

**VILNIAUS UNIVERSITETAS
MEDICINOS FAKULTETAS**

Baigiamasis darbas

Nėščiųjų sergančių hipertenzinėmis būklėmis kardiovaskulinių ir preeklampsijos rizikos veiksnių, kraujo serumo angiogeninių ir ultragarsinių žymenų pasiskirstymas

The Prevalence of Cardiovascular and Preeclampsia Risk Factors and the Distribution of Serum Angiogenic and Ultrasound Biomarkers in Women with Hypertensive Disorders of Pregnancy

Studentas/ė (vardas, pavardė), grupė: **Emilija Struckutė** VI kursas, 3 grupė

Katedra/ Klinika kurioje ruošiamas ir ginamas darbas
Klinikinės medicinos instituto Akušerijos ir ginekologijos klinika

Darbo vadovas

lekt. Rūta Breivienė

(pedagoginis vardas, mokslo laipsnis, vardas, pavardė)

Konsultantas (jei yra)

(pareigos, vardas, pavardė)

Katedros arba Klinikos vadovas

Prof. dr. Diana Ramašauskaitė

(pedagoginis vardas, mokslo laipsnis, vardas, pavardė)

2023 - 05 - 20

Studento elektroninio pašto adresas emilija.struckute@mf.stud.vu.lt

SANTRUMPOS

NHB - nėščiujų hipertenzinės būklės

PE – preeklampsija

NH - nėščiujų hipertenzija

ŠKL - širdies ir kraujagyslių ligos

sFlt-1 - tirpi į fms baltymą panaši tirozinkinazė – 1

PIGF - placentos augimo faktorius

KMI - kūno masės indeksas

AKS – arterinis kraujospūdis

PI – pulsacijos indeksas

RI – rezistentiškumo indeksas

S/D – sistolės ir diastolės kraujotakos greičio santykis

ACOG – Jungtinių Amerikos Valstijų akušerių ginekologų draugija

NICE - nacionalinis sveikatos ir priežiūros institutas

VAS – vaisiaus augimo sulėtėjimas

MSV - per mažas vaisiaus svoris pagal nėštumo trukmę

PAPP-A – su nėštumu susijęs plazmos baltymas – A

LIL – lėtinė inkstų liga

SANTRAUKA

Nėščiujų hipertenzinėmis būklėmis serga 5 - 8% visų nėščiųjų ir šios grupės ligų kasmet vis daugėja. Nėščiujų hipertenzinės būklės yra viena iš dažniausių nėščiųjų, vaisių ir naujagimių mirties priežasčių, jos taip pat lemia trumpalaikes ir ilgalaikes komplikacijas tiek nėščiajai, tiek naujagimiui. Nors ir šių ligų diagnostikos kriterijai yra aiškiai apibrėžti, tačiau klinikinėje praktikoje diagnozuoti ir prognozuoti šių ligų išeitis nėra lengva. Angiogeninių žymenų vaidmens preeklampsijos patogenezėje atradimas sudarė pagrindą vykti naujiems klinikiniams tyrimams šioje srityje. Mūsų tyrimo pagrindinis tikslas buvo palyginti preeklampsijos ir kardiovaskulinius rizikos veiksnius, angiogeninių ir ultragarsinių žymenų skirtumus įvairių nėščiųjų hipertenzinių būklių grupėse. Tyrime dalyvavo 19 pacienčių sergančių preeklampsija ir 9 sergančios nėščiųjų hipertenzija. Labiausiai paplitę preeklampsijos rizikos veiksniai tarp tiriamųjų buvo pirmas gimdymas, pirmas nėštumas ir nutukimas, o kardiovaskuliniai – paveldimumas ir nutukimas. Reikšmingai didesnė tirpios įfms baltymą panašios tirozinkinazės – 1 koncentracija, mažesnė placentos augimo faktoriaus koncentracija ir didesnis šių žymenų santykis buvo nustatyti preeklampsijos grupėje lyginant su nėščiųjų hipertenzijos grupe, taip pat preeklampsijos su vaisiaus augimo sulėtėjimu grupėje lyginant su preeklampsijos grupe. Gimdos arterijų pulsacijos indeksas buvo didžiausias preeklampsijos su vaisiaus augimo sulėtėjimu grupėje ir reikšmingai skyrėsi nuo preeklampsijos grupės, o preeklampsijos grupės buvo didesnis ir reikšmingai skyrėsi nuo nėščiųjų hipertenzijos grupės. Gimdos arterijos rezistentiškumo indeksas buvo reikšmingai didesnis, o placentos augimo faktoriaus koncentracija serume buvo reikšmingai mažesnė ankstyvos preeklampsijos grupėje lyginant su vėlyva. Remiantis didesniais gimdos arterijų indeksais ir angiogeninių žymenų disbalansu galima sakyti, kad placentos disfunkcija labiausiai yra išreikšta preeklampsijos su vaisiaus augimo sulėtėjimu grupėje, toliau preeklampsijos ir nėščiųjų hipertenzijos grupėse.

Raktažodžiai: nėščiųjų hipertenzinės būklės; preeklampsija; sFlt-1; PlGF;

SUMMARY

The prevalence of hypertensive disorders of pregnancy is 5-8% and it is increasing each year. Preeclampsia is one of the most common causes of maternal, fetal, neonatal mortality and leads to short-term and long-term complications. Diagnosing and predicting the outcomes of these disorders can be challenging despite clearly defined diagnostic criteria. The discovery of angiogenic factors' role in preeclampsia has provided a basis for new studies. The goals of our

study were to compare the risk factors of preeclampsia and cardiovascular diseases, the differences in angiogenic factors and ultrasound indices in different groups of hypertensive disorders of pregnancy. The study included 19 patients with preeclampsia, 9 with gestational hypertension. The most common risk factors for preeclampsia were nulliparity, first pregnancy, obesity. The cardiovascular risk factors were family history of cardiovascular diseases, obesity. A significantly higher concentration of soluble fms-like tyrosine kinase-1, lower concentration of placental growth factor, higher ratio of these markers were found in preeclampsia group compared to gestational hypertension and preeclampsia with fetal growth restriction compared to preeclampsia alone. Preeclampsia with fetal growth restriction had significantly higher uterine artery pulsatility index compared to preeclampsia alone, also preeclampsia group had a higher uterine artery pulsatility index compared to gestational hypertension. Early preeclampsia had higher uterine artery resistancy index and lower serum concentration of placental growth factor compared to late preeclampsia. Based on the higher uterine artery indices and angiogenic factors imbalances, placental dysfunction is most pronounced in the preeclampsia with fetal growth restriction, followed by preeclampsia and gestational hypertension.

Keywords: hypertensive disorders of pregnancy; preeclampsia; PIGF; sFlt-1;

ĮVADAS

NHB priklauso NH, preeklampsija - eklampsija, lėtinė hipertenzija ir lėtinė hipertenziija komplikuota preeklampsija (1). PE pagal pasireiškimo pradžios laiką yra skirstoma į ankstyvą, kuri prasideda iki 34 nėštumo savaitės ir vėlyvą, kuri prasideda 34 nėštumo savaitę arba vėliau (2). NHB paplitimas pasaulyje siekia 5,2% - 8,2%, o Lietuvoje 2021 metais NHB buvo diagnozuotos 5,2% (1 191) nėščiųjų (3,4). Pasaulyje nuo 1990 metų iki 2019 metų NHB skaičius padidėjo 10,92% - nuo 16,3 milijonų iki 18,08 milijonų atvejų per metus (5). Lietuvoje pacienčių sergančių NHB kasmet nuo 2017 iki 2020 metų daugėjo - 4,4% 2017 metais ir 5,4% 2020 metais (6–9). Pasaulyje kiekvienais metais dėl NHB miršta > 70 000 moterų ir > 500 000 vaisių ir naujagimių, iš kurių > 99% mirties atvejų yra susiję su nepakankamai gera priežiūra ir išteklių trūkumu (10). VAS, priešlaikinis gimdymas ir vaisiaus žūtis yra dažniausios PE sukeltos komplikacijos vaisiui (11). 0,04% PE sergančių pacienčių išsivysto eklampsija, o 0,24% sunki PE (12). NHB sukelia ne tik ankstyvas komplikacijas, bet ir padidina riziką naujagimiui ir jo motinai ateityje susirgti lėtinėmis ligomis (13–15). 2017 metais atlikta sisteminė literatūros apžvalga, įtraukusi 6,4 mln. moterų nustatė, kad PE yra siejama su 4,19

karto didesne rizika susirgti širdies nepakankamumu, 2,5 karto koronarine širdies liga, 1,81 karto insultu, o riziką mirti nuo ŠKL padidina 2,21 karto (13). Naujagimiai gimę NHB sirgusioms moterims turi didesnę riziką vėlesniame amžiuje susirgti išemine širdies liga, insultu, aktyvumo ir dėmesio sutrikimu (14,15).

Sergant PE dėl nepakankamos trofoblastų invazijos į placentos spiralinės arterijas, sutrinka šių arterijų remodeliacija, o tai lemia nepakankamą placentos kraujotaką (16). Dėl to išsivysto placentos išemija ir oksidacinis stresas dėl kurio trofoblastai pradeda išskirti daugiau antiangiogeninio baltymo sFlt-1 ir mažiau proangiogeninio PlGF (16). Šių žymenų disbalansas lemia periferinių kraujagyslių vazokonstrikciją ir hipertenziją, taip pat koreliuoja su ligos sunkumu (16). Didesnis sFlt-1/PlGF santykis (> 85) lyginant su mažu santykiu (< 33) yra susijęs su didesne sunkios PE rizika (90,9% ir 8,0%), priešlaikiniu gimdymu (32,6 ir 37,4 nėštumo savaitę), dažnesnėmis motinos komplikacijomis (18,2% ir 0%) (17).

Pirmame nėštumo trimestre (11-13 nėštumo savaitę) įvertinus PE rizikos veiksnius, gimdos arterijų PI, vidutinį arterinį kraujospūdį, PAPP-A ir PlGF galima nustatyti 95% ankstyvos pradžios PE atvejų su 10% klaidingai teigiamai prognozuotų atvejų (18). Nustačius padidėjusią riziką yra paskiriamas aspirinas, kuris slopindamas ciklooksigenazę – 1 sumažina prostaglandinų ir tromboksano kiekį, dėl to mažina uždegimą ir trombocitų agregaciją (19). 2017 metais multicentrinis ASPRE tyrimas nustatė, kad identifikavus didelės rizikos pacientes pagal anksčiau aprašytą PE rizikos vertinimą ir paskyrus 150mg aspirino vartoti kasdien nuo 11-14 nėštumo savaitės iki 36 savaitės, 62% atvejų sumažėjo priešlaikinių gimdymų PE grupėje (20).

Nors ir PE diagnostikos kriterijai yra aiškiai apibrėžti, tačiau jos diagnostika išlieka sudėtinga (21). Esant organo taikinio pažeidimui sunku nustatyti ar jis įvyko dėl PE, ar dėl naujai atsiradusios, ar anksčiau diagnozuotos gretutinės ligos (21). Šiuo metu vienintelis PE gydymas yra vaisiaus ir placentos pagimdymas, dėl šios priežasties PE yra viena iš dažniausių priešlaikinio gimdymo priežasčių (1,22). Nors ir kito efektyvaus gydymo nėra, tačiau tam, kad būtų galima pasirinkti tinkamiausią priežiūrą, nuspėti nepalankios išeities riziką, nėštumo užbaigimo laiką ir taktiką yra svarbu laiku diagnozuoti šią ligą ir sekti jos progresavimą (23).

Šio tyrimo tikslas buvo palyginti PE ir kardiovaskulinius rizikos veiksnius, angiogeninių ir ultragarsinių žymenų rodiklius skirtingose NHB. Tyrimo uždaviniai: palyginti PE ir kardiovaskulinius rizikos veiksnius PE ir NH grupėse, angiogeninius ir ultragarsinius žymenis PE ir NH grupėse, taip pat tarp ankstyvos ir vėlyvos PE grupių, PE su VAS ir be jo grupėse, ištirti ryšį tarp angiogeninių žymenų ir rizikos veiksnių.

TIRIAMIEJI IR METODAI

Į pjūvinį analitinį tyrimą buvo įtrauktos VUL SK Akušerijos – ginekologijos centre, nėštumo patologijos skyriuje nuo 2021 metų gruodžio iki 2023 metų sausio hospitalizuotos PE arba NH sergančios pacientės. Tyrime dalyvavo 28 moterys iš kurių 19 diagnozuota PE (10 ankstyva ir 9 vėlyva PE) ir 9 NH, 5 pacientėms PE grupėje buvo diagnozuotas VAS. Vidutinis pacienčių amžius $33,3 \pm 6,1$, o nėštumo savaitė $33 \pm 3,5$. Diagnozuojant NH ir PE buvo remtasi 2020 metų NHB metodikomis (1). NH buvo diagnozuota kai 20 nėštumo savaitę arba vėliau iki tol normalų AKS turėjusiai nėščiajai nustatomas padidėjęs sistolinis ≥ 140 mmHg ir/arba diastolinis ≥ 90 mmHg kraujospūdis du kartus iš eilės ne trumpesniu negu 4 valandų intervalu, nesant proteinurijos ir naujai atsiradusių organų ir sistemų pažeidimo požymių (1). PE diagnozuojama kai 20 nėštumo savaitę arba vėliau išmatuojamas padidėjęs sistolinis ≥ 140 mmHg ir/arba diastolinis ≥ 90 mmHg kraujospūdis du kartus iš eilės ne trumpesniu negu 4 valandų intervalu arba sistolinis kraujospūdis ≥ 160 mmHg, diastolinis ≥ 110 mmHg ir toks išlieka 15-30 min. laikotarpiu taip pat atsiranda proteinurija arba organų taikinių pažeidimas su ar be proteinurijos (1). Taigi, prie diagnozuoto padidėjusio AKS turi būti nustatytas bent vienas iš šių požymių: proteinurija, trombocitopenija $< 100 \times 10^9/l$, serumo transaminazių kiekio padidėjimas ≥ 2 kartus, serumo kreatinino > 110 g/l arba jo padidėjimas ≥ 2 kartus, CNS funkcijos sutrikimas (stiprus nuolatinis galvos skausmas, sutrikusi protinė būklė, regėjimo sutrikimai), plaučių edema (1). VAS buvo diagnozuojamas remiantis 2019 metų VAS metodikomis nustačius vaisiaus pilvo apimtį ar vaisiaus svorį mažesnę nei 10 procentilių pagal atitinkamą nėštumo savaitę (24). Informacija apie PE ir kardiovaskulinių ligų rizikos veiksnius buvo surinkta, o kraujo ir ultragarsiniai tyrimai buvo atlikti antro arba trečio nėštumo trimestro metu. Angiogeninių žymenų tyrimui buvo naudojami Thermo Fischer Scientific reagentai. PE rizikos veiksniai buvo atrinkti atsižvelgiant į Lietuvos 2020 metų NHB metodikas (1). Kardiovaskuliniai rizikos veiksniai buvo atrinkti remiantis Escardio hipertenzijos rizikos veiksniais (25). Vidutiniai gimdos arterijų pulsacijos ir rezistentiškumo indeksai buvo apskaičiuoti sudėjus dešinėsios ir kairiosios gimdos arterijų indeksus ir apskaičiavus vidurkį.

Statistinė analizė atlikta naudojant R Commander programą. Duomenų normalumo sąlyga buvo tikrinama naudojant Šapiro ir Vilko testą. Duomenims, kurie nėra pasiskirstę pagal normalųjį skirstinį buvo naudojamas Mann - Whitney U testas, esant normaliam duomenų pasiskirstymui buvo naudojamas Stjudento t-kriterijus. Šie testai buvo naudojami palyginti ar kintamieji skiriasi statistiškai reikšmingai dvejose skirtingose pacienčių grupėse. Chi –

kvadrato testas buvo naudojamas nustatyti ar PE ir kardiovaskuliniai rizikos veiksniai statistiškai reikšmingai skiriasi tarp įvairių NHB grupių.

REZULTATAI

1 lentelė. Preeklampsijos rizikos veiksnių pasiskirstymas preeklampsijos ir nėščiujų hipertenzijos grupėse.

Rizikos veiksnys	PE grupė, (n = 19)	NH grupė, (n = 9)	PE ir NH grupės, (n = 28)	p reikšmė
Pirmas nėštumas	13 (68,42%)	4 (44,44%)	17 (60,71%)	0,225
Pirmas gimdymas	15 (78,95%)	6 (66,67%)	21 (75%)	0,483
Daugiavaisis nėštumas	1 (5,26%)	0 (0%)	1 (3,57%)	0,483
Pagalbinis apvaisinimas	6 (31,58%)	2 (22,22%)	8 (28,57%)	0,609
Amžius \geq 35 metai	4 (21,05%)	4 (44,44%)	8 (28,57%)	0,201
KMI \geq 30 kg/m ² (išmatuotas prieš nėštumą)	4 (21,05%)	5 (55,56%)	9 (32,14%)	0,068
PE ankstesnio nėštumo metu	1 (5,26%)	1 (11,11%)	2 (7,14%)	0,575
Šeiminė PE anamnezė*	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	-
Gliukozės apykaitos sutrikimai**	4 (21,05%)	3 (33,33%)	7 (25%)	0,483
Padidėjęs AKS \geq 140/90mmHg	1 (5,26%)	2 (22,22%)	3 (10,71%)	0,175
Gretutinės ligos***	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	-

Pacienčių, turinčių rizikos veiksnių skaičius (pacienčių, turinčių rizikos veiksnių dalis procentais).

PE – preeklampsija, NH – nėščiujų hipertenzija, KMI – kūno masės indeksas, AKS – arterinis kraujospūdis.

* - motinai arba seseriai buvo diagnozuota preeklampsija.

** - cukrinis diabetas, nėščiujų diabetas, sutrikusi gliukozės tolerancija.

*** - lėtinė inkstų liga, sisteminė raudonoji vilkligė, antifosfolipidinis sindromas, trombofilija, obstrukcinė miego apnėja.

Dažniausi PE rizikos veiksniai tiriamųjų grupėje buvo pirmas gimdymas, pirmas nėštumas, KMI \geq 30 kg/m², pagalbinis apvaisinimas ir amžius \geq 35 metai. PE grupėje dažniausi rizikos veiksniai buvo pirmas gimdymas, pirmas nėštumas ir pagalbinis apvaisinimas, o NH grupėje pirmas gimdymas ir KMI \geq 30 kg/m².

2 lentelė. Kardiovaskulinių rizikos veiksnių pasiskirstymas preeklampsijos ir nėščiųjų hipertenzijos grupėse.

Rizikos veiksnys	PE grupė (n = 19)	NH grupė (n = 9)	PE ir NH grupės (n = 28)	p reikšmė
Padidėjęs lipidų kiekis kraujyje	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	-
Rūkymas nėštumo metu	1 (5,26%)	0 (0%)	1 (3,57%)	0,483
Rūkymas iki nėštumo	4 (21,05%)	2 (22,22%)	6 (21,43%)	0,944
KMI ≥ 30 kg/m ² (išmatuotas prieš nėštumą)	4 (21,05%)	5 (55,56%)	9 (32,14%)	0,068
Gliukozės apykaitos sutrikimai*	4 (21,05%)	3 (33,33%)	7 (25%)	0,483
Padidėjęs AKS $\geq 140/90$ mmHg	1 (5,26%)	2 (22,22%)	3 (10,71%)	0,175
Padidėjęs kraujo krešumas	0 (0%)	1 (11,11%)	1 (3,57%)	0,139
Paveldimumas **	9 (43,73%)	4 (44,44%)	13 (46,43%)	0,884
Nustatyta aterosklerozinė kraujagyslių liga	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	-
Mažas fizinis aktyvumas***	2 (10,53%)	3 (33,33%)	5 (17,86%)	0,141
Stresas ir depresija	1 (5,26%)	0 (0%)	1 (3,57%)	0,483

Pacienčių, turinčių rizikos veiksnių skaičius (pacienčių, turinčių rizikos veiksnių dalis procentais).

PE – preeklampsija, NH – nėščiųjų hipertenzija, KMI – kūno masės indeksas, AKS – arterinis kraujospūdis.

* - cukrinis diabetas, nėščiųjų diabetas, sutrikusi gliukozės tolerancija.

** - pirmos eilės giminaičiams (tėvams, broliams, seserims) diagnozuota pirminė arterinė hipertenzija, insultas arba infarktas. Vyrams liga diagnozuota iki 55 metų, moterims iki 65 metų.

*** - mažiau nei 150 minučių vidutinio sunkumo fizinio aktyvumo per savaitę.

Dažniausi kardiovaskuliniai rizikos veiksniai PE grupėje buvo paveldimumas, rūkymas iki nėštumo, gliukozės apykaitos sutrikimai ir nutukimas, o NH grupėje nutukimas ir paveldimumas. Abejose grupėse dažniausias rizikos veiksnys buvo nutukimas ir paveldimumas.

3 lentelė. Preeklampsijos ir kardiovaskulinių rizikos veiksnių ryšys su angiogeninių žymenų pokyčiais preeklampsijos grupėje.

Rizikos veiksnys	sFlt-1 p reikšmė	PlGF p reikšmė	sFlt-1/PlGF p reikšmė
Pirmas nėštumas	0,017	0,127	0,046

Pirmas gimdymas	0,1	0,411	0,152
Amžius \geq 35 metai	0,75	0,84	0,657
KMI \geq 30kg/m ²	0,011	0,185	0,009
Gliukozės apykaitos sutrikimai *	0,176	0,736	0,885
Rūkymas iki nėštumo	0,821	0,53	0,597
Pagalbinis apvaisinimas	0,383	1	0,467

sFlt-1 – tirpi į fms baltymą panaši tirozinkinazė – 1, PlGF – placentos augimo faktorius, KMI – kūno masės indeksas.

* - cukrinis diabetas, nėščiųjų diabetas, sutrikusi gliukozės tolerancija.

sFlt-1 ir sFlt-1/PlGF reikšmingai skyrėsi pirmą kartą nėščių pacientų grupėje, lyginant su daugiau nei vieną nėštumą turėjusiomis pacientėmis ir KMI \geq 30 kg/m² grupėje lyginant su KMI $<$ 30 kg/m² pacientėmis. Tiksliai angiogeninių žymenų koncentracijas kraujo serume esant tam tikram rizikos veiksniui žiūrėti prieduose (1 priedas).

4 lentelė. Angiogeninių ir ultragarsinių žymenų palyginimas tarp pacientų sergančių nėščiųjų hipertenzija ir preeklampsija.

Žymuo	NH (n = 9)	PE (n = 19)	p reikšmė
PlGF, ng/L	194,8 (51,4 – 292,6)	37,9 (22,5 – 67,4)	0,012
sFlt-1, ng/L	2569,4 \pm 1854,1*	8039,2 \pm 4337,5*	$<$ 0,0001
sFlt-1/PlGF	13 (2,7 – 38,98)	162,5 (86,6 – 327,4)	0,001
Gimdos arterijų PI	0,75 \pm 0,116*	1,273 \pm 0,58*	0,004
Gimdos arterijų RI	0,533 \pm 0,066*	0,61 \pm 0,124*	0,203
Virkštelės arterijos PI	0,86 (0,84 – 0,91)	0,98 (0,815 – 1,095)	0,192
Virkštelės arterijos RI	0,58 (0,57 – 0,6)	0,65 (0,57 – 0,69)	0,084
Virkštelės arterijos S/D	2,3 (2,3 – 2,48)	2,8 (2,3 – 3,1)	0,05

Duomenys išreikšti mediana (Q1-Q3), nebent nurodyta kitaip.

* - vidurkis \pm standartinis nuokrypis.

NH – nėščiųjų hipertenzija, PE – preeklampsija, sFlt-1 – tirpi į fms baltymą panaši tirozinkinazė – 1, PlGF – placentos augimo faktorius, PI – pulsacijos indeksas, RI – rezistentiškumo indeksas, S/D – sistolės ir diastolės kraujotakos greičio santykis.

Pacientės sergančios PE turi reikšmingai didesnę sFlt-1 ir sFlt-1/PlGF, mažesnę PlGF koncentraciją kraujo serume lyginant su NH sergančiomis pacientėmis. Gimdos arterijų PI yra reikšmingai didesnis PE sergančių pacienčių grupėje.

5 lentelė. Angiogeninių ir ultragarsinių žymenų palyginimas tarp pacienčių sergančių ankstyvos ir vėlyvos pradžios preeklampsija.

Žymuo	Ankstyva PE (n=10)	Vėlyva PE (n=9)	p reikšmė
PlGF, ng/L	23,75 (20,25 – 37,6)	58,6 (56,3 – 92,3)	0,043
sFlt-1, ng/L	7342,6 ± 3817,8*	8813,2 ± 4965,2*	0,484
sFlt-1/PlGF	280,8 (116,9 - 477,2)	128,3 (81,91 -162,5)	0,243
Gimdos arterijų PI	1,55 ± 0,668*	1,03 ± 0,383*	0,082
Gimdos arterijų RI	0,691 ± 0,101*	0,54 ± 0,098*	0,012
Virkštelės arterijos PI	1,045 (0,905 – 1,108)	0,85 (0,71 - 1,03)	0,12
Virkštelės arterijos RI	0,665 (0,62 - 0,698)	0,57 (0,57 - 0,65)	0,129
Virkštelės arterijos S/D	2,95 (2,605 – 3,25)	2,3 (2,3 – 2,8)	0,151

Duomenys išreikšti mediana (Q1-Q3), nebent nurodyta kitaip.

* - vidurkis ± standartinis nuokrypis.

PE – preeklampsija, sFlt-1 – tirpi į fms baltymą panaši tirozinkinazė – 1, PlGF – placentos augimo faktorius, PI – pulsacijos indeksas, RI – rezistentiškumo indeksas, S/D – sistolės ir diastolės kraujotakos greičio santykis.

Pacientės sergančios ankstyva PE turi statistiškai reikšmingai mažesnę PlGF ir didesnę gimdos arterijų RI.

6 lentelė. Angiogeninių ir ultragarsinių žymenų palyginimas preeklampsijos su vaisiaus augimo sulėtėjimu ir be jo grupėse.

Žymuo	PE be VAS (n = 14)	PE su VAS (n = 5)	p reikšmė
PlGF, ng/L	56,6 (37 – 88,25)	17,8 (17,4 – 24,7)	0,005
sFlt-1, ng/L	6872 ± 4266,97*	11306 ± 2717,35*	0,046
sFlt-1/PlGF	108,67 (82,65 – 192,5)	620,5 (345,9 – 908,4)	0,0007
Gimdos arterijų PI	0,85 (0,72 – 1,515)	1,603 (1,468 – 1,69)	0,0498
Gimdos arterijų RI	0,585 ± 0,133*	0,679 ± 0,059*	0,207
Virkštelės arterijos PI	0,925 (0,773 – 1,105)	1,03 (0,88 – 1,07)	0,404

Virkštelės arterijos RI	0,65 (0,563 – 0,688)	0,63 (0,61 – 0,68)	0,676
Virkštelės arterijos S/D	2,80 (2,225 – 3,1)	2,71 (2,54 – 3,1)	0,642

Duomenys išreikšti mediana (Q1-Q3), nebent nurodyta kitaip.

* - vidurkis ± standartinis nuokrypis.

PE – preeklampsija, VAS – vaisiaus augimo sulėtėjimas, sFlt-1 – tirpi į fms baltymą panaši tirozinkinazė – 1, PlGF – placentos augimo faktorius, PI – pulsacijos indeksas, RI – rezistentiškumo indeksas, S/D – sistolės ir diastolės kraujotakos greičio santykis.

Pacientės PE su VAS grupėje turi statistiškai reikšmingai mažesnę PlGF koncentraciją ir didesnę sFlt-1/PlGF ir sFlt-1 koncentraciją kraujo serume, taip pat didesnę gimdos arterijų pulsacijos indeksą.

APTARIMAS

Preeklampsijos rizikos veiksniai.

PE rizikos veiksniai (išvardinti eilės tvarka nuo svarbiausio rizikos veiksnio iki mažiausiai svarbaus) yra: PE ankstesnio nėštumo metu, lėtinė hipertenzija, cukrinis diabetas diagnozuotas prieš nėštumą, daugiavaisis nėštumas, šeiminė PE anamnezė, antifosfolipidinis sindromas, $KMI \geq 30\text{kg/m}^2$, sisteminė raudonoji vilkligė, pirmas gimdymas, pagalbinis apvaisinimas, LIL, nėščiosios amžius ≥ 35 metai (26). Įvairios rekomendacijos (ACOG, NICE, Lietuvos metodikos) išskiria daugiau PE rizikos veiksnių: afroamerikietiška rasė, žemas socialinis ir ekonominis statusas, > 10 metų intervalas tarp nėštumų, paauglės nėštumas, pirmas nėštumas, komplikuotas ankstesnis nėštumas (mažas naujagimio svoris, per mažas svoris pagal nėštumo laiką, ar kita nepalanki nėštumo baigtis), taip pat ir kokia nors kita hipertenzinė būklė, neįskaitant PE (1,27,28). Šie rizikos veiksniai yra skirstomi į didelės ir vidutinės rizikos grupes, o esant bent vienam didelės ar dviem vidutinės rizikos veiksniams rekomenduojama profilaktiškai paskirti aspiriną (1,27,28). Tiriamųjų grupėje dažniausi rizikos veiksniai buvo pirmas gimdymas (75%) ir pirmas nėštumas (60,71%). Sekantis dažniausias rizikos veiksnys buvo $KMI \geq 30\text{kg/m}^2$ (32,14%), amžius ne mažesnis nei 35 metai (28,57%) ir pagalbinis apvaisinimas (28,57%). PE grupėje dažniausi rizikos veiksniai buvo pirmas gimdymas (78,95%), pirmas nėštumas (68,42%), pagalbinis apvaisinimas (31,58%), amžius ≥ 35 metai (21,05%), $KMI \geq 30\text{kg/m}^2$ (21,05%), gliukozės apykaitos sutrikimai (21,05%), o NH grupėje pirmas gimdymas (66,67%), $KMI \geq 30\text{kg/m}^2$ (55,56%), pirmas nėštumas (44,44%) ir amžius ≥ 35 metai (44,44%). Nei vieno iš rizikos veiksnių dažnis reikšmingai nesiskyrė lyginant PE ir NH grupes, tačiau NH grupėje PE rizikos veiksniai buvo labiau paplitę. Šioje grupėje pacientei

teko vidutiniškai po 3 rizikos veiksnius, o PE grupėje po 2,58, bendrai visoje tiriamųjų grupėje po 2,79. PE grupėje buvo viena pacientė neturinti nei vieno rizikos veiksnio, o NH grupėje visos pacientės turėjo bent vieną rizikos veiksnį. Šie rezultatai iš dalies atitinka 2016 metais atliktos meta-analizės ir sisteminės literatūros apžvalgos, įtraukusios virš 25 milijonų PE sergančių pacienčių (29). Šis tyrimas taip pat rado, kad dažniausias rizikos veiksnys PE grupėje yra pirmas gimdymas, po jo $KMI \geq 25 \text{ kg/m}^2$, PE ankstesnio nėštumo metu ir $KMI \geq 30 \text{ kg/m}^2$, o pagalbinis apvaisinimas 6 vietoje (29). Pirmą gimdymą turėsiančios pacientės lyginant su kitomis turi didesnę KMI, sistolinį AKS, dažniau serga arterine hipertenzija ir cukriniu diabetu (30). Mūsų atliktame tyrime pirmą kartą gimdysiančios PE sergančios pacientės PE rizikos veiksnių lyginant su pacientėmis be šio rizikos veiksnio, turėjo daugiau - vienai pacientei teko 2,78 rizikos veiksnio. Trečias dažniausias rizikos veiksnys PE grupėje buvo pagalbinis apvaisinimas, jis buvo atliktas 6 pacientėms. Trys iš jų buvo ≥ 35 metų amžiaus, dvejoms būdingi gliukozės apykaitos sutrikimai, vienai pacientei nustatytas daugiavaisis nėštumas. Vidutiniškai šioms pacientėms teko po 3,5 PE rizikos veiksnio, tai yra beveik vienu rizikos veiksniumi daugiau nei vidutiniškai PE grupėje. Šiuo metu nėra aišku ar pacientės pastojusios pagalbinio apvaisinimo būdu turi didesnę PE riziką dėl joms būdingų PE rizikos veiksnių (vyresnis amžius, daugiavaisis nėštumas, nutukimas, cukrinis diabetas), dėl pagalbinio apvaisinimo technologijų ar dar nežinomų, šiuo metu neišmatuojamų priežasčių (31). Pacientės pastojusios technologijų pagalba turi ne tik didesnę riziką susirgti PE, bet ir šios ligos eiga joms būna sunkesnė (31). Tokioms pacientėms dažniau pasireiškia sunki PE, jaugusi placenta, jos dažniau serga nėščiųjų diabetu ir kraujuoja po gimdymo lyginant su savaime pastojusiomis pacientėmis sergančiomis PE (31). Keturios pacientės (21,05%) PE grupėje buvo 35 metų amžiaus arba vyresnės. Šioje grupėje pacientėms teko po 4 rizikos veiksnius, tai daugiau nei vienu rizikos veiksniumi daugiau nei bendrai visoje PE grupėje. Trims iš jų buvo atliktas pagalbinis apvaisinimas. Suomijoje atliktame tyrime pacientėms, kurių amžius > 35 metai, PE pasireiškė 1,5 karto dažniau nei jaunesnėms (32). Tačiau vyresnės pacientės reikšmingai dažniau sirgo lėtine hipertenzija ir nėščiųjų diabetu, pastojo po pagalbinio apvaisinimo, turėjo $KMI \geq 25 \text{ kg/m}^2$ (32). Kitas dažnas rizikos veiksnys tarp tirtų pacienčių buvo $KMI \geq 30 \text{ kg/m}^2$ (21,05%). KMI turi beveik tiesinę priklausomybę su tikimybe susirgti PE (33). Normalaus svorio moterys ($KMI = 18,5-24,9$) turi 3% tikimybę susirgti PE, esant I laipsnio nutukimui ($KMI = 30 - 34,9$) - 7%, II laipsnio ($KMI = 35-39,9$) - 9%, III laipsnio ($KMI = 40 - 49,9$) - 11%, o esant morbidiškam nutukimui ($KMI \geq 50$) - 13% (33). Keturioms pacientėms (21,05%) buvo nustatyti gliukozės apykaitos sutrikimai. Šioje grupėje vienai pacientei teko 3,75 rizikos veiksnio, tai yra daugiau nei vidutiniškai PE grupėje. Hiperglikemija sutrikdo spiralinių arterijų

remodeliaciją ir angiogenezę, todėl pacientės turinčios gliukozės metabolizmo sutrikimų turi didesnę riziką nėštumo metu susirgti PE (34). Tyrimai rodo, kad pacientės jau prieš nėštumą turi diagnozuotą padidėjusį atsparumą insulinui, kuris dažniau nei sveikoms moterims progresuoja į nėščiųjų diabetą (35). Atliktame tyrime dvi pacientės ankstesnio nėštumo metu sirgo PE, o sekančio nėštumo metu buvo diagnozuota NH ir PE. Pacientės, kurios vieno iš ankstesnių nėštumų metu sirgo PE turi 8,6 karto didesnę tikimybę susirgti PE lyginant su ja nesirgusiomis, o jeigu sirgo PE du kartus, tai trečią kartą PE susergera 31,9% pacienčių (36).

Žinant, kad PE rizikos veiksniai yra tarpusavyje susiję (pvz. nutukimas susijęs su gliukozės apykaitos sutrikimais ir lėtine hipertenzija, pagalbinis apvaisinimas su daugiavaisiu nėštumu, vyresniu amžiumi ir gretutinėmis ligomis, PE ankstesnio nėštumo metu su dabartine PE), svarbu juos įvertinti prieš nėštumą ir koreguoti jeigu įmanoma.

Preeklampsijos rizikos veiksnių ryšys su angiogeniniais žymenimis preeklampsijos grupėje.

Manoma, kad placenta yra pagrindinis sFlt-1, bet ne PlGF šaltinis, nes praėjus 48val. po gimdymo, sFlt-1 koncentracija sumažėja ir lieka < 1% prieš gimdymą išmatuotos koncentracijos, o PlGF < 30% (37). sFlt-1 galima rasti mažomis koncentracijomis ne akušerinių pacientų grupėje inkstuose, plaučiuose, kepenyse (38). Didesnė sFlt-1 koncentracija yra randama pas pacientus sergančius inkstų ligomis ir ji yra susijusi su uždegimo intensyvumu (39). PlGF didesnė koncentracija yra pas pacientus sergančius diabetine nefropatija ir gali būti naudojama prognozuojant mirtį (40). Taigi, sergant tam tikromis ne akušerinėmis ligomis angiogeninių žymenų koncentracija gali padidėti, todėl yra svarbu išsiaiškinti kaip kitos ligos gali paveikti angiogeninių žymenų koncentraciją. PE sergančių moterų grupėje pirmą kartą nėščioms pacientėms buvo nustatytas reikšmingai didesnė sFlt-1 ir sFlt-1/PlGF serumo koncentracija. Paradoksalu, tačiau toms, kurių KMI ≥ 30 kg/m² buvo nustatyta statistiškai reikšmingai mažesnė sFlt-1 serumo koncentracija ir sFlt-1/PlGF santykis, kuris buvo beveik 5 kartus mažesnis lyginant su KMI < 30 kg/m² grupe. Keletas tyrimų taip pat sieja didesnę KMI su mažesne sFlt-1 koncentracija PE grupėje, tačiau ryšio tarp KMI ir PlGF neranda (41,42). Tyrimas atliktas nekomplikuotų nėštumų grupėje tarp dar negimdžiusių ir vieną ar daugiau gimdymų turėjusių pacienčių parodė, kad negimdžiusios turi didesnę sFlt-1 koncentraciją ir sFlt-1/PlGF (43). Mokslinis tyrimas analizavęs rizikos veiksnių įtaką PlGF koncentracijai (matuota 11-13⁺⁶ nėštumo savaitę) rado, kad negimdžiusios pacientės, didesnis KMI, lėtinė hipertenzija, sisteminė raudonoji vilkligė yra susiję su mažesne PlGF koncentracija (44). Pacientės pastojusios po pagalbinio apvaisinimo turi didesnę sFlt-1 ir mažesnę PlGF

koncentraciją, tokie pokyčiai yra būdingi pacienčių nesergančių NHB grupėje (45). Pacientai sergantys reumatoidiniu artritu turi padidėjusį sFlt-1 kiekį, kuris teigiamai koreliuoja su ligos aktyvumu (46). Tačiau tyrimas tyręs PE ir reumatoidiniu artritu sergančias pacientes nerado reikšmingo žymenų koncentracijos skirtumo esant skirtingiems ligos aktyvumams ir nustatė, kad šioje rizikos grupėje sFlt-1/PIGF santykis ≤ 38 gali būti naudojamas PE diagnozės atmetimui (47). Tyrimas įtraukęs pacientes sergančias nėščiųjų diabetu nustatė didesnę PIGF koncentraciją šioje grupėje lyginant su kontrolinėmis pacientėmis (48). Taigi, atliktame tyrime radome, kad žymenų koncentracija reikšmingai keičiasi esant pirmam nėštumui ir nutukimui, o kiti tyrimai rado, kad jiems įtakos taip pat turi pirmas gimdymas, lėtinė hipertenzija, nėščiųjų diabetas, sisteminė raudonoji vilkligė ir pagalbinis apvaisinimas (43-47). Visgi tyrimų apie sFlt-1/PIGF ribinę reikšmę diagnozuojant PE, kai yra skirtingos gretutinės ligos dar trūksta.

Kardiovaskuliniai rizikos veiksniai.

Nėštumas yra laikomas ŠKL rizikos „fiziologiniu patikrinimu“, nes moterys, kurios nėštumo metu susergera NHB, nėščiųjų diabetu, VAS ir pagimdo anksčiau nei 37 savaitę turi didesnę riziką ateityje susirgti ŠKL (49). Nors ir neaišku ar nėštumo patologijos yra pirmas didelės ŠKL rizikos pasireiškimas ar pati patologija nėštumo metu sukelia padidėjusią riziką ateityje susirgti ŠKL, tačiau pogimdyvinis laikotarpis gali būti galimybių langas įvertinti ŠKL riziką ir pradėti jų ankstyvą prevenciją (49,50). Dažniausi kardiovaskuliniai rizikos veiksniai PE grupėje buvo paveldimumas, rūkymas iki nėštumo, gliukozės apykaitos sutrikimai ir nutukimas, o NH grupėje nutukimas ir paveldimumas. Abejose grupėse dažniausi rizikos veiksniai buvo paveldimumas ir nutukimas. Nei vienas rizikos veiksnys reikšmingai nesiskyrė tarp šių grupių. ŠKL paveldimumas būdingas 13 pacienčių (46,43%). Sisteminė literatūros apžvalga parodė, kad ŠKL paveldimumas yra susijęs su didesne PE rizika, rezultatams įtakos neturėjo sergančio giminaičio lytis ir amžius kai buvo diagnozuota liga ar kardiovaskulinis įvykis (51). 21,43% pacienčių nurodė, kad rūkė iki nėštumo, viena pacientė rūkė nėštumo metu. Meta-analizės ir sisteminės literatūros apžvalgos duomenimis rūkymas iki nėštumo ir nėštumo metu veikia apsaugančiai nuo NHB (52). Keli tyrimai parodė, kad rūkymas nėštumo metu padidina riziką susirgti NH ir PE, o rūkymo nutraukimas (paradoksalu) nėštumo metu sukelia dar didesnę riziką susirgti NHB (53,54). Taip pat rado, kad rūkymas nėštumo metu veikia apsaugančiai mažo ir vidutinio ūgio moteris, o aukštaūgėms lemia didesnę PE riziką (53). Taigi, tyrimai apie rūkymo sukiamą riziką PE yra diskutuoti. Penkios pacientės (17,86%) nurodė mažą fizinį aktyvumą nėštumo metu. Meta-analizė įtraukusi 106 tyrimus parodė, kad fizinis aktyvumas sumažino riziką susirgti PE 41%, o NH 39% ir padarė išvadą, kad tam, kad

sumažėtų 25% rizika susirgti kuria nors iš šių liga reikia per savaitę 140 minučių užsiimti vidutinio intensyvumo fiziniu aktyvumu (pav. pasivaikščiojimas, vandens aerobika, stacionaraus dviračio mynimas), bent 3 dienas per savaitę, mažiausiai po 25 minutes (55). Kitas tyrimas nustatė, kad sistolinis AKS buvo mažesnis 3,19 mmHg, o diastolinį AKS 2,14 mmHg užsiimančių fizine veikla nėščiąjų grupėje lyginant su kontroline grupe (56). Nei viena pacientė nenurodė, kad turi padidėjusį lipidų kiekį kraujyje ar aterosklerozinę ligą. Kiti tyrimai rodo, kad PE sergančios pacientės turi reikšmingai didesnę cholesterolio, trigliceridų, mažo tankio lipoproteinų ir serumo lipoproteino A kiekį lyginant su sveikomis nėščiomis moterimis (57). O pirmo trimestro metu nustatyta dislipidemija yra susijusi su didesne PE rizika (58). ŠKL rizikos veiksniai (paveldimumas, mažas fizinis aktyvumas, dislipidemija) yra susiję su didesne PE rizika, kurią galima sumažinti modifikuojamus rizikos veiksnius pašalinus prieš nėštumą arba nėštumo metu fizinio aktyvumo pagalba (51,55-57).

Ultragarsinių ir angiogeninių žymenų pasiskirstymas preeklampsijos ir nėščiųjų hipertenzinių būklių grupėje.

Atliktame tyrime PE sergančioms pacientėms buvo nustatyta statistiškai reikšmingai didesnė sFlt-1 ($p < 0,0001$) koncentracija kraujo serume ir sFlt-1/PlGF ($p = 0,001$), o PlGF mažesnė ($p = 0,012$) lyginant su NH grupe. Kitur atlikti tyrimai nėra homogeniški. Vieni iš jų neranda jokie reikšmingo skirtumo tarp PE ir NH grupių sFlt-1, PlGF ir jų santykio (59). Kiti tyrimai randa reikšmingą skirtumą (60,61). Tyrimas įtraukęs PE, NH ir kontrolines pacientės rado, kad sFlt-1/PlGF reikšmingai skiriasi tarp PE ir NH grupės iki 34 nėštumo savaitės ir vėliau ($p < 0,001$), tačiau iki 34 savaitės nebuvo skirtumo tarp sergančiųjų NH ir sveikų pacienčių ($p = 0,44$), jis atsirado nuo 34 savaitės ($p < 0,001$) (60). PlGF taip pat buvo reikšmingai mažesnis PE grupėje nei NH ($p < 0,05$) (61).

Atliktame tyrime gimdos arterijos PI PE grupėje buvo reikšmingai didesnis lyginant su NH grupe taip pat ir gimdos arterijos RI buvo didesnis PE grupėje, tačiau nereikšmingai. Kitų tyrėjų atlikti tyrimai nėra vienareikšmiai. Vienas tyrimas rado reikšmingai didesnę gimdos arterijos PI PE grupėje lyginant su NH grupe ($p < 0,01$) (61). Tyrimas lyginęs PE grupę su kontroline rado didesnę gimdos arterijos PI ir RI PE grupėje, o gimdos arterijos PI padidėjimas per vieną vienetą buvo susijęs su 37 kartus didesne rizika susirgti PE (62). Tyrimas lyginęs NH grupę su sveikomis nėščiosiomis nustatė reikšmingai didesnę gimdos arterijos PI NH grupėje ir toks skirtumas išliko praėjus 3-5 savaitėms po gimdymo, o tai parodo, kad trofoblastų invazijos sutrikimas išlieka ir po gimdymo (63). Tačiau kitas tyrimas nerado reikšmingo

gimdos arterijos PI skirtumo PE, NH ir kontrolinių pacienčių grupėje, tačiau PE grupėje gimdos arterijos PI buvo didžiausias (64).

Virkštelės arterijos kraujotakos rodikliai PE ir NH grupėse reikšmingai nesiskyrė, tačiau visi rodikliai buvo didesni PE grupėje nei NH grupėje. Kiti tyrimai randa reikšmingai mažesnes virkštelės arterijos PI, RI, S/D reikšmes sveikų pacienčių grupėje lyginant su PE sergančiomis (62,65,66). O NH grupėje virkštelės arterijos PI reikšmingai didesnį nei sveikų nėštumų (63).

Mūsų atliktas tyrimas rado reikšmingą skirtumą tarp NH ir PE sergančių pacienčių angiogeninių žymenų koncentracijų ir gimdos arterijų kraujotakos. Ultragarinių ir angiogeninių žymenų skirtumai atspindi labiau išreikštą placentos disfunkciją PE grupėje lyginant su NH grupe.

Ultragarinių ir angiogeninių žymenų pasiskirstymas ankstyvos ir vėlyvos preeklampsijos grupėse.

Manoma, kad ankstyvos PE kilmė yra nepakankama placentos spiralinių arterijų remodeliacija, o vėlyva PE, kuri lemia 90% visų PE atvejų, yra susijusi su priešlaikiniu placentos senėjimu ir motinos kardiovaskulinėmis ir metabolinėmis ligomis (67,68). Ankstyvos pradžios PE turi labiau išreikštus patologinius placentos pokyčius (gaurelių hipoplaziją, daugiau suirusių trofoblastų, mikrokalcifikatų, gaurelių infarktų, arteriolių patologijų) lyginant su vėlyvos pradžios PE (69). Ankstyva PE turi didesnę placentos atšokos, sunkios PE, negyvagimių, VAS riziką, taip pat pacientės sergančios ankstyva PE miršta 4 kartus dažniau nei vėlyva PE (67,70,71). Atliktame tyrime PIGF mediana buvo reikšmingai mažesnė ($p=0,043$), o gimdos arterijų RI vidurkis didesnis ankstyvos PE grupėje lyginant su vėlyva PE ($p=0,012$). sFlt-1/PIGF, gimdos arterijų PI, virkštelės arterijos PI, virkštelės arterijos RI, virkštelės arterijos S/D buvo didesni, tačiau nereikšmingai ankstyvos PE grupėje. Kiti tyrimai nagrinėję angiogeninius ir ultragarinius žymenis šiose grupėse nėra homogeniški. Gimdos arterijos PI indeksas buvo didesnis, o PIGF koncentracija serume mažesnė ankstyvos PE grupėje (44). Kitas tyrimas nerado reikšmingo gimdos arterijos PI ir gimdos arterijos RI skirtumo, tačiau šie indeksai, kaip ir mūsų atliktame tyrime buvo didesni ankstyvos PE grupėje (72). Tas pats tyrimas reikšmingai dažniau nustatė įkarpą diastolės pradžioje ankstyvos PE grupėje (72). Tyrimas stebėjęs angiogeninių žymenų pokyčius nėštumo metu ankstyvos ir vėlyvos PE grupėse rado kad PIGF mažėjo, o sFlt-1 didėjo nuo diagnozės pradžios iki gimdymo (6 dienas ankstyvos PE grupėje, 5 dienas vėlyvos PE grupėje) abejose grupėse (73). Ankstyvos PE grupėje sFlt-1 koncentracija pakildavo, o PIGF nukrisdavo atitinkamai po 11% ir 21% per

dieną, o vėlyvos PE grupėje po 3% ir 10% per dieną, o tai parodo, kad ankstyva PE turi agresyvesnę eigą (73). Taip pat ir labiau išreikštą antiangiogeninį profilį, nes sFlt-1/PIGF didesnis ankstyvos PE grupėje (73). Taigi, ankstyva PE turi labiau išreikštą antiangiogeninį profilį ir didesnius gimdos arterijos indeksus lyginant su vėlyva PE, o tai lemia agresyvesnę ankstyvos PE eigą.

Ultragarsinių ir angiogeninių žymenų pasiskirstymas preeklampsijos ir preeklampsijos su vaisiaus augimo sulėtėjimu grupėse.

VAS tai dėl įvairių veiksnių poveikio genetiškai nulemtu vaisiaus augimo pajėgumo sumažėjimas, dėl kurio nustatytas vaisiaus svoris yra mažesnis nei 10 procentilių pagal atitinkamą nėštumo savaitę (24). VAS paplitimas tarp nėščiųjų yra 3-7%, o tarp pacienčių sergančių NHB VAS yra dažnesnis ir siekia 15% (74,75). VAS yra viena iš dažniausių negyvagimių, neišnešiotų naujagimių ir sutrikusios raidos priežasčių (76). VAS yra skirstomas į simetrinį (20 - 30% visų VAS atvejų) ir asimetrinį (70 – 80% visų VAS atvejų) (77). Simetrinį VAS dažniausiai sukelia chromosominės anomalijos, TORCH infekcijos, teratogenų poveikis (78). Esant šiam VAS tipui visos kūno dalys yra proporcingai mažesnės ir būdingos prastesnės išėitys (77). Asimetrinį VAS lemia gimdos-placentos kraujotakos sutrikimai, kurie yra būdingi PE, cukriniam diabetui, LIL, antifosfolipidiniam sindromui (78). Esant šiam VAS tipui vaisiaus galvos apimtis ir šlaunikaulio ilgis išlieka normalūs, tačiau sumažėja pilvo apimtis, o prognozė geresnė lyginant su simetriniu VAS (77). Prancūzijoje atliktame tyrime kontrolinėje sveikų pacienčių grupėje buvo diagnozuota 36,2% visų VAS atvejų, o MSV grupėje 44,3%, visų VAS atvejų, o tai parodo, kad VAS diagnostika išlieka sudėtinga (79). VAS diagnostika prieš gimimą yra susijusi su mažesne negyvagimių rizika (9,7 negyvagimių 1000 gimusių naujagimių) lyginant su nediagnozuotu VAS (18,9 negyvagimių 1000 gimusių naujagimių), todėl yra svarbu šią ligą diagnozuoti laiku (80). Nėštumai komplikuoti PE arba VAS turi panašų angiogeninių žymenų profilį, todėl naudojant šiuos žymenis abi ligas galima prognozuoti iš anksto, bet jų diferencinė diagnostika reikalauja daugiau tyrimų (81). Atliktame tyrime sFlt-1, PIGF, jų santykis ir gimdos arterijos PI statistiškai reikšmingai skyrėsi PE ir PE su VAS grupėse. Tai parodo, kad esant PE kartu su VAS placentos disfunkcija yra labiau išreikšta nei tik PE. Kitur atlikti panašūs tyrimai iš dalies atitinka mūsų tyrimo rezultatus. Vienas tyrimas rado ne tik didesnę gimdos arterijos PI PE su VAS grupėje, bet ir gimdos arterijos RI, tačiau reikšmingo angiogeninių žymenų skirtumo abejose grupėse nebuvo (82). Tyrimas lyginęs sFlt-1 ir PIGF PE ir PE su VAS grupėse rado, kad sFlt-1 koncentracija buvo reikšmingai didesnė, o PIGF mažesnė PE su VAS grupėje (83). Meta-analizė įtraukusi 3 tyrimus nustatė, kad sFlt-

1/PIGF santykis ≥ 85 gali prognozuoti PE su VAS 0,79 jautrumu ir 0,69 specifiškumu (84). Taigi, VAS yra PE komplikacija, kuriai būdingas dar labiau nei PE išreikštas antiangiogeninis profilis ir sutrikusi gimdos-placentos kraujotaka.

IŠVADOS IR PASIŪLYMAI

Dažniausi preeklampsijos rizikos veiksniai tarp tiriamųjų buvo pirmas nėštumas, pirmas gimdymas ir nutukimas, o kardiovaskuliniai rizikos veiksniai – širdies ir kraujagyslių ligų paveldimumas ir nutukimas. Preeklampsijos grupėje dažniausi preeklampsijos rizikos veiksniai buvo pirmas gimdymas, pirmas nėštumas ir pagalbinis apvaisinimas, o nėščiųjų hipertenzijos grupėje pirmas gimdymas, nutukimas ir pirmas nėštumas. Dažniausi kardiovaskuliniai rizikos veiksniai preeklampsijos grupėje buvo širdies ir kraujagyslių ligų paveldimumas, rūkymas iki nėštumo, gliukozės apykaitos sutrikimai, nutukimas. Nėščiųjų hipertenzijos grupėje – paveldimumas, mažas fizinis aktyvumas, gliukozės apykaitos sutrikimai. Nei vienas preeklampsijos ir kardiovaskulinis rizikos veiksnys reikšmingai nesiskyrė lyginant tarp šių grupių. Didesnė tirpios į fms baltymą panašios tirozinkinazės – 1 serumo koncentracija ir jos santykis su placentos augimo faktoriumi buvo nustatyti pirmą kartą nėščioms pacientėms. Šie rodikliai buvo išmatuoti reikšmingai žemesni moterų su nutukimu grupėje. Įvertinus tirpios į fms baltymą panašios tirozinkinazės – 1 ir placentos augimo faktoriaus santykį, labiausiai išreikštas antiangiogeninis profilis buvo preeklampsijos su vaisiaus augimo sulėtėjimu grupėje, po jo ankstyvos preeklampsijos, vėlyvos preeklampsijos ir nėščiųjų hipertenzijos grupėje. Įvertinus gimdos arterijų pulsacijos ir rezistentiškumo indeksus, placentos kraujotakos disfunkcija labiausiai išreikšta buvo preeklampsijos su vaisiaus augimo sulėtėjimu ir ankstyvos preeklampsijos grupėse, po jų sekė vėlyva preeklampsija ir nėščiųjų hipertenzija. Tyrimo privalumas buvo įvairių pacienčių grupių palyginimas. Tyrimo trūkumas buvo nedidelė pacienčių imtis, kuri galėjo lemti klaidingus ar nepatikimus rezultatus, tačiau dauguma tyrimo rezultatų atitiko literatūroje aprašytus. Angiogeninių žymenų panaudojimas prognozuojant nėštumo išeitį vaisiui ir jo motinai dar nėra iki galo aiškus, taip pat ir įvairių ligų, preeklampsijos rizikos veiksnių įtaką šiems žymenims nėra gerai žinoma, tam reikia atlikti daugiau tyrimų. Naudinga būtų įvertinti žymenų, kaip terapinių taikinių, panaudojimą preeklampsijos gydyme.

LITERATŪROS ŠALTINIAI

1. hipertenzines-bukles.pdf [Internet]. [cited 2023 Mar 5]. Available from: <https://www.lagd.lt/data/public/uploads/2020/10/hipertenzines-bukles.pdf>
2. MacDonald TM, Walker SP, Hannan NJ, Tong S, Kaitu'u-Lino TJ. Clinical tools and biomarkers to predict preeclampsia. *eBioMedicine* [Internet]. 2022 Jan 1 [cited 2023 Apr 17];75. Available from: [https://www.thelancet.com/journals/ebiom/article/PIIS2352-3964\(21\)00574-0/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/ebiom/article/PIIS2352-3964(21)00574-0/fulltext)
3. Umesawa M, Kobashi G. Epidemiology of hypertensive disorders in pregnancy: prevalence, risk factors, predictors and prognosis. *Hypertens Res*. 2017 Mar;40(3):213–20.
4. gimimai_2021.pdf [Internet]. [cited 2023 Feb 28]. Available from: https://www.hi.lt/uploads/pdf/leidiniai/Statistikos/Gimimu/gimimai_2021.pdf
5. Wang W, Xie X, Yuan T, Wang Y, Zhao F, Zhou Z, et al. Epidemiological trends of maternal hypertensive disorders of pregnancy at the global, regional, and national levels: a population-based study. *BMC Pregnancy and Childbirth*. 2021 May 8;21(1):364.
6. gimimai_2017.pdf [Internet]. [cited 2023 Mar 5]. Available from: https://www.hi.lt/uploads/pdf/leidiniai/Statistikos/Gimimu/gimimai_2017.pdf
7. gimimai_2018.pdf [Internet]. [cited 2023 Mar 5]. Available from: https://www.hi.lt/uploads/pdf/leidiniai/Statistikos/Gimimu/gimimai_2018.pdf
8. gimimai_2019.pdf [Internet]. [cited 2023 Mar 5]. Available from: https://www.hi.lt/uploads/pdf/leidiniai/Statistikos/Gimimu/gimimai_2019.pdf
9. gimimai_2020.pdf [Internet]. [cited 2023 Mar 5]. Available from: https://www.hi.lt/uploads/pdf/leidiniai/Statistikos/Gimimu/gimimai_2020.pdf
10. Magee LA, Brown MA, Hall DR, Gupte S, Hennessy A, Karumanchi SA, et al. The 2021 International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy classification, diagnosis & management recommendations for international practice. *Pregnancy Hypertension*. 2022 Mar 1;27:148–69.
11. Harmon QE, Huang L, Umbach DM, Klungsoyr K, Engel SM, Magnus P, et al. Risk of fetal death with preeclampsia. *Obstet Gynecol*. 2015 Mar;125(3):628–35.
12. Lisonkova S, Bone JN, Muraca GM, Razaz N, Wang LQ, Sabr Y, et al. Incidence and risk factors for severe preeclampsia, hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count syndrome, and eclampsia at preterm and term gestation: a population-based study. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2021 Nov 1;225(5):538.e1-538.e19.
13. Wu P, Haththotuwa R, Kwok CS, Babu A, Kotronias RA, Rushton C, et al. Preeclampsia and Future Cardiovascular Health. *Circulation: Cardiovascular Quality and Outcomes*. 2017 Feb;10(2):e003497.
14. Dachew BA, Scott JG, Mamun A, Alati R. Pre-eclampsia and the risk of attention-deficit/hyperactivity disorder in offspring: Findings from the ALSPAC birth cohort study. *Psychiatry Research*. 2019 Feb 1;272:392–7.

15. Yang F, Janszky I, Gissler M, Roos N, Wikström AK, Yu Y, et al. Association of Maternal Preeclampsia With Offspring Risks of Ischemic Heart Disease and Stroke in Nordic Countries. *JAMA Network Open*. 2022 Nov 15;5(11):e2242064.
16. Rana S, Burke SD, Karumanchi SA. Imbalances in circulating angiogenic factors in the pathophysiology of preeclampsia and related disorders. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2022 Feb 1;226(2, Supplement):S1019–34.
17. Soundararajan R, Suresh SC, Mueller A, Heimberger S, Avula S, Sathyanarayana C, et al. Real life outpatient biomarker use in management of hypertensive pregnancies in third trimester in a low resource SeTing: ROBUST study. *Pregnancy Hypertension*. 2021 Mar 1;23:97–103.
18. Poon LC, Nicolaides KH. Early Prediction of Preeclampsia. *Obstet Gynecol Int*. 2014;2014:297397.
19. Rolnik DL, Nicolaides KH, Poon LC. Prevention of preeclampsia with aspirin. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2022 Feb 1;226(2, Supplement):S1108–19.
20. Rolnik DL, Wright D, Poon LCY, Syngelaki A, O’Gorman N, de Paco Matallana C, et al. ASPRE trial: performance of screening for preterm pre-eclampsia. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*. 2017;50(4):492–5.
21. 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 Hypertension*. 2022 Mar 1;27:42–50.
22. Tucker J, McGuire W. Epidemiology of preterm birth. *BMJ*. 2004 Sep 16;329(7467):675–8.
23. Mol BWJ, Roberts CT, Thangaratinam S, Magee LA, de Groot CJM, Hofmeyr GJ. Preeclampsia. *The Lancet*. 2016 Mar 5;387(10022):999–1011.
24. Akušerinė metodika_Vaisiaus augimo sulėtejimas_SAM_2019-07-20.pdf [Internet]. [cited 2023 Mar 19]. Available from: https://sam.lrv.lt/uploads/sam/documents/files/Akus%CC%8Cerine%CC%87%20metodika_Vaisiaus%20augimo%20sule%CC%87tejimas_SAM_2019-07-20.pdf
25. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension | *European Heart Journal* | Oxford Academic [Internet]. [cited 2023 May 14]. Available from: <https://academic.oup.com/eurheartj/article/39/33/3021/5079119?login=false>
26. Chappell LC, Cluver CA, Kingdom J, Tong S. Pre-eclampsia. *The Lancet*. 2021 Jul 24;398(10297):341–54.
27. Hypertension in pregnancy: diagnosis and management. *Hypertension in pregnancy*.
28. [Gestational_Hypertension_and_Preeclampsia_ACOG_Practice_Bulletin,_Number_22_1605448006.pdf](#) [Internet]. [cited 2023 Mar 14]. Available from:

https://www.preeclampsia.org/frontend/assets/img/advocacy_resource/Gestational_Hypertension_and_Preeclampsia_ACOG_Practice_Bulletin,_Number_222_1605448006.pdf

29. Bartsch E, Medcalf KE, Park AL, Ray JG. Clinical risk factors for pre-eclampsia determined in early pregnancy: systematic review and meta-analysis of large cohort studies. *BMJ*. 2016 Apr 19;i1753.
30. Brown CE, Casey H, Dominiczak AF, Kerr S, Campbell A, Delles C. Impact of preeclampsia on cardiovascular events: An analysis of the Generation Scotland: Scottish family health study. *J Hum Hypertens*. 2023 Mar 27;1–7.
31. Gui J, Ling Z, Hou X, Fan Y, Xie K, Shen R. In vitro fertilization is associated with the onset and progression of preeclampsia. *Placenta*. 2020 Jan 1;89:50–7.
32. Lamminpää R, Vehviläinen-Julkunen K, Gissler M, Heinonen S. Preeclampsia complicated by advanced maternal age: a registry-based study on primiparous women in Finland 1997-2008. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2012 Jun 11;12:47.
33. Mbah A, Kornosky J, Kristensen S, August E, Alio A, Marty P, et al. Super-obesity and risk for early and late pre-eclampsia. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*. 2010;117(8):997–1004.
34. Qin Y, McCauley N, Ding Z, Lawless L, Liu Z, Zhang K, et al. Hyperglycemia results in significant pathophysiological changes of placental spiral artery remodeling and angiogenesis, further contributing to congenital defects. *Front Biosci (Landmark Ed)*. 2021 Nov 30;26(11):965–76.
35. Valdés E, Sepúlveda-Martínez Á, Manukián B, Parra-Cordero M. Assessment of Pregestational Insulin Resistance as a Risk Factor of Preeclampsia. *GOI*. 2014;77(2):111–6.
36. Hernández-Díaz S, Toh S, Cnattingius S. Risk of pre-eclampsia in first and subsequent pregnancies: prospective cohort study. *BMJ*. 2009 Jun 18;338:b2255.
37. Saleh L, van den Meiracker AH, Geensen R, Kaya A, Roeters van Lennep JE, Duvekot JJ, et al. Soluble fms-like tyrosine kinase-1 and placental growth factor kinetics during and after pregnancy in women with suspected or confirmed pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2018 Jun;51(6):751–7.
38. He Y, Smith SK, Day KA, Clark DE, Licence DR, Charnock-Jones DS. Alternative Splicing of Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF)-R1 (FLT-1) pre-mRNA Is Important for the Regulation of VEGF Activity. *Molecular Endocrinology*. 1999 Apr 1;13(4):537–45.
39. Zsengellér ZK, Lo A, Tavasoli M, Pernicone E, Karumanchi SA, Rosen S. Soluble fms-Like Tyrosine Kinase 1 Localization in Renal Biopsies of CKD. *Kidney Int Rep*. 2019 Aug 14;4(12):1735–41.
40. Theilade S, Lajer M, Jorsal A, Tarnow L, Parving HH, Rossing P. Evaluation of placental growth factor and soluble Fms-like tyrosine kinase 1 as predictors of all-cause and cardiovascular mortality in patients with Type 1 diabetes with and without diabetic nephropathy. *Diabet Med*. 2012 Mar;29(3):337–44.

41. Karge A, Desing L, Haller B, Ortiz JU, Lobmaier SM, Kuschel B, et al. Performance of sFlt-1/PlGF Ratio for the Prediction of Perinatal Outcome in Obese Pre-Eclamptic Women. *J Clin Med*. 2022 May 27;11(11):3023.
42. Jääskeläinen T, Heinonen S, Hämäläinen E, Pulkki K, Romppanen J, Laivuori H, et al. Impact of obesity on angiogenic and inflammatory markers in the Finnish Genetics of Preeclampsia Consortium (FINNPEC) cohort. *Int J Obes (Lond)*. 2019 May;43(5):1070–81.
43. Bdolah Y, Elchalal U, Natanson-Yaron S, Yechiam H, Bdolah-Abram T, Greenfield C, et al. Relationship between nulliparity and preeclampsia may be explained by altered circulating soluble fms-like tyrosine kinase 1. *Hypertens Pregnancy*. 2014 May;33(2):250–9.
44. Torres-Torres J, Espino-y-Sosa S, Villafan-Bernal JR, Orozco-Guzman LE, Solis-Paredes JM, Estrada-Gutierrez G, et al. Effects of maternal characteristics and medical history on first trimester biomarkers for preeclampsia. *Front Med (Lausanne)*. 2023 Jan 24;10:1050923.
45. Lee MS, Cantonwine D, Little SE, McElrath TF, Parry SI, Lim KH, et al. Angiogenic markers in pregnancies conceived through in vitro fertilization. *Am J Obstet Gynecol*. 2015 Aug;213(2):212.e1-8.
46. Kim JW, Kong JS, Lee S, Yoo SA, Koh JH, Jin J, et al. Angiogenic cytokines can reflect the synovitis severity and treatment response to biologics in rheumatoid arthritis. *Exp Mol Med*. 2020 May;52(5):843–53.
47. Neuman RI, Smeele HTW, Jan Danser AH, Dolhain RJEM, Visser W. The sFlt-1 to PlGF ratio in pregnant women with rheumatoid arthritis: impact of disease activity and sulfasalazine use. *Rheumatology*. 2022 Feb 1;61(2):628–35.
48. Gorkem U, Togrul C, Arslan E. Relationship between elevated serum level of placental growth factor and status of gestational diabetes mellitus. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2020 Dec;33(24):4159–63.
49. Pregnancy Complications, Cardiovascular Risk Factors, and Future Heart Disease - ClinicalKey [Internet]. [cited 2023 Apr 25]. Available from: <https://www.clinicalkey.com/#!/content/playContent/1-s2.0-S088985452030036X?returnurl=https%3F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS088985452030036X%3Fshowall%3Dtrue&referrer=https%3F%2Fpubmed.ncbi.nlm.nih.gov%2F>
50. Benschop L, Duvekot JJ, Roeters van Lennep JE. Future risk of cardiovascular disease risk factors and events in women after a hypertensive disorder of pregnancy. *Heart*. 2019 Aug;105(16):1273–8.
51. Kay VR, Wedel N, Smith GN. Family History of Hypertension, Cardiovascular Disease, or Diabetes and Risk of Developing Preeclampsia: A Systematic Review. *J Obstet Gynaecol Can*. 2021 Feb;43(2):227-236.e19.
52. Wang J, Yang W, Xiao W, Cao S. The association between smoking during pregnancy and hypertensive disorders of pregnancy: A systematic review and meta-analysis. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*. 2022;157(1):31–41.

53. Ekblad MO, Gissler M, Korhonen PE. New theory about the pathophysiology of preeclampsia derived from the paradox of positive effects of maternal smoking. *Journal of Hypertension*. 2022 Jun;40(6):1223.
54. Lewandowska M, Więckowska B. The Influence of Various Smoking Categories on The Risk of Gestational Hypertension and Pre-Eclampsia. *J Clin Med*. 2020 Jun 4;9(6):1743.
55. Davenport MH, Ruchat SM, Poitras VJ, Garcia AJ, Gray CE, Barrowman N, et al. Prenatal exercise for the prevention of gestational diabetes mellitus and hypertensive disorders of pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *Br J Sports Med*. 2018 Nov 1;52(21):1367–75.
56. Zhu Z, Xie H, Liu S, Yang R, Yu J, Yan Y, et al. Effects of physical exercise on blood pressure during pregnancy. *BMC Public Health*. 2022 Sep 12;22(1):1733.
57. Latha SAF. A Comparative Study of Serum Lipids Levels and lipoprotein A in Women with Pregnancy Induced Hypertension (PIH) and Normotensive pregnant women. *European Journal of Molecular & Clinical Medicine*. 2021 Jun 30;8(3):3665–7.
58. Enquobahrie DA, Williams MA, Butler CL, Frederick IO, Miller RS, Luthy DA. Maternal plasma lipid concentrations in early pregnancy and risk of preeclampsia. *American Journal of Hypertension*. 2004 Jul 1;17(7):574–81.
59. Sá CPN de, Jiménez MF, Rosa MW, Arlindo EM, Ayub ACK, Cardoso RB, et al. Evaluation of Angiogenic Factors (PlGF and sFlt-1) in Pre-eclampsia Diagnosis. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2020 Nov;42(11):697–704.
60. Verlohren S, Herraiz I, Lapaire O, Schlembach D, Moertl M, Zeisler H, et al. The sFlt-1/PlGF ratio in different types of hypertensive pregnancy disorders and its prognostic potential in preeclamptic patients. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2012 Jan 1;206(1):58.e1-58.e8.
61. Tangerås LH, Austdal M, Skråstad RB, Salvesen KÅ, Austgulen R, Bathen TF, et al. Distinct First Trimester Cytokine Profiles for Gestational Hypertension and Preeclampsia. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2015 Nov;35(11):2478–85.
62. Adekanmi. Uterine and umbilical artery doppler in women with pre-eclampsia and their pregnancy outcomes [Internet]. [cited 2023 Mar 21]. Available from: <https://www.npmj.org/article.asp?issn=1117-1936;year=2019;volume=26;issue=2;spage=106;epage=112;aulast=Adekanmi>
63. Lee SM, Jun JK, Sung SJ, Choo SI, Cho JY, Yang HJ, et al. Uterine artery pulsatility index in hypertensive pregnancies: When does the index normalize in the puerperium? *Obstet Gynecol Sci*. 2016 Nov 15;59(6):463–9.
64. Guy GP, Ling HZ, Garcia P, Poon LC, Nicolaides KH. Maternal cardiac function at 35–37 weeks' gestation: prediction of pre-eclampsia and gestational hypertension. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*. 2017;49(1):61–6.
65. Oyekale OI, Bello TO, Ayoola O, Afolabi A, Alagbe OA, Oyekale OT, et al. The cerebroplacental ratio: association with maternal hypertension and proteinuria. *Radiol Bras*. 2021;54(6):381–7.

66. Li J, Cai A, Yuan Q, Ding H, Zhao D. Relationships of serum placental growth factor and soluble fms-like tyrosine kinase-1 with fetal and uterine artery Doppler indices in pre-eclampsia. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*. 2019;145(2):176–81.
67. Lisonkova S, Sabr Y, Mayer C, Young C, Skoll A, Joseph KS. Maternal morbidity associated with early-onset and late-onset preeclampsia. *Obstet Gynecol*. 2014 Oct;124(4):771–81.
68. Robillard PY, Dekker G, Scioscia M, Saito S. Progress in the understanding of the pathophysiology of immunologic maladaptation related to early-onset preeclampsia and metabolic syndrome related to late-onset preeclampsia. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2022 Feb 1;226(2, Supplement):S867–75.
69. Pietro L, Guida JP de S, Nobrega G de M, Antolini-Tavares A, Costa ML. Placental Findings in Preterm and Term Preeclampsia: An Integrative Review of the Literature. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2021 Oct 18;43:560–9.
70. Wadhvani P, Saha PK, Kalra JK, Gainer S, Sundaram V. A study to compare maternal and perinatal outcome in early vs. late onset preeclampsia. *Obstet Gynecol Sci*. 2020 May;63(3):270–7.
71. Wójtowicz A, Zembala-Szczerba M, Babczyk D, Kołodziejczyk-Pietruszka M, Lewaczyńska O, Huras H. Early- and Late-Onset Preeclampsia: A Comprehensive Cohort Study of Laboratory and Clinical Findings according to the New ISHHP Criteria. *Int J Hypertens*. 2019 Sep 17;2019:4108271.
72. Chilumula K, Saha PK, Muthyala T, Saha SC, Sundaram V, Suri V. Prognostic role of uterine artery Doppler in early- and late-onset preeclampsia with severe features. *J Ultrasound*. 2021 Sep 1;24(3):303–10.
73. Schaarschmidt W, Rana S, Stepan H. The course of angiogenic factors in early- vs. late-onset preeclampsia and HELLP syndrome. *J Perinat Med*. 2013 Sep 1;41(5):511–6.
74. Romo A, Carceller R, Tobajas J. Intrauterine growth retardation (IUGR): epidemiology and etiology. *Pediatr Endocrinol Rev*. 2009 Feb;6 Suppl 3:332–6.
75. Zhu YC, Lin L, Li BY, Li XT, Chen DJ, Zhao XL, et al. Incidence and Clinical Features of Fetal Growth Restriction in 4 451 Women with Hypertensive Disorders of Pregnancy. *Maternal-Fetal Medicine*. 2020 Oct;2(4):207.
76. Malhotra A, Allison BJ, Castillo-Melendez M, Jenkin G, Polglase GR, Miller SL. Neonatal Morbidities of Fetal Growth Restriction: Pathophysiology and Impact. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019 Feb 7;10:55.
77. Sharma D, Farahbakhsh N, Shastri S, Sharma P. Intrauterine growth restriction – part 2. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. 2016 Dec 16;29(24):4037–48.
78. Shrivastava D, Master A. Fetal Growth Restriction. *J Obstet Gynaecol India*. 2020 Apr;70(2):103–10.

79. Ego A, Monier I, Skaare K, Zeitlin J. Antenatal detection of fetal growth restriction and risk of stillbirth: population-based case-control study. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*. 2020;55(5):613–20.
80. Gardosi J, Madurasinghe V, Williams M, Malik A, Francis A. Maternal and fetal risk factors for stillbirth: population based study. *BMJ*. 2013 Jan 24;346:f108.
81. Alahakoon TI, Zhang W, Trudinger BJ, Lee VW. Discordant clinical presentations of preeclampsia and intrauterine fetal growth restriction with similar pro- and anti-angiogenic profiles. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. 2014 Dec 1;27(18):1854–9.
82. Fabjan-Vodusek V, Kumer K, Osredkar J, Verdenik I, Gersak K, Premru-Srsen T. Correlation between uterine artery Doppler and the sFlt-1/PlGF ratio in different phenotypes of placental dysfunction. *Hypertens Pregnancy*. 2019 Feb;38(1):32–40.
83. Lorenz-Meyer LA, Frank L, Sroka D, Busjahn A, Henrich W, Verlohren S. Correlation between placental weight and angiogenic markers sFlt-1 and PlGF in women with preeclampsia and fetal growth restriction. *Pregnancy Hypertension*. 2022 Jun 1;28:149–55.
84. Chen W, Wei Q, Liang Q, Song S, Li J. Diagnostic capacity of sFlt-1/PlGF ratio in fetal growth restriction: A systematic review and meta-analysis. *Placenta*. 2022 Sep 1;127:37–42.

PRIEDAI

Priedas 1. Angiogeninių žymenų serumo koncentracijos pacienčių turinčių tam tikrą preeklampsijos ar kardiovaskulinę rizikos veiksnį ir jo neturinčių grupėse.

Veiksny	sFlt-1	PlGF	sFlt-1/PlGF
Pirmas nėštumas	9496,6 ± 4133*	36,5 (19,6 – 57)	303,8 (89 – 520,9)
Ne pirmas nėštumas	4881,5 ± 3040*	57,5 (42,5 – 111,5)	108,4 (34,6 – 135, 1)
Pirmas gimdymas	8886,9 ± 4278,8*	36,7 (20,9 – 66,6)	257,8 (87 - 433,4)
Ne pirmas gimdymas	4860,3 ± 3221,1*	57,5 (47,9 – 76,2)	108,3 (70,5-130,6)
Amžius ≥ 35 metai	7599 ± 6864,4*	102,9 (19,1 – 186,9)	88,7 (69 - 385)
Amžius < 35 metai	8256,6 ± 3744,5*	37,9 (23,5 – 57,8)	202,5 (106,6 - 327,4)
KMI ≥ 30kg/m ²	3372,3 ± 1964*	84,2 (62,7 – 101,5)	57,7 (29,3 – 83,5)
KMI < 30kg/m ²	9283,7 ± 3934,4*	36,7 (20,9 – 56,7)	257,8 (132,9 – 433,4)
Gliukozės apykaitos sutrikimai **	10688,5 ± 6694,1*	76,9 (22,9 -142,6)	217,5 (86,6 – 306,3)
Normalus gliukozės metabolizmas	7332,7± 3470,8*	37,9 (22,5 – 57,8)	162,5 (71 – 486,5)
Rūkymas iki nėštumo	7583,8 ± 3954,6*	37,1 (15,3 – 74,5)	374,4 (100,4 – 783,6)
Nerūkymas iki nėštumo	8160,7 ± 4556,6*	37,9 (23,8 – 67,4)	162,5 (86,6 – 306,3)
Pagalbinis apvaisinimas	9359,7 ± 4651*	31,3 (22,8 – 146,7)	274,2 (117,4 – 477,2)
Natūralus pastojimas	7429,8 ± 4234,7*	44,4 (22,8 – 58,6)	137,4 (84,9 – 303,8)

Duomenys išreikšti mediana (Q1-Q3), nebent nurodyta kitaip.

* - vidurkis ± standartinis nuokrypis.

** - cukrinis diabetas, nėščiujų diabetas, sutrikusi gliukozės tolerancija.

sFlt-1 – tirpi į fms baltymą panaši tirozinkinazė – 1, PlGF – placentos augimo faktorius, KMI – kūno masės indeksas.

Priedas 2. Preeklampsijos ir kardiovaskulinių rizikos veiksnių anketa.

Pacientė	
Amžius įtraukimo metu	
Preeklampsijos rizikos veiksniai:	
Pirmas nėštumas ir gimdymas	
KMI $\geq 30\text{kg/m}^2$	
Rūkymas nėštumo metu	
Anksčiau buvusi preeklampsija	
Šeiminė preeklampsijos anamnezė	
Pagalbinis apvaisinimas	
Gretutinės ligos (lėtinė hipertenzija, diabetas, lėtinė inkstų liga, sisteminė raudonoji vilkligė, antifosfolipidinis sindromas)	
Kardiovaskuliniai rizikos veiksniai:	
Rūkymas iki nėštumo ir nėštumo metu	
Padidėjęs kraujospūdis $\geq 140/90\text{mmHg}$	
Padidėjęs lipidų kiekis kraujyje	
Cukrinis diabetas, sutrikusi gliukozės apykaita	
Mažas fizinis aktyvumas	
Stresas ir depresija	
Padidėjęs kraujo krešumas	
Paveldimumas	
Nustatyta aterosklerozinės kilmės kraujagyslių liga	



Priedas 3.

VILNIAUS REGIONINIS BIOMEDICININIŲ TYRIMŲ ETIKOS KOMITETAS
sui generis darinys prie VILNIAUS UNIVERSITETO

Biomedicininio tyrimo „Imunologinių žymenų ir arterijų sienelės rodiklių vaidmuo vertinant hipertenzinių būklių neštumo metu sukeltą ankstyvą kardiovaskulinę riziką“
pagrindinei tyrėjai Vilmai Dženkevičiūtei

2022-01-11 Nr. 2022-LP-4

PRITARIMAS
BIOMEDICININIO TYRIMO DOKUMENTŲ PAKEITIMAMS

Leidimo Nr. 2020/11-1282-763 pakeitimas Nr. 1

Vilniaus regioninis biomedicininių tyrimų etikos komitetas išnagrinėjęs prašymą atlikti su vykdomu biomedicininiu tyrimu „Imunologinių žymenų ir arterijų sienelės rodiklių vaidmuo vertinant hipertenzinių būklių neštumo metu sukeltą ankstyvą kardiovaskulinę riziką“ (leidimas Nr. 2020/11-1282-763, išduotas 2020 11 24 d.) susijusių dokumentų pakeitimus pritaria, kad pakeitimai **atitinka** LR biomedicininių tyrimų etikos įstatymo II skyriuje nustatytus reikalavimus. Atsižvelgiant į tai **pritariama**, kad būtų:

- įtraukiami kiti tyrimą atliekantys asmenys – Emilija Struckutė, Kotryna Ratkevičiūtė.

Pirmininkas

doc. dr. Alfredas Laurinavičius

Priedas 4. Baigiamojo darbo tema buvo paruošti 4 žodiniai pranešimai ir pristatyti tarptautinėse konferencijose:

1. Angiogenic factors association with risk factors of hypertensive disorders of pregnancy, 28th European Congress of Obstetrics and Gynaecology (EBCOG), 18-20 May 2023, Krakow, Poland. Autoriai: Emilija Struckutė, Rūta Breivienė, Tatjana Maselienė, doc. Vilma Dženkevičiūtė, prof. Diana Ramašauskaitė. (Abstraktų knyga dar neparuošta).
2. Angiogenic factors, uterine and umbilical artery Doppler indices in hypertensive disorders of pregnancy, 31st International medical students' conference, 13-15 April 2023, Krakow, Poland. Autoriai: Emilija Struckutė, Rūta Breivienė, Tatjana Maselienė.
3. Angiogenic factors, uterine and umbilical arteries Doppler indices in pregnancies complicated by fetal growth restriction and preeclampsia, 31st International medical students' conference, 13-15 April 2023, Krakow, Poland. Autoriai: Emilija Struckutė, Rūta Breivienė, Tatjana Maselienė.
4. Correlation between uterine, umbilical arteries Doppler indices and angiogenic factors in hypertensive disorders of pregnancy, Medical international conference for students, 29 March - 2 April 2023, Bucharest, Romania. Autoriai: Emilija Struckutė, Rūta Breivienė, Tatjana Maselienė.

ANGIOGENIC FACTORS ASSOCIATION WITH RISK FACTORS OF HYPERTENSIVE DISORDERS OF PREGNANCY

Introduction and aims of the study

Placental growth factor (PlGF) and soluble fms - like tyrosine kinase – 1 (sFlt - 1) became targets of research in prediction of adverse outcomes, diagnose and progression of hypertensive disorders of pregnancy (HDP). However, sparse research has studied association between these markers and risk factors of HDP. The aim of our study was to analyze risk factors prevalence in HDP and find out about their association to angiogenic factors.

Methods

28 women with HDP participated in our research. 19 women with preeclampsia and 9 with gestational hypertension. Characteristics of risk factors and blood samples for sFlt-1, PlGF and their ratio analysis were obtained in the second or third trimester of pregnancy.

Results

Nulliparity and in vitro fertilization were more prevalent in preeclampsia group. Other risk factors such as smoking before pregnancy, obesity and preexisting diabetes mellitus/impaired glucose tolerance were more prevalent in gestational hypertension. In preeclampsia group primigravid patients had higher levels of serum sFlt-1 ($p=0.017$) and higher sFlt-1/PlGF ratio ($p=0.046$) compared to multigravid, but there was no difference in PlGF level ($p=0.127$). In preeclampsia group women with BMI ≥ 30 measured before pregnancy had lower sFlt-1 ($p=0.011$) and sFlt-1/PlGF ($p=0.009$) levels compared to non-obese women, but there was no difference in PlGF level ($p=0.185$). Smoking before pregnancy, preexisting diabetes mellitus/impaired glucose tolerance and in vitro fertilization did not affect angiogenic factors concentration in preeclampsia group.

Conclusions

Risk factors were more prevalent in gestational hypertension group. In preeclampsia group serum sFlt-1 levels and sFlt-1/PlGF ratio were higher in primigravid women and lower in women with obesity. There was no statistically significant association of angiogenic factors with other risk factors.

Angiogenic factors, uterine and umbilical artery Doppler indices in hypertensive disorders of pregnancy

Authors: 1 Emilija Struckute

Tutors: 2 Ruta Breiviene, 3 lect. Tatjana Maseliene

Affiliation: 1 Faculty of medicine, Vilnius University, Vilnius, Lithuania 2 Clinic of Obstetrics and Gynecology, Institute of Clinical Medicine, Faculty of medicine, Vilnius University, Vilnius, Lithuania 3 Clinic of Internal Diseases, Family Medicine and Oncology, Institute of Clinical Medicine, Faculty of medicine, Vilnius University, Vilnius, Lithuania

Introduction: The implication of placental growth factor (PlGF) and soluble fms-like tyrosine kinase-1 (sFlt-1) in diagnosis and management of hypertensive disorders of pregnancy (HDP) have been widely studied. However, uterine artery pulsatility (UtAPI) and resistancy (UtARI) indexes as well as umbilical artery pulsatility index (UAPI), resistance index (UARI), and systolic/diastolic ratio (UA S/D) that are used to evaluate blood flow to fetal-placental unit have small evidence of use in diagnosis of HDP.

Aim of the study: The aim of our study was to compare sFlt-1, PlGF, sFlt-1/PlGF, uterine artery and umbilical artery dopplerometry in different types of HDP.

Materials and methods: 28 women with HDP participated in our research. 10 women with early onset preeclampsia (EO-PE), 9 with late onset preeclampsia (LO-PE) and 9 with gestational hypertension (GH). Uterine and umbilical artery Doppler sonography was performed in the second or third trimester of pregnancy, the same day as blood samples for sFlt-1, PlGF and their ratio were collected. Statistical analysis was accomplished using R Commander. The Kruskal-Wallis and one-way ANOVA tests were used to compare three independent variables.

Results: Significantly higher levels of sFlt-1 ($p=0.006$), sFlt-1/PlGF ($p=0.005$), UtAPI ($p=0.001$), UtARI ($p=0.046$) and lower levels of PlGF ($p=0.008$) were found in women with EO-PE, following LO-PE and GH. There was no significant difference in UAPI ($p=0.09$), UARI ($p=0.059$) and UA S/D ($p=0.0569$) between three groups. The median value of sFlt-1 in EO-PE was 8108 ng/L, LO-PE 8047 ng/L, GH 2546 ng/L. The median value of sFlt-1/PlGF in EO-PE was 280 ng/L, LO-PE 128 ng/L, GH 13,07 ng/L. The median value of PlGF in EO-PE was 23.75 ng/L, LO-PE 58.6 ng/L, GH 194.8 ng/L. The mean value of UtAPI in EO-PE was 1.808, LO-PE 1.09, GH 0.72, UtARI in EO-PE was 0.726, LO-PE 0.578, GH 0.53.

Conclusions: Angiogenic factors, uterine artery pulsatility and resistancy indexes, but not umbilical artery dopplerometry were significantly different in EO-PE, LO-PE and GH groups.

Stress level and pain control beliefs in women during physiological birth

Authors: Angelika Doroszewska, Anna Jaškiewicz, Martyna Kutkowska, Katarzyna Błaszczak, Agnieszka Mróz

Tutors: dr hab. Anna Pilewska-Kozak; Katarzyna Kanadys PhD, prof. UM

Affiliation: Student Scientific Club of Midwifery Enthusiasts, Department of Obstetrics and Gynaecology Nursing, Faculty of Health Sciences, Medical University of Lublin

Introduction: Looking forward to the childbirth and the moment of delivery itself is a time accompanied by many emotions. Researches indicate that women are afraid of labor pain, among other things. Read's Wheel shows that pain causes anxiety, and anxiety intensifies pain. It is therefore important to reduce stressors during this time, and thus the level of pain experienced.

%) and right heart failure - shin oedema (n=1, 2%). None of these complications required hospitalization.

Severe obstetric complications during completed pregnancies were not observed except minor ones: moderate hypertension (n=4, 8%), prolonged bleeding (n=3, 6%), premature rupture of membranes (n=2, 4 %).

Women >30 years appear to be at greater risk for both cardiac and obstetric complications

Conclusions: Most ASD women tolerate pregnancy well after transcatheter closure with the Amplatz Septal Occluder with the risk of complications comparable to that in general population of healthy women. Maternal complications were seen more often in women >30 years.

Angiogenic factors, uterine and umbilical arteries Doppler indices in pregnancies complicated by fetal growth restriction and preeclampsia

Authors: 1 Emilija Struckute

Tutors: 2 Ruta Breiviene, 3 lect. Tatjana Maseliene

Affiliation: 1 Faculty of medicine, Vilnius University, Vilnius, Lithuania 2 Clinic of Obstetrics and Gynecology, Institute of Clinical Medicine, Faculty of medicine, Vilnius University, Vilnius, Lithuania 3 Clinic of Internal Diseases, Family Medicine and Oncology, Institute of Clinical Medicine, Faculty of medicine, Vilnius University, Vilnius, Lithuania

Introduction: Preeclampsia (PE) and fetal growth restriction (FGR) are pregnancy complications associated with placental dysfunction. FGR is more frequent in preeclamptic pregnancies compared to healthy

pregnancies however relationship between PE and FGR is complex and not fully understood.

Aim of the study: The aim of our study was to assess the differences in angiogenic factors, preeclampsia risk factors, uterine and umbilical arteries Doppler indices between PE+FGR and PE groups.

Materials and methods: 19 women with preeclampsia of whom 5 with fetal growth restriction participated in our research. Uterine artery Doppler sonography was performed in the second or third trimester the same day as blood samples for sFlt-1, PIGF and their ratio were collected. Statistical analysis was accomplished using R commander program. The Mann-Whitney U test and Independent sample T-test were used for comparison of numerical variables between two independent groups.

Results: All women in PE+FGR group were nulliparous and none of them had obesity. Compared to PE group they were more likely to have in vitro fertilization, smoked before pregnancy and have gestational diabetes. Three of them had early-onset preeclampsia and two of them late-onset preeclampsia. Significantly higher sFlt-1 (p=0.046), sFlt-1/PIGF (p<0.001) and lower PIGF (p=0.005) were measured in PE+FGR group compared to PE group. However, there were no significant differences in uterine artery pulsatility (p=0.083), resistancy (p=0.087) indexes and umbilical artery pulsatility (p=0.404), resistancy (p=0.676), systolic/diastolic ratio (p=0.642) indexes.

Conclusions: Risk factors of PE and antiangiogenic profile were more expressed in PE+FGR group compared to PE. There were no differences between two groups in uterine and umbilical arteries Doppler indices.

CORRELATION BETWEEN UTERINE, UMBILICAL ARTERIES DOPPLER INDICES AND ANGIOGENIC FACTORS IN HYPERTENSIVE DISORDERS OF PREGNANCY

Authors: Emilija Struckute, Ruta Breiviene, Tatjana Maseliene
Presenting author affiliation: Faculty of Medicine, Vilnius University, Vilnius, Lithuania

INTRODUCTION

Placental growth factor (PIGF), soluble fms-like tyrosine kinase-1 (sFlt-1), and reduced uterine perfusion are known to play a role in pathogenesis of hypertensive disorders of pregnancy (HDP). However, their clinical usefulness is unclear. The aim of our study was to assess correlations between sFlt-1, PIGF, sFlt 1/PIGF and uterine perfusion in women with preeclampsia (PE) and gestational hypertension (GH).

METHODS AND MATERIALS

28 women with HDP participated in our research. 19 women with preeclampsia (PE) and 9 with gestational hypertension (GH). Uterine artery Doppler sonography was performed in the second or third trimester the same day as blood samples for sFlt-1, PIGF, and their ratio were collected. Statistical analysis was accomplished using R commander program. The Mann-Whitney U test and Independent sample T-test were used for comparison of numerical variables between two independent groups. Spearman and Pearson correlations were used to evaluate relationship between two variables.

RESULTS

Women in PE group had significantly higher sFlt-1 ($p < 0.0001$), sFlt-1/PIGF ($p = 0.001$), uterine artery pulsatility index ($p = 0.002$), and lower PIGF ($p = 0.012$) compared to GH group. In PE group, PIGF correlated negatively with uterine artery resistency index ($p < 0.001$) and pulsatility index ($p < 0.001$), sFlt-1/PIGF correlated positively with uterine artery resistency index ($p = 0.02$), uterine artery pulsatility index ($p = 0.02$), umbilical artery resistency index ($p = 0.043$), and umbilical artery systolic/diastolic ratio ($p = 0.045$). There was no correlation between angiogenic factors and umbilical, uterine artery Doppler indices in GH group.

CONCLUSIONS

Preeclamptic women have increased sFlt-1, sFlt-1/PIGF and lower PIGF compared to GH pregnancies. In preeclampsia group angiogenic factors correlated with uterine and umbilical arteries resistency, pulsatility, systolic/diastolic ratio.

Keywords: preeclampsia, gestational hypertension, angiogenic factors

Oral Presentation

DIAGNOSIS OF MELANOMA LOCALIZED IN ULCER ASSOCIATED WITH DIABETIC FOOT SYNDROME - CASE REPORT

Authors: Kamil Tkacz, Klaudia Lakomska, Marcin Kleibert, Anna M. Czarnecka, Piotr Rutkowski, Wojciech Zgliczynski, Beata Mrozikiewicz-Rakowska

Presenting author affiliation: Faculty of Medicine, Medical University of Warsaw, Warsaw, Poland

INTRODUCTION

The treatment of diabetic foot ulcers (DFU) is usually a long process. Despite following the doctor's recommendations, the ulceration often does not heal properly, and the wound size does not reduce. In such cases, a dermatological and oncological diagnosis should be included.

CASE PRESENTATION

A 71-year-old man with type 2 diabetes mellitus, hypertension, hypercholesterolemia, chronic coronary syndrome, heart failure, paroxysmal atrial fibrillation, and COPD presented with persistent ulceration of the first toe of the right foot. The foot showed impaired superficial sensation of pain, touch, temperature and vibration, and a superficial wound measuring 2.0 x 1.5 cm, with features of inflammation. With the topical treatment, the inflammation had resolved by the time of the next visit (3 months). However, no progress in the healing process was observed at any of the visits (3, 6, 9 months). Therefore, other etiology than diabetic foot syndrome was considered. A histopathological examination was performed and the result suggested a melanoma. Microscopic examination revealed acral melanoma (SOX10(+), HMB45(+), PRAME(+)), with a predominant "in-situ" component. The patient was qualified for toe amputation and sentinel node biopsy. A definitive diagnosis of pT1b stage acute melanoma with signs of regression and the presence of lymphoid infiltration was made. The depth of infiltration on the Breslow scale was estimated at 0.8 mm and mitotic rate at 0-1/mm². No melanoma metastases were observed in the sentinel nodes.

DISCUSSIONS

Multidisciplinary action by teams of diabetologists, dermatologists and surgeons could significantly improve the diagnostic efficiency of malignant lesions masking as diabetic foot ulcers. It is essential to increase physicians' awareness of the difficulty of diagnosing acute melanoma in cases of DFU, especially in older patients. Speeding up the diagnostic process by using biopsies more frequently could have a positive impact on patient survival and treatment success.

Keywords: diabetic foot syndrome, diabetes mellitus type 2, diabetic foot ulcer, melanoma

Email: kamilt2001@gmail.com

Oral Presentation