

## Новітні лабораторні маркери коагуляційних порушень у вагітних з прееклампсією

Р.Ф. Єрьоменко, О.М. Литвинова, Г.Л. Литвиненко

Національний фармацевтичний університет, Харків; e-mail: rymta71@ukr.net

*Огляд присвячено сучасним проблемам ранньої діагностики коагуляційних порушень у вагітних із прееклампсією – одним із найнебезпечніших ускладнень гестації, що супроводжується системними судинними, запальними та гемостазіологічними змінами. Метою дослідження було проаналізувати сучасні лабораторні маркери коагуляційних порушень у вагітних із прееклампсією. Щорічно зростає кількість досліджень, присвячених біомаркерам прееклампсії та ранній стратифікації ризику. Показано, що дисбаланс ангіогенних факторів і розвиток ендотеліальної дисфункції є провідними ланками патогенезу та передують клінічній маніфестації захворювання на кілька тижнів. Визначено найбільш діагностично й прогностично значущі показники ангіогенезу та маркери активації коагуляційного каскаду. Висвітлено роль мікроРНК у регуляції плацентарної функції, перспективність дослідження епігенетичних маркерів, позаклітинної плацентарної ДНК, змін метаболічних шляхів і гліканових структур білків як чутливих індикаторів гіпоксії, запалення та міжклітинної дисфункції. У вагітних із тяжкою прееклампсією особливо інформативними є показники тромбоеластографії та ротаційної тромбоеластометрії, що дають змогу отримати повну картину стану системи гемостазу в реальному часі. Комплексне лабораторне обстеження із залученням стандартних і новітніх маркерів є ключовим для оптимізації ведення пацієнток і потребує подальшої стандартизації та наукового уточнення.*

*Ключові слова:* прееклампсія; лабораторні біомаркери; гемостаз; коагуляційні порушення.

### ВСТУП

Прееклампсія – полісистемний синдром, найскладніший та найнебезпечніший серед ускладнень вагітності, який характеризується різнобічним ураженням організму матері внаслідок специфічних судинних і гемостазіологічних змін та є одним з провідних причин материнської, фетальної і неонатальної захворюваності та смертності [1–3]. Захворювання характеризується поліорганною дисфункцією, має варіабельний клінічний перебіг і часто маніфестує вже на пізніх стадіях, коли можливості профілактики та лікування суттєво обмежені. Прееклампсія частіше зустрічається у першовагітних та у жінок з анамнезом хронічної гіпертензії або у пацієнток, що використовували допоміжні

репродуктивні технології. У групах першовагітних із прееклампсією переважають молоді жінки віком 20–25 років з раннім початком менархе [4]. Прееклампсія підвищує ризик розвитку артеріальної гіпертензії, ішемічної хвороби серця, інсульту та тромбоемболії легеневої артерії, а загальна смертність серед жінок перевищує показники загальної популяції в 1,5 раза [5]. Наведений аналіз зумовлює потребу в пошуку нових, інформативних, релевантних критеріїв лабораторної діагностики прогнозування розвитку прееклампсії саме у першовагітних із метою вчасного проведення профілактичних заходів і зменшення ризику перинатальних та акушерських ускладнень [6].

Метою дослідження було вивчення та аналіз літературних джерел, присвячених

питанням вивчення сучасних лабораторних маркерів коагуляційних порушень у вагітних з преєклампсією, які доступні в електронних наукометричних базах даних.

За результатами пошуку оригінальних статей у наукометричних базах PubMed, Web of Science, Scopus здійснили ретроспективний аналіз відомостей наукової літератури, що вийшла друком за останні 7 років. Матеріалами дослідження стали нормативно-правові акти, керівні документи, результати досліджень, клінічні настанови, а також публікації і інформаційно-довідкові матеріали, присвячені питанням коагуляційних змін при преєклампсії. Простежено динаміку таких публікацій з сучасних проблем ранньої діагностики коагуляційних порушень у вагітних при преєклампсії.

### **Мультифакторіальний етіопатогенез преєклампсії та обмеженість традиційної діагностики**

Етіопатогенез преєклампсія є мультифакторіальним, що включає генетичні, імунологічні, ендокринні, материнські та плодові чинники. Нині сьогодні механізми розвитку преєклампсії вагітних залишаються недостатньо вивченими, що значно ускладнює можливості діагностики, прогнозування та розробки нових терапевтичних підходів до профілактики й лікування [7–9].

Наразі в Україні стандартні коагуляційні тести є основою лабораторної діагностики, але їхня чутливість та специфічність для раннього виявлення та диференціації тяжкості преєклампсії можуть бути обмеженими [10, 11]. Вони часто відображають зміни на пізніх стадіях захворювання або є недостатньо інформативними для виявлення тонких порушень гемостазу, що передують клінічним проявам [12].

У зв'язку з цим актуальним є пошук та впровадження чутливих і специфічних біомаркерів, які б відображали патофізіологічні механізми преєклампсії – ендотеліальну дисфункцію, плацентарну ішемію, порушен-

ня ангіогенезу, запалення та оксидативний стрес. Ці обставини обґрунтовують необхідність інтеграції новітніх, більш чутливих біомаркерів для покращення діагностики та прогностичної оцінки преєклампсії [12–15]. Саме тому окрім стандартних коагулограмних тестів, у клінічну практику активно впроваджуються новітні біомаркери, які дають можливість раннього виявлення ризику преєклампсії до розвитку клінічних симптомів, які дають змогу глибше зрозуміти й патофізіологію та покращити клінічне ведення пацієнток. Ці інноваційні методи спрямовані на раннє виявлення прихованих порушень, прогнозування ускладнень та оптимізацію терапевтичних стратегій [14–16].

### **Ангіогенний дисбаланс як ключовий механізм патогенезу преєклампсії**

Ангіогенні фактори – білки, що регулюють процес ангіогенезу (формування нових кровоносних судин) та васкулогенезу (розвитку судин), і які відіграють критичну роль у розвитку плаценти, забезпечуючи її адекватну васкуляризацію та функціонування [14, 15]. У процесі розвитку вагітності найважливішими з них є:

Плацентарний фактор росту (PIGF) – проангіогенний фактор, що стимулює ріст та розвиток судин, проліферацію ендотеліальних клітин та їх міграцію. PIGF продукується плацентою у великих кількостях і є важливим для її нормальної васкуляризації та перфузії [14, 15, 17].

Розчинна fms-подібна тирозинкіназа-1 (sFlt-1) – антиангіогенний фактор, який діє як «пастка» або «рецептор-приманка», зв'язуючи циркулюючі проангіогенні фактори, нейтралізує їхню біологічну активність, тим самим пригнічуючи ангіогенез [14, 15].

При нормальній вагітності існує делікатний баланс між про- та антиангіогенними факторами. Вплив PIGF поступово зростає протягом I та II триместрів, сягаючи піку між 29-м та 32-м тижнями вагітності, після чого трохи знижується до терміну пологів [16, 17].

Вплив sFlt-1 залишається відносно низьким протягом більшої частини вагітності [17, 18]. За даними Zeisler та співавт. [18], співвідношення sFlt-1/PlGF  $\geq 85$  вважається достовірним критерієм прееклампсії між 20-м та 34-м тижнями вагітності (чутливість – 82%, специфічність – 95%). Відповідно, співвідношення sFlt-1/PlGF при фізіологічній вагітності є відносно низьким і стабільним до кінця III триместру [19, 20]. Порушення балансу ангіогенних факторів є фундаментальним механізмом у патогенезі прееклампсії. При цій патології спостерігається характерний дисбаланс, що передуює клінічним проявам захворювання на кілька тижнів [19, 20].

Найбільш діагностично та прогностично цінним показником є співвідношення sFlt-1/PlGF, яке при прееклампсії різко зростає. Цей дисбаланс є віддзеркаленням порушеного ангіогенезу та ендотеліальної дисфункції і може бути виявлений за кілька тижнів до клінічної маніфестації прееклампсії, що робить його потенційним маркером для ранньої діагностики [19–22].

Низьке співвідношення sFlt-1/PlGF (наприклад,  $\leq 38$ ) має високу негативну прогностичну цінність, що дає змогу з високою ймовірністю виключити розвиток прееклампсії в найближчий тиждень і зменшити частоту госпіталізацій. Високе співвідношення (наприклад,  $>85$  для ранньої прееклампсії або  $>110$  для пізньої прееклампсії) має високу позитивну прогностичну цінність для підтвердження діагнозу прееклампсії. Що вище співвідношення, то тяжчим є перебіг

прееклампсії. Зростаюче співвідношення прогнозує розвиток тяжких форм прееклампсії, HELLP-синдрому, еклампсії, необхідності термінового розродження, передчасних пологів та відшарування плаценти [20–22]. Повторні вимірювання надають інформацію про динаміку захворювання та ефективність терапії [23, 24]. За рекомендаціями NICE (2021), вимірювання sFlt-1/PlGF рекомендоване для уточнення діагнозу у пацієнок із сумнівними клінічними проявами ПЕ [25].

### Транскриптомні маркери прееклампсії: роль плацентарних miRNA

Транскриптоміка – це новий науковий напрямок на перетині молекулярної біології та генетики, яка вивчає повний набір транскриптів (РНК-молекул), які синтезуються у клітині чи організмі за певних умов. Такі дослідження дають змогу аналізувати активність генів у відповідь на зовнішні чи внутрішні фактори, порівнювати різні клітинні стани. У наукових метааналізах та оглядах відмічається діагностична цінність мікроРНК, коротких некодуючих РНК, що регулюють експресію сотень генів, пов'язаних із інвазією трофобласту, гіпоксією, апоптозом, запаленням та ангіогенезом. Транскриптоміка сукупність цих вивчає цих РНК-молекул. МікроРНК – короткі некодуючі РНК, що регулюють експресію сотень генів, пов'язаних із інвазією трофобласту, гіпоксією, апоптозом, запаленням та ангіогенезом. Плацента у стані стресу викидає у кров матері унікальний набір miRNA, упакованих у позаклітинні везикули (EVs).

Таблиця 1. Ключові miRNA, пов'язані з прееклампсією

miRNA	Основна роль	Значення для прееклампсії
miR-210	Гіпоксичний регулятор	Зростає при плацентарній ішемії; маркер ранньої прееклампсії
miR-155	Медіатор запалення	Підвищений при тяжкій формі; асоційований із ендотеліальною дисфункцією
miR-21	Регулятор апоптозу	Порушення трофобласто-ендотеліальної взаємодії
miR-34a	Контроль проліферації	Підвищений при недостатній інвазії трофобласту
miR-141	Трофобластспецифічний	Порушення нормальної плацентациї

Ці везикули містять плацентарноспецифічні miRNA з кластера C19MC [26, 27].

МікроРНК активно досліджуються як перспективні біомаркери для діагностики преєклампсії, оскільки мають низку важливих переваг порівняно з традиційними біохімічними маркерами, такими як висока стабільність в крові (мікровезикули, екзосоми); тканинна та патогенетична специфічність; можливість раннього виявлення (у I триместрі вагітності); висока аналітична чутливість; та дають змогу відрізнити ранню та пізню преєклампсію [27].

### **Епігенетичні маркери: позаклітинна ДНК (cfDNA)**

Позаклітинна плацентарна ДНК – фрагменти ДНК, які вивільняються у кров матері внаслідок підвищеного апоптозу та некрозу трофобласту. Під час вагітності в крові матері є як материнська cfDNA, так і плацентарна (переважно трофобластичного походження), яку часто називають фетальною cfDNA (cffDNA). При преєклампсії її вміст і властивості змінюються, що робить cfDNA важливим епігенетичним біомаркером.

Застосування cffDNA при преєклампсії має важливе діагностичне та прогностичне значення, оскільки її вміст відображає ступінь плацентарного ушкодження та корелює з тяжкістю клінічного перебігу захворювання. Визначення частки плацентарної cffDNA відкриває можливості для раннього прогнозування розвитку преєклампсії та стратифікації ризику ще до появи клінічних проявів. Аналіз метилювання cffDNA дає змогу ідентифікувати гени, асоційовані з патологічною плацентацією, що поглиблює розуміння молекулярних механізмів захворювання. Водночас метод придатний для динамічного моніторингу стану вагітної, а підвищення частки плацентарної cffDNA може розглядатися як ранній маркер затримки росту плода та розвитку плацентарної недостатності [28, 29].

**Метаболомічні профілі при преєклампсії**  
Метаболоміка – напрям біомедичних досліджень, який вивчає сукупність усіх малих молекул (метаболітів) у біологічних рідинах і тканинах (кров, сеча, плацента тощо) для раннього виявлення та прогнозування розвитку преєклампсії. Ці дослідження дають змогу визначити глобальні зміни в метаболічних шляхах при преєклампсії. Метаболомічні моделі дійсно здатні прогнозувати преєклампсію, і це один із найактивніших напрямів сучасної пренатальної медицини.

Для преєклампсії характерні специфічні метаболічні патерни, що відображають системні порушення судинної регуляції, енергетичного обміну та оксидативного гомеостазу [30]. Зниження вмісту аргініну асоціюється з порушенням NO-залежної вазодилатації та розвитком ендотеліальної дисфункції. Підвищення концентрації розгалужених амінокислот, зокрема лейцину та ізoleyцину, а також фенілаланіну, розглядається як прояв метаболічного стресу та дисрегуляції амінокислотного обміну. Одночасно відзначається зростання маркерів оксидативного стресу, зокрема ізопростанів, що свідчить про активацію процесів перекисного окиснення ліпідів. Порушення ліпідного профілю, включаючи зміни вмісту церемідів і сфінголіпідів, відображає дисбаланс мембранної стабільності та сигналіngu. Виявляються також ознаки перебудови енергетичного метаболізму з активацією катаболічних процесів у циклі трикарбонових кислот та  $\beta$ -окиснення жирних кислот, що свідчить про адаптаційно-патологічні зміни клітинного енергозабезпечення.

Багато клінічних досліджень показали, що зміни метаболічного профілю матері виникають задовго до клінічних симптомів, метаболомічні моделі здатні прогнозувати преєклампсію за 8–12 тиж до появи симптомів, тому метаболоміка може використовуватись для раннього скринінгу ризику преєклампсії [31, 32].

### **Глікомічні зміни як відображення імунно-запального фенотипу преєклампсії**

Глікоміка – новий напрям біомедичних до-

сліджень, що вивчає структуру, склад і функції всіх вуглеводних ланцюгів (гліканів) в організмі, які тонко реагують на запалення, гіпоксію та порушення міжклітинної взаємодії.

При преекламсії формуються характерні зміни глікозилювання, що сприяють розвитку прозапального мікрооточення та плацентарної дисфункції. Зниження галактозилювання імуноглобуліна G (IgG) асоціюється з посиленням прозапального імунного профілю та системною активацією запалення. Порушення сіалювання впливають на регуляцію ангиогенезу, клітинної адгезії та судинного ремоделювання, поглиблюючи ендотеліальну дисфункцію. Модифікації N-гліканів плацентарних білків розглядаються як чутливі індикатори дисфункції трофобласту та маркери порушеної плацентації.

Глікоміка дозволяє розрізнити різні фенотипи преекламсії: метаболічний, плацентарний, імунний [32, 33].

## Функціональна оцінка гемостазу при преекламсії

Тромбоеластографія (ТЕГ) та ротаційна

тромбоеластометрія (ROTEM) – сучасні методи дослідження гемостазу, як дають змогу оцінити процес згортання крові в реальному часі. Показники К-часу (clot formation time), МА (maximum amplitude) та LY30 (lysis after 30 min) є зміненими при преекламсії: спостерігається укорочення часу згортання та зниження фібринолізу [34–36]. За результатами останніх досліджень, у вагітних з тяжкою преекламсією показники ТЕГ виявилися більш інформативними порівняно з класичною коагулограмою [37]. Тромбоеластографія та тромбоеластометрія дають унікальну функціональну оцінку всієї системи гемостазу в реальному часі, на відміну від статичних лабораторних тестів. Параметри ТЕГ/ROTEM відображають тяжкість преекламсії і можуть використовуватися для моніторингу та як прогностичні маркери захворювання. Це дає можливість виявляти гіперкоагуляційний стан, характерний для преекламсії, та оцінювати ризик тромботичних ускладнень або кровотеч більш комплексно, що є критично важливим для індивідуалізованого ведення

Таблиця 2. Методи дослідження сучасних біомаркерів преекламсії

Група маркерів	Конкретний показник	Основні методи дослідження	Тип матеріалу	Чутливість/Особливості
Ангіогенні маркери	sFlt-1, PlGF	Імуноферментний аналіз (ELISA), Хемілюмінесцентний аналіз (ECLIA, Roche), Імунотурбідиметрія	Плазма/серум	Висока специфічність, стандартизовані пороги
Транскриптоміка (miRNA)	miR-210, miR-155, miR-21, miR-34a, miR-141	RT-qPCR, Next-generation sequencing (NGS), мікрочіпи	Плазма, екзосоми, плацента	Висока чутливість, раннє виявлення
Епігенетика (cfDNA)	Кількість плацентарної cfDNA, профілі метиловання	qPCR, цифрова РПЛР (ddPCR), Bisulfite sequencing, NIPT-платформи	Плазма	Неінвазивний аналіз, рання діагностика
Метаболоміка	Амінокислоти, ліпіди, органічні кислоти	LC-MS/MS, GC-MS, NMR-спектроскопія	Плазма, сеча	Створення багатопараметричних моделей
Глікоміка	Глікани білків (IgG, плацентарні протеїни)	LC-MS, MALDI-TOF, глікопротеїновий профайлінг	Плазма, плацента	Відображає імунні та ангиогенні зміни

пацієнток, особливо у випадках тяжкої форми преєклампсії або при необхідності хірургічного втручання [37, 38].

### **Методологічні та клінічні проблеми дослідження та інтерпретації сучасних біомаркерів**

З точки зору сучасних настанов, моніторинг гемостазіологічних маркерів входить до рекомендованих підходів до спостереження вагітних групи ризику, що дає змогу проводити раннє втручання та покращувати материнські й перинатальні результати [39, 40]. Саме тому комплексне обстеження системи гемостазу, що включає як стандартні, так і новітні лабораторні маркери, є ключовим для ефективного ведення вагітних з преєклампсією [41, 42]. Такий підхід забезпечує своєчасне виявлення, моніторинг та персоналізовану корекцію коагуляційних порушень, що безпосередньо впливає на покращення материнських та перинатальних наслідків [43–45].

Аналізуючи наукові публікації, ми звернули увагу на низку проблемних питань при дослідженні біомаркерів преєклампсії, особливо ангіогенних факторів, що пов'язане з деякими методологічними, клінічними та біологічними проблемами. Так, ангіогенні маркери, такі як sFlt-1, PlGF та VEGF, можуть мати різну діагностичну цінність залежно від фенотипу хвороби. Це ускладнює створення універсального порогового значення. Також є інші проблемні питання дослідження ангіогенних біомаркерів преєклампсії: гестаційна залежність показників, недостатня абсолютна специфічність, відсутність стандартизації та складність визначення універсальних порогів значень та питання їх клінічної корисності [46, 47].

Також у наукових публікацій розглядаються проблемні питання вивчення, інтерпретації та застосування епігенетичних маркерів преєклампсії, зокрема позаклітинна ДНК (cfDNA/cffDNA). Аналіз та інтерпретація епігенетичного профілю cfDNA потребують високої складності обробки даних і великої

вибірки, щоб бути репрезентативними. Існують серйозні методологічні обмеження в дослідженнях cfDNA при преєклампсії, що зумовлює необхідність великих вибірок, узгодження гестаційних термінів та стандартизованих методів аналізу, контролю на результати дослідження інших впливових факторів (маса тіла, супутні захворювання, інші біомаркери) [48, 49].

Застосування тромбоеластографії (TEG) та ротаційної тромбоеластометрії (ROTEM) при преєклампсії дає цінну інформацію про коагуляційний статус, але теж пов'язане з низкою методологічних і клінічних проблем, так коагуляційний статус у вагітних змінюється протягом вагітності і може швидко змінюватися при преєклампсії, лабораторні показники TEG/ROTEM чутливі до гіповолемії, гемодинамічних змін, антикоагулянтів, епідуральної анестезії та крововтрати. Тому потрібна висококваліфікована оцінка результатів, особливо при комплексних коагулопатіях при преєклампсії [50, 51].

Сучасні дослідження свідчать, що традиційні клініко-лабораторні критерії (артеріальна гіпертензія, протеїнурія) відображають вже маніфестну стадію патологічного процесу, тоді як молекулярні зміни розвиваються значно раніше. У цьому контексті перспективним напрямком є поглиблене вивчення новітніх лабораторних маркерів, здатних відображати ранні патофізіологічні механізми захворювання, що зумовить перехід від реактивної тактики (лікування після клінічної маніфестації) до прогностичної, персоналізованої та превентивної медицини, дасть можливість створення високоточних алгоритмів для прогнозування преєклампсії ще до 12–14 тиж гестації.

Перспективи дослідження новітніх лабораторних маркерів при преєклампсії пов'язані з інтеграцією цих маркерів у математичні прогностичні моделі із застосуванням алгоритмів машинного навчання. Комбінування біомаркерів із клінічними, ультразвуковими та гемодинамічними показниками дають

зможу підвищити точність прогнозування та мінімізувати ризик гіпердіагностики або необґрунтованих втручань.

Таким чином, подальше вивчення лабораторних маркерів при преєклампсії мають бути спрямовані на стандартизацію порогових значень, адаптацію алгоритмів до різних популяцій та інтеграцію цих показників у комплексні клінічні моделі. Можна з упевненістю стверджувати, що комплексне обстеження системи гемостазу, яке включає як стандартні, так і новітні лабораторні маркери, є ключовим для ефективного ведення вагітних з преєклампсією. Вивчення новітніх лабораторних маркерів при преєклампсії сприяє ранній діагностиці та стратифікації ризику, дає змогу виявити ризик розвитку преєклампсії ще до клінічної маніфестації, своєчасно змінити тактику ведення таких хворих та покращити материнські та перинатальні наслідки.

*The authors of this study confirm that the research and publication of the results were not associated with any conflicts regarding commercial or financial relations, relations with organizations and/or individuals who may have been related to the study, and interrelations of co-authors of the article.*

**R.F. Yeromenko, O.M. Lytvynova,  
H.L. Lytvynenko**

#### **LATEST LABORATORY MARKERS OF COAGULATION DISORDERS IN PREGNANT WOMEN WITH PREECLAMPSIA**

*National University of Pharmacy, Kharkiv;  
e-mail: rymma71@ukr.net*

The review addresses current challenges in the early diagnosis of coagulation disorders in pregnant women with preeclampsia, which is one of the most dangerous complications of gestation, characterized by systemic vascular, inflammatory, and hemostatic alterations. The study aimed to analyze modern laboratory markers of coagulation disorders in pregnant women with preeclampsia. A steady annual increase in the number of studies devoted to preeclampsia biomarkers and early risk stratification has been identified. It has been shown that an imbalance of angiogenic factors and the development

of endothelial dysfunction represent key pathogenetic mechanisms and precede the clinical manifestation of the disease by several weeks. The most diagnostically and prognostically significant indicators of impaired angiogenesis and markers of coagulation cascade activation have been determined. The role of microRNAs in the regulation of placental function has been highlighted, along with the перспективність of studying epigenetic markers, cell-free placental DNA, alterations in metabolic pathways, and glycan structures of proteins as sensitive indicators of hypoxia, inflammation, and intercellular dysfunction. In pregnant women with severe preeclampsia, thromboelastography and rotational thromboelastometry have proven particularly informative, allowing comprehensive real-time assessment of the functional state of the hemostatic system. Comprehensive laboratory evaluation incorporating both conventional and novel markers is crucial for optimizing patient management and requires further standardization and scientific refinement. Key words: preeclampsia; laboratory biomarkers; hemostasis; coagulation disorders.

#### **REFERENCES**

1. Beniuk V, Komar V, Kovaliuk T, Lastovetska L, Shcherba O, Shapovalyuk O. Anamnestic predictors of the risk of preeclampsia development: a contemporary view of the problem. *Reprod Health Wom.* 2025;3:104-12. [Ukrainian]. doi: 10.30841/2708-8731.3.2025.331554.
2. Hong K, Park HJ, H Cha D. Clinical implications of placenta-derived angiogenic/anti-angiogenic biomarkers in pre-eclampsia. *Biomark Med.* 2021;15(7):523-36. doi: 10.2217/bmm-2020-0545.
3. Poon LC, Shennan A, Hyett JA, Kapur A, Hadar E, Divakar H, et al. The International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) initiative on pre-eclampsia: a pragmatic guide for first-trimester screening and prevention. *Int J Gynecol Obstet.* 2019;145(Suppl 1):1-33. doi: 10.1002/ijgo.12802.
4. Ministry of Health of Ukraine. On approval of the Unified clinical protocol of primary, secondary (specialized) and tertiary (highly specialized) medical care «Hypertensive disorders during pregnancy». 2022. Order No. 151; 2022 Jan 24. <https://www.dec.gov.ua/mtd/gipertenzyvni-rozlad-y-vagitnyh/>
5. Gestational Hypertension and Preeclampsia: ACOG Practice Bulletin, Number 222. *Obstet Gynecol.* 2020;135(6):e237-e260. doi: 10.1097/AOG.0000000000003891.
6. Reddy M, Rolnik DL. Preventing pre-eclampsia and its complications. The continuous textbook of women's medicine series - Obstetrics module, health and risk in pregnancy and childbirth. Vol. 2. In: Hanson C, Vousden N, editors. London, UK: Glob Libr Women's Med. College; 2022. doi: 10.3843/GLOWM.416343
7. Allard M, Grosch S, Jouret F, Masson V, Surinder T, Masset C. Prevention of preeclampsia and its complications. *Rev Med Liege.* 2024;79(5-6):448-54.

8. Yushchenko MI, Duka YuM. Modern view on the etiology and pathogenesis of preeclampsia as the main cause of perinatal losses. *Zdorov Zhin*. 2022;4(161):58-68. [Ukrainian]. doi: 10.15574/hw.2022.161.58.
9. Jung E, Romero R, Yeo L, Gomez-Lopez N, Chaemsaitong P, Jaovisidha A, et al. The etiology of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*. 2022;226(2S):S844-S866. doi: 10.1016/j.ajog.2021.11.1356.
10. World Health Organization. 2025, Apr 4. Pre-eclampsia. Retrieved September 8, 2025. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/pre-eclampsia>
11. Kelliher S, Maguire PB, Szklanna PB, Weiss L, Ewins K, O'Doherty R, et al. Pathophysiology of the venous thromboembolism risk in preeclampsia. *Hamostaseologie*. 2020;40(5):594-604. doi: 10.1055/a-1162-3905.
12. Chermak VI. Some features of the hemostasis system in pregnant women at risk of developing preeclampsia. *Reproduct Health Woman*. 2021;(6):61-5. doi: 10.30841/2708-8731.6.2021.244384.
13. Mozgovaya EV, Peretyatko IS, Korniyushina EA, Androsova NE, Oparina TI, Antonova MI, et al. Clinical experience in the study of thrombodynamics in pregnant women at risk of developing preeclampsia and during its manifestation. *J Obstetrics Women's Dis*. 2024;73(5):44-61. doi: 10.17816/JOWD634170.
14. Phipps EA, Thadhani R, Benzing T, Karumanchi SA. Preeclampsia: pathogenesis, novel diagnostics and therapies. *Nat Rev Nephrol*. 2019;15(5):275-89. doi: 10.1038/s41581-019-0119-6.
15. Verlohren S, Brennecke SP, Galindo A, Karumanchi SA, Mirkovic LB, Schlembach D, et al. Clinical interpretation and implementation of the sFlt-1/PlGF ratio in the prediction, diagnosis and management of preeclampsia. *Pregnan Hyperten*. 2022;27:42-50. doi: 10.1016/j.preghy.2021.12.003.
16. Drumheller BC, Stein DM, Moore LJ, Rizoli SB, Cohen MJ. Thromboelastography and rotational thromboelastometry for the surgical intensivist: A narrative review. *J Trauma Acute Care Surg*. 2019;86(4):710-21. doi: 10.1097/TA.0000000000002206.
17. Cerdeira AS, Kandzija N, Pargmae P, Cooke W, James T, Redman C, et al. Circulating soluble fms-like tyrosine kinase-1 is placentally derived in normal pregnancy: First *in vivo* evidence. *Pregnan Hyperten*. 2019;16:145-7. doi: 10.1016/j.preghy.2019.03.013.
18. Zeisler H, Llorba E, Chantraine FJ, Vatish M, Staff AC, Sennström M, et al. Soluble fms-like tyrosine kinase-1 to placental growth factor ratio: ruling out pre-eclampsia for up to 4 weeks and value of retesting. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2019;53(3):367-75. doi: 10.1002/uog.19178.
19. Dröge LA, Perschel FH, Stütz N, Gafron A, Frank L, Busjahn A, et al. Prediction of preeclampsia-related adverse outcomes with the sFlt-1 (soluble fms-like tyrosine kinase 1)/PlGF (placental growth factor)-ratio in the clinical routine: A real-world study. *Hypertension*. 2021;77(2):461-71. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15146.
20. Kluivers ACM, Neuman RI, Saleh L, Russcher H, Brussé IA, Cornette JMJ, et al. Prerisk study: A randomized controlled trial evaluating a sFlt-1/PlGF-based calculator for preeclampsia hospitalization. *Hypertension*. 2025;82(5):827-38. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.124.24386.
21. Whitaker KM, Jones MA, Smith K, Catov J, Feghali M, Kline CE, et al. Study design and protocol of the multisite pregnancy 24/7 cohort study. *Am J Epidemiol*. 2024;193(3):415-25. doi: 10.1093/aje/kwad208.
22. Zeisler H, Llorba E, Chantraine F, Vatish M, Staff AC, Sennström M, et al. Predictive value of the sFlt-1:PlGF ratio in women with suspected preeclampsia. *N Engl J Med*. 2016;374(1):13-22. doi: 10.1056/NEJMoa1414838.
23. Aminuddin NA, Sutan R, Mahdy ZA, Rahman RA, Nasuruddin DN. The feasibility of soluble Fms-like tyrosine kinase-1 (sFLT-1) and placental growth factor (PlGF) ratio biomarker in predicting preeclampsia and adverse pregnancy outcomes among medium to high risk mothers in Kuala Lumpur, Malaysia. *PLoS One*. 2022;17(3):e0265080. doi: 10.1371/journal.pone.0265080.
24. Lim S, Li W, Kemper J, Nguyen A, Mol BW, Reddy M. Biomarkers and the prediction of adverse outcomes in preeclampsia: A systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol*. 2021;137(1):72-81. doi: 10.1097/AOG.0000000000004149.
25. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Hypertension in pregnancy: diagnosis and management. NICE guideline [NG133]. London: NICE; 2021. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng133>
26. Su S, Yang F, Zhong L, Pang L. Circulating noncoding RNAs as early predictive biomarkers in preeclampsia: a diagnostic meta-analysis. *Reprod Biol Endocrinol*. 2021;19(1):177. doi: 10.1186/s12958-021-00852-8.
27. Lopes ACS, Macedo AA, Mendes FS, Costa IM, Dusse LMS, Alpoim PN. Changes in microRNA expression associated with preeclampsia: a systematic review. *Braz J Med Biol Res*. 2025;58:e13988. doi: 10.1590/1414-431x2025e13988.
28. Baetens M, Van Gaever B, Deblaere S, De Koker A, Meuris L, Callewaert N, et al. Advancing diagnosis and early risk assessment of preeclampsia through noninvasive cell-free DNA methylation profiling. *Clin Epigenet*. 2024;16(1):182. doi: 10.1186/s13148-024-01798-5.
29. Karapetian AO, Baev OR, Sadekova AA, Krasnyi AM, Sukhikh GT. Cell-free foetal DNA as a useful marker for preeclampsia prediction. *Reprod Sci*. 2021;28(5):1563-9. doi: 10.1007/s43032-021-00466-w.
30. Poladych I.V. The effect of vitamin D3 deficiency and its correction on endothelial function in experimental preeclampsia. *Fiziol Zh*. 2025; 71(5): 47-55. doi: 10.15407/fz71.05.047.
31. Camacho-Carrasco A, Montenegro-Martínez J, Miranda-Guisado ML, Muñoz-Hernández R, Salsoso R, Fabela-Cantillo D, et al. Association of first-trimester maternal biomarkers with preeclampsia and related

- maternal and fetal severe adverse events. *Int J Mol Sci.* 2025;26(14):6684. doi: 10.3390/ijms26146684.
32. de Almeida LGN, Young D, Chow L, Nicholas J, Lee A, Poon MC, et al. Proteomics and metabolomics profiling of platelets and plasma mediators of thrombo-inflammation in gestational hypertension and preeclampsia. *Cells.* 2022;11(8):1256. doi: 10.3390/cells11081256.
  33. Wang H, Shi Y, Ma J, Wang W, Gao J, Zhao L, et al. Integrated proteomic and N-glycoproteomic profiling of placental tissues of patients with preeclampsia. *Int J Womens Health.* 2023;15:59-68. doi: 10.2147/IJWH.S387672.
  34. Lidan H, Jianbo W, Liqin G, Jifen H, Lin L, Xiuyan W. The diagnostic efficacy of thrombelastography (TEG) in patients with preeclampsia and its association with blood coagulation. *Open Life Sci.* 2019;14:335-41. doi: 10.1515/biol-2019-0037.
  35. Xie X, Wang M, Lu Y, Zeng J, Wang J, Zhang C, et al. Thromboelastography (TEG) in normal pregnancy and its diagnostic efficacy in patients with gestational hypertension, gestational diabetes mellitus, or preeclampsia. *J Clin Lab Anal.* 2021;35(2):e23623. doi: 10.1002/jcla.23623.
  36. Kvisselgaard AD, Wolthers SA, Wikkelsø A, Holst LB, Drivenes B, Afshari A. Rapid update and revision of: thromboelastography or rotational thromboelastometry guided algorithms in bleeding patients-an updated systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2025;69(10):e70127. doi: 10.1111/aas.70127.
  37. Wang M, Hu Z, Cheng QX, Xu J, Liang C. The ability of thromboelastography parameters to predict severe pre-eclampsia when measured during early pregnancy. *Int J Gynaecol Obstet.* 2019;145(2):170-5. doi: 10.1002/ijgo.12785.
  38. Kim SM, Sohn CH, Kwon H, Ryoo SM, Ahn S, Seo DW, et al. Thromboelastography as an early prediction method for hypofibrinogenemia in emergency department patients with primary postpartum hemorrhage. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med.* 2024;32:85. doi: 10.1186/s13049-024-01263-5.
  39. NICE Guideline Hypertension in Pregnancy: Diagnosis and Management. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng133/resources/hypertension-in-pregnancy-diagnosis-and-management-pdf-66141717671365>
  40. Gestational Hypertension and Preeclampsia: ACOG Practice Bulletin, Number 222. *Obstet Gynecol.* 2020 Jun;135(6):e237-e260. doi: 10.1097/AOG.00000000000003891
  41. Alemu N, Teketelew BB, Admas S, Maregn L, Eyayu Y, Woldu B. Coagulation profiles and platelet parameters among preeclampsia, eclampsia, and normotensive pregnant women attending Comprehensive Specialized Hospital maternity wards, Northwest Ethiopia. *PLoS One.* 2025;20(7):e0328578. doi: 10.1371/journal.pone.0328578.
  42. Agarwal GS, Agrawal AK. Comparative Study of coagulation profile and haematological parameters in pregnancy-induced hypertension (PIH). *Cureus.* 2024;16(9):e70529. doi: 10.7759/cureus.70529.
  43. Deshpande HG, Jainani UR, Kiran AR, Saha S, Vanrajsinh HV. A Comparative study of coagulation profiles in preeclamptic and normotensive patients in relation to maternal and fetal outcomes. *Cureus.* 2024;16(8):e67940. doi: 10.7759/cureus.67940.
  44. Karpova NS, Dmitrenko OP, Budykina TS. Literature review: The sFlt1/PlGF ratio and pregestational maternal comorbidities: new risk factors to predict preeclampsia. *Int J Mol Sci.* 2023;24(7):6744. doi: 10.3390/ijms24076744.
  45. Stepan H, Hund M, Andrzejczak T. Combining biomarkers to predict pregnancy complications and redefine preeclampsia: The Angiogenic-placental syndrome. *Hypertension.* 2020;75(4):918-926. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.13763.
  46. Papapanagiotou A, Daskalaki MA, Gargalionis AN, Margoni A, Domali A, Daskalakis G, Papavassiliou AG. The role of angiogenic factors in preeclampsia. *Int J Mol Sci.* 2025;26(21):10431. doi: 10.3390/ijms262110431.
  47. Ramirez Zegarra R, Ghi T, Lees C. Does the use of angiogenic biomarkers for the management of preeclampsia and fetal growth restriction improve outcomes?: Challenging the current status quo. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2024;300:268-77. doi: 10.1016/j.ejogrb.2024.07.042.
  48. He W, Zhang Y, Wu K, Wang Y, Zhao X, Lv L, et al. Epigenetic phenotype of plasma cell-free DNA in the prediction of early-onset preeclampsia. *J Obstet Gynaecol.* 2023;43(2):2282100. doi: 10.1080/01443615.2023.2282100.
  49. Arbuzova S, Cuckle H. Maternal cell-free DNA in early pregnancy for preeclampsia screening: a systematic review. *Arch Gynecol Obstet.* 2025;311(5):1249-58. doi: 10.1007/s00404-024-07905-4.
  50. Kontovazainitis CG, Gialamprinou D, Theodoridis T, Mitsiakos G. Hemostasis in pre-eclamptic women and their offspring: current knowledge and hemostasis assessment with viscoelastic tests. *Diagnostics (Basel).* 2024;14(3):347. doi: 10.3390/diagnostics14030347.
  51. Kontovazainitis CG, Gialamprinou D, Fleva A, Theodoridis T, Chatziioannidis I, Mitsiakou C, et al. Rotational thromboelastometry (ROTEM) Hemostasis profile in pregnant women with preeclampsia and their offspring: an observational study. *Diagnostics (Basel).* 2025;15(17):2156. doi: 10.3390/diagnostics15172156.

*Матеріал надійшов  
до редакції 09.02.2026*