



Early biomarkers of preeclampsia: diagnostic value and application in clinical practice – a literature review

Valerija Pribylskytė¹, Greta Kuncaitytė²

¹*Lithuanian University of Health Sciences, Medical Academy, Faculty of Medicine, Kaunas, Lithuania*

²*Lithuanian University of Health Sciences, Department of Obstetrics and Gynecology, Kaunas, Lithuania*

Abstract

Introduction. Preeclampsia is a progressive pregnancy-related clinical syndrome characterized by newly developed arterial hypertension after 20 weeks of gestation and target organ damage. Early diagnosis of this condition remains challenging; therefore, increasing attention is being paid to biomarkers that may help detect the disease before clinical symptoms appear.

Aim. To evaluate, based on scientific publications, the significance of early biomarkers in diagnosing preeclampsia and their application in clinical practice.

Methods. A literature review was conducted using the PubMed database. The following keywords were used for article search: “preeclampsia”, “biomarkers”, “sFlt-1”, “PlGF”, “pathogenesis”, “early diagnosis”, “prediction”. English-language scientific publications published between 2016 and 2026 with full-text availability were included in the analysis. A total of 79 publications were reviewed, of which 17 articles were selected according to the established inclusion and exclusion criteria.

Results. Literature analysis showed that the pathogenesis of preeclampsia is closely associated with impaired placental perfusion, hypoxia, and imbalance of angiogenic factors. Reduced PlGF concentration and increased sFlt-1 levels were detected before the onset of clinical symptoms. The sFlt-1/PlGF ratio demonstrated the highest diagnostic and prognostic value: a ratio of ≤ 38 reliably ruled out the short-term development of preeclampsia, whereas elevated values were associated with a more severe disease course. The application of biomarkers in clinical practice improves diagnostic accuracy, helps predict complications, and optimizes the management of pregnant women.

Conclusions. Early biomarkers, PlGF and sFlt-1, are significant in the diagnosis of preeclampsia; however, the sFlt-1/PlGF ratio has the greatest clinical value, enabling more accurate diagnosis, prognosis of disease progression, and improvement of patient care.

Keywords: preeclampsia, biomarkers, PlGF, sFlt-1, early diagnosis.

Preeklampsijos ankstyvieji biomarkeriai: diagnostinė vertė ir taikymas klinikinėje praktikoje – literatūros apžvalga

Valerija Pribylskytė¹, Greta Kuncaitytė²

¹Medicinos fakultetas, Lietuvos sveikatos mokslų universitetas, Kaunas, Lietuva

²Akušerijos ir Ginekologijos klinika, Lietuvos sveikatos mokslų universiteto ligoninė Kauno Klinikos, Kaunas, Lietuva

Santrauka

Įvadas. Preeklampsija – su nėštumu susijęs progresuojantis klinikinis sindromas, pasireiškiantis naujai atsiradusia arterine hipertenzija po 20 nėštumo savaitės ir organų taikinių pažeida. Ankstyva šios būklės diagnostika išlieka sudėtinga, todėl vis daugiau dėmesio skiriama biomarkeriams, galintiems padėti nustatyti ligą dar iki klinikinių simptomų pasireiškimo.

Tikslas. Remiantis mokslinių publikacijų duomenimis įvertinti ankstyvųjų biomarkerių reikšmę diagnozuojant preeklampsiją ir jų taikymą klinikinėje praktikoje.

Metodika. Atlikta literatūros apžvalga naudojantis PubMed duomenų base. Straipsnių paieškai naudoti raktažodžiai: „preeklampsija“ (preeclampsia), „biomarkeriai“ (biomarkers), „tirpus fms tipo tirozino kinazės-1 receptorius“ (sFlt-1), „placentos augimo faktorius“ (PlGF), „patogeneze“ (pathogenesis), „ankstyva diagnostika“ (early diagnosis), „prognozavimas“ (prediction). Į analizę įtrauktos anglų kalba publikuotos 2016–2026 metų mokslinės publikacijos, kurių pilno teksto prieiga buvo galima. Iš viso peržiūrėtos 79 publikacijos, iš kurių pagal nustatytus įtraukimo ir atmetimo kriterijus atrinkta 17 straipsnių.

Rezultatai. Literatūros analizė atskleidė, kad preeklampsijos patogenezė glaudžiai susijusi su sutrikusia placentos perfuzija, hipoksija ir angiogeninių veiksnių pusiausvyros sutrikimu. Nustatyta, kad sumažėjusi PlGF koncentracija ir padidėjęs sFlt-1 kiekis aptinkami dar prieš klinikinių simptomų pasireiškimą. Didžiausią diagnostinę bei prognostinę vertę turi sFlt-1/PlGF santykis: jo rodiklis ≤ 38 leidžia patikimai atmesti preeklampsijos išsivystymo tikimybę trumpuoju laikotarpiu, o padidėjusios reikšmės siejamos su sunkesne ligos eiga. Biomarkerių taikymas klinikinėje praktikoje gerina diagnostinį tikslumą, padeda prognozuoti komplikacijas ir optimizuoti nėščiųjų priežiūrą.

Išvados. Ankstyvieji biomarkeriai PlGF ir sFlt-1 yra reikšmingi preeklampsijos diagnostikai, tačiau didžiausią klinikinę vertę turi sFlt-1/PlGF santykis, leidžiantis tiksliau diagnozuoti ligą, prognozuoti jos eigą ir gerinti nėščiųjų priežiūrą.

Raktažodžiai: preeklampsija, biomarkeriai, placentos augimo faktorius (PlGF), tirpus fms tipo tirozino kinazės-1 receptoriai (sFlt-1), ankstyva diagnostika.

1. Įvadas

Preeklampsija – tai su nėštumu susijęs progresuojantis klinikinis sindromas, kuriam būdingas daugelio organų ir sistemų pažeidimas. Ši būklė pasireiškia naujai atsiradusia arterine hipertenzija po 20 nėštumo savaitės ir organų taikinių pažeida su ar be proteinurijos [1]. Pasak PSO, preeklampsija komplikuoja 3–8 % visų nėštumų pasaulyje. Tai viena pavojingiausių nėštumo būklių, galinčių turėti reikšmingą neigiamą poveikį tiek motinos, tiek vaisiaus sveikatai [2]. Vaisiui gali pasireikšti intrauterinio augimo sulėtėjimas, dažnesnis priešlai-kinis gimdymas ar net vaisiaus žūtis gimdoje. Nėščiosioms taip pat kyla rizika išsivystyti tokioms komplikacijoms kaip placentos atšoka, insultas, venų tromboembolija, dauginis organų nepakankamumas ar diseminuota intravaskulinė koaguliacija (DIK) [3]. Apie 16% motinų mirčių yra susijusios su pre-eklampsija ir jos komplikacijomis [2]. Nepaisant pažangos akušerinėje priežiūroje, ankstyva preeklampsijos diagnostika vis dar išlieka sudėtinga, nes klinikiniai simptomai dažniausiai pasireiškia jau pažengus ligai.

Preeklampsijos patogenezė iki šiol nėra visiškai aiški, tačiau yra žinoma, kad pagrindinis vaidmuo siejamas su placentos kraujotakos sutrikimu. Dėl nepakankamos spiralinių arterijų remoduliacijos invaziniu citotroblastu, pasipriešinimas kraujo tėkmei gimdos arterijose išlieka didelis. Dėl to sutrinka placentos aprūpinimas krauju, vystosi hipoksija ir sutrinka deguonies bei maistinių medžiagų tiekimas vaisiui [4,5].

Šie pokyčiai skatina oksidacinį stresą, kurio metu išsiskiria daug tirpių medžiagų, veikiančių angiogenezę, aktyvinami uždegiminiai faktoriai ir ląstelių apoptozės mechanizmai. Sutrikus proangiogeninių medžiagų, tokių kaip placentos augimo faktorius (PIGF), ir antiangiogeninių medžiagų, tokių kaip

tirpus fms tipo tirozinkinazės -1 receptoriaus (sFlt-1), pusiausvyrai, vystosi sisteminė endotelio disfunkcija, kraujagyslių pažeidimai ir imuninės sistemos kaskados aktyvacija [5].

Tyrimai atskleidžia, kad sFlt-1 medžiagos koncentracija padidėja dar prieš klinikinių preeklampsijos simptomų pasireiškimą, o PIGF sumažėja jau pirmame nėštumo trimestre. Dėl šios priežasties sFlt-1 ir PIGF nustatymas yra svarbus klinikinėje praktikoje taikomas diagnostinis įrankis ankstyvam preeklampsijos nustatymui ir rizikos įvertinimui [6].

2. Metodika

Literatūros apžvalga atlikta naudojantis PubMed duomenų baze, taip pat peržiūrint tarptautinių organizacijų (NICE, ACOG) klinikines rekomendacijas. Mokslinių publikacijų paieškai taikyti raktažodžiai anglų kalba ir jų deriniai: „preeklampsija“ (preeclampsia), „biomarkeriai“ (biomarkers), „tirpus fms tipo tirozino kinazės-1 receptoriaus“ (sFlt-1), „placentos augimo faktorius“ (PIGF), „patogenezė“ (pathogenesis), „ankstyva diagnostika“ (early diagnosis), „prognostavimas“ (prediction). Raktažodžiai derinti naudojant loginius operatorius AND ir OR.

Į analizę įtrauktos 2016–2026 m. anglų kalba publikuotos mokslinės publikacijos, kurių pilni tekstai buvo prieinami. Atranka vykdyta keliais etapais: pirmiausia vertinti straipsnių pavadinimai ir santraukos, vėliau analizuoti pilni tekstai. Iš pradžių identifikuotos 79 publikacijos, iš kurių į galutinę literatūros apžvalgą įtrauktos 17 publikacijų.

3. Rezultatai

3.1 Preeklampsijos patogenezė ir ryšys su ankstyvaisiais biomarkeriais

Preeklampsijos patogenezė yra sudėtinga ir daugialypė, apimanti daugelį tarpusavyje susijusių

mechanizmų. Ji siejama su placentos vystymosi sutrikimais, hipoksija, oksidaciniu stresu ir lokaliu uždegimu. Šie procesai skatina imuninės sistemos disfunkciją, sutrikdo placentos veiksnių sekreciją bei lemia kraujagyslių pokyčius ir sisteminę motinos organizmo atsaką [7].

Fiziologinio nėštumo metu, formuojantis placentai, trofoblastas skverbiasi į gimdos sienelę ir sukelia spiralinių arterijų struktūrinį persitvarkymą. Šis procesas vyksta 13–18 nėštumo savaitėmis ir lemia reikšmingus kraujagyslių struktūros pokyčius. Remodeliacijos metu prarandamas kraujagyslių endotelis bei didžioji dalis raumeninių ir elastinių skaidulų, todėl spiralinių arterijų spindis padidėja, o jų jautrumas vazoaktyvioms medžiagoms sumažėja [8,9].

Endotelį, vidinę elastinę membraną ir raumeninį sluoksnį pakeičia trofoblastas, dėl to susiformuoja mažo pasipriešinimo ir didelio pralaidumo uteroplacentinė kraujotaka. Šie pokyčiai užtikrina pakankamą placentos perfuziją ir efektyvų vaisiaus aprūpinimą maistinėmis medžiagomis. Šis procesas paprastai užbaigiamas 18–22 nėštumo savaitėmis [8]. Preeklampsijos metu trofoblasto prasiskverbimas į motinos spiralines arterijas yra nepakankamas ir apsiriboja tik paviršinėmis jų dalimis nepasiekiant miometriumo. Dėl to spiralinių arterijų struktūrinis persitvarkymas yra nepakankamas – jų spindis išlieka susiaurėjęs, o kraujotakos pasipriešinimas gimdos arterijose išlieka padidėjęs. Dėl šių pokyčių sutrinka placentos perfuzija, vystosi hipoksija ir nepakankamas vaisiaus aprūpinimas deguonimi bei maistinėmis medžiagomis [10].

Esant užsitęsusiai hipoksijai ir maistinių medžiagų trūkumui, placenta į motinos kraujotaką išskiria įvairias angiogenezę veikiančias tirpias medžiagas, tokias kaip tirpią fms tirozinkinazę - 1 (sFlt-1), tirpų

endogliną (sEng) ir placentos augimo faktorių (PlGF). Sutrikusi proangiogeninių ir antiangiogeninių veiksnių pusiausvyra lemia motinos imuninės sistemos aktyvaciją, sisteminę endotelio disfunkciją, oksidacinį stresą ir krešėjimo sistemos aktyvaciją [6,8].

Endotelio funkcijos sutrikimas, kurį lemia proangiogeninių ir antiangiogeninių veiksnių pusiausvyros sutrikimas kraujotakoje, skatina mikroangiopatijos vystymąsi organuose taikiniuose, tokiuose kaip inkstai, kepenys ar smegenys. Dėl to pakinta kraujagyslių tonuso reguliacija ir vystosi arterinė hipertenzija. Padidėjęs glomerulų kapiliarų pralaidumas sąlygoja proteinurijos atsiradimą, o sustiprėjęs prokoaguliacinių veiksnių išsiskyrimas aktyvina krešėjimo sistemą ir skatina koagulopatijos vystymąsi. Kartu dėl kepenų išemijos sutrinka jų funkcija, didėja kepenų fermentų koncentracija. Šių procesų visuma lemia būdingų preeklampsijos klinikinių požymių pasireiškimą, tokių kaip: arterinė hipertenzija ($\geq 140/90$ mmHg), proteinurija (paros šlapime nustatyta > 300 mg baltymo), trombocitopenija ($< 100 \times 10^9/l$), kepenų funkcijos sutrikimas (transaminazių padidėjimas ≥ 2 kartus, stiprus nuolatinis epigastrio arba dešinės pašonės skausmas), inkstų nepakankamumo požymiai (kreatinino padidėjimas), centrinės nervų sistemos sutrikimai (stiprus nuolatinis galvos skausmas, regėjimo sutrikimai: neryškus, miglotas matymas, blyksėjimas, mirgėjimas akyse, sutrikusi protinė būklė), plaučių edema [1,11,12].

3.2 Ankstyvieji biomarkeriai ir jų diagnostinė reikšmė

3.2.1 Placentos augimo faktorius (PlGF)

Placentos augimo faktorius (PlGF) yra glikozilintas dimerinis baltymas, laikomas svarbiausiu

proangiogeniniu veiksmu, kurį išskiria trofoblasto ląstelės. Ankstyvojo nėštumo metu PlGF atlieka svarbų vaidmenį placentos angiogenezeje, skatindamas trofoblasto augimą, diferenciaciją ir invaziją į motinos deciduales ląsteles. Nėštumo metu PlGF koncentracija kraujyje reikšmingai kinta – pirmąjį trimestrą ji yra maža, tačiau nuo 11–12 nėštumo savaitės pradeda didėti, didžiausią lygį pasiekia apie 30 savaitę, o vėliau palaipsniui mažėja. Nors PlGF daugiausia gaminamas placentoje, nedidelės jo koncentracijos aptinkamos ir kituose audiniuose, tokiuose kaip širdis, griaučių raumenys, plaučiai, kepenys, kaulai ir skydliaukė [8,13].

Esant placentos hipoksijai PlGF koncentracija sumažėja, todėl preeklampsijos atvejais nustatomas reikšmingai mažesnis šio biomarkerio lygis, kuris koreliuoja su ligos sunkumu [10]. Dėl šios priežasties PlGF laikomas naudingu ankstyvos diagnostikos žymeniu, pasižyminčiu aukštu jautrumu – apie 90 %, esant 5 % klaidingai teigiamų rezultatų dažniui [8].

MacDonald ir kt. 2021 m. tyrime nustatyta, kad PlGF pasižymi aukšta neigiama prognostine verte ir tiksliau nei įprasti klinikiniai rodikliai (arterinis kraujospūdis, kepenų fermentų padidėjimas, proteinurija) prognozuoja preeklampsiją. PlGF išmatuotas mažesnės vertės nei 100 pg/ml iki 35 nėštumo savaitės pasižymėjo 96% jautrumu ir 98% neigiama prognostine verte prognozuojant ligos išsivystymą per artimiausias dvi savaites [14]. Tai rodo, kad PlGF yra kliniškai reikšmingas trumpalaikės rizikos vertinimui. Tačiau šie rezultatai daugiausiai atspindi trumpalaikę ligos išsivystymo tikimybę ir gali būti mažiau informatyvūs vertinant ilgalaikę prognozę.

Be to, PlGF diagnostinę vertę riboja jo priklausomybė nuo nėštumo trukmės – vienodo ribinio dydžio taikymas skirtingais nėštumo laikotarpiais gali didinti klaidingai teigiamų rezultatų skaičių. Dėl to

gestaciniam amžiui pritaikytos normos pagerina tyrimo tikslumą, tačiau kartu apsunkina rezultatų interpretaciją klinikinėje praktikoje, ypač ankstyvojo nėštumo laikotarpiu. Atsižvelgiant į tai, vien PlGF nustatymas dažniausiai nėra pakankamas tiksliai prognozei, todėl jis turėtų būti vertinamas kartu su kitais biomarkeriais ir klinikiniais rodikliais [10,14].

3.2.2 Tirpus fms tipo tirozino kinazės-1 receptoriaus (sFlt-1)

Tirpus Fms tipo tirozino kinazės-1 receptoriaus (sFlt-1) yra antiangiogeninis baltymas, susidarantis iš Flt-1 receptoriaus ekstraląstelinės dalies, kurio pagrindinis šaltinis motinos kraujotakoje yra placenta [8]. Jis konkuruodamas su membraniniu Flt-1 receptoriumi slopina proangiogeninių veiksmų, kraujagyslių endotelio augimo faktoriaus (VEGF) ir placentos augimo faktoriaus (PlGF), poveikį endotelio ląstelėms, taip sukeldamas kraujagyslių funkcijos sutrikimą ir sisteminę endotelio disfunkciją, mažindamas laisvųjų VEGF bei PlGF kiekį kraujyje preeklampsijos metu [10].

Nustatyta, kad sFlt-1 koncentracija padidėja dar prieš klinikinių simptomų pasireiškimą, ypač ankstyvosios preeklampsijos atvejais, todėl šis biomarkeris laikomas perspektyviu ankstyvos ligos prognozės žymeniu [8]. Tačiau skirtingų tyrimų duomenys rodo nevienodą sFlt-1 prognostinę vertę, ypač vertinant vėlyvą preeklampsiją. Ankstyvos ligos formos atveju sFlt-1 koncentracijos padidėjimas yra ryškesnis, tuo tarpu vėlyvos preeklampsijos metu šie pokyčiai gali būti mažesni, kas apsunkina rezultatų interpretaciją klinikinėje praktikoje [8,10].

Padidėjęs sFlt-1 kiekis lemia būdingų preeklampsijos klinikinių požymių, tokių kaip arterinė hipertenzija, proteinurija ir glomerulų endotelio pažeidimas, atsiradimą. Be to, sFlt-1 slopina azoto oksido (NO)

sistemą ir didina jautrumą angiotenzinui II, taip dar labiau skatindamas kraujagyslių susiaurėjimą ir hipertenzijos vystymąsi [11].

Be to, sFlt-1 koncentracijos pokyčiai gali būti veikiami ir kitų klinikinių veiksnių, todėl vien šio biomarkerio vertinimas ne visada leidžia pakankamai tiksliai prognozuoti ligos eigą. Dėl šios priežasties sFlt-1 dažniausiai vertinamas kartu su kitais angiogeniniais rodikliais [10].

3.2.3 sFlt-1 ir PlGF santykio diagnostinė reikšmė

sFlt-1/PlGF santykis laikomas tikslesniu preeklampsijos prognozės žymeniu nei kiekvienas iš šių biomarkerių atskirai [10]. Abu šie biomarkeriai daugiausia gaminami placentoje ir laikomi neinvaziniais placentos būklės rodikliais, kurių koncentracija nustatoma kraujo plazmoje ar serume automatizuotais metodais [15].

Tyrimai atskleidžia, kad moterims, kurioms įtariama preeklampsija, sFlt-1/PlGF santykis pasižymi labai aukšta neigiama prognostine verte, leidžiančia patikimai atmesti ligos išsivystymo tikimybę per artimiausias 7 dienas, taip pat įvertinti nepageidaujamų motinos baigčių ar gimdymo su preeklampsija riziką per 14 dienų [15].

Angiogeninių biomarkerių taikymas klinikinėje praktikoje sutrumpina preeklampsijos diagnostikos laiką ir leidžia tiksliau identifikuoti moteris, kurioms yra didesnė sunkių komplikacijų rizika, įskaitant pogimdyminę hipertenziją. Be to, šių biomarkerių prognostinė vertė dar labiau padidėja juos derinant su klinikiniais požymiais, laboratoriniais tyrimais ir ultragarsiniais rodikliais [15].

Atsižvelgiant į tai, sFlt-1/PlGF santykis laikomas vienu svarbiausių šiuolaikinių neinvazinių metodų, tačiau didžiausią prognostinę vertę jis turi tuomet, kai

yra derinamas su klinikiniais ir kitais tyrimo duomenimis [13].

3.3 Biomarkerių taikymas klinikinėje praktikoje

Angiogeninių biomarkerių, ypač tirpios fms tipo tirozino kinazės-1 (sFlt-1) ir placentos augimo faktoriaus (PlGF), nustatymas šiuo metu plačiai taikomas klinikinėje praktikoje vertinant nėščiąsias, kurioms įtariama preeklampsija. Šie biomarkeriai laikomi neinvaziniais placentos funkcijos rodikliais, kurių koncentracija gali būti nustatoma kraujo plazmoje ar serume automatizuotais metodais. Jų vertinimas padeda ne tik diagnozuoti preeklampsiją, bet ir prognozuoti ligos eigą bei parinkti tolimesnę priežiūros taktiką [16–18].

Vis dėlto angiogeninių biomarkerių tyrimai nėra atliekami visoms nėščiosioms, o dažniausiai skiriami pacientėms, kurioms įtariama preeklampsija arba nustatyta didelė rizikos grupė. Pagal National Institute for Health and Care Excellence (NICE) rekomendacijas, PlGF pagrindu atliekami tyrimai naudojami siekiant atmesti preeklampsijos diagnozę ir įvertinti trumpalaikę jos išsivystymo riziką, tačiau nerekomenduojami visuotinei patikrai. American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) taip pat pabrėžia, kad angiogeniniai biomarkeriai turėtų būti taikomi kaip papildomas diagnostinis ir prognostinis įrankis kartu su klinikiniu vertinimu, o ne kaip savarankiškas diagnostinis metodas [16,17].

Klinikinėje praktikoje naudojamos ribinės santykio vertės atitinka tarptautines rekomendacijas: <38 leidžia patikimai atmesti preeklampsijos išsivystymo tikimybę artimiausią savaitę, tuo tarpu reikšmės >85 iki 34 nėštumo savaitės ir >110 po 34 savaitės siejamos su didele ligos išsivystymo ir nepageidaujamų baigčių rizika. Esant padidėjusioms santykio reikšmėms pacientės dažniau

hospitalizuojamos, taikomas intensyvesnis stebėjimas, o esant indikacijoms skiriami kortikosteroidai vaisiaus plaučių brandinimui. Tarpinių reikšmių atvejais atliekamas pakartotinis tyrimas po kelių dienų, siekiant įvertinti santykio dinamiką ir tiksliau prognozuoti ligos eigą [15,16].

Didžiausią diagnostinę vertę turi sFlt-1/PlGF santykis. PROGNOSIS tyrimo duomenys atskleidė, kad sFlt-1/PlGF santykis ≤ 38 leidžia patikimai atmesti preeklampsijos išsivystymo tikimybę per artimiausią savaitę (neigiama prognostinė vertė ~99 %), tuo tarpu santykio reikšmės >38 siejamos su padidėjusia ligos išsivystymo rizika per artimiausias 4 savaites [19].

INSPIRE tyrimas parodė, kad sFlt-1/PlGF santykio taikymas kartu su klinikiniu vertinimu leidžia tiksliau identifikuoti didelės rizikos pacientės ir pasižymi didesniu jautrumu bei neigiama prognostine verte nei vien klinikinis įvertinimas, nedidinant nereikalingų hospitalizacijų skaičiaus. Be to, nustatyta, kad didesnės santykio reikšmės (≥ 85) yra susijusios su padidėjusia preeklampsijos išsivystymo tikimybe per artimiausias 4 savaites ir sunkesne ligos eiga. Tokios pacientės dažniau patiria nepageidaujamas motinos ir vaisiaus išeitis, įskaitant priešlaikinį gimdymą ir vaisiaus augimo sulėtėjimą [20].

Ankstyvas preeklampsijos rizikos nustatymas svarbus ne tik diagnostikai, bet ir prevencijai. Nustatyta, kad didelės rizikos nėščiosioms mažų dozių aspirino skyrimas iki 16 nėštumo savaitės reikšmingai sumažina priešlaikinės preeklampsijos riziką, todėl yra veiksminga ir plačiai rekomenduojama profilaktikos strategija [12].

Apibendrinant galima teigti, kad angiogeniniai biomarkeriai, ypač sFlt-1/PlGF santykis, yra reikšmingas šiuolaikinės akušerinės praktikos įrankis. Tačiau jų klinikinė vertė yra didžiausia tada, kai jie

taikomi kompleksiskai, derinant su klinikiniais, laboratoriniais ir instrumentiniais tyrimais.

4. Diskusija

Literatūros analizė rodo, kad angiogeninių veiksnių pusiausvyros sutrikimas yra vienas pagrindinių preeklampsijos patogenezės mechanizmų, o PlGF ir sFlt-1 koncentracijų pokyčiai gali būti nustatomi dar iki klinikinių simptomų pasireiškimo [5,7]. Tai pagrindžia šių biomarkerių reikšmę ankstyvai ligos diagnostikai ir trumpalaikės rizikos vertinimui. Vis dėlto analizuoti duomenys rodo, kad pavienių biomarkerių prognostinė vertė nėra vienoda ir priklauso nuo klinikinio konteksto [9].

PlGF pasižymi aukštu jautrumu ir didele neigiama prognostine verte [13], todėl yra tinkamas ligai atmesti, tačiau jo diagnostinę vertę riboja priklausomybė nuo nėštumo trukmės [7]. Dėl šios priežasties vien tik PlGF vertinimas ne visada leidžia tiksliai prognozuoti ligos eigą. Tuo tarpu sFlt-1 geriau atspindi antiangiogeninę būklę ir yra siejamas su ligos sunkumu [10], tačiau jo prognostinė vertė gali skirtis priklausomai nuo preeklampsijos formos, ypač vertinant vėlyvą ligos pradžią [9]. Tai rodo, kad pavienių biomarkerių taikymas klinikinėje praktikoje yra ribotas.

Dauguma analizuotų tyrimų sutaria, kad didžiausią klinikinę reikšmę turi sFlt-1/PlGF santykis, nes jis tiksliau atspindi bendrą angiogeninių veiksnių disbalansą nei kiekvienas rodiklis atskirai [14]. Vis dėlto skirtinguose tyrimuose taikytos nevienodos ribinės vertės ir analizuotos nevienalytės tiriamųjų grupės, todėl rezultatų palyginamumas išlieka ribotas [9,14]. Tai apsunkina vieningo diagnostinio algoritmo taikymą klinikinėje praktikoje ir rodo, kad santykio interpretacija turi būti vertinama atsargiai.

Atsižvelgiant į tai, angiogeniniai biomarkeriai turėtų būti interpretuojami kompleksiskai, kartu su klinikiniais simptomais, laboratoriniais ir instrumentiniais duomenimis [15,16]. Toks integruotas vertinimas leidžia tiksliau identifikuoti didelės rizikos pacientes ir optimizuoti jų priežiūrą. Nors biomarkerių reikšmė klinikinėje praktikoje nuolat didėja, jie turėtų būti laikomi papildomu diagnostiniu įrankiu, o ne savarankišku sprendimo kriterijumi.

5. Išvados

Preeklampsijos patogenezė susijusi su sutrikusia placentos perfuzija, hipoksija ir angiogeninių veiksnių pusiausvyros sutrikimu, lemiančiu sisteminę endotelio disfunkciją bei klinikinių ligos požymių vystymąsi. Ankstyvieji biomarkeriai – placentos augimo faktorius (PIGF) ir tirpus Fms tipo tirozino kinazės-1 receptorius (sFlt-1) – yra reikšmingi preeklampsijos diagnostikai, nes jų koncentracijų pokyčiai nustatomi dar prieš klinikinių simptomų pasireiškimą. Didžiausią diagnostinę ir prognozinę vertę klinikinėje praktikoje turi sFlt-1/PIGF santykis, kuris leidžia tiksliau diagnozuoti preeklampsiją, prognozuoti ligos eigą bei optimizuoti nėščiųjų priežiūrą.

Literatūros šaltiniai

1. Abraitis V, Arlauskienė A, Bagušytė L, Barčaitė E, Bartkevičienė D, Biržietis T, Bumbulienė Ž, Drejerienė E, Kačauskienė D, Laužikienė D, et al. Nėštumo sukelta hipertenzinė būklė (nėščiųjų hipertenzija, preeklampsija, eklampsija). Metodika. 2020.
<https://www.lagd.lt/data/public/uploads/2020/10/hipertenzines-bukles.pdf>
2. Cresswell JA, Alexander M, Chong MYC, Link HM, Pejchinovska M, Gazeley U, et al. Global and regional causes of maternal deaths 2009–20: a WHO systematic analysis. *Lancet Glob Health*. 2025;13(4):e626–34.
doi:10.1016/S2214-109X(24)00560-6.
3. Cífková R. Hypertension in pregnancy: a diagnostic and therapeutic overview. *High Blood Press Cardiovasc Prev*. 2023;30:289–303.
doi:10.1007/s40292-023-00582-5.
4. Huang T, Rashid S, Wang Y, Woo RS, Priston M, Gibbons C, et al. Modified multiple marker aneuploidy screening as a primary screening test for preeclampsia: a validation study. *Pregnancy Hypertens*. 2025;41.
doi:10.1016/j.preghy.2025.101239.
5. Qin Z, Long Y. Immunological dysregulation in preeclampsia: pathogenesis and clinical implications. *Int Immunopharmacol*. 2025.
doi:10.1016/j.intimp.2025.115314.
6. Björkman S, Bladh M, Bergstrand S, Sederholm Lawesson S, Aardal E, Overgaard M, et al. Prediction of term preeclampsia using angiogenic biomarkers at 24–29 weeks gestation. *Pregnancy Hypertens*. 2026;43.
doi:10.1016/j.preghy.2026.101429.
7. Tong X, Huang F, Zhou B, Wang M. Targeting the syncytiotrophoblast: a central player in the pathogenesis and therapy of preeclampsia. *Pathol Res Pract*. 2026;282:156461.
doi:10.1016/j.prp.2026.156461.
8. Rybak-Krzyszowska M, Staniczek J, Kondracka A, Bogusławska J, Kwiatkowski S, Góra T, et al. From biomarkers to the molecular mechanism of preeclampsia—a comprehensive literature review. *Int J Mol Sci*. 2023;24.
doi:10.3390/ijms241713252.PubMed PMID: 37686054.

9. Tomkiewicz J, Darmochwał-Kolarz DA. Biomarkers for early prediction and management of preeclampsia: a comprehensive review. *Med Sci Monit.* 2024. doi:10.12659/MSM.944104.
10. Liu N, Guo YN, Gong LK, Wang BS. Advances in biomarker development and potential application for preeclampsia based on pathogenesis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol X.* 2021. doi:10.1016/j.eurox.2020.100119.
11. Rana S, Burke SD, Karumanchi SA. Imbalances in circulating angiogenic factors in the pathophysiology of preeclampsia and related disorders. *Am J Obstet Gynecol.* 2022;226:S1019–34. doi:10.1016/j.ajog.2020.10.022.
12. Chang KJ, Seow KM, Chen KH. Preeclampsia: recent advances in predicting, preventing, and managing the maternal and fetal life-threatening condition. *Int J Environ Res Public Health.* 2023;20. doi:10.3390/ijerph20042994.
13. Tardif C, Dumontet E, Caillon H, Misbert E, Dochez V, Masson D, et al. Angiogenic factors sFlt-1 and PlGF in preeclampsia: prediction of risk and prognosis in a high-risk obstetric population. *J Gynecol Obstet Hum Reprod.* 2018;47(1):17–21. doi:10.1016/j.jogoh.2017.10.007.
14. Macdonald TM, Walker SP, Hannan NJ, Tong S, Kaitu'u-Lino J. Clinical tools and biomarkers to predict preeclampsia. *EBioMedicine.* 2021;75:103780. doi:10.1016/j.ebiom.2021.103780.
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. *Pregnancy Hypertens.* 2022;27:42–50. doi:10.1016/j.preghy.2021.12.003.
16. Stepan H, Galindo A, Hund M, Schlembach D, Sillman J, Surbek D, et al. Clinical utility of sFlt-1 and PlGF in screening, prediction, diagnosis and monitoring of pre-eclampsia and fetal growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2023;61(2):168–80. doi:10.1002/uog.26032
17. National Institute for Health and Care Excellence. Hypertension in pregnancy: diagnosis and management. NICE guideline NG133; 2019. Available from: www.nice.org.uk/guidance/ng133
18. Sonek J, Krantz D, Carmichael J, Downing C, Jessup K, Haidar Z, et al. First-trimester screening for early and late preeclampsia using maternal characteristics, biomarkers, and estimated placental volume. *Am J Obstet Gynecol.* 2018;218(1):126.e1–126.e13. doi:10.1016/j.ajog.2017.10.024.
19. Zeisler H, Llurba 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.
20. Cerdeira AS, O'Sullivan J, Ohuma EO, Harrington D, Szafranski P, Black R, et al. Randomized interventional study on prediction of preeclampsia/eclampsia in women with suspected preeclampsia: INSPIRE. *Hypertension.* 2019;74(4):983–90. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.12739.