
| sEng нг/мл | 69,940 \pm 1234,2*.# | 92,580 \pm 1784,4# | 5,440 \pm 684,6 |
| PlGF пг/мл | 64,8 \pm 4,6*.# | 48,2 \pm 4,2# | 428,8 \pm 46,2 |

Примітка: різниця достовірна ($p<0,05$):* – порівняно з вагітними II групи; # – порівняно з вагітними КГ.

«Microsoft Excel 7.0» і «Statistica 8.0». Достовірність різниці пари середніх обчислювали за допомогою критеріїв Ст'юдента та Фішера. Статистично значущими приймали розбіжності при $p<0,05$.

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

Результати дослідження та їх обговорення

У I групі середній сироватковий рівень sFlt-1 склав 36124,6 \pm 4820,2 пг/мл, що достовірно нижче порівняно з вагітними II групи – 54826,4 \pm 442,2 пг/мл і достовірно вище порівняно з вагітними КГ – 3299,4 \pm 144,2 пг/мл відповідно ($p<0,05$) (табл. 1).

Середній рівень ендогліну (sEng) у сироватці крові вагітних I та II груп був достовірно вищим порівняно з вагітними КГ: 69,940 \pm 1234,2 нг/мл, 92,580 \pm 1784,4 нг/мл проти 5,440 \pm 684,6 нг/мл відповідно ($p<0,05$). Рівень sEng у вагітних I групи 69940 \pm 1234,2 пг/мл був достовірно нижчим порівняно з вагітними II групи – 92580 \pm 1784,4 пг/мл ($p<0,05$).

Середній рівень сироваткового PlGF у вагітних I групи (64,8 \pm 4,6 пг/мл) та II групи (48,2 \pm 4,2 пг/мл) виявився достовірно нижчим порівняно з вагітними КГ – 428,8 \pm 46,2 пг/мл, відповідно ($p<0,05$). У вагітних I групи рівень PlGF був достовірно вищим порівняно з вагітними II групи ($p<0,05$).

Таким чином, розвиток ПЕ характеризується генералізованим ендотеліозом, від вираженості якого залежить ступінь тяжкості захворювання. Чим виразніше знижено проангіогенні та підвищені антиангіогенні фактори (тобто чим більшим є їхній дисбаланс), тим більше виражена патологія ендотелію. Вона характеризується порушеннями мікроциркуляції внутрішніх органів, що веде, зрештою, до формування поліорганної недостатності того чи іншого ступеня тяжкості, що є характерною патогенетичною особливістю ПЕ.

Для того, щоб оцінити реальний дисбаланс між про- та антиангіогенними факторами росту й ступенем вираженості генералізованого ендотеліозу, недостатньо визначення судинних факторів росту ізольовано. Нами було розраховано ангіогенний коефіцієнт, що є співвідношенням sFlt-1/PlGF. Середній рівень ангіогенного коефіцієнта в терміні гестації 28–34 тижні у вагіт-

них I групи дорівнював $557,47 \pm 42,8$, що було достовірно нижче порівняно з вагітними II групи – $1137,47 \pm 62,2$ і достовірно вище порівняно з вагітними КГ, рівень ангіогенного коефіцієнта в яких становив $7,69 \pm 2,2$ відповідно ($p < 0,05$) (табл. 2).

Проаналізовано діагностичну цінність методу визначення значень судинних факторів росту у вагітних із ПЕ, які народжують уперше, для оцінки ступеня тяжкості патології (табл. 3).

Встановлено, що зниження проангіогенного PIGF виявилось найбільш високочутливим і специфічним критерієм для встановлення ступеня тяжкості ПЕ, що вказує на прогресування генералізованого ендотеліозу у даної категорії хворих.

У вагітних I групи судинні фактори росту визначали при госпіталізації до пологового відділення і безпосередньо перед розродженням, коли клініко-лабораторні дані свідчили про прогресування перебігу ПЕ. Рівень sFlt-1 достовірно збільшився при наростанні тяжкості ПЕ в середньому з $27712,2 \pm 5129,5$ пг/мл до $53654,9 \pm 12018,4$ пг/мл ($p < 0,05$). Середній рівень плазмового PIGF при наростанні тяжкості ПЕ достовірно знизився з $39,9 \pm 6,7$ пг/мл до $19,4 \pm 7,3$ пг/мл ($p < 0,05$).

Достовірних відмінностей між значеннями плазмового sEng при наростанні тяжкості процесу не виявлено, проте спостерігалася тенденція до збільшення концентрації цього антиангіогенного фактора росту з 62160 ± 1905 пг/мл до 99980 ± 2678 пг/мл.

Середній рівень ангіогенного коефіцієнта достовірно збільшувався при погіршенні перебігу ПЕ з $698,6 \pm 60,6$ до $3072,9 \pm 939,2$ ($p < 0,05$).

Таким чином, при наростанні тяжкості ПЕ дисбаланс між судинними факторами росту посилюється, що, ймовірно, зумовлено прогресуванням генералізованого ендотеліозу, наслідком чого є наростання клінічних проявів поліорганної недостатності.

При аналізі отриманих даних виявлено, що значення ангіогенного коефіцієнта у вагітних I групи перебували в діапазоні від 480,5 до 4336,7. У вагітних II групи діапазон значень ангіогенного коефіцієнта становив від 1235,8 до 5501,5. Значення ангіогенного коефіцієнта у вагітних КГ знаходилися в діапазоні від 0,66 до 116,55.

Враховуючи отримані дані, пацієнтки I групи були розділені на дві підгрупи за часом максимального пролонгування вагітності (від моменту клінічної маніфестації ПЕ до розроджен-

Таблиця 2
Середній рівень ангіогенного коефіцієнта в терміні гестації 28-34 тижні в обстежених групах

| Показник | I група (n=40) | II група (n=36) | КГ (n=25) |
|-------------|---------------------|--------------------|------------------|
| sFlt-1/PIGF | $557,47 \pm 42,8^*$ | $1137,47 \pm 62,2$ | $7,69 \pm 2,2^*$ |

Примітка: * – різниця достовірна порівняно з II групою ($p < 0,05$).

ня). Основними показаннями до розродження хворих із ПЕ були наростання тяжкості ПЕ та/або погіршення функціонального стану плода.

У нашому дослідженні період пролонгування вагітності у жінок I групи в середньому становив $8,12 \pm 1,27$ діб (від 0 до 19 діб). До підгрупи IA увійшли 22 вагітні, в яких вагітність вдалося пролонгувати лише на термін до 5 діб; підгрупу IB склали 18 пацієнток у яких час пролонгування вагітності перевищив 5 діб.

При цьому клініко-лабораторні дані відповідали помірній тяжкості ПЕ за відсутності достовірної різниці між підгрупами (табл. 4).

Встановлено, що у вагітних підгрупи IA ангіогенний коефіцієнт становив $2521,9 \pm 664,8$, що достовірно вище порівняно з вагітними підгрупи IB, в яких коефіцієнт у середньому дорівнював $698,6 \pm 60,5$. При цьому період пролонгування вагітності у пацієнток підгрупи IA становив у середньому $4,1 \pm 0,7$ доби, що виявилось достовірно менше, ніж у вагітних підгрупи IB – $11,9 \pm 1,6$ доби ($p < 0,05$).

Таким чином, чим менше значення ангіогенного коефіцієнта, тим на більший термін можливе пролонгування вагітності при помірному ступені тяжкості ПЕ. Враховуючи, що найбільш значущим критерієм, що визначає наростання тяжкості ендотеліозу і, відповідно, клінічних проявів преєклампсії, є зниження проангіогенного фактора росту PIGF нами було визначено значення ступеня зниження даного судинного фактора залежно від терміну вперше діагностованих симптомів ПЕ.

Таблиця 3
Діагностична цінність рівня судинних факторів та співвідношення sFlt-1/PIGF для встановлення тяжкості преєклампсії в терміні гестації 28-34 тижні

| Показники | sFlt-1 | sEng | PIGF | sFlt-1/PIGF |
|------------------------------------|-----------------|------------------|-----------|--------------|
| Інтервали показника, пг/мл | 24120,0–84622,0 | 28000,0–196200,0 | 16,5–48,8 | 380,6–6401,6 |
| Позитивна прогностична цінність, % | 33,0 | 36,0 | 70,0 | 35,0 |
| Негативна прогностична цінність, % | 33,0 | 41,0 | 68,0 | 30,0 |
| Чутливість, % | 38,0 | 35,0 | 62,0 | 46,0 |
| Специфічність, % | 29,0 | 43,0 | 75,0 | 21,0 |

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

У вагітних, які народжують уперше, з клінічною симптоматикою ПЕ концентрація проангіогенного судинного фактора PlGF була у 8 разів нижча порівняно з концентрацією даного білка при фізіологічній вагітності. При цьому, якщо симптоматика ПЕ вперше була зафіксована до 32 тижнів вагітності, то концентрація проангіогенного судинного фактора PlGF була вже в 13 разів нижчою порівняно з концентрацією даного білка при фізіологічній вагітності. Таким чином, нами виявлено, що ранній початок ПЕ корелює з тяжкістю ендотеліозу і, відповідно, з тяжкістю клінічних проявів ПЕ та чим менше значення співвідношення sFlt-1/PlGF, тим на довший термін можливе пролонгування вагітності при помірній ПЕ, у жінок, що народжують уперше.

Незважаючи на прогрес у сучасній медицині, частота виникнення ПЕ в розвинених країнах становить 5–7%, тоді як цей показник у країнах, що розвиваються, досягає 18% і не має тенденції до зниження [22,25,28]. Перинатальні втрати при даному ускладненні вагітності у світі досягають 230–400‰ [22,28]. У дітей, народжених від матерів із ПЕ, ризик розвитку серцево-судинних, ендокринних захворювань, цукрового діабету та метаболічних порушень у кілька разів перевищує загальнопопуляційний. Вагітні, що перенесли ПЕ, входять до групи високого ризику розвитку серцево-судинних захворювань, у тому числі інсультів, інфарктів та різної ендокринної патології впродовж життя [25,28].

На думку ряду авторів, у першовагітних пацієнток підвищується ризик розвитку ПЕ, проте це ускладнення досить часто трапляється і у соматично здорових пацієнток [27,28]. На сьогодні

єдиним методом лікування ПЕ є розродження, що тягне за собою високу частоту ПП та народження недоношених дітей. Наше дослідження підтвердило дані вітчизняних та зарубіжних дослідників про високу частоту захворюваності та несприятливі перинатальні наслідки у дітей від матерів із ПЕ, які в основному зумовлені недоношеністю та ЗРП, а також, ймовірно, безпосереднім несприятливим впливом самої артеріальної гіпертензії на перинатальні результати.

Тактика ведення вагітних із ПЕ безпосередньо залежить від ступеня тяжкості захворювання. Відомо, що несприятливі перинатальні результати асоційовані не лише з терміном гестації, а й із відсутністю проведення профілактики респіраторного дистресу плода. При помірному ступені тяжкості ПЕ вагітність може бути «пролонгована», що дозволяє провести профілактику РДС плода та вжити заходів щодо підготовки до розродження. У той час як тяжкий ступінь ПЕ вимагає дострокового, нерідко екстреного розродження. Таким чином, визначення ступеня тяжкості ПЕ та вибір відповідної акушерської тактики залежно від ступеня тяжкості допоможе знизити материнську захворюваність та смертність та покращити перинатальні результати.

Оцінка ступеня тяжкості ПЕ нині належить до складних питань в акушерстві. Враховуючи залучення до патологічного процесу безлічі органів та систем, запропоновано низку критеріїв, таких як оцінка функції печінки та нирок, коагуляційної та фібринолітичної систем, наявність оксидантного стресу, стан фетоплацентарної системи та плода [4,13].

На даний час ряд вчених схиляється до того, що ендотеліоз, який лежить в основі патогенезу

Таблиця 4

Клініко-лабораторні дані вагітних І групи залежно від терміну пролонгування вагітності

| Показники | Підгрупа ІА (n=22) | Підгрупа ІБ (n=18) | p |
|--|-----------------------|-----------------------|--------------|
| Термін пролонгування, доби | 4,1±0,69 | 11,85±1,61 | 0,001 |
| Мах артеріальний систолічний тиск, мм рт ст | 152±4,03 | 157,69±5,16 | 0,102 |
| Мах артеріальний діастолічний тиск, мм рт ст | 95,67±2,51 | 98,46±3,02 | 0,175 |
| Білок у сечі, г/л | 0,46±0,15 | 0,44±0,23 | 0,854 |
| Загальний білок, г/л | 59,01±2,53 | 58,81±1,93 | 0,903 |
| Альбумін, г/л | 34,6±2,16 | 34,23±1,2 | 0,773 |
| Креатинін, мкмоль/л | 78,13±10,35 | 78,06±7,41 | 0,992 |
| Аланінамінотрансфераза, Од/л | 29,63±11,13 | 34,67±11,95 | 0,551 |
| Аспаратамінотрансфераза, Од/л | 30,8±17,27 | 30,79±17,92 | 0,999 |
| sFlt-1/PlGF (ангіогенний коефіцієнт) | 2521,94±664,78 | 698,55±60,45 | 0,001 |

ПЕ, супроводжується порушеннями мікроциркуляції, змінами судинно-тромбоцитарної ланки, хронічною гіпоксією, розвитком синдрому гіперкоагуляції, зниженням перфузії в органах та тканинах, а також розвитком ДВЗ-синдрому [12,18]. Оскільки плід і плацента відіграють важливу роль у розвитку ПЕ, є припущення, що судинні зміни спочатку виникають у хоріоні та плаценті, і лише потім набувають системного характеру [7,26]. Нами було досліджено ангіогенні фактори росту, які опосередковано відображають функцію ендотелію та ступінь вираженості патологічних змін у вагітних із ПЕ. Відомо, що джерелом sFlt-1, поряд із цитотрофобластом, служать активовані ендотеліальні клітини та моноцити, у зв'язку з чим його можна віднести до маркерів ендотеліальної дисфункції [15]. Підвищений рівень sFlt-1 інгібує плацентарний фактор росту, отже, унеможливає його взаємодію з мембранними рецепторами ендотеліоцитів. Це, у свою чергу, порушує нормальну функцію судинного ендотелію, блокуючи фізіологічний ангіогенез у плаценті, та сприяє прогресуванню ПЕ й наростанню її тяжкості [5,14]. ПЕ характеризується зміною ангіогенного балансу з домінуванням антиангіогенних факторів над проангіогенними. За нашими даними, при наростанні тяжкості ПЕ достовірно збільшуються рівні sFlt-1 та sEng [24]. Рівновага між про- та антиангіогенними факторами забезпечує нормальний ангіогенез [4,23]. Показано, що при ПЕ відбувається зміна балансу між рівнем цих білків, що може змінювати напрямки ангіогенезу з переважного росту судин (що потрібно для успішної імплантації) на переважне пригнічення їх утворення [9,13]. Рівень ангіогенного коефіцієнта, що відбиває ступінь конкурентного інгібування плацентарного фактора росту (PlGF) та sFlt-1, також достовірно збільшується при наростанні ступеня тяжкості ПЕ. При ПЕ розвивається виражений дисбаланс між проангіогенними та антиангіогенними факторами, тому постановка діагнозу не викликає

труднощів. Однак при диференціальній діагностиці найвищу специфічність та чутливість має плацентарний фактор росту (діапазон значень PlGF 14,5–42,8 пг/мл складає 75% та 62% відповідно щодо тяжкого ступеня ПЕ). Ймовірно, це пояснюється тим, що у розвитку плацентарного кровообігу, і навіть у функціонуванні плацентарного комплексу плацентарному фактору росту належить особлива роль [7]. Збільшення концентрації цього фактора в процесі прогресування вагітності зумовлене інтенсивним зростанням клітинних структур плаценти, яке має бути скоординовано з розвитком судинної системи [10]. За даними низки досліджень, значне зростання продукції PlGF до 28 тижнів за фізіологічної вагітності є безумовним показником збільшення плацентарного кровообігу [10,14].

Висновки

1. Для вагітних з ПЕ, які народжують уперше, характерним є розвиток дисбалансу ангіогенних факторів росту з переважанням антиангіогенних та дефіцитом проангіогенних агентів.

2. Співвідношення sFlt-1/PlGF відображає глибину дисбалансу ангіогенних факторів росту та корелює зі ступенем тяжкості захворювання. Рівень ангіогенного коефіцієнта достовірно збільшується в міру наростання ступеня тяжкості ПЕ.

3. При високих значеннях співвідношення sFlt-1/PlGF пролонгувати вагітність на тривалий час неможливо у зв'язку з прогресуючим погіршенням перебігу основного захворювання (ПЕ) та/або погіршенням стану плода.

4. Використання отриманих даних дозволяє прогнозувати можливий час пролонгування вагітності, визначити істинний ступінь тяжкості ПЕ у вагітних, які народжують уперше, з метою оптимізації акушерської тактики та поліпшення перинатальних результатів.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

References/Література

1. Amelio GS, Provitera L, Raffaelli G, Tripodi M, Amodeo I, Gulden S et al. (2022, Nov 4). Endothelial dysfunction in preterm infants: The hidden legacy of uteroplacental pathologies. *Front Pediatr*. 10: 1041919. doi: 10.3389/fped.2022.1041919. PMID: 36405831; PMCID: PMC9671930.
2. American College of Obstetricians and Gynecologists. (2021). Fetal growth restriction: ACOG Practice Bulletin No. 204. *Obstetrics & Gynecology*. 137(2): e16-e28.
3. Chaemsaitong P, Sahota DS, Poon LC. (2022., Feb). First trimester preeclampsia screening and prediction. *Am J Obstet Gynecol*. 226; 2 Suppl: S1071-S1097.e2. doi: 10.1016/j.ajog.2020.07.020.
4. Cindrova-Davies T, Sferruzzi-Perri AN. (2022, Nov). Human placental development and function. *Semin Cell Dev Biol*. 131: 66-77. doi: 10.1016/j.semcd.2022.03.039.
5. Cohen Y, Gutvirtz G, Avnon T, Sheiner E. (2024). Chronic Hypertension in Pregnancy and Placenta-Mediated Complica-

- tions Regardless of Preeclampsia. *Journal of Clinical Medicine*. 13(4): 1111. doi: 10.3390/jcm13041111. PMID: 38398426; PMCID: PMC10889586.
6. Correa-de-Araujo R, Yoon S. (2020). Clinical Outcomes in High-Risk Pregnancies Due to Advanced Maternal Age. *Journal of Women's Health*. 30: 160-167. Epub 2020 Nov 13. doi: 10.1089/jwh.2020.8860. PMID: 33185505; PMCID: PMC8020515.
 7. Gingrich J, Ticiani E, Veiga-Lopez A. (2020, Jul). Placenta Disrupted: Endocrine Disrupting Chemicals and Pregnancy. *Trends Endocrinol Metab*. 31(7): 508-524. Epub 2020 Apr 2. doi: 10.1016/j.tem.2020.03.003. PMID: 32249015; PMCID: PMC7395962.
 8. Guarga Montori M, Álvarez Martínez A, Luna Álvarez C, Abadía Cuchí N, Mateo Alcalá P, Ruiz-Martínez S. (2021, Jan). Advanced maternal age and adverse pregnancy outcomes: A cohort study. *Taiwan J Obstet Gynecol*. 60(1): 119-124. doi: 10.1016/j.tjog.2020.11.018. PMID: 33494983.
 9. Gunderson E, Greenberg M, Najem M, Sun B, Alexeef SE, Alexander J et al. (2025). Severe Maternal Morbidity Associated With Chronic Hypertension, Preeclampsia, and Gestational Hypertension. *JAMA Network Open*. 8(1): e2451406. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2024.51406. PMID: 39874039; PMCID: PMC11775729.
 10. Gusella A, Martignoni G, Giacometti C. (2024, Jul 18). Behind the Curtain of Abnormal Placentation in Pre-Eclampsia: From Molecular Mechanisms to Histological Hallmarks. *Int J Mol Sci*. 25(14): 7886. doi: 10.3390/ijms25147886. PMID: 39063129; PMCID: PMC11277090.
 11. Hug L, You D, Blencowe H, Mishra A, Wang Z, Fix MJ et al. (2021, Aug 28). Global, regional, and national estimates and trends in stillbirths from 2000 to 2019: a systematic assessment. *Lancet*. 398(10302): 772-785. doi: 10.1016/S0140-6736(21)01112-0. PMID: 34454675; PMCID: PMC8417352.
 12. Ives CW, Sinkey R, Rajapreyar I, Tita AT, Oparil S. (2020). Preeclampsia - pathophysiology and clinical presentations. *Journal of the American College of Cardiology*. 76(14): 1690-1702. doi: 10.1016/j.jacc.2020.08.014. PMID: 33004135.
 13. Jansen CHJR, Kastelein AW, Kleinrouweler CE, Van Leeuwen E, De Jong KH et al. (2020, Aug). Development of placental abnormalities in location and anatomy. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 99(8): 983-993. doi: 10.1111/aogs.13834.
 14. Levine RJ, Maynard SE, Qian C, Lim KH, England LJ, Yu KF et al. (2004). Circulating angiogenic factors and the risk of preeclampsia. *The New England Journal of Medicine*. 350(7): 672-683. doi: 10.1056/NEJMoa031884. Epub 2004 Feb 5. PMID: 14764923.
 15. Maynard SE, Karumanchi SA. (2011). Angiogenic factors and preeclampsia. *Seminars in Nephrology*. 31(1): 33-46. doi: 10.1016/j.semnephrol.2010.10.004. PMID: 21266263; PMCID: PMC3063446.
 16. Mintser AP. (2018). Statisticheskie metody i issledovaniya v klinicheskoy meditsine. *Prakticheskaya meditsina*. 3: 41-45.
 17. Moyer C, Lawrence E, Beyuo T et al. (2023). Stalled progress in reducing maternal mortality globally: what next? *The Lancet*, 401: 1060-1062.
 18. Opichka MA, Rappelt MW, Gutterman DD, Grobe JL, McIntosh JJ. (2021, Nov 6). Vascular Dysfunction in Preeclampsia. *Cells*. 10(11): 3055. doi: 10.3390/cells10113055. PMID: 34831277; PMCID: PMC8616535.
 19. Poon LC, Shennan A, Hyett JA, Kapur A, Hadar E, Divakar H et al. (2019, May). The International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) initiative on pre-eclampsia: A pragmatic guide for first-trimester screening and prevention. *Int J Gynaecol Obstet*. 145; Suppl 1: 1-33. doi: 10.1002/ijgo.12802. Erratum in: *Int J Gynaecol Obstet*. 2019 Sep; 146(3): 390-391. doi: 10.1002/ijgo.12892. PMID: 31114484; PMCID: PMC6944283.
 20. Ratnik K, Rull K, Aasmets O, Kikas T, Hanson E, Kisand K et al. (2022, Jul 27). Novel Early Pregnancy Multimarker Screening Test for Preeclampsia Risk Prediction. *Front Cardiovasc Med*. 9: 932480. doi: 10.3389/fcvm.2022.932480. PMID: 35966513; PMCID: PMC9363612.
 21. Roberts JM, Bell MJ. (2013). If we know so much about preeclampsia, why haven't we cured the disease? *Journal of Reproductive Immunology*. 99(1-2): 1-9. Epub 2013 Jul 25. doi: 10.1016/j.jri.2013.05.003. PMID: 23890710; PMCID: PMC4066309.
 22. Ryan K, McGrath L, Brookfield K. (2024). Hypertension Management in Pregnancy. *Annual Review of Medicine*. 75: 251-264. <https://doi.org/10.1146/annurev-med-050423-085626>.
 23. Shibuya M. (2013). Vascular endothelial growth factor and its receptor system: physiological functions in angiogenesis and pathological roles in various diseases. *Journal of Biochemistry*. 153(1): 13-19. Epub 2012 Nov 21. doi: 10.1093/jb/mvs136. PMID: 23172303; PMCID: PMC3528006.
 24. Venkatesha S, Toporsian M, Lam C, Hanai J, Mammoto T, Kim YM et al. (2006). Soluble endoglin contributes to the pathogenesis of preeclampsia. *Nature Medicine*. 12(6): 642-649. Epub 2006 Jun 4. doi: 10.1038/nm1429. Erratum in: *Nat Med*. 2006 Jul; 12(7): 862. PMID: 16751767.
 25. Voskamp L, Rousian M, Koerts J et al. (2025). Risk factors for chronic hypertension 5years after a pregnancy complicated by preeclampsia: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Hypertension*. 43: 939-948.
 26. Wardinger JE, Vadakekut ES. (2025, Dec 1). Placental Insufficiency. In: *StatPearls [Internet]*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2026 Jan-.
 27. Wolf M, Shah A, Lam C, Martinez A, Smirnakis KV, Epstein FH et al. (2005). Circulating levels of the antiangiogenic marker sFlt-1 are increased in first versus second pregnancies. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 193(1): 16-22. doi: 10.1016/j.ajog.2005.03.016. PMID: 16021053.
 28. Wu P, Green M, Myers JE. (2023, Jun 30). Hypertensive disorders of pregnancy. *BMJ*. 381: e071653. doi: 10.1136/bmj-2022-071653. PMID: 37391211.
 29. Zhou Q, Acharya G. (2022, Apr 28). Editorial: Placental Hormones and Pregnancy-Related Endocrine Disorders. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 13: 905829. doi: 10.3389/fendo.2022.905829. PMID: 35573985; PMCID: PMC9097261.

Відомості про автора:

Чернов Артем Володимирович – к. мед. н., докторант каф. репродуктивної та пренатальної медицини НУОЗ України ім. П.Л. Шупика.

Адреса: м. Київ, вул. Дорогожицька, 9; тел.: +38 (044)-489-35-64. <https://orcid.org/0009-0001-1289-318X>.

Сербенюк Анастасія Валеріївна – д. мед. н., проф. каф. репродуктології та клінічної ембріології НУОЗ України ім. П.Л. Шупика. Адреса: м. Київ, вул. Дорогожицька, 9; тел.: +38 (044)-489-35-64. <https://orcid.org/0000-0002-7212-2678>.

Стаття надійшла до редакції 28.12.2025 р.; прийнята до друку 16.02.2026 р.