

VILNIAUS UNIVERSITETAS

Tatjana Maselienė

Imunologinių žymenų ir arterijų sienelės rodiklių vaidmuo vertinant hipertenzinių nėščiųjų būklių metu sukeliamą ankstyvą kardiovaskulinę riziką

DAKTARO DISERTACIJA

Medicinos ir sveikatos mokslai,
medicina (M 001)

VILNIUS 2026

Disertacija rengta 2019–2025 metais Vilniaus universiteto Medicinos fakulteto Klinikinės medicinos instituto Vidaus ligų ir šeimos medicinos klinikoje.

Mokslinė vadovė – prof. dr. Vilma Dženkevičiūtė (Vilniaus universitetas, medicinos ir sveikatos mokslai, medicina, M 001).

Gynimo taryba:

Pirmininkė – prof. dr. Sigita Glaveckaitė (Vilniaus universitetas, medicinos ir sveikatos mokslai, medicina, M 001).

Nariai:

doc. dr. Andrius Berūkštis (Vilniaus universitetas, medicinos ir sveikatos mokslai, medicina, M 001),

prof. dr. Vytautas Kasiulevičius (Vilniaus universitetas, medicinos ir sveikatos mokslai, medicina, M 001),

prof. dr. Marius Miglinas (Vilniaus universitetas, medicinos ir sveikatos mokslai, medicina, M 001),

prof. dr. Margus Viigimaa (Talino technologijos universitetas, Šiaurės Estijos medicinos centras, Estija, medicinos ir sveikatos mokslai, medicina, M 001).

Disertacija ginama viešame Gynimo tarybos posėdyje 2026 m. gegužės 22 d. 12 val. Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikų Raudonojoje auditorijoje.

Adresas: Raudonoji auditorija, Santariškių g. 2, LT-03101 Vilnius,

tel. (0 5) 236 5070, el. paštas jolanta.kalinauskiene@mf.vu.lt

Disertaciją galima peržiūrėti Vilniaus universiteto bibliotekoje ir VU interneto svetainėje adresu:

<https://www.vu.lt/naujienos/ivykiu-kalendorius>

<https://doi.org/10.15388/vu.thesis.922>

<https://orcid.org/0009-0001-4025-3921>

VILNIUS UNIVERSITY

Tatjana Maselienė

The Significance of Immunological Biomarkers and Arterial Wall Parameters in Evaluating Early Cardiovascular Risk Associated With Hypertensive Disorders of Pregnancy

DOCTORAL DISSERTATION

Medicine and Health Sciences,
Medicine (M 001)

VILNIUS 2026

The dissertation was prepared between 2019 and 2025 at Vilnius University Faculty of Medicine, Institute of Clinical Medicine, Clinic of Internal Diseases and Family Medicine.

Academic Supervisor – Prof. Dr. Vilma Dženkevičiūtė (Vilnius University, Medicine and Health Sciences, Medicine, M 001).

This doctoral dissertation will be defended in a public meeting of the Dissertation Defence Panel:

Chairperson – Prof. Dr. Sigita Glaveckaitė (Vilnius University, Medicine and Health Sciences, Medicine, M 001).

Members:

Assoc. Prof. Dr. Andrius Berūkštis (Vilnius University, Medicine and Health Sciences, Medicine, M 001),

Prof. Dr. Vytautas Kasiulevičius (Vilnius University, Medicine and Health Sciences, Medicine, M 001),

Prof. Dr. Marius Miglinas (Vilnius University, Medicine and Health Sciences, Medicine, M 001),

Prof. Dr. Margus Viigimaa (Tallinn University of Technology, North Estonia Medical Centre, Estonia, Medical and Health Sciences, Medicine – M 001).

The dissertation shall be defended at a public meeting of the Dissertation Defence Panel at 12:00 on 22 May 2026 in the Red Auditorium of Vilnius University Hospital Santaros Klinikos, Vilnius, Lithuania.

Address: Santariškių 2, Red Auditorium, LT-03101, Vilnius, Lithuania.

Tel. (+370) 5 236 5070, e-mail: jolanta.kalinauskiene@mf.vu.lt

The text of this dissertation can be accessed at the library of Vilnius University, as well as on the website of Vilnius University:

www.vu.lt/lt/naujienos/ivykiu-kalendorius

TURINYS

SANTRUMPOS	9
1. ĮVADAS.....	12
1.1. Darbo aktualumas.....	12
1.2. Darbo tikslas.....	13
1.3. Darbo uždaviniai	13
1.4. Darbo naujumas ir praktinė vertė	14
1.5. Ginamasis teiginys.....	15
2. LITERATŪROS APŽVALGA	16
2.1. Hipertenzinės nėščiųjų būklės (HNB): apibrėžimas ir klasifikacija	16
2.2. HNB epidemiologija ir klinikinė reikšmė	17
2.3. HNB ryšys su širdies ir kraujagyslių ligomis	17
2.4. HNB patofiziologija.....	18
2.5. Uždegimo reikšmė, esant HNB	20
2.5.1. Naviko nekrozės faktorius alfa (TNF- α).....	20
2.5.2. Interleukinas 6 (IL-6)	21
2.6. Kardiospecifiniai žymenys	22
2.7. Kraujagyslių funkcijos pokyčiai	23
2.7.1. Tėkmės sąlygota dilatacija ir endotelio funkcija nėštumo metu	23
2.7.2. Pulsinės bangos greitis ir arterijų standumas nėštumo metu .	24
2.7.3. Širdies ir kraujagyslių sąveika: skilvelių ir arterijų sąveikos svarba.....	25
2.7.4. Ekstrakranijinių kraujagyslių spalvinė sonografija (EKSS): hemodinaminiai ir struktūriniai pokyčiai nėštumo metu	26
2.8. Kardiovaskulinės sistemos pokyčiai, esant HNB	27
2.9. Ilgainiū širdies struktūros ir funkcijos kaita po HNB	28
3. DARBO METODOLOGIJA.....	30
3.1. Pacientų atranka.....	30
3.2. Įtraukimo į tyrimą ir neįtraukimo kriterijai	30
3.3. Etiniai aspektai	31
3.4. Tyrimo metodas ir imties apskaičiavimas	32

3.5.	Atliktų tyrimų metodika	33
3.5.1.	Tyrimo protokolas ir vizitas	33
3.5.2.	Kraujo mėginių paėmimas ir laboratoriniai tyrimai	33
3.5.3.	Objektyvi apžiūra	34
3.5.4.	Instrumentiniai tyrimai.....	34
3.6.	Statistinė analizė	38
3.7.	Autorės indėlis į tyrimą ir tyrimo finansavimas	39
4.	TYRIMO REZULTATAI	40
4.1.	Analizuoti rodikliai ir tyrimo schema.....	40
4.2.	Tiriamųjų charakteristika.....	40
4.2.1.	Bendrieji duomenys	40
4.2.2.	Pagrindinės tiriamųjų charakteristikos	41
4.2.3.	Tiriamųjų grupių nėštumo eigos ir vaisiaus Doplerio kraujotakos rodiklių palyginimas	42
4.2.4.	Rizikos veiksniai	43
4.3.	Laboratorinių rodiklių analizė	44
4.3.1.	Lipidograma	44
4.3.2.	Kardiospecifiniai žymenys	44
4.3.3.	Uždegiminiai žymenys.....	44
4.4.	Kraujagyslių struktūros ir funkcijos pokyčiai	45
4.4.1.	Arterijų standumas ir sienelės storis.....	45
4.4.2.	Koreliacijos su uždegimu, hemodinamika ir lipidais	46
4.5.	Širdies echoskopiniai pokyčiai	46
4.5.1.	Struktūriniai pokyčiai.....	46
4.5.2.	Diastolinės funkcijos rodikliai	46
4.5.3.	Kairiojo skilvelio ir kairiojo prieširdžio deformacija.....	47
4.6.	Nėštumo trukmės ryšys su kitais rodikliais	50
4.6.1.	Sąsajos su arteriniu kraujospūdžiu ir laboratoriniais žymenimis.....	50
4.6.2.	Sąsajos su kraujagyslių funkcijos ir struktūros rodikliais	51
4.6.3.	Sąsajos su kairiojo prieširdžio ir skilvelio deformacijos parametrais	51
4.7.	Kairiojo prieširdžio tamprumas	51
4.7.1.	Kairiojo prieširdžio tamprumo palyginimas tarp grupių	51
4.7.2.	Kairiojo prieširdžio tamprumo sąsajos su nėštumo trukme ir uždegiminiais rodikliais.....	52

4.8. Skilvelių prisitaikymo prie arterijų standumo vertinimas nėščiųjų grupėse	53
4.8.1. Grupių palyginimas	53
4.8.2. Skilvelių prisitaikymo prie arterijų standumo koreliacija su laboratoriniais ir echokardiografiniais rodikliais.....	53
4.9. Kairiojo prieširdžio tamprumo prognostinė reikšmė nėštumui užbaigti iki 37 nėštumo savaitės	54
4.10. Daugiamatės logistinės regresijos analizė nėštumui užbaigti iki 37 nėštumo savaitės	55
5. DISKUSIJA.....	57
5.1. Pagrindinių tyrimų rezultatų apibendrinimas	57
5.1.1. Grupių skirtumai	57
5.1.2. Vaisiaus ir placentos kraujotakos rodikliai bei gestacinis amžius.....	57
5.1.3. Sąsajos su nėštumo trukme	58
5.1.4. Prognostiniai modeliai	58
5.1.5. Pagrindiniai integruoti radiniai.....	59
5.2. Rezultatų interpretacija remiantis moksline literatūra	59
5.2.1. Tiriamųjų charakteristika ir rizikos veiksniai.....	59
5.2.2. Endotelio funkcija ir arterijų standumas	60
5.2.3. Kairiojo skilvelio pokyčiai	61
5.2.4. Diastolinės funkcijos pokyčiai	62
5.2.5. Kairiojo skilvelio deformacija.....	63
5.2.6. Kairiojo prieširdžio deformacija ir tamprumas	63
5.2.7. VAC (PBG/ GLS) – integruotas širdies ir kraujagyslių disbalanso rodiklis.....	64
5.2.8. Nėštumo trukmė ir pagrindiniai nepriklausomi prognostiniai rodikliai	66
6. STIPRYBĖS IR RIBOTUMAI	69
7. PRAKTINĖ, KLINIKINĖ IR MOKSLINĖ REIKŠMĖ, TOLESNIŲ TYRIMŲ KRYPTYS	71
7.1. Integruoto rizikos vertinimo algoritmo taikymas	71
7.2. Rizikos kategorijos ir klinikinio valdymo principai	72
7.3. Moterų, kurioms pasireiškė HNB, pogimdyminis laikotarpis ir ilgalaikė priežiūra.....	73
7.4. Klinikinė ir mokslinė reikšmė	73

7.5. Tolesnių tyrimų kryptys	73
IŠVADOS.....	75
LITERATŪROS SĄRAŠAS.....	76
PRIEDAI	89
1 priedas. Leidimas atlikti biomedicininį tyrimą	89
2 priedas. Trijų grupių palyginimas (p reikšmės)	90
3 priedas. Tiriamųjų rizikos veiksniai.....	93
4 priedas. Endotelio funkcijos rodiklių koreliacija su uždegiminiais ir kardiospecifiniais rodikliais, kraujospūdžiu ir cholesteroliu	94
5 priedas. Laboratorinių žymenų koreliacija su arteriniu kraujospūdžiu .	95
6 priedas. Endotelio funkcijos rodiklių koreliacija su nėštumo trukmės rodikliais	96
7 priedas. Nėštumo trukmės ir kairiojo prieširdžio bei kairiojo skilvelio deformacijos parametrų koreliacija.....	97
8 priedas. Nėštumo trukmės ir IL-6 koncentracijos pasiskirstymas pagal kairiojo prieširdžio tamprumo grupes	98
9 priedas. KP tamprumo, IL-6 koncentracijos ir nėštumo trukmės koreliacija.....	99
10 priedas. VAC (PBG/ GLS) koreliacija su laboratoriniais ir echokardiografiniais rodikliais.....	100
11 priedas. Daugiamatės logistinės regresijos modelis nėštumo užbaigimui iki 37 nėštumo savaitės prognozuoti	101
SUMMARY	102
PADĖKA.....	127
PUBLIKACIJŲ SĄRAŠAS	128
GYVENIMO APRAŠYMAS.....	130

SANTRUMPOS

ACOG	– Amerikos akušerių ir ginekologų draugija (<i>American College of Obstetricians and Gynecologists</i>)
AKS	– arterinis kraujospūdis
ASE	– Amerikos echokardiografijos draugija (<i>American Society of Echocardiography</i>)
AUC	– plotas po ROC kreive (<i>area under the curve</i>)
B. Ch.	– bendrasis cholesterolis
BMA	– bendroji miego arterija
BNP	– B tipo (smegenų) natriuretinis peptidas (<i>brain natriuretic peptide</i>)
CO	– širdies minutinis tūris (<i>cardiac output</i>)
CRB	– C reaktyvusis baltymas
dAKS	– diastolinis arterinis kraujospūdis
DS	– dešinysis skilvelis
DTL Ch	– didelio tankio lipoproteinų cholesterolis
E [*]	– kairiojo skilvelio ankstyvo prisipildymo bangos greitis (mitralinio vožtuvo E banga)
E/A	– ankstyvo ir vėlyvo prisipildymo bangų (E ir A) greičių santykis
EACVI	– Europos kardiovaskulinių vaizdų asociacija (<i>European Association of Cardiovascular Imaging</i>)
Ea/Ees	– arterinio elastingumo ir kairiojo skilvelio galinio sistolinio elastingumo santykis
EDec laikas	– ankstyvo prisipildymo tėkmės lėtėjimo laikas
ELISA	– fermentinis imunosorbentinis tyrimas (<i>enzyme-linked immunosorbent assay</i>)
ESC	– Europos kardiologų draugija (<i>European Society of Cardiology</i>)
GLS	– kairiojo skilvelio globali išilginė deformacija (<i>global longitudinal strain</i>)
H	– gestacinės hipertenzijos pogrupis
HELLP	– hemolizės, padidėjusių kepenų fermentų ir mažo trombocitų skaičiaus sindromas (<i>hemolysis, elevated liver enzymes, low platelets</i>)

HNB	– hipertenzinės nėščiųjų būklės
IL-6	– interleukinas 6
IL-10	– interleukinas 10
IMA	– išorinė miego arterija
IMS	– intimos ir medijos storis
IQR	– interkvartilinis režis (<i>interquartile range</i>)
IVF	– dirbtinis apvaisinimas (<i>in vitro fertilization</i>)
K	– kontrolinė grupė
KMI	– kūno masės indeksas
KP	– kairysis prieširdis
KPk _d	– kairiojo prieširdžio kontrakcijos deformacija (<i>LA contraction strain</i>)
KP LAV _{max} (biplaniniu režimu)	– kairiojo prieširdžio maksimalus tūris, apskaičiuotas dviem projekcijomis (<i>left atrial maximum volume, biplane</i>)
KPp _{td}	– kairiojo prieširdžio pasyvaus tekėjimo deformacija (<i>LA conduit strain</i>)
KPr _d	– kairiojo prieširdžio rezervuarinė deformacija (<i>LA reservoir strain</i>)
KS	– kairysis skilvelis
KSIF	– kairiojo skilvelio išstūmimo frakcija
MMI	– kairiojo skilvelio miokardo masės indeksas
MTL Ch	– mažo tankio lipoproteinų cholesterolis
Ne DTL Ch	– nedidelio tankio lipoproteinų cholesterolis
NT-proBNP	– N-terminalinis pro-B tipo natriuretinis peptidas (<i>N-terminal pro brain natriuretic peptide</i>)
OR	– galimybių santykis (<i>odds ratio</i>)
P	– preeklampsijos / eklampsijos pogrupis
PBG	– miego ir šlaunies arterijų pulsinės bangos greitis
PI	– pulsacijos indeksas
PPK _{sp}	– pleištinis plaučių kapiliarų spaudimas (pagal Nagueho formulę)

ROC	– jautrumo ir specifiškumo charakteristikų kreivė (<i>receiver operating characteristic</i>)
sAKS	– sistolinis arterinis kraujospūdis
SAM	– Sveikatos apsaugos ministerija
SD	– standartinis nuokrypis
STE	– taškų sekimo echoskopija (<i>speckle tracking echocardiography</i>)
ŠKL	– širdies ir kraujagyslių ligos
ŠN	– širdies nepakankamumas
ŠNiIF	– širdies nepakankamumas su išsaugota (atsistačiusia) išstūmimo frakcija
ŠSD	– širdies susitraukimų dažnis
TGL	– triacilgliceroliai
TNF α	– naviko nekrozės faktorius alfa (<i>tumor necrosis factor α</i>)
TroI	– troponinas I
TSD	– tėkmės sąlygota dilatacija
VAC	– skilvelių ir arterijų sąveikos indeksas (<i>ventricular-arterial coupling</i> ; PBG/ GLS)
vAKS	– vidutinis arterinis kraujospūdis
VMA	– vidinė miego arterija
VUL SK	– Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikos

1. ĮVADAS

1.1. Darbo aktualumas

Hipertenzinės nėščiųjų būklės (HNB) – tai būklių grupė, kuriai priklauso lėtinė hipertenzija, gestacinė hipertenzija, preeklampsija, eklampsija ir HELLP (hemolizės, padidėjusių kepenų fermentų ir mažo trombocitų kiekio) sindromas. Šių sutrikimų pasitaiko maždaug 5–10 proc. visų nėštumų pasaulyje, o preeklampsija diagnozuojama apie 2–8 proc. nėštumų [1]. HNB yra vienos iš dažniausių nėštumo komplikacijų ir lemia reikšmingą motinų ir naujagimių sergamumą bei mirštamumą. Pasaulio sveikatos organizacijos (PSO) duomenimis, kasmet dėl preeklampsijos miršta apie 46 tūkst. moterų ir užfiksuojama apie 500 tūkst. vaisiaus ar naujagimio mirčių [1]. Preeklampsija ir eklampsija sudaro apie 10 proc. motinų mirčių Azijoje bei Afrikoje ir net apie 25 proc. – Lotynų Amerikoje [1]. Lietuvos Higienos instituto 2024 m. statistikos duomenimis, iš 18 243 gimdymų apie 7,1 proc. komplikavosi HNB, o 2023 m. – 5,9 proc.; šis rodiklis panašus į pasaulinį rodiklį [2]. Gauti duomenys rodo, kad HNB išlieka viena iš svarbiausių motinos, vaisiaus ir naujagimio sveikatos problemų, reikalaujančių nuoseklios klinikinės priežiūros.

Per pastaruosius dešimtmečius vis labiau pabrėžiama, kad HNB svarbios ne tik ūminiu nėštumo laikotarpiu, bet ir kaip ilgalaikės širdies ir kraujagyslių ligų (ŠKL) rizikos žymuo. HNB laikomos tam tikru širdies ir kraujagyslių sistemos „stresiniu testu“, galinčiu atskleisti moters polinkį į ŠKL. Vis daugiau duomenų rodo, kad vėlesnė ŠKL rizika priklauso nuo HNB tipo, sunkumo ir pasireiškimo laiko – ankstyvos preeklampsijos, pasikartojančios preeklampsijos ar HNB, susijusių su priešlaikiniu gimdymu ir mažo svorio naujagimiu. Šios būklės siejamos su ypač didele ilgalaikė kardiovaskulinių ligų rizika [3–5].

Naujausiose 2025 m. Europos kardiologų draugijos (ESC) gairėse rekomenduojama sistemingai vertinti moterų, patyrusių HNB, kardiovaskulinių ligų riziką: pirmą kartą – praėjus 3 mėn. po gimdymo, vėliau – po 6–12 mėn., ir tęsti ilgalaikę stebėseną, ypač po preeklampsijos ar nepalankių nėštumo baigčių [6]. Tai pabrėžia poreikį ne tik nustatyti moteris, kurioms būdinga didesnė kardiovaskulinių ligų rizika, bet ir ieškoti jautrių ankstyvųjų kardiovaskulinės disfunkcijos žymenų.

Tyrimai, vertinantys klasikinius modifikuojamus kardiometabolinius rizikos veiksnius (arterinį kraujospūdį, glikemiją, lipidus, kūno masės indeksą) pogimdyminiu laikotarpiu po HNB, rodo prieštaringus rezultatus: dalyje studijų reikšmingi skirtumai nustatomi jau po metų, o kitose studijose

reikšmingų skirtumų nenustatoma net praėjus ilgesniam laikotarpiui [7–10]. Vertinant kardiovaskulinių ligų riziką, vien tradicinių rizikos veiksnių nepakanka – reikalingi specifiskesni biologiniai žymenys, atspindintys subklinikinį kraujagyslių ir širdies funkcijos pažeidimą.

Pastaruoju metu daug dėmesio skiriama imunologiniams ir kardiospecifiniams žymenims (IL-6, TNF- α , troponinui I, BNP) bei pažangiems širdies ir kraujagyslių sistemos funkcijos rodikliams: kairiojo prieširdžio deformacijai (*strain*), pulsinės bangos greičiui (PBG), tėkmės sąlygotai dilatacijai (TSD), skilvelių ir arterijų sąveikai (VAC) ir kairiojo prieširdžio tamprumo indeksui. Europos kardiologų draugijos (ESC) ir Amerikos akušerių ir ginekologų kolegijos (ACOG) parengtos tarptautinės gairės palaipsniui integruoja šiuos parametrus į klinikinės praktikos algoritmus, tačiau Lietuvoje vis dar trūksta išsamių tyrimų, siejančių imunologinius, uždegiminius ir kardiovaskulinius rodiklius po HNB.

Disertacijoje pristatomas tyrimas yra pirmasis nacionaliniu mastu, kuriame vienu metu vertinami imunologiniai, kardiospecifiniai, širdies struktūros ir funkcijos bei kraujagyslių biožymenys moterų, sergančių HNB, grupėje. Tyrimu siekiama ne tik papildyti tarptautinę mokslinę bazę, bet ir sudaryti pagrindą tobulinti klinikinius algoritmus ir personalizuotą moterų sveikatos priežiūrą Lietuvoje. Darbo prielaida – imunologinių žymenų pokyčiai ir kardiovaskulinės funkcijos sutrikimai nėštumo metu gali būti ankstyvieji kardiovaskulinės disfunkcijos rodikliai ir gali būti susiję su moterų, sergančių HNB, nėštumo užbaigimu iki 37 nėštumo savaitės.

1.2. Darbo tikslas

Ištirti moterų, sergančių hipertenzinėmis nėščiųjų būklėmis, imunologinių ir kardiospecifinių žymenų, arterijų sienelės ir širdies echoskopijos rodiklių pokyčius ir įvertinti jų vaidmenį nustatant ankstyvą kardiovaskulinę riziką bei prognozuojant nepalankias nėštumo baigtis, įskaitant nėštumo užbaigimą iki 37 nėštumo savaitės.

1.3. Darbo uždaviniai

1. Įvertinti moterų, sergančių HNB, imunologinių žymenų (IL-6, TNF- α) koncentracijas ir nustatyti jų sąsajas su arteriniu kraujospūdžiu, kardiovaskulinės funkcijos rodikliais, gimdymo savaite bei nėštumo užbaigimu iki 37 nėštumo savaitės.
2. Ištirti širdies struktūros ir funkcijos parametrus (GLS, KPrd, KPkd, KPptd, E/e') ir įvertinti jų ryšį su gimdymo savaite bei nėštumo

užbaigimu iki 37 nėštumo savaitės, ypatingą dėmesį skiriant kairiojo prieširdžio tamprumo indeksui $KPrd/(E/e')$.

3. Nustatyti kraujagyslių funkcijos rodiklių (pulsinės bangos greičio, tėkmės sąlygotos dilatacijos, intimos ir medijos storio) sąsajas su uždegiminiais, metaboliniais ir širdies funkcijos žymenimis bei jų ryšį su gimdymo savaite ir nėštumo užbaigimu iki 37 nėštumo savaitės.
4. Įvertinti skilvelių ir arterijų sąveikos rodiklio kaip integruoto kardiovaskulinio disbalanso žymens reikšmę ir nustatyti jo ryšį su gimdymo savaite, kairiojo prieširdžio funkcija, uždegimo aktyvumu ir miokardo pažeidimo žymenimis.
5. Sukurti daugiamačių prognostinį modelį, nustatant nepriklausomus nėštumo užbaigimo iki 37 nėštumo savaitės rizikos veiksnius, ir, taikant regresijos ir ROC analizę, įvertinti pasirinktų kardiovaskulinių rodiklių (BNP, PBG, $KPrd/(E/e')$, VAC) prognostinę reikšmę.

1.4. Darbo naujumas ir praktinė vertė

Atliekant disertacijoje pristatomą tyrimą kompleksiskai vertinami moterų, sergančių HNB, imunologiniai (IL-6, TNF- α), kardiospecifiniai (troponinas I ir BNP), širdies struktūros ir funkcijos (GLS, $KPrd$, E/e') bei kraujagyslių funkcijos rodikliai (PBG, TSD, IMS). Integruotas šių rodiklių vertinimas leidžia nustatyti ankstyvus subklinikinės kardiovaskulinės disfunkcijos požymius ir įvertinti jų ryšį su nėštumo trukme bei nėštumo užbaigimu iki 37 nėštumo savaitės.

Darbo naujumas pasireiškia keliais aspektais:

1. Pirmą kartą Lietuvoje imunologiniai, kardiospecifiniai, echokardiografiniai ir kraujagyslių funkcijos rodikliai analizuojami integruotai, vertinant jų tarpusavio sąsajas ir prognostinę reikšmę esant HNB.
2. Atliekant tyrimą, kairiojo prieširdžio tamprumo indeksas $KPrd/(E/e')$ analizuojamas kaip galimas ankstyvas hemodinaminės disfunkcijos rodiklis. Šio rodiklio prognostinė reikšmė nėštumo užbaigimui iki 37 nėštumo savaitės ir kardiovaskulinei disfunkcijai iki šiol tirta ribotai, o Lietuvoje jis analizuojamas pirmą kartą.
3. Skilvelių ir arterijų sąveikos rodiklis šiame tyrime taikomas kaip integruotas kardiovaskulinės sąveikos indeksas. Jo vertinimas leidžia kompleksiskai įvertinti širdies ir kraujagyslių sistemos

funkcinę sąveiką ir nustatyti ankstyvuosius hemodinaminės disfunkcijos požymius.

4. Sukurtas daugiamačis prognostinis modelis, siejantis imunologinius, echokardiografinius ir kraujagyslių žymenis. Šis modelis leidžia nustatyti veiksnus, susijusius su nėštumo užbaigimu iki 37 nėštumo savaitės.

Praktinė darbo vertė – galimybė taikyti imunologinius, kardiосpecifinius, echokardiografinius ir kraujagyslių funkcijos rodiklius, vertinant moterų, sergančių HNB, kardiovaskulinę būklę, gerinant individualios rizikos vertinimą ir pogimdyminę kardiovaskulinę stebėseną. Tyrimo rezultatai gali prisidėti prie ankstyvesnio kardiovaskulinės disfunkcijos nustatymo ir personalizuotos moterų sveikatos priežiūros plėtos.

Atliktas tyrimas siūlo integruotą uždegiminių, kardiосpecifinių, miokardo funkcijos ir kraujagyslių standumo rodiklių vertinimo modelį, leidžiantį geriau suprasti ankstyvus kardiovaskulinės sistemos pokyčius esant HNB ir jų ryšį su nėštumo trukme bei nėštumo užbaigimu iki 37 nėštumo savaitės.

1.5. Ginamasis teiginys

Imunologinių ir kardiосpecifinių žymenų pokyčiai kartu su pakitusiais širdies ir kraujagyslių funkcijos rodikliais nėštumo metu atspindi moterų, sergančių hipertenzinėmis nėščiųjų būklėmis, ankstyvus kardiovaskulinės disfunkcijos požymius. Integruotas šių rodiklių vertinimas leidžia nustatyti pacientes, kurioms kyla didesnė nėštumo užbaigimo iki 37 nėštumo savaitės rizika.

2. LITERATŪROS APŽVALGA

2.1. Hipertenzinės nėščiųjų būklės (HNB): apibrėžimas ir klasifikacija

Hipertenzinės nėščiųjų būklės (HNB) – tai nėštumo metu pasireiškiančių sutrikimų grupė, kuriai būdingas padidėjęs arterinis kraujospūdis ir galimi įvairaus laipsnio motinos organų pažeidimai. Šios būklės susijusios su placentos funkcijos sutrikimu ir sisteminė endotelio disfunkcija, galinčia paveikti įvairias organų sistemas [11].

Remiantis Tarptautinės nėščiųjų hipertenzijos tyrimų draugijos (*International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy*, ISSHP) ir Amerikos akušerių ir ginekologų draugijos (*American College of Obstetricians and Gynecologists*, ACOG) rekomendacijomis, HNB skirstomos į keturias pagrindines kategorijas: lėtinę hipertenziją, nėščiųjų hipertenziją, preeklampsiją (su eklampsija arba be jos) ir lėtinę hipertenziją su superponuota preeklampsija [11, 12].

Lėtinė hipertenzija diagnozuojama, kai arterinis kraujospūdis (sistolinis ≥ 140 mmHg ir (arba) diastolinis ≥ 90 mmHg) nustatomas iki nėštumo arba iki 20 nėštumo savaitės. Ši būklė dažnai susijusi su anksčiau buvusiais kardiovaskuliniais rizikos veiksniais ir gali padidinti nėštumo komplikacijų riziką [11].

Nėščiųjų hipertenzija apibrėžiama kaip naujai atsiradusi hipertenzija po 20 nėštumo savaitės, kai nėra proteinurijos ar kitų organų pažeidimo požymių [11]. Ši būklė dažniausiai yra lengvesnė negu preeklampsija, tačiau ji gali progresuoti į sunkesnes HNB formas.

Preeklampsija yra daugiasisteminė nėštumo komplikacija, kuriai būdinga naujai atsiradusi hipertenzija po 20 nėštumo savaitės kartu su proteinurija arba kitais organų pažeidimo požymiais, tokiais kaip trombocitopenija, kepenų funkcijos sutrikimas, inkstų pažeidimas, plaučių edema ar neurologiniai simptomai [11]. Sunkiausia šios būklės forma yra eklampsija, pasireiškianti traukuliais, kurių negalima paaiškinti kitomis neurologinėmis priežastimis.

Lėtinė hipertenzija su superponuota preeklampsija diagnozuojama, kai moteriai, jau sergančiai lėtine hipertenzija, po 20 nėštumo savaitės atsiranda nauja proteinurija arba kitų preeklampsijai būdingų organų pažeidimo požymių [11].

Šiuolaikinėse rekomendacijose pabrėžiama kad HNB yra heterogeninė būklių grupė, kuriai būdingi skirtingi klinikiniai fenotipai ir patofiziologiniai mechanizmai. Ankstyvas šių būklių nustatymas ir tinkamas rizikos vertinimas yra svarbūs siekiant sumažinti motinos ir vaisiaus komplikacijų riziką [13].

2.2. HNB epidemiologija ir klinikinė reikšmė

HNB yra vienos iš dažniausių nėštumo komplikacijų pasaulyje – jos nustatomos maždaug 5–10 proc. visų nėštumų [14]. Šios būklės yra svarbi motinos ir naujagimio sergamumo bei mirštamumo priežastis ir laikomos vienomis iš reikšmingiausių perinatalinės sveikatos problemų.

Lietuvoje HNB taip pat nustatomos gana dažnai. Kaip jau minėta, Lietuvos Higienos instituto 2024 m. statistikos duomenimis, iš 18 243 gimdymų HNB komplikavosi apie 7,1 proc., o 2023 m. – 5,9 proc. atvejų [2]. Tai rodo, kad HNB yra viena iš dažniausių nėštumo komplikacijų šalyje ir svarbus motinos bei vaisiaus sveikatos rizikos veiksnys.

Viena iš sunkiausių HNB formų yra preeklampsija. Ji nustatoma maždaug 2–8 proc. visų nėštumų pasaulyje [15]. Šiai būklei būdinga naujai atsiradusi arterinė hipertenzija ir įvairaus laipsnio organų pažeidimai. Daugeliu atvejų preeklampsijos simptomai po gimdymo išnyksta, tačiau kai kurioms moterims ši būklė gali pasireikšti ir pogimdyminiu laikotarpiu [16].

HNB susijusios su didesne motinos ir vaisiaus komplikacijų rizika. Motinoms dažniau pasireiškia eklampsija, HELLP sindromas, placentos atšoka, inkstų funkcijos sutrikimas ir kitos sunkios komplikacijos. Vaisiams ir naujagimiams dažniau nustatomas vaisiaus augimo sulėtėjimas, mažas gimimo svoris, nėštumo užbaigimas iki 37 nėštumo savaitės ir padidėjusi perinatalinio sergamumo bei mirštamumo rizika [13, 17].

2.3. HNB ryšys su širdies ir kraujagyslių ligomis

Pastaraisiais dešimtmečiais vis daugiau dėmesio skiriama HNB ryšiui su ilgalaikė moterų ŠKL rizika. Nustatyta, kad moterims, kurioms nėštumo metu pasireiškė HNB, vėlesniame gyvenime dažniau serga įvairiomis kardiovaskulinėmis ligomis.

Epidemiologiniai tyrimai rodo, kad preeklampsija susijusi su reikšmingai padidėjusia ŠKL rizika. Nustatyta, kad moterims, sirgusioms preeklampsija, širdies nepakankamumo rizika padidėja 4,19 karto, aterosklerozinių širdies ir kraujagyslių ligų rizika – 2,5 karto, insulto – 1,81 karto, o bendrasis mirtingumas nuo ŠKL – 2,21 karto [18].

ŠKL rizika gali priklausyti ir nuo HNB klinikinės formos bei sunkumo. Ankstyvosios preeklampsijos formos, palyginti su vėlyvosiomis, labiau susijusios su didesne hipertenzijos, dislipidemijos, metabolinio sindromo ir kitų kardiovaskulinių ligų rizika [3]. Be to, moterims, kurioms nėščiuojant hipertenzija pasireiškė kartu su nėštumo užbaigimu iki 37 nėštumo savaitės ar vaisiaus augimo sulėtėjimu, kyla didesnė vėliau pasireiškiančių ŠKL rizika,

palyginti su sirgusiomis tik nėščiąjų hipertenzija [4]. Taip pat nustatyta, kad pasikartojanti preeklampsija susijusi su dar didesne kardiovaskulinių ligų rizika. Moterims, kurioms preeklampsija pasireiškė daugiau negu vieno nėštumo metu, dažniau nustatoma arterinė hipertenzija, aterosklerozinė širdies ir kraujagyslių liga, širdies nepakankamumas ir insultas, palyginti su moterimis, kurioms preeklampsija diagnozuota tik vieno nėštumo metu [4].

Padidėjusios kardiovaskulinės rizikos mechanizmai galutinai nėra aiškūs. Manoma, kad yra du pagrindiniai galimi mechanizmai. Pirma, moterys, kurioms pasireiškia HNB, gali turėti padidėjusią kardiovaskulinę riziką dar prieš nėštumą, nes HNB ir širdies bei kraujagyslių ligos turi bendrą rizikos veiksnių, tokių kaip nutukimas, rūkymas, vyresnis motinos amžius, cukrinis diabetas ir paveldimumas [19]. Antra, pati preeklampsija gali sukelti ilgalaikių endotelio ir kardiovaskulinės sistemos pokyčių, kurie vėliau prisideda prie ŠKL vystymosi [20].

Atsižvelgiant į aptartus duomenis, HNB vis dažniau laikomos ankstyvuoju moters padidėjusios kardiovaskulinės rizikos žymeniu. Moterims, sirgusioms HNB, rekomenduojama ilgalaikė kardiovaskulinės rizikos stebėseną ir ankstyvą prevenciją.

2.4. HNB patofiziologija

HNB patofiziologija yra daugialypė ir heterogeniška. Šiuolaikinis požiūris remiasi tuo, kad klinikinių motinos būklių apraiškų atsiranda dėl sutrikusios placentacijos, placentos disfunkcijos, sisteminės endotelio aktyvacijos ir uždegiminio atsako [21]. Šie procesai tarpusavyje susiję ir lemia tiek motinos hemodinamikos pokyčius, tiek vaisiaus ir placentos vieneto pažeidimą. Tarptautinės nėščiąjų hipertenzijos tyrimų draugijos rekomendacijose pabrėžiama, kad preeklampsija yra ne vien arterinės hipertenzijos sindromas, bet daugiasisteminė būklė, susijusi su placentos ir motinos kraujagyslių sistemos sąveikos sutrikimu [22].

Vienas iš svarbiausių HNB patogenezės elementų yra placentos disfunkcija. Normalaus nėštumo metu placenta užtikrina tinkamus deguonies ir maistinių medžiagų mainus tarp motinos ir vaisiaus, tačiau HNB atvejais šis procesas sutrinka. Dėl nepakankamos uteroplacentinės perfuzijos placenta patiria hipoksinį ir oksidacinį stresą, kuris skatina įvairių biologiškai aktyvių mediatorių išsiskyrimą į motinos kraujotaką. Šie mediatoriai, įskaitant antiangiogeninius ir prouždegiminius veiksnius, siejami su sisteminiu kraujagyslių pažeidimu ir klinikinių preeklampsijos požymių išsivystymu [21]. Amerikos akušerių ir ginekologų draugija taip pat pabrėžia, kad vaisiaus ir placentos komplikacijos susijusios su sutrikusia uteroplacentine kraujotaka,

atsirandančia dėl nepakankamos spiralinių arterijų transformacijos ir placentos kraujagyslių pažeidimų [13, 23].

Svarbi placentos disfunkcijos priežastis yra sutrikęs spiralinių arterijų remodeliavimas. Normalaus nėštumo metu ekstravilioziniai trofoblastai infiltruojasi į deciduales ir proksimalines miometriumo spirales arterijas, pakeičia jų endotelį ir lygiuosius raumenis, paversdami šias kraujagysles mažo pasipriešinimo, didelio pralaidumo kanalais. Toks persitvarkymas būtinas placentai pakankamai aprūpinti krauju. Preeklampsijos atveju trofoblastų invazija yra seklesnė, o spiralinių arterijų transformacija nepakankama, todėl jos išlieka siauresnės, reaktyvesnės ir pasižymi didesniu pasipriešinimu. Tai lemia sumažėjusią uteroplacentinę perfuziją, placentos išemiją ir tolesnę motinos sisteminę reakciją. Šis mechanizmas ypač būdingas ankstyvajai prasidedančiai preeklampsijai [24].

Endotelio disfunkcija laikoma centriniu HNB patofiziologijos mechanizmu. Sutrikus placentacijai, į motinos kraujotaką patekę placentiniai mediatoriai pažeidžia endotelį, skatina vazokonstrikciją, didina kraujagyslių pralaidumą ir aktyvina krešėjimo sistemą. Tipiški klinikiniai požymiai: arterinė hipertenzija, proteinurija, edema, inkstų, kepenų ir centrinės nervų sistemos pažeidimai [25]. Endotelio disfunkcija taip pat siejama su sumažėjusiu azoto monoksido biologiniu prieinamumu, padidėjusiu oksidaciniu stresu ir išreikštu kraujagyslių tonuso reguliacijos sutrikimu [26, 27]. Būtent šis sisteminis endotelio pažeidimas paaiškina, kodėl HNB yra daugiasistemė, o ne vien placentos kilmės liga.

Kitas svarbus patofiziologinis komponentas yra sisteminis uždegimas. Normalus nėštumas pasižymi kontroliuojama imunine adaptacija, tačiau HNB atvejais ši pusiausvyra sutrinka [28]. Preeklampsija siejama su padidėjusiu prouždegiminių citokinų aktyvumu, leukocitų aktyvacija ir sustiprėjusiu motinos imuninės sistemos atsaku. Li ir kt. metaanalizės duomenimis [29], moterų, sergančių preeklampsija, kraujyje nustatomos didesnės TNF- α ir IL-6 koncentracijos negu normotenzinių nėščiųjų kraujyje, o šie pokyčiai siejami tiek su ligos buvimu, tiek su jos sunkumu. Uždegiminiai mediatoriai skatina endotelio aktyvaciją, didina kraujagyslių reaktyvumą ir gali prisidėti prie miokardo bei kraujagyslių funkcijos pokyčių [30], todėl sisteminis uždegimas laikomas svarbia jungtimi tarp placentos pažeidimo ir motinos kardiovaskulinės sistemos disfunkcijos.

Taigi HNB patofiziologijoje galima išskirti nuoseklią grandinę: nepakankama trofoblastų invazija ir sutrikęs spiralinių arterijų remodeliavimas lemia placentos hipoperfuziją ir disfunkciją; pastaroji skatina išsiskirti citokinus, kurie sukelia sisteminę endotelio disfunkciją ir uždegiminį atsaką; šie procesai galiausiai pasireiškia motinos klinikiniais simptomais ir

nepalankiomis nėštumo baigtimis [13, 21]. Toks patofiziologinis modelis pagrindžia imunologinių, širdies ir kraujagyslių funkcijos rodiklių tyrimų svarbą vertinant moterų, sergančių HNB, ankstyvuosius kardiovaskulinės disfunkcijos požymius.

2.5. Uždegimo reikšmė, esant HNB

1 lentelė. Moterų, kurioms nėštumo metu pasireiškė HNB, imunologinių ir angiogeninių veiksnių pokyčiai pogimdyminiu laikotarpiu, palyginti su sveikų moterų kontrolinės grupės rodikliais po gimdymo

Laikas po gimdymo	TNF- α	IL-6	IL-6/IL-10
3 mėn.	↑ [31]: 17/16 NP [7]: 22/88	↑ [7, 31]	
9 mėn.	NP [7]: 22/88	↑ [7]: 22/88	
1 m.	↑ [8]: 31/40	NP [8]: 31/40	
9–16 m.	NP [32]: 131/56	↑ [32]: 131/56	
12–22 m.		↑ [33]: 249/2241	
20 m.		NP [34]	NP [34]

TNF- α – naviko nekrozės faktorius alfa; IL-6 – interleukinas 6; IL-6/IL-10 – interleukino 6 ir interleukino 10 santykis; NP – nepakitę; ↑ – padidėję. Skaičiai laužtiniuose skliaustuose nurodo literatūros šaltinio numerį. Skaičiai po dvitaškio žymi pacientų skaičių (sergančiųjų / kontrolinės grupės).

2.5.1. Naviko nekrozės faktorius alfa (TNF- α)

Preeklampsija siejama su reikšmingai padidėjusiu uždegiminio citokino TNF- α kiekiu, palyginti su nekomplikuotais nėštumais [35]. TNF- α gamina placenta ir įgimtosios imuninės sistemos ląstelės [36]. Tai proaterogeninis citokinas, skatinantis aterosklerozę ir leukocitų prisitvirtinimą prie endotelio [37]. TNF- α kiekis didėja viso nėštumo metu ir yra susijęs su persileidimais, vaisiaus netekimu, preeklampsija ir priešlaikiniu gimdymu. Be to, jis siejamas su sumažėjusiu IL-10 kiekiu [38].

Pastebėta, kad nėštumo metu, ypač implantacijos laikotarpiu, labai svarbus antagonistinis TNF- α ir IL-10 santykis. Abu šiuos citokinus gamina imuninės ląstelės ir trofoblastai. Padidėjęs TNF- α /IL-10 santykis gali būti viena iš priežasčių, lemiančių tiek ankstyvąsias, tiek vėlyvąsias nėštumo komplikacijas, ypač implantacijos nesėkmę, vaisiaus netekimą, hipertenzinius sindromus ir nėščiųjų diabetą [39–41].

Keturiuose atvejo-kontrolės tyrimuose nagrinėti TNF- α pokyčiai moterų plazmoje pogimdyminiu laikotarpiu. Iš keturių tyrimų dviem atvejais nustatytas reikšmingai didesnis TNF- α kiekis moterų, kurių nėštumą

komplikavo HNB, kraujyje, palyginti su nekomplikuotais nėštumais [8, 31]. Vienaime tyrime nustatyta, kad sirgusiųjų preeklampsija TNF- α kiekis 12–14 sav. po gimdymo buvo reikšmingai didesnis negu moterų, kurioms nėštumo metu kraujospūdis nebuvo padidėjęs [31]. Kitu tyrimu [8] nustatyta, kad moterų, kurių nėštumas buvo komplikuotas HNB, TNF- α kiekis buvo reikšmingai didesnis praėjus vieniems metams po gimdymo.

Kituose dviejuose tyrimuose [7, 32] reikšmingų skirtumų tarp atvejo ir kontrolės grupių TNF- α kiekio plazmoje, išmatuoto praėjus 3, 9 mėn. ir 9–16 m. po gimdymo, nenustatyta.

Tyrimų rezultatų nesuderinamumą galima paaiškinti tuo, kad TNF- α kiekis pogimdyminiu laikotarpiu laikui bėgant mažėja. Vienaime tyrime moterims, kurių nėštumą komplikavo HNB, buvo paskirtos į tą pačią grupę kartu su moterimis, kurios pagimdė per anksti ar mažo gestacinio svorio naujagimius. Minėtina, kad tyrimuose dalyvavo nedaug tiriamųjų.

2.5.2. Interleukinas 6 (IL-6)

Interleukinas 6 – uždegiminis citokinas, kurio sekrecija preeklampsijos metu yra padidėjusi. Jį gamina motinos imuninės ląstelės [42]. Kartu su TNF- α , IL-6 didina kraujagyslių pralaidumą ir skatina trofoblastinių ląstelių apoptozę [43]. IL-6 taip pat veikia kaip profibrotinis veiksnys – skatina širdies fibrozę [44]. Lėtinis IL-6 padidėjimas siejamas su miokardo hipertrofija ir sumažėjusia širdies susitraukimo jėga [45]. IL-6 randamas ir miego arterijų aterosklerozinėse plokštelėse, o jo koncentracija kraujyje yra didesnė pacientų, turinčių aterosklerozinių plokštelių, negu asmenų, kurių kraujagyslės nepažeistos [46].

Moterims, kurių nėštumą komplikavo HNB, pogimdyminiu laikotarpiu padidėjęs IL-6 kiekis nustatytas keturiuose iš šešių atvejo-kontrolės tyrimų. Vienaime iš tyrimų [31] nustatyta, kad, praėjus 12–14 sav. po gimdymo, preeklampsiją patyrusių moterų IL-6 kiekis buvo reikšmingai didesnis negu kontrolinės grupės tiriamųjų.

Kitame tyrime [7] IL-6 kiekis, praėjus tiek 3 mėn., tiek 9 mėn. po gimdymo, buvo didesnis moterų, kurių nėštumas buvo komplikuotas ŠKL riziką keliančių būklių: hipertenzijos, priešlaikinio gimdymo ar mažo pagal gestacinį amžių naujagimio svorio.

Tyrimė, atliktame praėjus 9–16 m. po gimdymo, nustatyta, kad moterų, sirgusių ankstyvąja preeklampsija, IL-6 lygis plazmoje buvo didesnis negu tiriamųjų, kurių nėštumas buvo nekomplikuotas [32]. Praėjus 12–22 m., tiriamųjų, kurios sirgo HNB, IL-6 lygis buvo didesnis negu sveikų moterų [33].

Dviejuose tyrimuose [8, 34] (praėjus vieniems metams ir 20 m. po gimdymo) reikšmingų IL-6 kiekio skirtumų tarp grupių nenustatyta, tačiau po 20 m. nustatytas padidėjęs IL-6/IL-10 santykis moterų, kurių nėštumą komplikavo HNB, grupėje [34]. Be to, tyrėjai nustatė, kad IL-6 kiekis, matuotas po 9–16 m., buvo susijęs su metabolinio sindromo požymiais: juosmens apimtimi, kūno masės indeksu, padidėjusiu triacilglicerolių kiekiu nevalgius ir sumažėjusiu DTL cholesterolio lygiu.

2.6. Kardiospecifiniai žymenys

Nėštumo metu moters širdies ir kraujagyslių sistema patiria didelių fiziologinių pokyčių: didėja cirkuliuojančio kraujo tūris, širdies minutinis tūris ir širdies susitraukimų dažnis, mažėja periferinis pasipriešinimas [47]. Dėl šių adaptacijų sveikų nėštumų metu B tipo natriuretinio peptido (BNP) ir N-terminalinio pro-B tipo natriuretinio peptido (NT-proBNP) koncentracijos kinta nedaug. Tyrimai rodo, kad sveikų nėščiųjų NT-proBNP lygis yra šiek tiek padidėjęs pirmoje nėštumo pusėje, palyginti su nenėščiomis moterimis, tačiau trečią trimestrą priartėja prie normalaus (ne nėščiųjų) lygio [48].

Kardialinis troponinas I (TroI) – miokardo pažeidimo žymuo – normalaus nėštumo metu išlieka labai žemo lygio. Tradiciniais metodais nėščiosioms nustatomas troponinas I dažniausiai yra žemiau aptikimo ribos [49]. Įdiegus didelio jautrumo testus, nustatyta, kad daugumos sveikų nėščiųjų kraujyje cirkuliuoja nedidelis, bet kiekybiškai įvertinamas troponino I kiekis [50].

Esant HNB, palyginti su normaliu nėštumu, BNP, NT-proBNP ir troponino I koncentracijos padidėja, o šių biožymenų pokyčiai atspindi patologijos sunkumą [47, 51].

Preeklampsija pasižymi ne tik hipertenzija, bet ir sistetine endotelio disfunkcija bei organų pažeidimu, todėl ši būklė sukelia gerokai didesnę širdies apkrovą. Daugelio tyrimų duomenys vienareikšmiškai rodo, kad preeklampsijos metu natriuretinių peptidų koncentracijos reikšmingai padidėja. 2025 m. paskelbtoje sisteminėje apžvalgoje, apimančioje 31 tyrimą (3 915 moterų), nustatyta, kad preeklampsiją turinčių moterų NT-proBNP lygis yra vidutiniškai apie 206 pg/mL didesnis negu sveikų nėščiųjų ($p \leq 0,001$) [47]. Moterų, kurioms pasireiškė preeklampsija, grupėje BNP koncentracijos taip pat buvo reikšmingai didesnės (vidutinis padidėjimas – apie 30 pg/mL, $p \leq 0,001$) [47]. Šis polinkis ypač ryškus ankstyvosios preeklampsijos atvejais: moterų, kurioms preeklampsija pasireiškė <34 sav., NT-proBNP buvo vidutiniškai dar aukštesnis (apie 182 pg/mL daugiau negu vėlyvosios preeklampsijos atvejais) [47]. Klinikiniai stebėjimai patvirtina, kad

NT-proBNP kiekis koreliuoja su preeklampsijos sunkumu. Pavyzdžiui, viename centre, atlikus tyrimą [51], nustatyti ryškūs gestacinės hipertenzijos ir preeklampsijos gradiento skirtumai: gestacinės hipertenzijos atvejais vidutinis NT-proBNP siekė apie 49 pg/mL, lengvos preeklampsijos atveju – apie 197 pg/mL, o sunkios preeklampsijos atveju – net apie 851 pg/mL. Šie duomenys rodo, kad, esant sunkiai preeklampsijai, NT-proBNP koncentracija gali padidėti dešimteriopai, palyginti su nėščiųjų, kurioms nepasireiškė komplikacijų, duomenimis. Gauti rezultatai priartėja prie širdies nepakankamumui būdingų verčių.

Pastarąjį dešimtmetį atlikti tyrimai atskleidė, kad preeklampsija susijusi su nedideliu, bet apčiuopiamu širdies troponino I padidėjimu, rodančiu miokardo pažeidimą arba išemiją. Ankstesnėmis technologijomis (mažesnio jautrumo testais) ne visada pavykdavo aptikti troponino skirtumų – dalyje studijų iki 2015 m. nenustatyta reikšmingai didesnio troponino I kiekio preeklampsijos atvejais [48]. Pradėjus naudoti didelio jautrumo metodus, gauti kitokie duomenys. 2021 m. paskelbtoje sisteminėje apžvalgoje [52] nurodoma, kad, nepriklausomai nuo tyrime naudojamos metodikos, troponino I koncentracija preeklampsijos metu dažniausiai yra padidėjusi, palyginti su sveikų nėščiųjų duomenimis. Kitaip tariant, naujesnėse studijose, kuriose naudojami šiuolaikiniai troponino I matavimo metodai, nustatomas troponino I padidėjimas kraujyje, esant preeklampsijai, nors absoliučios vertės ir išlieka žemos. Pavyzdžiui, 2018 m. atliktame tyrime [50], taikant didelio jautrumo troponino I tyrimą, nustatyta, kad apie 25 proc. preeklampsiją patiriančių moterų troponino I koncentracija buvo padidėjusi (viršijo normos ribas), o troponino I lygis tiesiogiai koreliavo su arterinio kraujospūdžio dydžiu (vidutiniu arteriniu spaudimu).

Troponinas I yra miokardo pažeidos rodiklis, todėl net ir nedidelis jo padidėjimas, esant HNB, rodo galimą širdies raumens pažeidimą, galintį paveikti širdies funkciją. Umazume ir kt. [48, 53] atliko nuoseklius moterų, sirgusių HNB, echokardiografinius vertinimus ir nustatė, kad trečiame trimestre ir iš karto po gimdymo pamatuotas didelio jautrumo troponinas I neigiamai koreliuoja su kairiojo skilvelio diastoline funkcija.

2.7. Kraujagyslių funkcijos pokyčiai

2.7.1. Tėkmės sąlygota dilatacija ir endotelio funkcija nėštumo metu

Normalaus nėštumo metu moters kraujagyslių sistema adaptuojasi: didėja kraujotaka, mažėja sisteminis pasipriešinimas, skatinama vazodilatacija (pavyzdžiui, dėl estrogenų poveikio). Tai palaiko gerą endotelio funkciją [54].

HNB siejamos su endotelio disfunkcija. Daugelis tyrimų parodė, kad TSD rodikliai moterims, kurioms pasireiškė preeklampsija, yra reikšmingai sumažėję, palyginti su normalaus nėštumo atvejais [55]. Weissgerber ir kt. [55] metaanalizės duomenimis, moterų, sirgusių preeklampsija, TSD buvo mažesnė dar iki klinikinių simptomų atsiradimo (apie 20–30 nėštumo savaitę), ligos pasireiškimo metu ir išliko sumažėjusi net iki 3 m. po gimdymo. Tėkmės sąlygotos dilatacijos dydžio skirtumas siekė apie 0,5–3 standartinio nuokrypio, palyginti su moterų, kurių nėštumas buvo normotenzinis, duomenimis [55]. Tai rodo, kad endotelio funkcijos sutrikimas iš dalies sukelia preeklampsiją ir gali prisidėti prie jos patogenezės, o išliekantys kraujagyslių pokyčiai po nėštumo gali būti vienas iš mechanizmų, siejančių persirgtą preeklampsiją su vėlesne ŠKL rizika.

Atlikti tyrimai rodo, kad TSD, naudoti ankstyvuoju nėštumo laikotarpiu hipertenziniams nėščiųjų susirgimams prognozuoti, nebuvo sėkmingi. Perspektyvusis tyrimas, kurio metu įvertinta 487 moterų TSD maždaug 12 nėštumo savaitę, atskleidė, kad pirmo trimestro TSD dydis neleidžia patikimai prognozuoti vėliau išsivystysiančios gestacinės hipertenzijos ar preeklampsijos [56]. Šio tyrimo ROC analizėje TSD neturėjo reikšmingos diskriminacinės galios (AUC ~0,5), todėl daroma išvada, kad TSD pirmame trimestre neturėtų būti laikomas tinkamu predikciniu rodikliu [56]. Galima teigti, kad reikšmingi endotelio funkcijos skirtumai tarp normotenzinių ir būsimų HNB nėštumų išryškėja vėlesnėje nėštumo eigoje, artėjant prie klinikinės ligos pasireiškimo [55].

2.7.2. Pulsinės bangos greitis ir arterijų standumas nėštumo metu

Pulsinės bangos greitis – arterijų standumo rodiklis, matuojantis pulsinės bangos sklaidimo greitį arterijomis (dažniausiai tarp miego ir šlaunies arterijų, vadinamasis *karotidinis-femoralinis PBG*). Kuo arterija standesnė (mažiau elastinga), tuo greičiau joje sklinda pulsinė banga, todėl PBG didėja esant arterijų rigidiškumui. PBG yra pripažintas kraujagyslių senėjimo ir kardiovaskulinės rizikos žymuo bendrojoje populiacijoje – padidėjęs PBG siejamas su didesne infarkto ir insulto rizika [57]. Nėštumo metu, esant normalioms sąlygoms, moters kraujagyslių sistema pasikeičia: ankstyvuoju laikotarpiu kraujagyslių tonusas sumažėja, antrajame trimestre sisteminis kraujospūdis kiek nukrenta dėl sumažėjusio pasipriešinimo [57]. Tyrimuose aprašoma, kad sveikų nėščiųjų PBG reikšmės įprastai išlieka panašios į jaunų sveikų nenėščių moterų – normalaus nėštumo metu didžiųjų arterijų standumas reikšmingai nepakinta [58]. Tačiau, esant HNB, PBG padidėja, atspindėdamas padidėjusį arterijų standumą. Preeklampsijos metu, be

uteroplacentinės kraujotakos sutrikimų, nustatomas ir generalizuotas motinos arterijų standumo padidėjimas [59].

Daugelio studijų duomenys patvirtina, kad preeklampsija yra susijusi su padidėjusiu PBG, palyginti su normotenzinėmis nėščių moterų grupėmis [57]. Nustatyta, kad PBG padidėjimas labiau išreikštas esant ankstyvajai (sunkiai) preeklampsijai – moterims, kurioms pasireiškia šios komplikacijos, būdingas didesnis augmentacijos indeksas ir greitesnis pulsinės bangos plitimas, palyginti su vėlyvesne ar lengvesne preeklampsija [60]. Kitame tyrime pastebėta, kad padidėjęs arterijų standumas gali prognozuoti būsimas hipertenzines komplikacijas. Vienu iš naujausių perspektyviųjų tyrimų [61] nustatyta, kad kiekvienas 1 m/s didesnis karotidinis-femoralinis PBG pirmame trimestre susijęs su 64 proc. didesne preeklampsijos rizika (OR 1,64; $p < 0,05$). Minėtina, kad arterijų standumo matavimai pasižymėjo geresne ankstyvos preeklampsijos prognostine verte (AUC 0,83) negu tik kraujospūdžio ar biocheminių žymenų analizė [61]. Taigi padidėjęs arterijų standumas iš dalies parodo klinikinę hipertenzijos išraišką nėštumo metu ir gali būti laikomas ankstyvu porykiu motinos kraujagyslių sistemoje dar prieš pasireiškiant preeklampsijos simptomams [59].

Padidėjęs PBG nustatomas ne tik nėštumo metu – moterims, patyrusioms HNB, jis gali išlikti ir po gimdymo. Sisteminė 72 tyrimų apžvalga [62] parodė, kad, praėjus ≥ 3 mėn. po pasireiškusių HNB, moterų kraujagyslių standumas tebėra didesnis, palyginti su kontroline grupe: moterų, kurioms pasireiškia HNB, karotidinis-femoralinis PBG išlieka vidutiniškai maždaug 0,64 m/s didesnis negu moterų, kurių nėštumas buvo normotenzinis. Šie duomenys patvirtina, kad HNB sukelia ilgalaikių arterijų struktūros ir funkcijos pokyčių, atspindinčių didesnį ŠKL rizikos profilį. Vis dėlto kiti tyrėjai [63] pastebi, kad dalį skirtumų po metų ar daugiau galima paaiškinti ir tradiciniais kardiovaskuliniais rizikos veiksniais (pavyzdžiui, nutukimu, dislipidemija), kurie dažnesni moterims, patyrusioms preeklampsiją.

2.7.3. Širdies ir kraujagyslių sąveika: skilvelių ir arterijų sąveikos svarba

Skilvelių ir arterijų sąveika – integruotas hemodinaminis rodiklis, nusakantis širdies siurblio funkcijos ir arterijų pasipriešinimo pusiausvyrą. Šis balansas yra esminis širdies darbo efektyvumui užtikrinti. Klinikinėje praktikoje VAC dažniausiai vertinamas kaip arterijų standumo (pulso bangos greičio, PBG) ir kairiojo skilvelio išilginės deformacijos (GLS) santykis, t. y. $VAC = PBG/|GLS|$. Kuo šis santykis didesnis, tuo blogesnis skilvelio ir kraujagyslių sistemos suderinamumas, o širdies darbas tampa mažiau efektyvus [64].

Nėštumo metu fiziologiškai padidėja širdies išstumiamas kraujo tūris ir sumažėja sisteminis kraujagyslių pasipriešinimas, todėl VAC įprastai išlieka subalansuotas. HNB šią pusiausvyrą sutrikdo. Padidėjęs arterijų standumas ir mažėjantis GLS rodo ankstyvą širdies ir kraujagyslių dekomensaciją, o VAC reikšmės nėščiųjų, kurioms pasireiškia minėtos komplikacijos, grupėse yra reikšmingai didesnės negu sveikų nėščiųjų [65, 66].

Nustatyta, kad moterims, patyrusioms preeklampsiją ar HELLP sindromą, VAC parametrai lieka pakitę net ir praėjus keliems mėnesiams po gimdymo – nurodomas išliekantis hemodinaminis disbalansas [66]. Kitame iš tyrimų [65] nurodoma, kad $VAC > 0,8$ buvo susijęs su sumažėjusiu kairiojo skilvelio efektyvumu ir prastesniu širdies prisitaikymu prie nėštumo metu padidėjusios apkrovos.

Taigi VAC laikomas jautriu ir kliniškai reikšmingu moterų, sergančių HNB, ankstyvuoju subklinikinės kardiovaskulinės disfunkcijos rodikliu. Jis gali padėti nustatyti padidėjusią kardiovaskulinių ligų riziką dar prieš pasireiškiant simptomams ir gali būti naudingas tiek vertinant riziką, tiek stebint pacientes po gimdymo [64, 65].

2.7.4. Ekstrakranijinių kraujagyslių spalvinė sonografija (EKSS): hemodinaminiai ir struktūriniai pokyčiai nėštumo metu

Ekstrakranijinių kraujagyslių (pavyzdžiui, miego arterijų) spalvinės sonografijos tyrimu galima įvertinti kaklo kraujagyslių struktūrą ir kraujotaką. Dažniausiai matuojamas bendrosios ir vidinės miego arterijos intimos ir medijos sluoksnio storis, išsiūpimas ir standumas. Šie rodikliai leidžia spręsti apie subklinikinę aterosklerozę ir kraujagyslių standumą. Tyrimai rodo, kad moterims, kurioms pasireiškė preeklampsija, jau trečiame nėštumo trimestre galima nustatyti daug didesnę IMS negu normotenzinėms nėščiosioms. Pavyzdžiui, 2022 m. atliktas tyrimas parodė, kad maždaug 32 nėštumo savaitę ankstyvąja preeklampsija sergančių moterų miego ir šlaunų arterijų sienelės buvo pastorėjusios: preeklampsija sergančiųjų grupėje vidutinis bendrosios miego arterijos IMS abipus siekė apie 0,75–0,80 mm, o sveikų nėščiųjų – apie 0,70 mm. Panašūs skirtumai nustatyti ir ištyrus kitų segmentų (miego arterijos bifurkacijos, vidinės miego, šlaunies arterijos) IMS ($p < 0,001$) [67]. IMS padidėjimas atspindi ankstyvasias aterosklerozės ir kraujagyslių remodeliacijos apraiškas, kurių, manoma, kyla dėl endotelio disfunkcijos, lėtinio uždegimo ir oksidacinio streso, būdingo preeklampsijai [67]. Ilgalaikiai stebėjimai taip pat patvirtina, kad moterims, persirgusioms preeklampsija, būdingas didesnis IMS vėlesniame gyvenime. Sisteminės apžvalgos duomenimis [68], moterų, kurioms anksčiau pasireiškė

preeklampsija, miego arterijos intimos ir medijos storis yra didesnis. Sujungus 10 tyrimų (>800 moterų, patyrusių preeklampsiją), nustatytas standartizuotas maždaug 0,18 SD (95% PI 0,05–0,30) skirtumas – moterų, kurių anamnezėje įrašyta preeklampsija, IMS storesnis. Minėtinas tyrimas [68], atskleidžiantis, kad, praėjus maždaug 30 m. po nėštumo, moterų, sirgusių preeklampsija, vidutinis miego arterijos IMS buvo 0,80 mm, palyginti su 0,73 mm kontrolinėje grupėje ($p = 0,004$). Šie struktūriniai pokyčiai patvirtina, kad HNB metu patirtas kraujagyslių pažeidimas gali turėti ilgalaikių pasekmių – stambiosios arterijos lieka šiek tiek mažiau elastingos, turi storesnę sienelę, o tai didina būsimos aterosklerozės riziką.

2.8. Kardiovaskulinės sistemos pokyčiai, esant HNB

Normalaus nėštumo metu organizme, siekiant patenkinti augančio vaisiaus medžiagų apykaitos ir kraujotakos poreikius, vyksta reikšmingi širdies ir kraujagyslių sistemos pokyčiai. Širdies išstumiamo kraujo tūris padidėja maždaug 30–50 proc. dėl padidėjusio smūginio tūrio ir širdies susitraukimų dažnio. Dėl nėštumo metu veikiančių medžiagų, plečiančių kraujagysles, mažėja sisteminis kraujagyslių pasipriešinimas, o tai lemia kraujospūdžio sumažėjimą nėštumo viduryje [69]. Šie pokyčiai apima nežymų širdies kamerų išsiplėtimą ir koncentrinę hipertrofiją, kurie sveikų nėštumų metu dažniausiai yra gerai toleruojami [70]. Vis dėlto jie atspindi didelį hemodinaminį krūvį, tenkanti motinos širdžiai ir kraujagyslėms nėštumo metu [71].

Širdies echoskopinis tyrimas yra pagrindinis neinvazinis metodas motinos širdies funkcijai vertinti nėštumo metu ir po jo. Vis dėlto tradiciniai echokardiografiniai rodikliai, tokie kaip kairiojo skilvelio išstūmimo frakcija (KSIF) ir Doplerio indeksai, gali neaptikti subtilių širdies funkcijos sutrikimų, susijusių su HNB. Tyrimai rodo, kad KSIF dažnai išlieka normali net moterims, sergančioms gestacine hipertenzija ar preeklampsija, o tai gali paslėpti ankstyvuosius sistolinės funkcijos pokyčius [70]. Diastolinės funkcijos rodikliai (pavyzdžiui, E/A santykis, e' greičiai) atspindi padidėjusį kairiojo skilvelio užpildymo spaudimą, tačiau jie palyginti mažai jautrūs ankstyviesiems pokyčiams. Struktūriniai širdies pakitimai, pavyzdžiui, kairiojo prieširdžio nežymus padidėjimas ar kairiojo skilvelio hipertrofija, gali pasireikšti vėlesnėse ligos stadijose, bet jiems trūksta specifškumo [72, 73], todėl įprastinė echokardiografinė analizė gali nepakankamai įvertinti subklinikinę širdies ir kraujagyslių sistemos disfunkciją HNB atvejais.

Pažangūs echokardiografiniai metodai, tokie kaip taškų sekimo echokardiografija (STE), leidžia jautriau įvertinti miokardo mechaniką deformacijos principais. Kairiojo skilvelio globali išilginė deformacija (GLS)

sumažėja esant preeklampsijai, net kai KSIF išlieka normali, o tai rodo ankstyvą sistolinės funkcijos sutrikimą [74, 75]. STE taip pat leidžia vertinti kairiojo prieširdžio funkciją per visas tris jo fazes: rezervuarinę, laidumo ir susitraukimo.

KP tamprumas – prieširdžio gebėjimas išsiplėsti ir prisitaikyti prie padidėjusio spaudimo diastolės metu, kuris tiesiogiai priklauso nuo miokardo elastingumo ir kairiojo skilvelio diastolinio spaudimo. Šis rodiklis tampa itin svarbus nėštumo metu, kai didėja širdies apkrova. Klasikiniai diastolinės funkcijos parametrai (pavyzdžiui, E/e') yra riboto jautrumo nėščiųjų populiacijoje, todėl STE leidžia tiksliau įvertinti prieširdžio funkciją. Vienas iš jautriausių šiuolaikinių tamprumo vertinimo rodiklių yra $KPrd/E/e'$, sujungiantis rezervuarinę prieširdžio deformaciją ($KPrd$) ir kairiojo skilvelio užpildymo spaudimą (E/e') [76].

Rezervuarinė KP deformacijos reikšmė, atspindinti prieširdžio išsiplėtimą skilvelio sistolės metu, laikoma jautriu KP tamprumo rodikliu. Tyrimai rodo, kad sumažėję $KPrd$ ir $KPrd/E/e'$ santykiai koreliuoja su padidėjusiu kairiojo skilvelio užpildymo spaudimu ir diastoline disfunkcija, esant HNB [77]. Minėti pažangūs echokardiografiniai parametrai gali atskleisti širdies pakitimus anksčiau negu tradiciniai metodai ir leisti laiku identifikuoti rizikos grupės pacientus.

2.9. Ilgalaikė širdies struktūros ir funkcijos kaita po HNB

Aptartas HNB poveikis ilgalaikiai ŠKL rizikai (ypač – širdies nepakankamumui ir aterosklerozei) jau aprašytas anksčiau, tačiau naujausi tyrimai rodo, kad moterims, kurios patyrė HNB, gali išlikti struktūriniai ir funkcijos pakitimai ilgus metus po gimdymo. 2020 m. atliktas tyrimas parodė, kad širdies struktūra ir funkcija išlieka modifikuotos net praėjus 10 metų po patirtos preeklampsijos. Moterims, kurios patyrė HNB, nustatytas didesnis kairiojo skilvelio masės indeksas ir sienelių storis, taip pat persistuojanti diastolinė disfunkcija bei sumažėjęs kairiojo prieširdžio tamprumas [68, 74].

Sisteminiai tyrimai ir metaanalizės rodo, kad ilgalaikė ultragarsinė stebėsena po preeklampsijos dažnai atskleidžia persistuojančius diastolinės funkcijos sutrikimus, KP struktūros pokyčius ir miokardo fibrozę, kuri aiškiai susijusi su didesne rizika ateityje progresuoti aterosklerozei širdies kraujagyslių ligai [78].

Apibendrinant galima teigti, kad HNB sukelia širdies ir kraujagyslių sistemos kompleksinių pokyčių, kurie apima endotelio disfunkciją, padidėjusį arterijų standumą, uždegiminių ir kardiospecifinių žymenų pokyčius bei subklinikinę širdies funkcijos pažaidos pradžią. Nors tradiciniai klinikiniai ir

echokardiografiniai rodikliai padeda atpažinti pažengusius kardiovaskulinės disfunkcijos atvejus, jie dažnai neatskleidžia ankstyvų ir grįžtamų širdies pažeidimų. Taigi vis daugiau dėmesio skiriama pažangiems, jautriems rodikliams, tokiems kaip KP išilginė deformacija, skilvelių ir arterijų sąveikos rodiklis, tėkmės sąlygota dilatacija, pulsinės bangos greitis bei kairiojo prieširdžio tamprumo rodikliai. Pastarasis rodiklis išsiskiria tuo, kad integruoja tiek diastolinio spaudimo, tiek prieširdžio funkcijos pokyčius ir leidžia įvertinti ankstyvą diastolinę disfunkciją dar nepasireiškus klinikiniams simptomams. Minėtų rodiklių taikymas tyrimuose su nėščiosiomis gali padėti ne tik geriau suprasti šių būklių patofiziologiją, bet ir prisidėti prie ankstyvos širdies ligų rizikos identifikavimo bei tikslingesnės stebėsenos po gimdymo.

3. DARBO METODOLOGIJA

3.1. Pacientų atranka

Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikose 2019–2025 m. atliktas stebimasis skerspjūvio tyrimas ir nėštumo baigčių analizė. Tyrime dalyvavo nėščios moterys, tiriamos ir prižiūrimos VUL SK Akušerijos ir ginekologijos centre.

Į tyrimą įtrauktos nėščiosios nuo 20 nėštumo savaitės, atitikusios įtraukimo kriterijus ir pasirašiusios informuotą sutikimą dalyvauti tyrime.

Tyrimo dalyvės suskirstytos į dvi pagrindines grupes:

1. Tiriamoji grupė (HNB) – nėščiosios, kurioms nėštumo metu diagnozuotos HNB (nėščiųjų hipertenzija, preeklampsija arba eklampsija), nustatytos po 20 nėštumo savaitės pagal Tarptautinės nėščiųjų hipertenzijos tyrimų draugijos ir Amerikos akušerių ir ginekologų draugijos kriterijus. Į šią grupę nebuvo įtrauktos pacientės, sirgusios lėtine hipertenzija iki nėštumo.
2. Kontrolinė grupė (K) – sveikos nėščiosios, kurioms nėštumo metu nebuvo diagnozuota HNB ar kitų reikšmingų akušerinių komplikacijų. Kontrolinė grupė sudaryta iš VUL SK Šeimos centre prižiūrimų nėščiųjų, kurių nėštumo eiga buvo fiziologinė.

Pirminėje analizėje nėščiųjų, kurioms pasireiškė HNB, grupė papildomai suskirstyta į du pogrupius:

- H grupė – nėščiosios, sergančios nėščiųjų hipertenzija;
- P grupė – nėščiosios, sergančios preeklampsija arba eklampsija.

Šis suskirstymas taikytas siekiant įvertinti galimus skirtingų HNB formų skirtumus. Pirminės analizės metu statistiškai reikšmingų skirtumų tarp pogrupių nenustatyta, todėl tolesnė analizė atlikta vertinant bendrą moterų, kurioms pasireiškė HNB, grupę. Pogrupių lyginamieji rezultatai pateikiami prieduose.

3.2. Įtraukimo į tyrimą ir neįtraukimo kriterijai

Įtraukimo į tyrimą kriterijai:

- Amžius – 18–45 m.
- Vienvaisis nėštumas.
- Gestacinis amžius – ≥ 20 nėštumo savaičių tyrimo metu.
- Tiriamoji grupė – naujai diagnozuotos HNB po 20 nėštumo savaitės.
- Kontrolinė grupė – fiziologinis nėštumas, nesant HNB, kitų lėtinių ligų.

- Pasirašytas informuotas sutikimas dalyvauti tyrime.

Neįtraukimo į tyrimą kriterijai:

- Daugiavaisis nėštumas.
- Iki nėštumo buvusi lėtinė hipertenzija.
- Cukrinis diabetas iki nėštumo.
- Gestacinis diabetas, kai skiriamas insulinas.
- Lėtinis inkstų funkcijos sutrikimas.
- Sisteminės jungiamojo audinio ligos.
- Reikšmingos širdies ligos.
- Ūmi infekcija tyrimo metu.
- Ilgalaikė sisteminė imunosupresija.
- Piktnaudžiavimas alkoholiu ar narkotinėmis medžiagomis.
- Nepakankami duomenys pagrindinei analizei.

Leistinos, bet registruojamos būklės:

- Pagalbinio apvaisinimo procedūros (IVF).
- Nutukimas ($KMI \geq 30 \text{ kg/m}^2$).
- Antihipertenzinis gydymas moterų, kurioms pasireiškė HNB, grupėje.

3.3. Etiniai aspektai

Tyrimui atlikti gautas Vilniaus regioninio biomedicininio tyrimų etikos komiteto leidimas (2020-11-24, Nr. 2020/11-1282-763) (žr. 1 priedą). Tyrimo protokolas, informuoto asmens sutikimo forma ir duomenų tvarkymo principai patvirtinti šio komiteto, laikantis galiojančių bioetikos ir asmens duomenų apsaugos reikalavimų.

Visos tyrime dalyvavusios pacientės prieš įtraukiant jas į tyrimą pasirašė informuoto asmens sutikimo formą. Čia pateikta informacija apie tyrimo tikslą, atliekamas procedūras, galimus pavojus, duomenų konfidencialumo užtikrinimą bei teisę bet kuriuo metu atsisakyti dalyvauti tyrime nepabloginant teikiamos medicininės priežiūros.

Tyrimas buvo vykdomas laikantis 1975 m. Helsinkio deklaracijos principų ir jos vėlesnių papildymų.

Siekiant užtikrinti dalyvių konfidencialumą, visoms tyrime dalyvavusioms pacientėms priskirtas unikalus identifikacinis kodas, naudojamas duomenų analizėje ir dokumentacijoje. Tyrimo duomenys anonimizuoti, nenaudojant asmens tapatybę atskleidžiančių duomenų. Identifikavimo kodų sąrašas buvo saugomas ribotos prieigos laikmenose, prieinamose tik tyrimo personalui. Nuasmeninti duomenys buvo suvedami į tyrimo duomenų rinkimo formą ir analizuojami statistinėmis programomis.

3.4. Tyrimo metodas ir imties apskaičiavimas

Rekomenduotas imties dydis apskaičiuotas naudojant G*Power programą. Skaičiavimas atliktas siekiant palyginti dvi pagrindines nepriklausomas grupes (moterų, kurioms pasireiškė HNB, ir sveikų nėščiųjų), vertinant uždegiminius (IL-6, TNF α), kardiospecifinius (troponinas I ir BNP), kardiovaskulinius (GLS) ir endotelio funkcijos (TSD ir PBG) rodiklius.

Efekto dydis parinktas remiantis ankstesniais panašaus pobūdžio klinikiniais tyrimais. Remiantis mokslinės literatūros duomenimis, svarbu:

- Uždegiminiai rodikliai (IL-6, TNF α), esant HNB, yra vidutiniškai padidėję, dažniausiai naudotas vidutinis efekto dydis – 0,5–0,6 [79].
- Troponinas I ir BNP, esant HNB, gerokai padidėja (kelis kartus), todėl dažniausiai naudojamas didelis efekto dydis (>0,8) [80, 81].
- Vertinant širdies echoskopijos parametrus, vienas iš jautriausių rodiklių yra globalus išilginis miokardo deformacijos rodiklis, kuris HNB metu yra sumažėjęs maždaug 2–3 proc. Sisteminių apžvalgų duomenimis [82, 83], šis skirtumas analizuojamas naudojant standartizuotą vidurkių skirtumą ir atitinka vidutinio ir didelio efekto dydį (apie 0,6–0,8).
- Tiriant endotelio funkciją nėštumo metu, pastebimi labai dideli rodiklių pokyčiai. Tėkmės sąlygota dilatacija yra reikšmingai mažesnė esant preeklampsijai [84], o arterijų standumas (PBG) yra daug didesnis moterų, kurioms pasireiškė HNB, grupėse [85]. Šie dydžiai priskiriami prie didelio arba labai didelio efekto kategorijų.

Atsižvelgiant į minėtus duomenis, imčiai skaičiuoti pasirinktas Coheno $d = 0,7$ kaip kliniškai pagrįstas ir realistiškai tikėtinas efekto dydis.

Skaičiavimui naudoti šie parametrai:

- reikšmingumo lygmuo $\alpha = 0,05$;
- statistinė galia $(1 - \beta) = 0,80$;
- testas – dviejų nepriklausomų imčių Studento t kriterijus.

Naudojant G*Power programą, apskaičiuota, kad minimalus reikalingas imties dydis – po 26 tiriamąsias kiekvienoje grupėje.

Siekiant kompensuoti galimą duomenų netektį, didesnę negu tikėtasi rodiklių variaciją bei užtikrinti analizės patikimumą, planuota imtis padidinta iki 35 tiriamųjų kiekvienoje grupėje.

Svarbu pažymėti, kad imties dydis skaičiuotas pagrindiniams tarpgrupiniams palyginimams. Daugiamatės logistinės regresijos analizės šiame tyrime laikytos eksploracinėmis (hipotezę generuojančiomis), todėl jų rezultatai interpretuojami atsargiai.

3.5. Atliktų tyrimų metodika

3.5.1. Tyrimo protokolas ir vizitas

Pirminiame tyrimo protokole buvo numatytas papildomas pogimdyminis vizitas, tačiau dėl riboto dalyvių dalyvavimo ši analizė nebuvo įtraukta į galutinį tyrimo dizainą.

Į tiriamąją grupę įtrauktos nėščiosios, hospitalizuotos dėl HNB (gestacinė hipertenzija arba preeklampsija) nuo 20 nėštumo savaitės, gydytos Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikų Akušerijos ir ginekologijos centre.

Kontrolinę grupę sudarė sveikos nėščios moterys, kurių nėštumo eiga buvo fiziologinė ir kurios tyrimo laikotarpiu buvo stebimos Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikų Šeimos centre.

3.5.2. Kraujo mėginių paėmimas ir laboratoriniai tyrimai

Kraujo mėginiai buvo paimti vieno vizito metu, kartu su įprastiniais tyrimais. Visi laboratoriniai tyrimai atlikti Vilniaus universiteto ligoninės Laboratorinės medicinos centre. Laboratoriniai tyrimai vykdyti aklomis sąlygomis, laboratorijos personalui nežinant tiriamųjų klinikinės grupės.

- Lipidograma, troponino I ir BNP koncentracijos buvo tiriamos naudojant Abbott Architect ci8200 PLUS analizatorius (*Abbott Laboratories, JAV*).
- IL-6 koncentracija tirta naudojant IMMULITE® 2000 XPi analizatorius (*Siemens Healthcare Diagnostics, Vokietija*).
- IL-10, TNF- α koncentracijos buvo tiriamos naudojant IMMULITE® 1000 analizatorius (*Siemens Healthcare Diagnostics, Vokietija*).
- Mėginiai saugoti VU Santaros klinikų jungtiniame biomedicininį tyrimų centre -20°C arba -80°C temperatūroje, priklausomai nuo gamintojo nurodymų, ir vėliau tirti laboratorijoje, suderintoje su tyrimo užsakovu – Vilniaus universitetu.
- Visi tyrimai atlikti stabilios temperatūros patalpoje ($25\pm 2^{\circ}\text{C}$).

IL-10 metodologinė pastaba. Interleukino 10 (IL-10) koncentracija buvo tirama naudojant IMMULITE® analizatorių. Šio metodo analitinė jautrumo riba buvo 5 ng/l, todėl visos reikšmės, mažesnės už šią ribą, buvo registruojamos kaip 5 ng/l ir analizuojamos kaip lygios apatinei detekcijos ribai. Šis metodinis apribojimas galėjo sumažinti IL-10 diskriminacinį jautrumą grupių palyginimuose ir koreliacinėje analizėje.

3.5.3. Objektivi apžiūra

Vizito metu užfiksuotas tiriamųjų ūgis, svoris ir arterinis kraujospūdis (AKS). AKS buvo matuojamas patvirtintu automatiniu oscilometriniu prietaisu (*Omron*) pagal Europos kardiologų draugijos ir Europos hipertenzijos draugijos rekomendacijas [86]. Atlikti du matavimai, 1 min. intervalu, praėjus ne mažiau kaip 5 min. ramybės laikotarpiui. Analizei naudotas vidurkis. Vidutinis arterinis spaudimas (vAKS) apskaičiuotas pagal formulę:

$$vAKS = dAKS + 1/3 (sAKS - dAKS).$$

Hipertenzija laikyta, kai sistolinis AKS ≥ 140 mmHg ir (arba) diastolinis AKS ≥ 90 mmHg, esant dviem matavimams bent 4 val. intervalu.

3.5.4. Instrumentiniai tyrimai

3.5.4.1. Žasto arterijos tėkmės sąlygotos dilatacijos tyrimas

Tėkmės sąlygotos dilatacijos tyrimas atliktas siekiant įvertinti endotelio funkciją, remiantis Celermajerio ir kt. aprašyta metodika [87], pritaikyta pagal vėlesnes tarptautines gairių rekomendacijas [88]. Tyrimo metu pacientė gulėjo ramiai, kontroliuojamoje aplinkoje (temperatūra – 22–25 °C) bent 10 min. prieš matavimus.

Tyrimas atliktas naudojant aukštos raiškos (12 MHz) linijinį ultragarsinį daviklį (pavyzdžiui, GE Logiq ar jam prilygstantį aparatą), tiriant dešinės rankos žasto arteriją 5–10 cm virš alkūnės linkio. Pirmiausia buvo registruojamas arterijos skersmuo, esant ramybės būsenai bent 1 min., naudojant M režimą. Tada ant dilbio buvo uždedama manžetė, ji pripučiama iki slėgio, viršijančio sistolinį AKS bent 100 mmHg, ir palaikoma 5 min., siekiant sukelti reaktyvią hiperemiją.

Manžetę atleidus, arterijos diametras buvo matuojamas per pirmąsias 60–90 sek., didžiausios dilatacijos metu. Visi matavimai atlikti vieno specialisto, kuris nebuvo informuotas apie pacienčių klinikinius duomenis, siekiant sumažinti matavimo šališkumo riziką.

TSD apskaičiuota kaip procentinis pokytis:

$$TSD (\%) = [(po\ okliuzijos\ diametras - ramybės\ diametras) / ramybės\ diametras] \times 100.$$

Pokytis <10 % buvo vertinamas kaip endotelio disfunkcijos požymis. Visi matavimai kartoti du kartus, o analizei naudotas vidurkis.

3.5.4.2. Aplanacinės tonometrijos tyrimas (pulsinės bangos greičio vertinimas)

Arterijų standumui vertinti naudota aplanacinė tonometrija, taikant validuotą SphygmoCor® XCEL sistemą (*AtCor Medical Pty Ltd*, Australija), atitinkančią tarptautines Europos arterijų standumo tyrimų draugijos (*Artery Society*) rekomendacijas [89].

Tyrimas buvo atliekamas pacientėms gulint ant nugaros, praėjus ne mažiau kaip 10 min. ramybės būsenos, palaikant 22–24 °C temperatūrą. Prie stipinės, miego ir šlaunies arterijų pritaikyti jutikliai, sinchronizuoti su EKG. Sistema registravo pulsinės bangos formą ir laiką, kurio prireikia pulso bangai nukeliauti tarp dviejų taškų – dažniausiai miego ir šlaunies arterijų. Atstumas tarp šių taškų buvo matuojamas paviršiuje (naudojant matavimo juostelę), ir pagal jį bei laiko vėlavimą buvo apskaičiuotas centrinių arterijų pulsinės bangos greitis.

Skaičiavimui naudota formulė:

$$PBG = atstumas / laiko skirtumas (m/s).$$

Kiekvienai pacientei atlikti trys matavimai, tarp jų darant 5 min. pertraukas. Statistinei analizei naudotas šių trijų matavimų aritmetinis vidurkis.

Didėjantis PBG buvo laikomas padidėjusio arterinio standumo ir sumažėjusio arterijų elastingumo rodikliu. Reikšmės >10 m/s laikytos kliniškai reikšmingomis, remiantis Europos kardiologų draugijos ir Europos arterinės hipertenzijos draugijos gairėmis [86].

3.5.4.3. Automatinis bendrosios miego arterijos intimos ir medijos storio bei standumo matavimas

Tyrimo metu buvo atliekamas automatinis bendrosios miego arterijos intimos ir medijos storio bei kraujagyslės standumo matavimas, naudojant aukštos skiriamosios gebos ultragarsinę sistemą su automatine sienelės sekimo (*echo-tracking / RF-tracking*) technologija. Tyrimas atliktas naudojant *Art. Lab* sistemą (*Esaote*, Nyderlandai), leidžiančią automatiškai įvertinti bendrosios miego arterijos intimos ir medijos storį bei kraujagyslės biomechanines savybes, įskaitant standumo ir išsitempimo rodiklius. Matavimai atlikti remiantis Amerikos echokardiografijos draugijos rekomenduojama CIMT vertinimo metodika [90]. Tyrimas vykdytas tiriamajai gulint patogioje padėtyje, 10 minučių esant poilsio būsenos, galva šiek tiek pasukta į priešingą pusę. Visos procedūros vyko 22–24 °C kambario temperatūroje.

Tyrimo metu tirta:

- abi bendrosios miego arterijos (BMA) – 3 cm atstumu proksimaliai nuo bifurkacijos;
- vidinės ir išorinės miego arterijos (VMA ir IMA) – maždaug 1 cm nuo bifurkacijos.

Naudojant aukšto dažnio linijinį ultragarsinį daviklį (10–13 MHz) ir EKG sinchronizaciją, automatiškai vertinti keli parametrai:

- Intimos ir medijos sluoksnių storis (matuotas galinėje BMA sienelėje diastolės metu kaip ankstyvas struktūrinis aterosklerozės rodiklis).
- Arterijos skersmens pokyčiai per širdies ciklą (išmatuoti sistolės ir diastolės metu).
- Arterijos išsitempimas (apskaičiuotas kaip procentinis skersmens pokytis ciklo metu:
$$\text{Išsitempimas (\%)} = (\text{Sistolinis diametras} - \text{Diastolinis diametras}) / \text{Diastolinis diametras} \times 100$$
).
- Arterijų standumas (automatiškai apskaičiuotas pagal validuotą formulę, įtraukiant skersmens pokyčius ir vidutinį arterinį kraujospūdį).

Visi matavimai atlikti trimis pakartotiniais ciklais, analizuotas aritmetinis vidurkis. Tyrimą atliko vienas patyręs specialistas, kuris nebuvo informuotas apie pacienčių klinikinius duomenis, taip užtikrinant objektyvumą ir mažesnę tarpmatavimo kintamumą.

3.5.4.4. Širdies ultragarsinis tyrimas

Visoms tiriamosioms atlikta transtorakalinė širdies echoskopija (TTE), naudojant aukštos kokybės ultragarso sistemą GE Vivid E95 su daugiafunkciu M5Sc-D davikliu. Tyrimai atlikti laikantis Amerikos echokardiografijos draugijos (ASE) ir Europos kardiovaskulinių vaizdų asociacijos (EACVI) metodinių gairių [91].

Siekiant išvengti šališkumo, tyrimą atliko patyręs specialistas, turintis daugiau negu 5 metų echokardiografijos patirtį. Jis nebuvo informuotas apie tiriamųjų klinikinės būklės ir laboratorinius duomenis.

Atliekant echokardiografiją, vertinti šie parametrai:

- Struktūriniai širdies rodikliai.
 - Kairiojo skilvelio masės indeksas (MMI).
 - Kairiojo prieširdžio plotas keturių ir dviejų kamerų projekcijoje.

- Sistolinė funkcija.
 - Kairiojo skilvelio išstūmimo frakcija (KSIF), taikant Simpsono biplaninį metodą.
 - Širdies minutinis tūris (CO).
 - Kairiojo skilvelio globali išilginė deformacija (GLS), taikant taškų sekimo metodą.
- Diastolinė funkcija.
 - Mitralinio įtekėjimo E ir A bangos (Doplerio matavimai).
 - E/A santykis.
 - E bangos deceleracijos laikas.
 - Audinių Doplerio greičiai: e' pertvaros (septalinė) ir šoninė e' (lateralinė) siena.
 - E/e' santykis kaip diastolinio spaudimo ir užpildymo slėgio prognozė.
 - Prognozuotas plaučių kapiliarų spaudimas (PPKsp).
- Kairiojo prieširdžio funkcija, naudojant taškų sekimo echoskopiją.
 - Kairiojo prieširdžio rezervuarinė deformacija (KPrd).
 - Kairiojo prieširdžio pasyvaus tekėjimo deformacija (KPptd).
 - Kairiojo prieširdžio kontrakcinė deformacija (KPkd).
 - Kairiojo prieširdžio tamprumas ($KPrd / E/e'$).

Norminės vertės:

- $KSIF > 52 \%$ – normali sistolinė funkcija;
- $GLS < -18 \%$ – ankstyvosios sistolinės disfunkcijos žymuo;
- $KPrd > 31 \%$ – normali rezervuarinė KP deformacija;
- $KPrd/E/e' > 3$ – tinkamas kairiojo prieširdžio tamprumas;
- $e'_{pertv} < 7 \text{ cm/s}$, $e'_{šon} < 10 \text{ cm/s}$ – diastolinės disfunkcijos požymiai.

Vertinimo kriterijai paremti naujausiais ASE ir EACVI dokumentais, kurie apibrėžia diastolinės funkcijos analizės standartus ir kairiojo prieširdžio deformacijų naudojimą klinikinėje praktikoje [92, 93].

Kairiojo prieširdžio tamprumas apskaičiuotas kaip kairiojo prieširdžio rezervuarinės deformacijos ($KPrd$, %) ir vidutinio užpildymo spaudimo žymens (E/e') santykis – $KPrd/(E/e')$, remiantis Europos kardiovaskulinių vaizdų asociacijos rekomendacijomis. Šis indeksas buvo naudojamas kaip integruotas diastolinės funkcijos ir kairiojo prieširdžio prisitaikymo prie padidėjusio kairiojo skilvelio užpildymo spaudimo rodiklis. Minėtas indeksas, atliekant tyrimą, vertintas kaip eksploracinis parametras, siekiant nustatyti ankstyvuosius diastolinės funkcijos pokyčius.

GLS ženklų konvencija. Visame darbe kairiojo skilvelio globali išilginė deformacija pateikiama su minuso ženklu (pavyzdžiui, -20%). Skaičiuojant

išvestinius santykinius rodiklius, kuriems ženklas nėra prasmingas (pavyzdžiui, VAC), naudota absoliuti GLS reikšmė – $|GLS|$.

Skilvelių ir arterijų sąveika apskaičiuota kaip $PBG/|GLS|$, kur PBG – miego ir šlaunies pulsinės bangos greitis (m/s), o $|GLS|$ – absoliuti GLS reikšmė procentais. Absoliuti GLS reikšmė naudojama siekiant išvengti neigiamų santykio reikšmių dėl įprastai neigiamo GLS ženklo. Didesnės VAC reikšmės rodo blogesnę skilvelių ir arterijų hemodinaminę sąveiką.

3.5.4.5. Vaisiaus Doplerio kraujotakos rodiklių standartizavimas (Z rodikliai)

Atsižvelgiant į tai, kad vaisiaus Doplerio kraujotakos rodikliai fiziologiškai kinta didėjant gestaciniam amžiui, virkštelės arterijos pulsacijos indeksas (PI) papildomai standartizuotas pagal gestacinį amžių, apskaičiuojant Z rodiklį. Z rodiklis apskaičiuotas kaip individualios PI reikšmės nuokrypis nuo gestaciniam amžiui būdingo norminės populiacijos vidurkio, išreikštas standartiniais nuokrypiais. Standartizuoti naudotos *Fetal Medicine Foundation* (FMF) gestaciniam amžiui rekomenduojamos specifinės norminės reikšmės [94]. Z rodikliai leido palyginti virkštelės arterijos kraujotakos rodiklius tarp skirtingo gestacinio amžiaus nėštumų ir sumažinti gestacinio amžiaus įtaką atliekant tarpgrupinę analizę.

3.6. Statistinė analizė

Duomenų pasiskirstymo normalumas buvo vertinamas naudojant Shapiro ir Wilko testą. Tęstiniai kintamieji pateikiami kaip medianos ir interkvartilinis režis (IQR) arba vidurkiai $\pm$ standartiniai nuokrypiai (SD), priklausomai nuo jų pasiskirstymo. Grupės buvo lyginamos naudojant Manno ir Whitney U kriterijų nenormaliai pasiskirsčiusiems duomenims ir nepriklausomų imčių Stjudento t kriterijų normaliai pasiskirsčiusiems duomenims. Kategoriniai kintamieji buvo lyginami naudojant Fisherio tikslųjį kriterijų.

Koreliacijos analizė atlikta naudojant Spearmano ranginę koreliaciją neparametriniams duomenims ir Pearsono koreliaciją parametriniams duomenims.

Dvejetainė logistinė regresija taikyta siekiant nustatyti nepriklausomus HNB prediktorius. Kovariantai į modelį buvo atrenkami remiantis klinikiniu ir patofiziologiniu pagrįstumu. Į daugiamačių modelį įtraukti šie kardiovaskuliniai rodikliai: BNP, pulsinės bangos greitis, kairiojo prieširdžio tamprumas, skilvelių ir arterijų sąveikos indeksas. Siekiant sumažinti modelio pertaikymo riziką, prediktorių skaičius buvo ribojamas atsižvelgiant į įvykių

skaičių. Atsižvelgiant į įvykių ir prediktorių santykį ($EPV > 5$), logistinės regresijos modeliai šiame tyrime laikyti pakankamai stabiliais eksploracinei analizei, tačiau gauti ryšiai turėtų būti patvirtinti didesnėse perspektyviosiose studijose. $EPV > 5$ laikytas pakankamu eksploracinėms analizėms.

Atsižvelgiant į daugybinius palyginimus, rezultatai interpretuoti atsargiai, kaip generuojantys hipotezę. Tyrimas buvo eksploracinio pobūdžio, todėl formali klaidingų atradimų dažnio (angl. *False discovery rate*, FDR) ar Bonferroni korekcija nebuvo taikyta.

Atsižvelgiant į tyrimo skerspjūvio dizainą, nustatyti ryšiai interpretuojami kaip asociaciniai, o ne priežastiniai.

Dvipusė p reikšmė $< 0,05$ laikyta statistiškai reikšminga. Statistinė analizė atlikta naudojant „IBM SPSS Statistics“ 30.0 versiją.

3.7. Autorės indėlis į tyrimą ir tyrimo finansavimas

Tyrimas pradėtas tyrėjų iniciatyva ir yra sudėtinė doktorantės T. Maselienės doktorantūros studijų plano dalis. Tyrimo užsakovas – Vilniaus universiteto Medicinos fakultetas. Doktorantė gavo doktorantūros stipendiją.

Tyrimas yra nekomercinis, o visi papildomi tyrimai, kurie neįeina į SAM reglamentuotą nėsčiųjų priežiūrą, buvo finansuojami iš Vilniaus universiteto Medicinos fakulteto lėšų, skirtų doktorantūros studijoms. Tyrime dalyvaujantys kiti tyrėjai negavo finansinės naudos – jų indėlis buvo mokslinio pobūdžio.

Tyrimo autorė atliko pacienčių atranką, rinko demografinius, klinikinius ir laboratorinius duomenis, organizavo instrumentinius tyrimus, sistemino informaciją, vykdė duomenų apdorojimą bei atliko statistinę analizę. Autorė taip pat atsakinga už tyrimo protokolo rengimą, dokumentacijos tvarkymą, duomenų anonimizavimą, rezultatus ir publikacijų parengimą.

Gauti duomenys publikuoti trijuose tarptautiniuose mokslo leidiniuose, turinčiuose cituojamumo rodiklį *Clarivate Analytics Web of Science* (CA WoS) duomenų bazėje. Tyrimas pristatytas septyniuose tarptautiniuose moksliniuose renginiuose.

4. TYRIMO REZULTATAI

4.1. Analizuoti rodikliai ir tyrimo schema

Tyrimo metu vertinti imunologiniai, kardiospecifiniai, širdies ir kraujagyslių sistemos bei kraujagyslių funkcijos rodikliai moterų, sergančių HNB, ir sveikų nėščiųjų grupėse. Analizuoti imunologiniai žymenys (IL-6, TNF- α , IL-10), kardiospecifiniai (TroI, BNP, lipidograma), širdies struktūros ir funkcijos rodikliai (GLS, KSIF, kairiojo prieširdžio deformacijos parametrai – KPrd, KPpTd, KPkd, kairiojo prieširdžio tamprumo indeksas $KPrd/(E/e')$), kraujagyslių funkcijos rodikliai (PBG, TSD, IMS) bei integruotas skilvelių ir arterijų sąveikos indeksas.

Atliekant tyrimą, minėtų rodiklių skirtumai vertinti sergančiųjų HNB ir sveikų nėščiųjų grupėse, taip pat analizuoti jų tarpusavio ryšiai bei sąsajos su nėštumo trukme ir nėštumo užbaigimu iki 37 nėštumo savaitės. Papildomai analizuota imunologinių ir kardiovaskulinių rodiklių sąveika bei jų prognostinė reikšmė, taikant koreliacijos, regresijos ir ROC analizę. Atsižvelgiant į tyrimo skerspjūvio dizainą, nustatyti ryšiai interpretuojami kaip asociaciniai.

4.2. Tiriamųjų charakteristika

4.2.1. Bendrieji duomenys

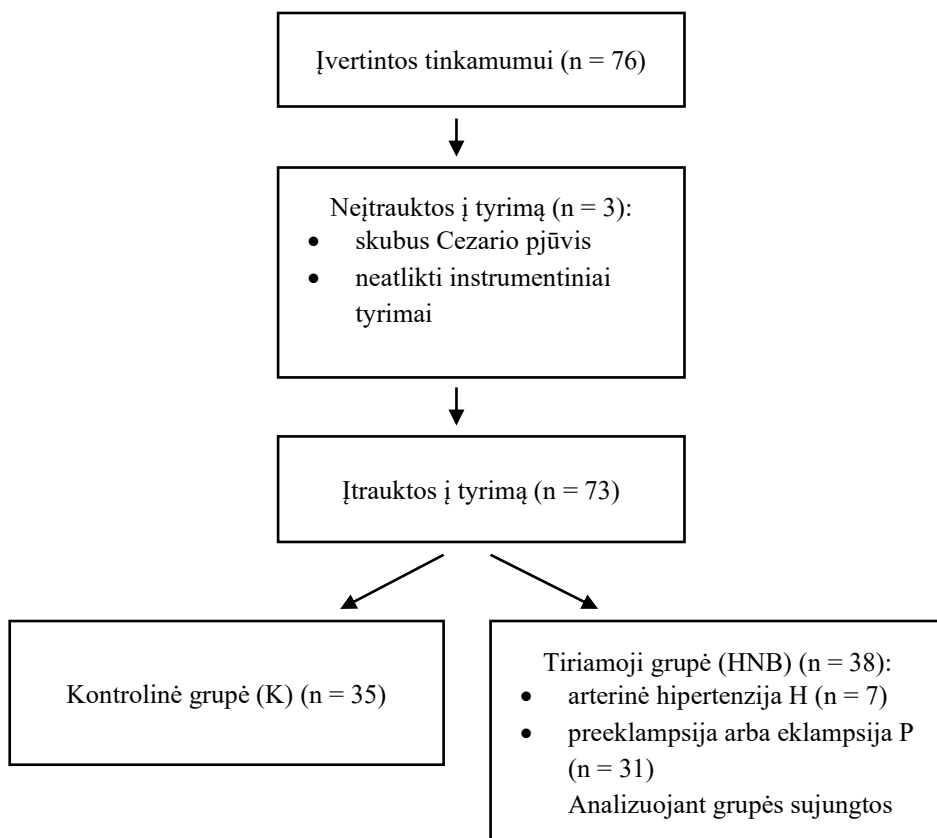
Dalyvauti tyrime atrinktos 76 moterys. Trys dalyvės nebuvo įtrauktos į galutinę analizę, nes, paėmus jų kraujo mėginį, nėštumas skubiai užbaigtas Cezario pjūvio operacija, taigi instrumentiniai tyrimai, reikalingi tolesnei analizei, nebuvo atlikti.

Galutinė analizė apėmė 73 moterų duomenis: 35 kontrolinėje grupėje (K) ir 38 tiriamojoje grupėje (HNB).

Tiriamoji grupė iš pradžių buvo suskirstyta į du pogrupius:

- nėščiosios, kurios pasireiškė arterinė hipertenzija (H) (7 moterys);
- nėščiosios, sergančios preeklampsija ar eklampsija (P) (31 moteris).

Įvertinus daugumą klinikinių ir laboratorinių rodiklių, reikšmingų skirtumų tarp H ir P pogrupių nenustatyta, todėl pogrupiai sujungti į vieną analizės grupę (HNB). Šioje dalyje pateikiama dviejų grupių (K ir HNB) analizė, o išsami trijų pogrupių analizė (K, H ir P) pateikiama 2 priede. Tiriamųjų atrankos ir grupavimo eiga pateikta 1 pav. (CONSORT schema).



1 pav. Tiriamųjų atrankos ir grupavimo schema (CONSORT diagrama)

4.2.2. Pagrindinės tiriamųjų charakteristikos

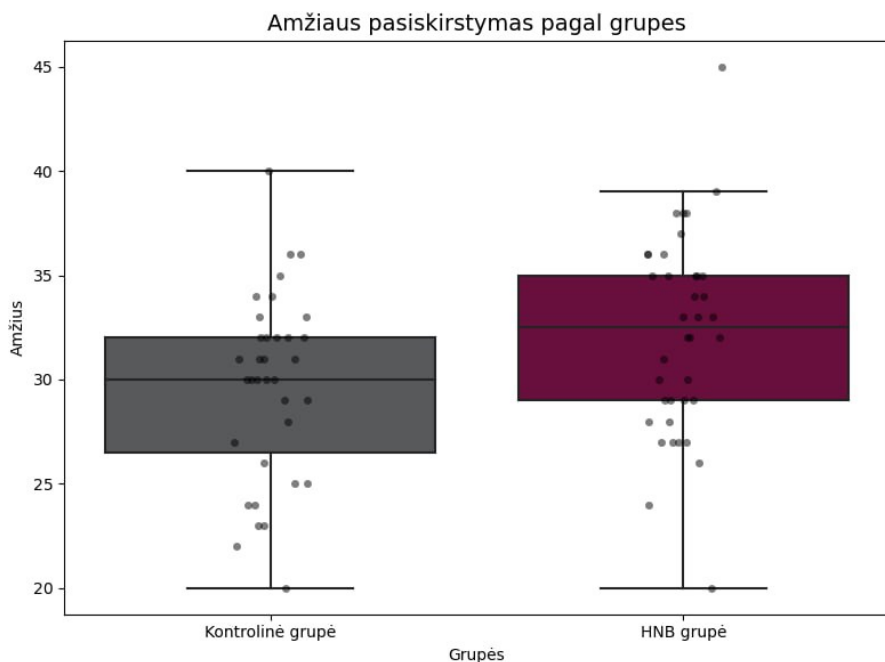
Pagrindinės tiriamųjų charakteristikos pateiktos 2 lentelėje. Tiriamųjų amžius tarp grupių skyrėsi statistiškai reikšmingai: moterys, kurioms pasireiškė HNB, buvo vyresnės (K – 30,0 m. [26,50–32,00]; HNB – 32,50 m. [29,00–35,00]; $p = 0,040$). Amžiaus pasiskirstymas pagal tiriamąsias grupes pateiktas 2 pav.

Vertinant arterinio kraujospūdžio rodiklius, HNB grupėje nustatytas reikšmingai aukštesnis sistolinis, diastolinis ir vidutinis AKS (visais atvejais $p < 0,001$). Širdies susitraukimų dažnis (ŠSD) HNB grupėje buvo statistiškai reikšmingai mažesnis ($p = 0,021$).

2 lentelė. Tiriamųjų bendroji charakteristika

Rodiklis	Kontrolinė grupė (K) (n = 35)		Tiriamoji grupė (HNB) (n = 38)		P reikšmė
Amžius	30,0	[26,50–32,00]	32,50	[29,00–35,00]	0,040
sAKS, mmHg	115	[103,50–120,00]	150	[141,0–161,0]	<0,001
dAKS, mmHg	70	[65,50–76,50]	92	[83,00–100,00]	<0,001
vAKS, mmHg	84	[76,50–91,00]	101	[97,00–107,00]	<0,001
ŠSD, k./min.	80	[70,0–87,5]	70	[62,0–78,0]	0,021

sAKS – sistolinis arterinis kraujospūdis, dAKS – diastolinis arterinis kraujospūdis; vAKS – vidutinis arterinis kraujospūdis; ŠSD – širdies susitraukimo dažnis. Visi duomenys nurodyti mediana ir kvartilais.



2 pav. Tiriamosios ir kontrolinės grupių amžiaus pasiskirstymas

Amžius nurodytas metais.

4.2.3. Tiriamųjų grupių nėštumo eigos ir vaisiaus Doplerio kraujotakos rodiklių palyginimas

Nėštumo eigos ir vaisiaus Doplerio kraujotakos rodikliai nurodyti 3 lentelėje. Gestacinis amžius įtraukimo į tyrimą metu tarp grupių skyrėsi statistiškai

reikšmingai – kontrolinėje grupėje jis buvo mažesnis negu HNB grupėje (K – 27 sav. [24–32]; HNB – 33 sav. [30–36]; $p < 0,001$). Gimdymo laikas taip pat reikšmingai skyrėsi: kontrolinės grupės moterys gimdė išnešiotą vaisių (40,0 sav. [40,0–40,0]), o HNB grupėje gimdymas buvo ankstesnis (36,0 sav. [32,75–37,0]; $p < 0,001$).

Vertinant placentos ir vaisiaus kraujotaką, nustatyta, kad gimdos arterijos pulsacijos indeksas buvo statistiškai reikšmingai didesnis HNB grupėje, palyginti su kontrole grupe (0,89 [0,75–1,46] vs. 0,76 [0,67–0,91]; $p = 0,001$). Virkštelės arterijos PI absoliučios reikšmės tarp grupių statistiškai reikšmingai nesiskyrė ($p = 0,584$).

Vis dėlto, standartizavus virkštelės arterijos PI pagal gestacinį amžių (Z rodiklis), tarp tiriamųjų grupių nustatytas reikšmingas skirtumas: HNB grupėje PI Z rodiklis buvo didesnis negu kontrolinėje grupėje (0,215 [–0,55–1,22] vs. –0,786 [–1,733–0,3125]; $p < 0,001$). Tai rodo didesnę virkštelės arterijos kraujagyslinį pasipriešinimą HNB grupėje, vertinant jį gestacinio amžiaus kontekste.

3 lentelė. Nėštumo eigos ir vaisiaus Doplerio kraujotakos rodiklių palyginimas tarp tiriamųjų grupių

Rodiklis	Kontrolinė grupė (K) (n = 35)	Tiriamoji grupė (HNB) (n = 38)	P reikšmė
Gestacinis amžius įtraukimo į tyrimą metu, sav.	27 [24–32]	33 [30–36]	<0,001
Nėštumo trukmė, sav.	40,0 [40,0–40,0]	36,0 [32,75–37,0]	<0,001
Gimdos arterijos PI	0,76 [0,67–0,91]	0,89 [0,75–1,46]	0,001
Virkštelės arterijos PI	0,94 [0,89–0,98]	0,96 [0,84–0,98]	0,584
Virkštelės arterijos PI (Z rodiklis)	–0,786 [–1,733–0,3125]	0,215 [–0,55–1,22]	<0,001

PI – pulsacijos indeksas. Duomenys nurodyti mediana ir kvartiliais.

4.2.4. Rizikos veiksniai

Tiriant pagrindinius rizikos veiksnius (amžius >40 m., KMI >30 kg/m² iki nėštumo, pirmas nėštumas, dirbtinis apvaisinimas, rūkymas, preeklampsijos anamnezė), reikšmingų skirtumų tarp grupių nenustatyta. Išsami analizė pateikta 3 priede. Galima teigti, kad nustatyti skirtumai labiausiai sietini su pačiomis HNB, o ne su klasikinių rizikos veiksnių pasiskirstymu.

4.3. Laboratorinių rodiklių analizė

Laboratorinių rodiklių palyginimas pateiktas 4 lentelėje.

4.3.1. Lipidograma

Tirtų moterų lipidogramoje bendrojo cholesterolio, MTL Ch, ne DTL Ch ir triacilglicerolių medianos viršijo įprastines nenėščiosioms taikomas normas (nėštumo metu lipidų koncentracijų didėjimas yra fiziologinis). Lyginant grupes, HNB grupėje nustatytas reikšmingai didesnis triacilglicerolių ($p < 0,001$) ir ne DTL Ch ($p = 0,048$) koncentracijų lygis. DTL Ch koncentracija HNB grupėje buvo mažesnė ($p = 0,046$).

4.3.2. Kardiospecifiniai žymenys

Troponino I ir BNP koncentracijos buvo statistiškai reikšmingai didesnės HNB grupėje (abu $p < 0,001$). Tai rodo didesnę širdies hemodinaminę apkrovą ir subklinikinę miokardo pažeidimo tikimybę.

4.3.3. Uždegiminiai žymenys

IL-6 ir TNF- α koncentracijos buvo reikšmingai didesnės HNB grupėje (IL-6 $p < 0,001$; TNF- α $p = 0,001$). HNB grupėje IL-6 mediana viršijo laboratorinę normą (iki 5,9 ng/l). TNF- α medianos abiejose grupėse viršijo laboratorinę normą (iki 8,1 pg/ml).

4 lentelė. Laboratorinių tyrimų rodikliai

Rodiklis	Kontrolinė grupė (n = 35)	Tiriamoji grupė (n = 38)	P reikšmė
Lipidograma			
B. Ch., mmol/l	6,10 [5,52–7,41]	6,76 [5,74–7,43]	0,214
MTL Ch, mmol/l	3,54 [3,01–4,48]	3,87 [3,01–4,48]	0,749
DTL Ch, mmol/l	1,85 [1,54–2,02]	1,63 [1,39–1,83]	0,046
TGL, mmol/l	2,08 [1,65–2,52]	2,84 [2,72–3,80]	<0,001
Ne DTL Ch, mmol/l	4,40 [4,00–5,53]	5,23 [4,45–5,65]	0,048
Kardiospecifiniai žymenys			
Troponinas I, ng/l	1,00 [1,00–1,00]	3,00 [2,00–5,00]	<0,001
BNP, pg/ml	19,90 [14,95–34,95]	58,05 [26,30–122,20]	<0,001
Imunologiniai žymenys			
IL-6, ng/l	2,00 [2,00–2,36]	3,98 [2,32–7,32]	<0,001
IL-10, ng/l	5,00 [5,00–5,00]	5,00 [5,00–5,00]	0,172

Rodiklis	Kontrolinė grupė (n = 35)	Tiriamoji grupė (n = 38)	P reikšmė
TNFα, pg/ml	9,63 [8,87–11,50]	12,20 [9,63–13,30]	0,001

B. Ch. – bendrojo cholesterolio koncentracija; MTL Ch – mažo tankio lipoproteinų koncentracija; DTL Ch – didelio tankio lipoproteinų koncentracija; TGL – triacilgliceroliai; ne DTL Ch – nedidelio tankio lipoproteinų koncentracija; BNP – smegenų natriuretinio peptido koncentracija; IL-6 – interleukino 6 koncentracija; IL-10 – interleukino 10 koncentracija; TNF α – tumoro nekrozės faktoriaus α koncentracija. Visos koncentracijos nurodytos mediana ir kvartiliais.

4.4. Kraujagyslių struktūros ir funkcijos pokyčiai

4.4.1. Arterijų standumas ir sienelės storis

Miego ir šlaunies arterijų pulsinės bangos greitis buvo statistiškai reikšmingai didesnis HNB grupėje ($p < 0,001$). Bendrosios miego arterijos intimos ir medijos storis taip pat buvo didesnis ($p = 0,013$), o tėkmės sąlygota dilatacija – mažesnė ($p = 0,016$) (tai rodo blogesnę endotelio funkciją). Lokalūs bendrosios miego arterijos standumo ir išsitempimo rodikliai tarp grupių statistiškai reikšmingai nesiskyrė ($p > 0,05$). Šie duomenys rodo didesnę arterijų standumą, kraujagyslių remodeliaciją ir blogesnę endotelio funkciją HNB grupėje. Rodikliai pateikti 5 lentelėje.

5 lentelė. Arterijų sienelės struktūros ir funkcijos rodikliai

Rodiklis	Kontrolinė grupė (n = 35)	Tiriamoji grupė (n = 38)	P reikšmė
PBG, m/s	6,20 [5,50–7,50]	7,50 [6,90–8,30]	<0,001
Vidutinis BMA IMS, μm	511,50 [455,00–544,00]	550,25 [497,50–595,00]	0,013
Vidutinis BMA standumas, μm	3,545 [2,79–3,98]	2,83 [2,39–3,84]	0,058
Vidutinis BMA išsitempimas, μm	488,5 [421,25–565,25]	480,75 [395,5–539,50]	0,627
TSD, %	4,57 [2,51–8,41]	3,20 [1,40–4,57]	0,016

PBG – miego ir šlaunies arterijų pulsinės bangos greitis; BMA – bendroji miego arterija; IMS – intimos ir medijos storis; TSD – tėkmės sąlygota dilatacija. Visos reikšmės nurodytos mediana ir kvartiliais.

4.4.2. Koreliacijos su uždegimu, hemodinamika ir lipidais

Spearmano koreliacinė analizė (4 priedas) parodė, kad iš uždegiminių žymenų tik IL-6 reikšmingai koreliavo su PBG ($r = 0,271$; $p = 0,021$). Tarp PBG ir TNF- α nustatyta silpna, statistinės reikšmės nepasiekusi koreliacija ($r = 0,226$; $p = 0,055$).

PBG reikšmingai koreliavo ir su:

- vidutiniu arteriniu spaudimu (vAKS): $r = 0,623$; $p < 0,001$;
- triacilgliceroliais: $r = 0,289$; $p = 0,013$;
- troponinu I: $r = 0,278$; $p = 0,017$.

TSD su IL-6 ir TNF- α nekoreliavo, tačiau nustatytos reikšmingos neigiamos koreliacijos:

- su triacilgliceroliais: $r = -0,332$; $p = 0,004$;
- su BNP: $r = -0,307$; $p = 0,008$.

Reikšmingų ryšių su bendruoju cholesteroliu, MTL Ch ar DTL Ch nenustatyta.

4.5. Širdies echoskopiniai pokyčiai

4.5.1. Struktūriniai pokyčiai

Echokardiografinių rodiklių palyginimas pateiktas 6 lentelėje. HNB grupėje nustatytas didesnis kairiojo skilvelio miokardo masės indeksas ($p = 0,029$), atspindintis ankstyvą struktūrinę adaptaciją padidėjus hemodinaminiam krūviui.

Širdies minutinis tūris HNB grupėje buvo mažesnis ($p = 0,012$). Tai gali rodyti funkcinio rezervo sumažėjimą esant didesniai periferiniam pasipriešinimui.

Kairiojo skilvelio išmetimo frakcija tarp grupių nesiskyrė, tačiau kairiojo skilvelio išilginė deformacija HNB grupėje buvo mažesnė (pagal absoliučią vertę) ($p < 0,001$). Tai rodo subklinikinę sistolinės funkcijos sutrikimą.

Kairiojo prieširdžio plotas tiek dviejų, tiek keturių kamerų pjūviuose buvo reikšmingai didesnis HNB grupėje (abiems atvejais $p < 0,001$). Tai parodo prieširdžio remodeliaciją.

4.5.2. Diastolinės funkcijos rodikliai

Tradiciniai Doplerio rodikliai (E, A, E/A, EDec) tarp grupių statistiškai reikšmingai nesiskyrė. Vis dėlto audinių Doplerio rodikliai buvo jautresni: e' pertvarinis ir e' šoninis greičiai HNB grupėje buvo mažesni, o E/e' santykiai

– didesni (visi $p < 0,05$; dauguma $p < 0,001$). Tai rodo diastolinės funkcijos pablogėjimą.

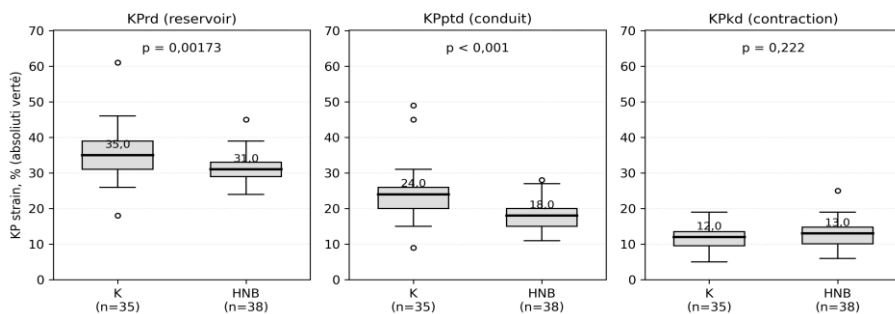
Prognozuojamas pleištinis plaučių kapiliarų spaudimas pagal Nagueho formulę HNB grupėje buvo didesnis ($p < 0,001$). Šis parametras atskleidžia padidėjusį kairiojo prieširdžio spaudimą.

4.5.3. Kairiojo skilvelio ir kairiojo prieširdžio deformacija

Kairiojo skilvelio globali išilginė deformacija buvo statistiškai reikšmingai mažesnė HNB grupėje ($-19,0\%$ $[-20,5; -18,0]$ vs. $-21,0\%$ $[-21,0; -19,0]$; $p < 0,001$) (6 lentelė). Kadangi GLS įprastai pateikiamas su neigiamu ženklu, mažesnė absoliuti reikšmė (t. y. mažiau neigiama) rodo sumažėjusią miokardo išilginę deformaciją sistolės metu ir atspindi subklinikinę sistolinės funkcijos sutrikimą, kuris gali būti nenustatomas vertinant tik kairiojo skilvelio išstūmimo frakciją. Išstūmimo frakcija tarp grupių statistiškai reikšmingai nesiskyrė ($p = 0,568$), taip pat nesiskyrė ir kairiojo skilvelio tūriniai rodikliai – KS išstūmimo tūris bei sistolinis ir diastolinis tūriai ($p > 0,05$).

Kairiojo prieširdžio deformacijos analizė parodė reikšmingus funkcinis pokyčius HNB grupėje (detalizuota 3 pav. ir 6 lentelėje). KPptd buvo mažesnė HNB grupėje ($18,0\%$ $[20,0; 26,0]$ vs. $24,0\%$ $[20,0; 26,0]$; $p < 0,001$), KPrd taip pat buvo mažesnė ($31,0\%$ $[29,0; 33,0]$ vs. $35,0\%$ $[31,0; 39,0]$; $p = 0,002$). KPkd tarp grupių reikšmingai nesiskyrė ($p = 0,220$). Be to, maksimalus kairiojo prieširdžio tūris HNB grupėje buvo didesnis ($59,25\text{ ml}$ $[50,00; 68,00]$ vs. $49,25\text{ ml}$ $[45,50; 54,50]$; $p = 0,008$). Tai patvirtina prieširdžio remodeliaciją.

Kairiojo prieširdžio deformacija: K vs. HNB



3 pav. Kairiojo prieširdžio deformacijos pokyčiai tarp dviejų grupių

K – kontrolinė grupė, HNB – moterų, kurioms pasireiškė HNB, grupė; *KP strain* – KP deformacija; KPrd – kairiojo prieširdžio rezervuarinė deformacija; KPptd – kairiojo prieširdžio pasyvaus tekėjimo deformacija; KPkd – kairiojo prieširdžio kontrakcinė deformacija. Duomenys pateikti kaip mediana ir tarpkvartiliniai rėžiai.

6 lentelė. Echokardiografijos parametrų reikšmės ir jų palyginimas tarp grupių

Rodiklis	Kontrolinė grupė (n = 35)	Tiriamoji grupė (n = 38)	P reikšmė
MMI, g/m ²	66,20 [62,95–75,15]	76,40 [68,20–78,55]	0,029
CO, l/min	5,20 [4,45–5,65]	4,45 [4,03–4,99]	0,012
KSIF, %	60,00 [58,00–62,50]	60,25 [58,00–62,00]	0,568
KP plotas 2 ertmių, cm ²	19,00 [17,05–20,25]	21,50 [19,10–22,80]	<0,001
KP plotas 4 ertmių, cm ²	18,90 [17,50–21,00]	21,95 [19,30–23,40]	<0,001
E, m/s	0,87 [0,76–0,98]	0,855 [0,73–0,98]	0,497
A, m/s	0,63 [0,55–0,70]	0,61 [0,56–0,69]	0,864
E/A santykis	1,37 [1,25–1,59]	1,34 [1,14–1,61]	0,500
EDec laikas, ms	197,00 [168,50–216,00]	193,50 [169,00–235,00]	0,821
e'perv, cm/s	11,00 [10,00–12,00]	10,00 [8,00–11,00]	<0,001
e'son, cm/s	17,00 [15,50–18,00]	12,00 [11,00–14,00]	<0,001
E/e'son santykis	5,11 [4,50–5,78]	6,57 [5,38–8,50]	<0,001
E/e'perv santykis	7,90 [6,82–9,00]	9,20 [7,50–10,80]	0,017
E/e'vid santykis	6,26 [5,38–7,09]	7,62 [6,47–9,61]	<0,001
PPKsp, mmHg (pagal Naguchą)	8,37 [7,62–9,73]	10,04 [8,92–12,44]	<0,001
KS išilginė deformacija, %	–21 [–21; –19]	–19 [–20,50; –18]	<0,001
KS išstūmimo tūris, ml	68,00 [62,00–75,00]	65,75 [60,00–71,00]	0,532
KS tūris diastolėje, ml	108,00 [98,50–119,00]	108,00 [98,00–118,00]	0,799
KS tūris sistolėje, ml	40,00 [39,00–45,50]	43,00 [37,00–48,00]	0,736
KPptd, %	24,00 [20,00–26,00]	18,00 [15,00–20,00]	<0,001
KPkd, %	12,00 [9,50–13,50]	13,00 [10,00–15,00]	0,220

Rodiklis	Kontrolinė grupė (n = 35)	Tiriamoji grupė (n = 38)	P reikšmė
KPrd, %	35,00 [31,00–39,00]	31,00 [29,00–33,00]	0,002
KP LAVmax (biplaniniu režimu), ml	49,25 [45,50–54,50]	59,25 [50,00–68,00]	0,008

KS – kairysis skilvelis; KP – kairysis prieširdis; DS – dešinysis skilvelis; MMI – miokardo masės indeksas; KSIF – kairiojo skilvelio išmetimo frakcija; CO – širdies išstūmimo tūris per minutę; E – kairiojo skilvelio ankstyvo prisipildymo bangos greitis; A – prieširdžių kontrakcijos sąlygotos KS prisipildymo bangos greitis; EDec laikas – ankstyvo prisipildymo tėkmės lėtėjimo laikas, e'pertv – dviburio vožtuvo žiedo medialinio krašto judesio bangos greitis KS ankstyvo prisipildymo fazėje; e'son – dviburio vožtuvo žiedo lateralinio krašto judesio bangos greitis KS ankstyvo prisipildymo fazėje; PPKsp – pleištinis plaučių kapiliarų spaudimas pagal Nagueho formulę. KPrd – kairiojo prieširdžio rezervuaro deformacija (*LA reservoir strain*; KP prisipildo krauju sistolės metu); KPptd – kairiojo prieširdžio pasyvaus tekėjimo deformacija (*LA conduit strain*; pasyvus kraujo tekėjimas į kairįjį skilvelį – ankstyvoji diastolė); KPkd – kairiojo prieširdžio kontrakcijos deformacija (*LA contraction strain*; aktyvus kraujo įspaudimas į kairįjį skilvelį – vėlyvoji diastolė); KP LAVmax (biplaniniu režimu) – maksimalus kairiojo prieširdžio tūris, apskaičiuotas biplaniniu modifikuotu Simpsono metodu iš 2 ir 4 ertmių pjūvių. Visi duomenys nurodyti mediana ir kvartilais.

4.6. Nėštumo trukmės ryšys su kitais rodikliais

4.6.1. Sąsajos su arteriniu kraujospūdžiu ir laboratoriniais žymenimis

Nustatytos reikšmingos arterinio kraujospūdžio sąsajos su uždegiminiais, kardiovaskuliniais ir metaboliniais žymenimis (išsamūs duomenys pateikti 5 priede). Tiek sistolinis, tiek diastolinis AKS vidutiniškai stipriai koreliavo su troponino I koncentracija (atitinkamai $r = 0,450$ ir $r = 0,466$; abiem atvejais $p < 0,001$). BNP koncentracija taip pat teigiamai koreliavo su sistoliniu ir diastoliniu AKS ($r = 0,321$ ir $r = 0,269$).

Iš uždegiminių biožymenų IL-6 reikšmingai koreliavo su sistoliniu ($r = 0,505$; $p < 0,001$) ir diastoliniu AKS ($r = 0,454$; $p < 0,001$). TNF- α rodė silpnę, tačiau statistiškai reikšmingą koreliaciją su AKS ($p < 0,05$). Triacilglicerolių koncentracija vidutiniškai stipriai koreliavo su sistoliniu ir diastoliniu AKS ($r \approx 0,43$ – $0,44$; $p < 0,001$).

7 lentelėje pateikti duomenys parodė, kad tiek sistolinis, tiek diastolinis AKS buvo stipriai ir neigiamai susiję su nėštumo trukme (atitinkamai $r = -0,636$ ir $r = -0,611$; $p < 0,001$).

Nėštumo trukmė taip pat reikšmingai neigiamai koreliavo su troponino I ($r = -0,577$; $p < 0,001$), BNP ($r = -0,591$; $p < 0,001$), IL-6 ($r = -0,526$; $p < 0,001$) ir triacilglicerolių koncentracija ($r = -0,526$; $p < 0,001$). TNF- α su nėštumo trukme statistiškai reikšmingai nesusijęs ($r = -0,220$; $p = 0,061$).

7 lentelė. Nėštumo trukmės ir kraujospūdžio bei laboratorinių žymenų koreliacija

Kintamųjų pora	Koreliacijos koeficientas r	P reikšmė	Interpretacija
Nėštumo trukmė, sav. ↔ sistolinis AKS	-0,636	<0,001	Stipri neigiama koreliacija.
Nėštumo trukmė, sav. ↔ diastolinis AKS	-0,611	<0,001	Stipri neigiama koreliacija.
Nėštumo trukmė, sav. ↔ troponinas I	-0,577	<0,001	Stipri neigiama koreliacija.
Nėštumo trukmė, sav. ↔ BNP	-0,591	<0,001	Stipri neigiama koreliacija.
Nėštumo trukmė, sav. ↔ IL-6	-0,526	<0,001	Stipri neigiama koreliacija.
Nėštumo trukmė, sav. ↔ TNF α	-0,220	0,061	Nėra reikšmingos koreliacijos.
Nėštumo trukmė, sav. ↔ TGL	-0,526	<0,001	Stipri neigiama koreliacija.

AKS – arterinis kraujospūdis, IL-6 – interleukinas 6; TNF α – tumor nekrozės faktorius α , TGL – triacilgliceroliai. Nenormaliajam skirstiniui naudotas Spearmano koreliacijos koeficientas, normaliajam – Pearsono koreliacijos koeficientas.

4.6.2. Sąsajos su kraujagyslių funkcijos ir struktūros rodikliais

Vertinant kraujagyslių funkcijos ir struktūros rodiklių ryšį su nęštumo trukme (6 priedas), nustatyta neigiama koreliacija tarp nęštumo trukmės ir pulsinės bangos greičio ($r = -0,440$; $p < 0,001$). Taip pat nustatyta neigiama koreliacija tarp nęštumo trukmės ir bendrosios miego arterijos intimos ir medijos storio ($r = -0,343$; $p = 0,003$).

Vidutinis miego arterijos standumo rodiklis reikšmingai koreliavo su nęštumo trukme ($r = -0,321$; $p = 0,006$). Tėkmės sąlygotos dilatacijos ir nęštumo trukmės koreliacija statistinės reikšmės nepasiekė ($r = 0,228$; $p = 0,052$). Lokalūs miego arterijos elastingumo rodikliai su nęštumo trukme statistiškai reikšmingų korelacijų neparodė.

4.6.3. Sąsajos su kairiojo prieširdžio ir skilvelio deformacijos parametrais

Vertinant nęštumo trukmės sąsajas su širdies deformacijos parametrais (7 priedas), nustatyta, kad nęštumo trukmė su kairiojo skilvelio išilgine deformacija statistiškai reikšmingai nekoreliavo ($r = 0,170$; $p = 0,151$).

Nustatyta teigiama koreliacija tarp nęštumo trukmės ir kairiojo prieširdžio rezervuarinės deformacijos ($r = 0,246$; $p = 0,036$). Taip pat nustatyta neigiama koreliacija tarp nęštumo trukmės ir kairiojo prieširdžio kontrakcijos deformacijos ($r = -0,399$; $p < 0,001$). Kairiojo prieširdžio pasyvaus tekėjimo deformacija su nęštumo trukme statistiškai reikšmingai nekoreliavo.

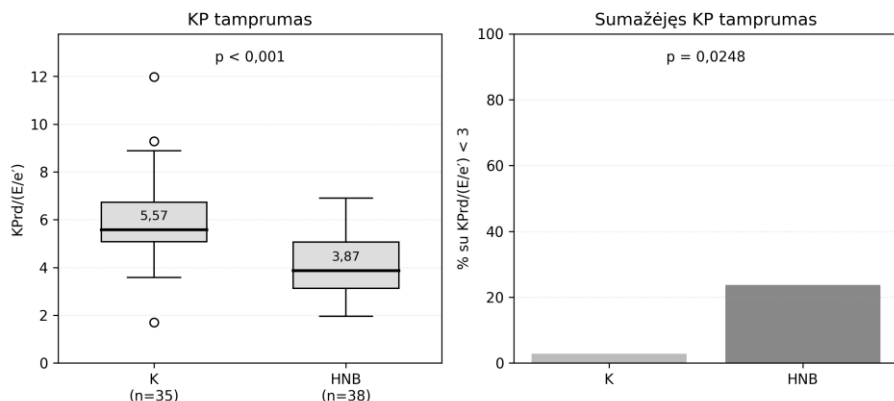
4.7. Kairiojo prieširdžio tamprumas

4.7.1. Kairiojo prieširdžio tamprumo palyginimas tarp grupių

Vertinant kairiojo prieširdžio tamprumą, nustatyta, kad $KPrd/(E/e')$ reikšmės buvo statistiškai reikšmingai mažesnės HNB grupėje, palyginti su kontroline grupe (3,87 [3,09–5,10] vs. 5,57 [5,07–6,74]; $p < 0,001$) (4 pav. ir 8 lentelė).

Sumažėjusi kairiojo prieširdžio rezervuarinė deformacija ($KPrd < 31\%$) statistiškai reikšmingai dažniau nustatyta tiriamojoje grupėje, palyginti su kontroline grupe (47,4 % vs. 22,9 %; $p = 0,026$). Taip pat reikšmingai dažniau HNB grupėje fiksuotas sumažėjęs kairiojo prieširdžio tamprumas ($KPrd/(E/e') < 3,0$) (23,7 % vs. 2,9 %; $p = 0,010$) (žr. 4 pav.).

Kairiojo prieširdžio tamprumas: K vs. HNB



4 pav. Kairiojo prieširdžio tamprumo pokyčiai ir kairiojo prieširdžio tamprumo disfunkcijos palyginimas tarp grupių

KPrd – kairiojo prieširdžio rezervuarinė deformacija; K – kontrolinė grupė, HNB – tiriamoji grupė.

Sistolinės funkcijos sumažėjimas (KSIF < 52 %) ir audinių Doplerio kriterijais apibrėžti diastolinės funkcijos sutrikimai (e' pertv < 7 cm/s, e' šon < 10 cm/s) tarp grupių statistiškai reikšmingai nesiskyrė.

8 lentelė. Kairiojo prieširdžio deformacijų parametrų analizė

Rodiklis	Kontrolinė grupė (n = 35)	Tiriamoji grupė (n = 38)	P reikšmė
KPrd/(E/e')	5,57 [5,07–6,74]	3,87 [3,09–5,10]	<0,001
KSIF (%) < 52%	1 (2,9 %)	1 (2,6 %)	0,732
KPrd < 31%	8 (22,9 %)	18 (47,4 %)	0,026
KPrd/(E/e') < 3,0	1 (2,9 %)	9 (23,7 %)	0,010
e' pertv < 7 cm/s	0 (0 %)	1 (2,6 %)	0,521
e' šon < 10 cm/s	0 (0 %)	2 (5,3 %)	0,268

KPrd – kairiojo prieširdžio rezervuarinė deformacija; KSIF – kairiojo skilvelio išmetimo frakcija; e' pertv – dviburio vožtuvo žiedo medialinio krašto judesio bangos greitis KS ankstyvo prisipildymo fazėje; e' šon – dviburio vožtuvo žiedo lateralinio krašto judesio bangos greitis KS ankstyvo prisipildymo fazėje.

4.7.2. Kairiojo prieširdžio tamprumo sąsajos su nėštumo trukme ir uždegiminiais rodikliais

Atliekant pogrupinę analizę pagal kairiojo prieširdžio tamprumą (8 priedas), nustatyta, kad moterų, kurių KPrd/(E/e') < 3, nėštumo trukmė buvo statistiškai reikšmingai trumpesnė negu moterų, kurių kairiojo prieširdžio tamprumas buvo ≥ 3 (34,5 [32,5–37,5] vs. 39,0 [36,0–40,0] savaitės; $p = 0,016$).

IL-6 koncentracijos tarp KP tamprumo pogrupių statistiškai reikšmingai nesiskyrė ($p = 0,069$).

Koreliacijos analizė (9 priedas) parodė neigiamą koreliaciją tarp IL-6 koncentracijos ir nėštumo trukmės ($r = -0,403$; $p < 0,001$), taip pat nustatyta neigiama koreliacija tarp KP tamprumo disfunkcijos ($KPrd/(E/e') < 3$) ir nėštumo trukmės ($r = -0,284$; $p = 0,015$).

Ryšys tarp IL-6 koncentracijos ir kairiojo prieširdžio tamprumo nebuvo statistiškai reikšmingas ($r = 0,214$; $p = 0,068$).

4.8. Skilvelių prisitaikymo prie arterijų standumo vertinimas nėščiųjų grupėse

4.8.1. Grupių palyginimas

Palyginus tiriamąsias grupes, nustatyta, kad sergančiųjų HNB grupėje skilvelių ir arterijų sąveikos indeksas buvo statistiškai reikšmingai didesnis negu kontrolinėje grupėje ($0,40 [0,35-0,46]$ vs. $0,32 [0,27-0,35]$; $p = 0,001$) (9 lentelė).

9 lentelė. Skilvelių ir arterijų sąveikos indeksas – $PBG/|GLS|$ reikšmių palyginimas tarp grupių

Rodiklis	Kontrolinė grupė (n = 35)	Tiriamoji grupė (HNB) (n = 38)	P reikšmė
VAC ($PBG/ GLS $)	0,32 [0,27–0,35]	0,40 [0,35–0,46]	0,001

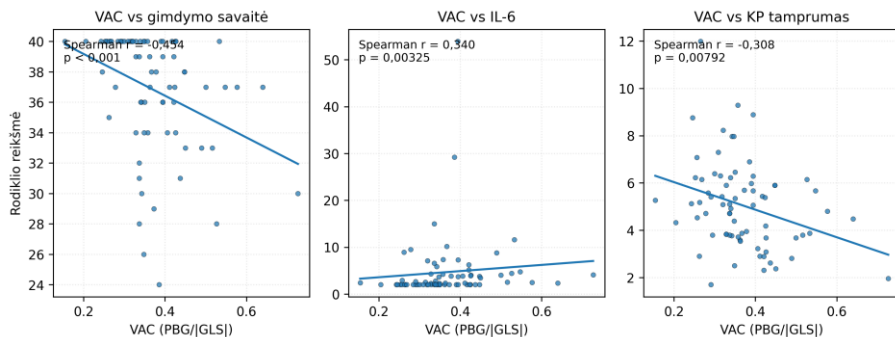
Vertės pateiktos kaip mediana ir kvartilai (IQR). Skaičiuota naudojant absoliučią GLS vertę ($|GLS|$); didesnis VAC rodo blogesnę sąveiką.

4.8.2. Skilvelių prisitaikymo prie arterijų standumo koreliacija su laboratoriniais ir echokardiografiniais rodikliais

Spearmano koreliacijos analizė (10 priedas) parodė neigiamą koreliaciją tarp VAC ir nėštumo trukmės ($r = -0,454$; $p < 0,001$). Taip pat nustatyta neigiama koreliacija tarp VAC ir kairiojo prieširdžio tamprumo ($r = -0,308$; $p = 0,008$).

VAC rodiklis statistiškai reikšmingai teigiamai koreliavo su uždegiminiais ir miokardo pažeidimo žymenimis: interleukinu 6 (IL-6) ($r = 0,340$; $p = 0,003$), TNF- α ($r = 0,328$; $p = 0,005$) ir troponinu I ($r = 0,307$; $p = 0,008$). Reikšmingos koreliacijos tarp VAC ir BNP nenustatyta ($p = 0,691$). Visos koreliacijos nurodytos 5 pav.

VAC sąsajos su klinikiniais ir laboratoriniais rodikliais



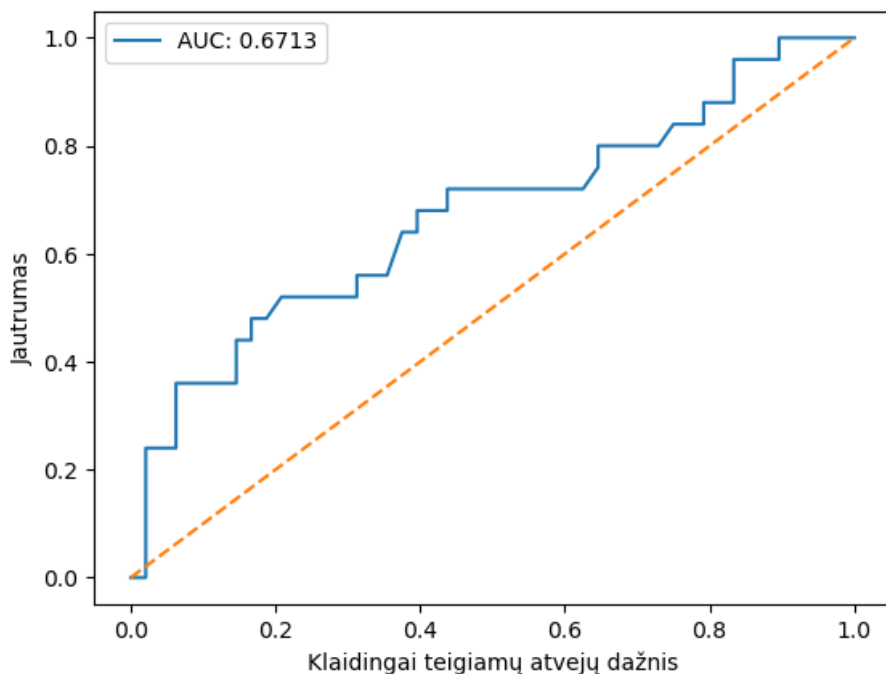
5 pav. VAC rodiklio koreliacijos su nėštumo trukme, laboratoriniais ir echokardiografiniais rodikliais (nurodytos tik reikšmingos koreliacijos)

Skaičiuota naudojant absoliučią GLS vertę ([GLS]); didesnis VAC rodo blogesnę sąveiką. IL-6 – interleukinas 6; KP – kairysis prieširdis, PBG – pulsinės bangos greitis; GLS – globali išilginė deformacija.

4.9. Kairiojo prieširdžio tamprumo prognostinė reikšmė nėštumui užbaigti iki 37 nėštumo savaitės

Vienmatė logistinė regresijos analizė parodė, kad kairiojo prieširdžio tamprumas, išreikštas indeksu $KPrd/(E/e')$, buvo statistiškai reikšmingai susijęs su nėštumo užbaigimo iki 37 savaitės rizika ($B = -0,397$; $p = 0,019$). Didėjant šiam indeksui, tikimybė užbaigti nėštumą iki 37 nėštumo savaitės mažėjo ($OR = 0,673$), t. y. kiekvienam $KPrd/(E/e')$ padidėjus 1 vienetu, tikimybė sumažėdavo apie 33 proc. Atitinkamai, indeksui sumažėjus 1 vienetu, tikimybė užbaigti nėštumą iki 37 nėštumo savaitės padidėdavo apie 1,49 karto. Modelio paaiškintos variacijos rodiklis (Nagelkerke R^2) buvo 0,120.

ROC analizė atskleidė vidutinį diskriminacinį gebėjimą prognozuoti nėštumo užbaigimą iki 37 nėštumo savaitės ($AUC = 0,671$; $p < 0,05$) (6 pav.). Optimalus slenkstis pagal Youdeno indeksą buvo $KPrd/(E/e') \approx 3,8$, jautrumas siekė 52 proc., specifiškumas – 79 proc.



6 pav. ROC kreivė kairiojo prieširdžio tamprumui ($KPrd/(E/e')$) prognozuojant nėštumo užbaigimą iki 37 nėštumo savaitės

Pavaizduota kairiojo prieširdžio tamprumo indekso $KPrd/(E/e')$ diagnostinė galia prognozuojant nėštumo užbaigimą iki 37 nėštumo savaitės. Kreivės plotas po ROC kreive ($AUC = 0,671$; $p < 0,05$) rodo vidutinį diskriminacinį gebėjimą. Punktyrinė įstrižainė žymi atsitiktinės klasifikacijos ribą. Optimalus slenkstis, nustatytas pagal Youdeno indeksą, buvo $KPrd/(E/e') \approx 3,8$, atitinkantis 52 proc. jautrumą ir 79 proc. specifiškumą.

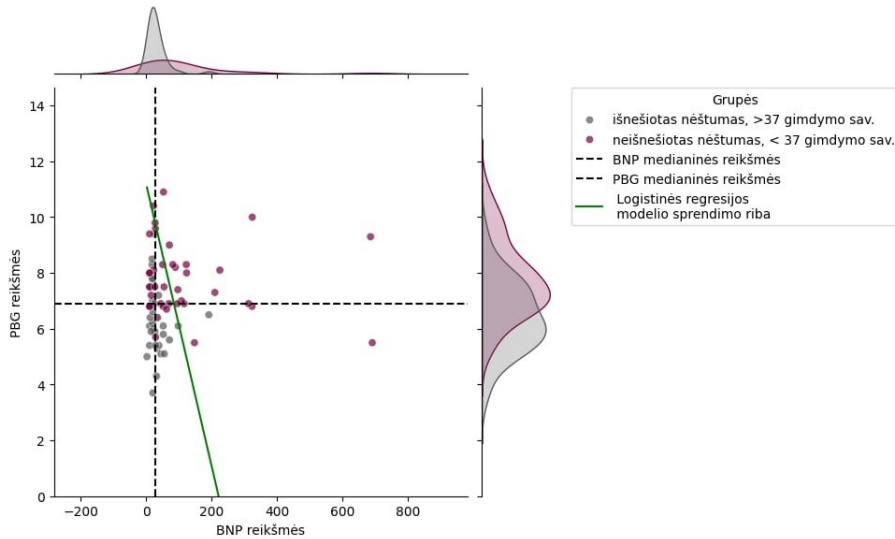
4.10. Daugiamatės logistinės regresijos analizė nėštumui užbaigti iki 37 nėštumo savaitės

Siekiant nustatyti nepriklausomus nėštumo užbaigimo iki 37 savaitės rizikos veiksnius, atlikta daugiamatė logistinė regresijos analizė (11 priedas). Į pradinį modelį įtraukti kintamieji, kurie vienmatėje analizėje statistiškai reikšmingai koreliavo su nėštumo trukme: BNP, PBG, VAC, IL-6. Taikant žingsninę atranką, galutiniame modelyje išliko du statistiškai reikšmingi nepriklausomi kintamieji: BNP koncentracija ir pulsinės bangos greitis.

BNP koncentracija buvo susijusi su didesne nėštumo užbaigimo iki 37 nėštumo savaitės rizika ($\text{Exp}(B) = 1,036$; $p < 0,001$). Pulsinės bangos greitis taip pat buvo statistiškai reikšmingai susijęs su nėštumo užbaigimo iki 37 nėštumo savaitės rizika ($\text{Exp}(B) = 2,02$; $p = 0,009$).

Galutinio modelio diskriminacinis gebėjimas buvo aukštas ($AUC = 0,890$), o paaiškintos variacijos dalis – Nagelkerke $R^2 = 0,593$.

Nėštumo užbaigimo iki 37 nėštumo savaitės rizikos pasiskirstymas pagal BNP ir PBG pateiktas 7 pav.



7 pav. Nėštumo užbaigimo iki 37 nėštumo savaitės rizikos pasiskirstymas pagal BNP ir PBG

Pavaizduotas tiriamųjų pasiskirstymas pagal BNP ir PBG reikšmes, atskirtas pagal gimdymo laiką (<37 ir ≥37 sav.). Juodos punktyrinės linijos žymi medianines BNP ir PBG reikšmes, žalia linija – logistinės regresijos modelio sprendimo ribą. BNP – smegenų natriuretinis peptidas; PBG – pulsinės bangos greitis.

5. DISKUSIJA

5.1. Pagrindinių tyrimų rezultatų apibendrinimas

Šio tyrimo tikslas – kompleksiskai įvertinti moterų, patyrusių HNB, imunologinių ir kardiospecifinių biožymenų, kraujagyslių struktūros ir funkcijos bei širdies morfologinių ir funkcinių parametrų pokyčius ir nustatyti ankstyvuosius kardiovaskulinės disfunkcijos požymius bei jų sąsajas su nėštumo trukme ir nėštumo užbaigimo rizika iki 37 nėštumo savaitės.

5.1.1. Grupių skirtumai

Lyginant HNB ir kontrolinę grupes, nustatyti reikšmingi sisteminiai kardiovaskuliniai, metaboliniai ir uždegiminiai skirtumai. HNB grupėje, palyginti su sveikomis nėščiosiomis, pastebėtas didesnis arterijų standumas, pasireiškiantis didesniu pulsinės bangos greičiu, padidėjusiu miego arterijos intimos ir medijos storiu ir sumažėjusia tėkmės sąlygota dilatacija.

Kraujagyslių pokyčius lydėjo subklinikiniai širdies struktūros ir funkcijos pakitimai: didesnis kairiojo skilvelio miokardo masės indeksas, sumažėjusi kairiojo skilvelio globali išilginė deformacija esant išlaikytai kairiojo skilvelio išstūmimo frakcijai, padidėję diastolinio užpildymo slėgio rodikliai (E/e'), kairiojo prieširdžio remodeliacija bei sumažėjusi jo rezervuarinė ir pasyvaus tekėjimo deformacija. Kairiojo prieširdžio tamprumas, išreikštas $KPrd/(E/e')$ santykiu, HNB grupėje buvo statistiškai reikšmingai mažesnis.

Taip pat nustatyti ryškesni sisteminio uždegimo ir miokardo pažaidos požymiai – padidėjusios IL-6, TNF- α , troponino I ir BNP koncentracijos bei nepalankesnis lipidų profilis, ypač – didesnės triacilglicerolių koncentracijos.

5.1.2. Vaisiaus ir placentos kraujotakos rodikliai bei gestacinis amžius

Pažymėtina, kad gestacinis amžius įtraukimo į tyrimą metu tarp grupių skyrėsi, todėl, vertinant vaisiaus ir placentos kraujotakos rodiklius, taikytas gestaciniam amžiui standartizuotas požiūris. Virkštelės arterijos pulsacijos indeksas analizuotas naudojant *Fetal Medicine Foundation* normatyvus ir pateiktas kaip Z rodiklis, leidžiantis objektyviai įvertinti kraujotakos pokyčius, nepriklausomai nuo nėštumo trukmės. Taikant šį metodą, nustatyta, kad HNB grupėje virkštelės arterijos PI Z rodiklis buvo statistiškai reikšmingai didesnis.

5.1.3. Sąsajos su nėštumo trukme

Koreliacinė analizė parodė, kad trumpesnė nėštumo trukmė susijusi su aukštesniu arteriniu kraujospūdžiu, didesniu arterijų standumu, didesniu miego arterijos intimos ir medijos storiu bei didesnėmis BNP, troponino I, IL-6 ir triacilglicerolių koncentracijomis. Nėštumo trukmė taip pat sietina su širdies funkcijos rodikliais: ji teigiamai koreliavo su kairiojo prieširdžio rezervuarine deformacija, neigiamai – su kairiojo prieširdžio kontrakcijos deformacija. Be to, nustatyta statistiškai reikšminga neigiama koreliacija tarp nėštumo trukmės ir kairiojo prieširdžio tamprumo disfunkcijos rodiklio ($r = -0,284$; $p = 0,015$) – trumpesnis nėštumas buvo susijęs su dažnesniu arba ryškesniu KP tamprumo sutrikimu. Taip pat nustatyta neigiama koreliacija tarp nėštumo trukmės ir skilvelių ir arterijų sąveikos indekso, atspindinčio integruotą širdies ir kraujagyslių sistemos disbalansą.

5.1.4. Prognostiniai modeliai

Atlikus prognostinę analizę, nustatyta, kad kairiojo prieširdžio tamprumas vienmatėje analizėje statistiškai reikšmingai susijęs su nėštumo užbaigimo iki 37 nėštumo savaitės rizika. ROC analizė atskleidė vidutinį šio rodiklio diskriminacinį gebėjimą, optimalus ribinis taškas – apie 3,8.

Daugiamatė logistinė regresinė analizė patvirtino, kad nepriklausomi nėštumo užbaigimo iki 37 nėštumo savaitės prediktoriai – BNP koncentracija ir pulsinės bangos greitis. Gauti rezultatai rodo, kad svarbiausią prognostinę reikšmę turi du pagrindiniai patofiziologiniai mechanizmai: sisteminis arterijų standumo padidėjimas ir miokardo hemodinaminis stresas. Pagrindinis arterijų standumo rodiklis – pulsinės bangos greitis – atspindi kraujagyslių struktūrinius ir funkcinius pokyčius bei padidėjusį kraujagyslių pasipriešinimą, kuris gali lemti nepalankius placentos perfuzijos pokyčius ir didesnę ankstyvo nėštumo užbaigimo riziką. BNP koncentracijos padidėjimas rodo padidėjusį miokardo sienelės tempimą ir širdies hemodinaminę perkrovą, atsirandančią dėl sutrikusios širdies ir kraujagyslių sistemos adaptacijos nėštumo metu. Nors vienmatėje analizėje kairiojo prieširdžio tamprumas bei skilvelių ir arterijų sąveikos indeksas taip pat buvo susiję su ankstyvesniu nėštumo užbaigimu, daugiamatėje analizėje jų prognostinė reikšmė sumažėjo. Tikėtina, kad šie rodikliai atspindi tuos pačius hemodinامينius procesus, todėl jų poveikis modelyje persidengia su stipresniais integruotais rodikliais, tokiais kaip BNP koncentracija ir pulsinės bangos greitis.

5.1.5. Pagrindiniai integruoti radiniai

Du svarbiausi šio darbo radiniai susiję su integruotais širdies ir kraujagyslių funkcijos rodikliais. Pirmiausia, kairiojo prieširdžio tamprumas HNB grupėje buvo statistiškai reikšmingai sumažėjęs ir susijęs su trumpesne nėštumo trukme, o vienmatėje analizėje – su didesne nėštumo užbaigimo iki 37 nėštumo savaitės rizika. Antra, HNB grupėje skilvelių ir arterijų sąveikos indeksas buvo padidėjęs, tai sietina su nėštumo trukme, kairiojo prieširdžio funkcijos rodikliais bei sisteminio uždegimo ir miokardo pažeidimo žymenimis.

Gauti rezultatai apibrėžia HNB kaip sisteminį kardiovaskulinį sutrikimą, kurio pagrindiniai komponentai ir jų patofiziologinė bei klinikinė reikšmė detaliau aptariami tolesniuose šios dalies skyriuose.

5.2. Rezultatų interpretacija remiantis mokslinė literatūra

5.2.1. Tiriamųjų charakteristika ir rizikos veiksniai

Atlikus disertacijoje pristatomą tyrimą, nustatyta, kad moterys, kurioms pasireiškė HNB, buvo statistiškai reikšmingai vyresnės negu kontrolinės grupės tiriamosios. Tai atitinka epidemiologinius duomenis, rodančius, kad didesnis motinos amžius yra susijęs su padidėjusia preeklampsijos ir kitų HNB rizika [95, 96]. Metaanalizių duomenimis, vyresnėms negu 35 m. moterims HNB pasireiškia dažniau, nepriklausomai nuo kitų rizikos veiksnių [96].

Vertinant klasikinius HNB rizikos veiksnius, reikšmingų skirtumų tarp HNB ir kontrolinės grupės nenustatyta: grupės buvo panašios pagal nutukimo ($KMI > 30 \text{ kg/m}^2$ iki nėštumo), pirmo nėštumo, rūkymo, pagalbinio apvaisinimo ir preeklampsijos anamnezės dažnį. Šis rizikos veiksnių subalansavimas leidžia manyti, kad nustatyti laboratoriniai ir funkciniai skirtumai labiau atspindi pačių HNB patofiziologiją, o ne skirtingą foninių rizikos veiksnių pasiskirstymą.

Lipidų apykaitos analizė parodė, kad ryškiausi ir statistiškai reikšmingi skirtumai HNB grupėje nustatyti triacilglicerolių ir ne DTL cholesterolio koncentracijose, taip pat mažesnėje DTL cholesterolio koncentracijoje. Bendrojo cholesterolio ir MTL cholesterolio reikšmės tarp grupių statistiškai reikšmingai nesiskyrė, tačiau HNB grupėje pastebėta didesnių reikšmių tendencija. Tokia lipidų profilio struktūra atitinka mokslinėje literatūroje aprašomą dislipidemijos modelį, esant HNB, kai ypač ryškūs triacilglicerolių apykaitos sutrikimai ir didėja aterogeniškumas [97].

Svarbus disertacijoje pristatomo tyrimo radinys – ryškesnė sisteminė uždegiminė aktyvacija HNB grupėje. Nustatyta, kad IL-6 ir TNF- α

koncentracijos HNB grupėje statistiškai reikšmingai didesnės negu kontrolinėje grupėje. Tai dera su šiuolaikiniu preeklampsijos patogenezės modeliu, kuriame pabrėžiamas sisteminis prouždegiminis atsakas [98]. Metaanalizės [98] duomenys patvirtina, kad tiek IL-6, tiek TNF- α yra nuosekliai padidėję, esant HNB, ir susiję su endotelio disfunkcija bei klinikiniu ligos sunkumu.

Atsižvelgiant į tai, kad pagrindiniai klasikiniai rizikos veiksniai tarp grupių nesiskyrė, o statistiškai reikšmingi skirtumai nustatyti lipidų apykaitos ir uždegiminiuose rodikliuose, galima teigti, jog, esant HNB, pastebimi metaboliniai ir imunologiniai pokyčiai daugiausia atspindi pačios patologinės būklės patofiziologiją. Ši išvada sutampa su mokslinės literatūros duomenimis, rodančiais, kad net ir nesant tradicinių rizikos veiksnių, HNB pasižymi savitais sisteminiais lipidų apykaitos ir uždegimo pokyčiais [97, 98].

5.2.2. Endotelio funkcija ir arterijų standumas

Disertacijoje pristatomo tyrimo rezultatai parodė, kad HNB grupės moterų pulsinės bangos greitis ir miego arterijos intimos ir medijos storis buvo didesni, palyginti su kontroline grupe. Tėkmės sukeltos dilatacijos rodikliai HNB grupėje buvo statistiškai reikšmingai mažesni. Sumažėjusi tėkmės sukelta dilatacija rodo sutrikusią endotelio funkciją ir sumažėjusį kraujagyslių gebėjimą tinkamai reaguoti į padidėjusią kraujo tėkmę. Šis rodiklis atspindi nuo azoto monoksido (NO) priklausomą endotelio sąlygojamą vazodilataciją, todėl jo sumažėjimas leidžia manyti apie endotelio disfunkciją ir sutrikusią kraujagyslių adaptaciją nėštumo metu. Be to, nustatyta, kad PBG reikšmės HNB grupėje koreliuoja su arteriniu kraujospūdžiu, uždegimo citokinu interleukinu 6, triacilglicerolių koncentracija bei miokardo pažeidimo žymeniu troponinu I. Taip pat nustatyta neigiama koreliacija tarp nėštumo trukmės ir motinos kraujagyslių rodiklių – trumpesnė nėštumo trukmė susijusi su didesniu PBG ir IMS. Gauti duomenys leidžia teigti, kad HNB atveju pasireiškia sisteminė endotelio disfunkcija bei ankstyvi kraujagyslių struktūriniai ir funkciniai pokyčiai, atspindintys pagreitetą kraujagyslių „senėjimą“ ir galintys būti susiję su didesne nėštumo užbaigimo iki 37 nėštumo savaitės rizika.

Panašius kraujagyslių funkcijos pokyčius aprašo ir kiti mokslininkai, vertindami tam tikras nėštumo patologijas. Pavyzdžiui, Kirolos ir bendraautorai [99] nurodo, kad preeklampsija sietina su statistiškai reikšmingai sutrikusia endotelio funkcija: nustatyta, kad preeklampsijos metu žasto arterijos tėkmės sukelta dilatacija būna sumažėjusi vidutiniškai 2,8 proc., palyginti su sveikų nėščiųjų grupe. Metaanalizių duomenimis,

sumažėję TSD rodikliai pastebimi jau prieš klinikinį preeklampsijos pasireiškimą ir jos metu, jie taip pat išlieka bent 3 m. po gimdymo [100]. Preeklampsija taip pat pasižymi padidėjusiu arterijų standumu – tyrimai rodo, kad moterims, kurioms išsivysto ši būklė, padidėja centrinės arterijos pulsinis bangos greitis (pavyzdžiui, miego ir šlaunies PBG padidėja vidutiniškai 1,2–1,8 m/s) bei sustiprėja bangos atspindžiai (augmentacijos indeksas) [101]. Šie arterijų standumo rodiklių pokyčiai, esant preeklampsijai, fiksuojami dar iki klinikinių simptomų atsiradimo ir išlieka tam tikrą laiką po gimdymo, liudydami, kad endotelio disfunkcija ir kraujagyslių standumo didėjimas yra neatsiejama šios būklės patofiziologijos dalis [99].

Atlikus disertacijoje pristatomą tyrimą, HNB grupėje nustatytas didesnis miego arterijos intimos ir medijos storis gali atspindėti ankstyvus aterosklerozinius kraujagyslių sienelės pokyčius. Mokslinėje literatūroje miego arterijos intimos ir medijos storis pripažįstamas patikimu subklinikinės aterosklerozės žymeniu. Duomenys rodo, kad padidėjęs IMS reikšmingai susijęs su didesne būsimų ŠKL rizika [99]. Taip pat pastebėta, kad, sergant preeklampsija ir ja persirgus, moterims padidėja IMS, palyginti su normalaus nėštumo atvejais, ir šis padidėjimas gali išlikti net iki dešimties metų po HNB [99]. Manoma, kad tokius kraujagyslių struktūros pokyčius gali skatinti nėštumo metu pasireiškusi hipertenzija ir su ja susijusi endotelio pažeida [102, 103].

Taigi kraujagyslių funkcijos rodiklių (PBG ir IMS) ir nėštumo trukmės ryšiai rodo, kad, esant HNB, pasireiškia sisteminė endotelio disfunkcija ir padidėjęs arterijų standumas, o ryškesni kraujagyslių pokyčiai susiję su trumpesne nėštumo trukme ir nėštumo užbaigimu iki 37 nėštumo savaitės. Atliekant disertacijoje pristatomą tyrimą, ilgalaikės moterų išeitys nebuvo vertintos, tačiau mokslinėje literatūroje endotelio disfunkcija ir padidėjęs arterijų standumas siejami su moterų, patyrusių HNB, didesne vėlesne kardiovaskuline rizika, todėl nėštumo metu nustatyti kraujagyslių funkcijos sutrikimai gali būti laikomi ankstyvaisiais sisteminės kraujagyslių disfunkcijos požymiais, atspindinčiais nėštumo komplikacijų sunkumą ir galimą ilgalaikį kardiovaskulinį pažeidimą.

5.2.3. Kairiojo skilvelio pokyčiai

Disertacijoje pristatomo tyrimo duomenimis, HNB susijusios su kairiojo skilvelio struktūros ir funkcijos pokyčiais. Tiriamojoje grupėje nustatytas statistiškai reikšmingai didesnis kairiojo skilvelio miokardo masės indeksas. Mokslinėje literatūroje nurodoma, kad preeklampsijos metu dažnai net ir anksčiau buvusioms sveikoms, jaunoms moterims vystosi koncentrinis

kairiojo skilvelio remodeliavimas, pasireiškiantis padidėjusia miokardo mase [104]. Melchiorre ir kt. [105] teigimu, kairiojo skilvelio hipertrofija nustatoma apie 20–30 proc. moterų, sergančių preeklampsija. Giorgione ir kt. [78] nurodo, preeklampsija siejama su vidutiniškai 8,5 g/m² didesniu kairiojo skilvelio miokardo masės indeksu.

Minėti pokyčiai laikomi adaptaciniu atsaku į padidėjusį hemodinaminį krūvį nėštumo metu, tačiau ilgainiui gali lemti diastolinės funkcijos sutrikimus ir padidėjusią širdies nepakankamumo riziką. Atlikus disertacijoje pristatomą tyrimą, HNB grupėje taip pat nustatytas mažesnis širdies minutinis tūris. Tai gali atspindėti ankstyvuosius kairiojo skilvelio funkcijos pokyčius. Nepaisant to, minėtina, kad kairiojo skilvelio išstūmimo frakcija išliko normali, o tai rodo, kad tradiciniai sistolinės funkcijos rodikliai gali neatskleisti ankstyvos miokardo disfunkcijos.

5.2.4. Diastolinės funkcijos pokyčiai

Vertinant diastolinę funkciją nustatyta, kad tradiciniai mitralinio įtekėjimo audinių doplerinio vaizdinimo rodikliai – E ir A bangų greičiai, jų santykis (E/A) bei deceleracijos laikas – tarp tiriamųjų grupių reikšmingai nesiskyrė. Tai rodo ribotą šių parametrų jautrumą ankstyviems diastolinės funkcijos pokyčiams nėštumo metu.

Audinių doplerinio vaizdinimo analizė parodė ankstyvus diastolinės funkcijos pokyčius HNB grupėje. Šioje grupėje nustatytas mažesnis ankstyvos miokardo relaksacijos greitis: pertvarinis e' buvo 10,00 [8,00–11,00] cm/s, palyginti su 11,00 [10,00–12,00] cm/s kontrolinėje grupėje, o šoninis e' – 12,00 [11,00–14,00] cm/s, palyginti su 17,00 [15,50–18,00] cm/s. Nors šios reikšmės išlieka virš diastolinės disfunkcijos diagnostinių ribų (e' pertv < 7 cm/s, e' šon < 10 cm/s), jos rodo sumažėjusią miokardo relaksaciją HNB grupėje. Taip pat nustatytas didesnis E/ e' santykis: vidutinis E/ e' HNB grupėje siekė 7,62 [6,47–9,61], palyginti su 6,26 [5,38–7,09] kontrolinėje grupėje, tačiau išliko mažesnis už padidėjusį kairiojo skilvelio užpildymo spaudimą rodančią ribą (E/ e' > 14). Gauti duomenys leidžia manyti HNB grupėje esant subklinikinių kairiojo skilvelio diastolinės funkcijos pokyčių. Mokslinėje literatūroje pabrėžiama, kad panašiose klinikinėse situacijose, ypač esant širdies nepakankamumui ir išsaugotai išstūmimo frakcijai (ŠNiIF), tradiciniai audinių doplerinio vaizdinimo rodikliai gali išlikti normos ribose, o audinių doplerinio vaizdinimo bei deformacijos analizė leidžia nustatyti ankstyvus miokardo relaksacijos sutrikimus [105, 106].

Diastolinės funkcijos pokyčiai, esant HNB, gali būti susiję su endotelio disfunkcija, oksidaciniu stresu, sisteminiu uždegimu, renino–angiotenzino–

aldosterono sistemos aktyvacija ir padidėjusiu kraujagyslių pasipriešinimu [75]. Dėl padidėjusio pokrūvio gali vystytis kairiojo skilvelio struktūrinė remodeliacija, didėti miokardo masė ir atsirasti relaksacijos sutrikimų [106]. Daliai moterų šie pokyčiai po gimdymo gali regresuoti, tačiau mokslinėje literatūroje nurodoma, kad kai kurioms pacientėms jie išlieka ir lemia padidėjusią vėlesnę ŠKL riziką.

5.2.5. Kairiojo skilvelio deformacija

Atlikus disertacijoje pristatomą tyrimą, nustatyta, kad kairiojo skilvelio globali išilginė deformacija buvo statistiškai reikšmingai mažesnė HNB grupėje, palyginti su kontroline grupe (-19% vs. -21% , $p < 0,001$). Tai rodo sumažėjusį miokardo kontraktilumą sistolės metu, nepaisant išlikusios normalios kairiojo skilvelio išstūmimo frakcijos.

Gautus rezultatus patvirtina mokslinės literatūros duomenys. Naujausių tyrimų metaanalizėse teigiama, kad HNB susijusios su nedideliu, tačiau statistiškai reikšmingu GLS sumažėjimu. Moors ir bendraautorai [107], atlikę sisteminę analizę, nustatė, kad GLS sumažėja vidutiniškai apie 2 proc., palyginti su normotenzinių nėščiųjų grupe, nors kairiojo skilvelio išstūmimo frakcija išlieka normali. Panašūs rezultatai pateikiami ir kituose tyrimuose – moterims, patyrusioms preeklampsiją, nustatoma statistiškai reikšmingai sumažėjusi miokardo deformacija [106].

Duomenys rodo, kad GLS yra jautresnis sistolinės funkcijos rodiklis negu kairiojo skilvelio išstūmimo frakcija ir leidžia nustatyti ankstyvuosius miokardo kontraktilumo pokyčius, todėl spektrinės deformacijos echokardiografija gali būti vertinga priemonė subtiliems miokardo funkcijos pokyčiams vertinti, esant HNB.

5.2.6. Kairiojo prieširdžio deformacija ir tamprumas

Disertacijoje pristatomo tyrimo duomenimis, HNB grupėje nustatyti reikšmingi kairiojo prieširdžio struktūros ir funkcijos pokyčiai. Kairiojo prieširdžio plotas ir maksimalus tūris buvo didesni negu kontrolinėje grupėje, o rezervuarinė deformacija ir kairiojo prieširdžio tamprumo indeksas buvo statistiškai reikšmingai mažesni ($KPrd\ 31,0\%$ vs. $35,0\%$, $KPrd/(E/e')\ 3,87$ vs. $5,57$). Taip pat dažniau nustatytos sumažėjusios $KPrd$ ($<31\%$) ir KP tamprumo (<3) reikšmės, rodančios ankstyvą prieširdžio funkcinio rezervo sumažėjimą.

Svarbu tai, kad tradiciniai sistolinės ir diastolinės funkcijos rodikliai daugeliu atvejų išliko norminiai. Tai rodo, kad kairiojo prieširdžio

deformacijos rodikliai gali atskleisti ankstyvuosius hemodinaminius pokyčius dar prieš atsirandant aiškiems kairiojo skilvelio funkcijos sutrikimams.

Mokslinėje literatūroje pabrėžiama, kad prieširdžio deformacijos rodikliai yra jautrūs ankstyvosios diastolinės disfunkcijos žymenys [106]. Shahulas ir bendraautorai [106] nustatė, kad moterims, sergančioms HNB, rezervuarinė kairiojo prieširdžio deformacija sumažėja net esant normaliai kairiojo skilvelio išstūmimo frakcijai. Taškelių sekimo echokardiografija leidžia nustatyti širdies disfunkciją, kuri gali likti nepastebėta taikant tradicinius audinių doplerinio vaizdinimo metodus.

Atliekant disertacijoje pristatomą tyrimą, nustatyta, kad sumažėjęs kairiojo prieširdžio tamprumas buvo susijęs su trumpesne nėštumo trukme. Moterų grupėje, kurioje $KPrd/(E/e') < 3$, nėštumo trukmė buvo reikšmingai trumpesnė. Be to, šioje grupėje nustatytos didesnės interleukino 6 koncentracijos, o IL-6 reikšmės neigiamai koreliavo su nėštumo trukme. Tai patvirtina šio citokino svarbą priešlaikinio gimdymo patogenezėje [108].

Vienmatė logistinė regresijos analizė parodė, kad mažesnis kairiojo prieširdžio tamprumo indeksas buvo susijęs su padidėjusia nėštumo užbaigimo iki 37 nėštumo savaitės rizika. Modelio diskriminacinis gebėjimas buvo vidutinis ($AUC \approx 0,67$), o optimalus pjūvio taškas nustatytas ties maždaug 3,8 reikšme. Mokslinėje literatūroje dažniausiai minima ribinė vertė apie 3,0–3,4; pavyzdžiui, Li ir bendraautorai [77]

nustatė, kad $LA_{Sr}/E/e' < 3,4$ reikšmingai susiję su ūimomis preeklampsijos komplikacijomis.

Apibendrinant galima teigti, kad kairiojo prieširdžio deformacijos ir tamprumo rodikliai leidžia nustatyti ankstyvuosius hemodinaminius pokyčius, esant HNB, ir gali būti susiję su nėštumo užbaigimu iki 37 nėštumo savaitės.

5.2.7. VAC (PBG/|GLS|) – integruotas širdies ir kraujagyslių disbalanso rodiklis

Skilvelių ir arterijų sąveika apibūdina kairiojo skilvelio kontraktilinės funkcijos ir arterinės sistemos standumo tarpusavio suderinamumą. Fiziologinėmis sąlygomis šie komponentai subalansuoti taip, kad būtų užtikrinamas efektyvus širdies darbas esant optimalioms mechaninėms apkrovoms. Padidėjęs VAC rodiklis atspindi disbalansą tarp miokardo kontraktilumo ir arterinio pasipriešinimo.

Atliekant disertacijoje pristatomą tyrimą, nustatyta, kad moterų, sergančių HNB, grupėje VAC reikšmės buvo statistiškai reikšmingai didesnės negu kontrolinėje grupėje. Tai rodo mažiau efektyvią kairiojo skilvelio ir

arterijų sąveiką, esant HNB, kai padidėjęs arterijų standumas susijęs su subklinikiniais miokardo sistolinės funkcijos pokyčiais. Šie duomenys sutampa su mokslininkų [109], tyrusių hipertenzija sergančių nenėščių pacienčių rodiklius, pastebėjimais. Nustatyta, kad VAC rodiklis buvo statistiškai reikšmingai didesnis negu sveikų asmenų. Tai leido identifikuoti pacientus, kuriems būdinga sutrikusi skilvelių ir arterijų sąveika.

Disertacijoje pristatomo tyrimo metu atlikta koreliacinė analizė parodė, kad didesnės VAC reikšmės susijusios su trumpesne nėštumo trukme ir mažesniu kairiojo prieširdžio tamprumu. Tai rodo, kad ryškesnis skilvelio ir arterijų nesuderinamumas susijęs su blogesniu hemodinaminiu prisitaikymu nėštumo metu. Mokslinėje literatūroje aprašyta, kad sunkesnė preeklampsijos eiga, palyginti su lengvesnėmis formomis, dažniau lemia ankstyvesnį nėštumo užbaigimą, o didesnis arterijų standumas pacientėms išlieka ir po gimdymo [110]. Neigiama VAC sąsaja su kairiojo prieširdžio funkcija, nustatyta atliekant disertacijoje pristatomą tyrimą, papildė minėtus duomenis ir leidžia manyti, kad net esant ankstyvosioms HNB stadijoms atsiranda subtilių sistolinės ir diastolinės funkcijos sutrikimų, kuriuos atspindi padidėjęs VAC rodiklis.

Atliekant disertacijoje pristatomą tyrimą, didesnės VAC reikšmės reikšmingai koreliavo su sisteminio uždegimo ir miokardo pažaidos žymenimis – IL-6, TNF- α ir troponinu I. Šie ryšiai rodo, kad blogesnė skilvelių ir arterijų sąveika susijusi su ryškesniu uždegiminiu aktyvumu ir padidėjusiu miokardo stresu. Mokslinės literatūros duomenys patvirtina, kad, esant HNB, nustatomi padidėję IL-6 ir TNF- α kiekiai, kurie prisideda prie endotelio disfunkcijos ir kraujagyslių standumo didėjimo [111, 112]. Taip pat nurodoma, kad, esant preeklampsijai, troponino I koncentracija gali būti padidėjusi net nesant ūminės koronarinės patologijos. Tai interpretuojama kaip subklinikinės miokardo pažaidos dėl hemodinaminio streso požymis [113]. Duomenys, gauti atliekant disertacijoje pristatomą tyrimą, papildė šias įžvalgas ir atskleidžia VAC sąsajas su uždegimo ir miokardo pažaidos biožymenimis nėštumo metu.

Taigi, remiantis gautais rezultatais, VAC rodiklis gali būti vertinamas kaip integruotas kardiovaskulinio disbalanso žymuo nėštumo metu. Skirtingai negu pavieniai parametrai, tokie kaip PBG ar GLS, VAC sujungia arterijų standumo ir miokardo kontraktilumo informaciją, suteikdamas holistinį širdies ir kraujagyslių sąveikos įvertinimą. Ankstesni tyrimai parodė, kad VAC yra jautresnis subklinikinių organų taikinių pažeidimų rodiklis negu tradiciniai echokardiografiniai indeksai [114, 115]. Vis dėlto reikia pažymėti, kad nors VAC indeksas remiasi fiziologiškai pagrįstu skilvelių ir arterijų sąveikos konceptu, jo taikymas nėščiųjų populiacijoje kol kas yra ribotai

validuotas, todėl gauti rezultatai turėtų būti vertinami kaip generuojantys hipotezę.

Atliekant disertacijoje pristatomą tyrimą, nebuvo vertintos ilgalaikės moterų išeitys, tačiau nustatytos VAC sąsajos su trumpesne nėštumo trukme, sumažėjusiu kairiojo prieširdžio tamprumu bei padidėjusiu uždegiminiu ir miokardo pažaidos aktyvumu leidžia manyti, kad VAC gali atspindėti ankstyvą sisteminių kardiovaskulinės disfunkcijos vystymąsi, esant HNB. Duomenys rodo, kad šis rodiklis gali būti laikomas integruotu ankstyvojo kardiovaskulinio pažeidžiamumo žymeniu nėštumo metu.

5.2.8. Nėštumo trukmė ir pagrindiniai nepriklausomi prognostiniai rodikliai

Disertacijoje pristatomo tyrimo metu atlikta daugiamačė logistinė regresijos analizė parodė, kad nepriklausomais nėštumo užbaigimo iki 37 nėštumo savaitės rizikos veiksniais liko tik smegenų natriuretinis peptidas ir pulsinės bangos greitis. Kiekvienas BNP padidėjimas 1 pg/ml didino nėštumo užbaigimo iki 37 savaitės riziką 3,6 proc., o padidėjęs PBG šią riziką padvigubino. Modelis pasižymėjo gera prognostine verte (Nagelkerke $R^2 = 0,593$; AUC = 0,890), rodančia, kad šie rodikliai kartu leidžia tiksliai įvertinti nėštumo užbaigimo iki 37 nėštumo savaitės tikimybę. Gauti rezultatai atskleidžia širdies ir kraujagyslių sistemos svarbą priešlaikinio gimdymo patogenezėje.

BNP ir PBG jau anksčiau buvo siejami su širdies ir kraujagyslių disfunkcija, esant preeklampsijai, tačiau, kiek žinoma, šių dviejų rodiklių integruotas taikymas moterų, kurioms pasireiškė HNB, priešlaikiniam gimdymui prognozuoti iki šiol beveik netirtas.

BNP atspindi hemodinaminę širdies apkrovą – didėjant cirkuliuojančiam kraujo tūriui ir širdies darbui nėštumo metu, BNP išsiskyrimas didėja. Mokslinėje literatūroje nurodoma, kad moterims, sergančioms preeklampsija (ypač jei ji ankstyvoji (sunkios formos)), BNP ir NT-proBNP lygiai yra statistiškai reikšmingai aukštesni negu esant sveikam nėštumui [116]. Tai atspindi didesnę širdies raumens apkrovą ir galimą širdies disfunkciją komplikuoto nėštumo metu. Taip pat pastebėta, kad, esant preeklampsijai, didesnė BNP koncentracija susijusi su prastesnėmis motinos ir naujagimio išeitimis, pavyzdžiui, BNP >118 pg/ml net apie 10 kartų padidina motinos sunkių komplikacijų riziką, palyginti su mažesnėmis BNP reikšmėmis [117]. Vadinasi, BNP yra ne tik statistiškai reikšmingas, bet ir kliniškai prasmingas rodiklis, galintis įspėti apie didelę riziką nėštumo baigčiai pablogėti.

Ne mažiau svarbus ir pulsinės bangos greitis, atspindintis arterijų standumą. Atliekant disertacijoje pristatomą tyrimą, nustatyta, kad didesnis PBG susijęs su daug didesne nėštumo užbaigimo iki 37 nėštumo savaitės rizika. Arterijų standumas glaudžiai susijęs su endotelio funkcija ir kraujagyslių būkle. Įdomu tai, kad padidėjęs PBG, mokslinės literatūros duomenimis [118], fiksuojamas dar iki klinikinių preeklampsijos požymių – moterims, kurioms vėliau išsivysto preeklampsija, jau antrame nėštumo trimestre būdingas didesnis negu įprasta arterijų standumas. Tai rodo, kad be placentos sukeltų pokyčių (sutrikusios spiralinių arterijų adaptacijos), preeklampsijai būdingi ir sisteminiai kraujagyslių pokyčiai: bendras arterijų standumo padidėjimas, endotelio disfunkcija [118]. Disertacijoje pristatomo tyrimo metu gauti duomenys šią sampratą papildo – motinos arterijų standumas yra tiesiogiai susijęs su nėštumo trukme, todėl, esant HNB, didesnis PBG gali būti laikomas ankstyvu įspėjamuoju signalu apie būtinybę užbaigti nėštumą iki 37 nėštumo savaitės.

Minėtas dviejų rodiklių – padidėjusios širdies apkrovos (BNP) ir padidėjusio arterijų standumo (PBG) – derinys moterų, kurioms pasireiškė HNB, grupėje išryškėja kaip centrinė priešlaikinio gimdymo patofiziologijos ašis. Ši išvada atitinka vis gausėjančius įrodymus, kad preeklampsija nėra tik placentos liga, bet ir motinos širdies bei kraujagyslių sistemos fenotipas [119]. Tyrimai rodo [119], kad, esant vėlyvajai preeklampsijai, placentos histologiniai pokyčiai yra minimalūs, o sindromą iš esmės lemia motinos širdies ir kraujagyslių ypatumai. Kitaip tariant, moters kardiovaskulinė būklė (pavyzdžiui, polinkis į hipertenziją, endotelio funkcijos sutrikimai, kraujagyslių standumas) gali lemti polinkį į preeklampsiją ir su ja susijusį priešlaikinį gimdymą net ir nesant klinikinių placentos sutrikimo požymių. Ši koncepcija paaiškina ir tai, kodėl moterims, persirgusioms preeklampsija, ateityje nustatoma didesnė ŠKL rizika [120]. Ilgalaikiai stebėjimai rodo, kad preeklampsiją patyrusioms moterims, palyginti su moterimis, kurių nėštumai buvo normalūs, per artimiausius dešimtmečius daug dažniau pasireiškia arterinė hipertenzija, aterosklerozinė širdies kraujagyslių liga, insultas ar širdies nepakankamumas [120]. Metaanalizių duomenys [120] atskleidžia, kad, palyginti su moterų, kurioms nepasireiškė HNB, duomenimis, buvusi preeklampsija maždaug dvigubai padidina aterosklerozinės širdies kraujagyslių ligos, insulto ar staigios mirties riziką ir net iki keturių kartų – širdies nepakankamumo atsiradimo riziką. Vadinasi, nėštumo metu išryškėję kardiovaskuliniai pokyčiai nėra atsitiktiniai – jie atspindi bendrąjį moters polinkį į širdies ir kraujagyslių sistemos sutrikimus.

Praktinis šių rezultatų pritaikymas galėtų būti labai reikšmingas. BNP ir PBG yra objektyvūs, kliniškai išmatuojami biožymenys, todėl jų įtraukimas į rizikos vertinimą nėštumo metu galėtų pagerinti nėštumo užbaigimo iki 37 savaitės prognozavimą. Disertacijoje pristatomo tyrimo rezultatai leidžia teigti, kad, stebint BNP koncentraciją ir arterijų standumą (pavyzdžiui, atliekant PBG matavimus), galima anksti nustatyti nėščiąsias, kurioms grėsia nėštumo užbaigimas iki 37 nėštumo savaitės, susijęs su motinos širdies ir kraujagyslių sistemos dekomensacija. Mokslinėje literatūroje [121] jau keliama idėja plačiau taikyti kraujagyslių funkcinės būklės rodiklius nėščiųjų priežiūrai. Pavyzdžiui, tokius parametrus kaip pulsinės bangos greitis, tėkmės sukeltos dilatacijos rodiklis ar miego arterijos intimos ir medijos storis siūloma tirti kaip galimus įrankius ne tik nėštumo komplikacijoms, bet ir būsimų ŠKL rizikai vertinti. Ateityje, įdiegus BNP ir PBG stebėseną klinikinėje praktikoje, būtų galima tiksliau nustatyti padidėjusios rizikos grupės pacientės ir taikyti joms personalizuotos priežiūros algoritmą, pavyzdžiui, intensyviau kontroliuoti kraujospūdį, anksčiau pradėti profilaktinį gydymą ir atidžiau stebėti vaisiaus būklę. Galiausiai, minėta strategija prisidėtų prie motinos ir naujagimio išėičių gerinimo – leistų sumažinti tiek priešlaikinio gimdymo dažnį, tiek ilgalaikes motinų sveikatos problemas.

Baigiant diskusiją, darytina išvada, kad disertacijoje pristatomo tyrimo rezultatus galima laikyti integruotu motinos kardiovaskulinės būklės įvertinimu, esant HNB. HNB nėra izoliuota placentos patologija. Tai sisteminis sutrikimas, kuriame susipina uždegiminiai (IL-6, TNF- α), metaboliniai (dislipidemija), kraujagyslių (padidėjęs PBG, IMS, sumažėjusi TSD) ir širdies struktūros bei funkcijos (padidėjęs KS MMI, sumažėjęs GLS, sutrikusi diastolinė funkcija) sutrikimai. Atliekant disertacijoje pristatomą tyrimą, nustatyti ypač reikšmingi pokyčiai – sumažėjęs kairiojo prieširdžio tamprumas, padidėjęs skilvelių ir arterijų sąveikos indeksas ir nepriklausomas BNP bei PBG ryšys su nėštumo trukme – leidžia HNB vertinti kaip ankstyvą moters širdies ir kraujagyslių ligos fenotipą, kuriame hemodinaminis ir kraujagyslių disbalansas tiesiogiai susijęs su nepalankiomis perinatalinėmis baigtimis. Klinikinėje praktikoje tai atveria galimybę kardiovaskulinius žymenis (KP tamprumą, VAC, BNP, PBG) naudoti ne tik kaip patofiziologinius, bet ir kaip praktiškai pritaikomus rizikos vertinimo įrankius, padedančius anksti nustatyti didelės rizikos nėščiąsias, individualizuoti jų stebėseną ir planuoti tolesnę kardiovaskulinę priežiūrą po gimdymo.

6. STIPRYBĖS IR RIBOTUMAI

Disertacijoje pristatomo tyrimo stiprybės pirmiausia sietinos su taikytu daugiadisciplininiu vertinimo modeliu, leidusiu kompleksškai analizuoti HNB poveikį motinos širdies ir kraujagyslių sistemai. Vienu metu vertinti imunologiniai (citokinų), kardiосpecifiniai, širdies struktūros ir funkcijos (echokardiografijos) bei kraujagyslių standumo rodikliai. Toks integruotas požiūris sudarė galimybę nustatyti tarpusavio sąsajas, kurios, vertinant parametrus izoliuotai, galėtų likti nepastebėtos.

Svarbus šio darbo naujumo aspektas – kairiojo prieširdžio tamprumo rodiklio bei skilvelių ir arterijų sąveikos indekso vertinimas, esant HNB, ir jų sąsajų su nėštumo trukme ir uždegiminiais biožymenimis analizė. Kiek žinoma, mokslinėje literatūroje tokio pobūdžio integruoti kardiovaskuliniai modeliai nėščiųjų populiacijoje iki šiol tirti ribotai, todėl gauti rezultatai papildė esamas žinias ir leidžia formuluoti naujas tolesnių tyrimų hipotezes.

Tyrimo patikimumą stiprina tai, kad tiriamoji ir kontrolinė grupės buvo suformuotos iš tos pačios populiacijos (VUL SK prižiūrimos ir gydomos pacientės), atsižvelgiant į pagrindinius klinikinius veiksnius, taip mažinant atrankos šališkumo tikimybę. Taikytos metodikos (ELISA, dvimatė taškų sekimo echokardiografija, oscilometrinis PBG matavimas) yra plačiai validuotos ir standartizuotos. Vertintojai, atlikdami matavimus, neturėjo informacijos apie tiriamųjų grupes – taip sumažintas informacijos šališkumas. Be to, analizė buvo orientuota į kliniškai reikšmingą baigtį – nėštumo užbaigimą iki 37 nėštumo savaitės, todėl rezultatai turi potencialią praktinę vertę ir gali būti naudingi kuriant ateities rizikos vertinimo modelius.

Vis dėlto tyrimo rezultatus būtina interpretuoti atsižvelgiant į jo ribotumus. Tai vieno centro tyrimas, imtis santykinai nedidelė. Be to, minėtinas tiriamosios grupės heterogeniškumas, todėl apibendrinti rezultatus kaip skirtus platesnei populiacijai reikėtų atsargiai. Ribotas tiriamųjų skaičius taip pat apribojo galimybes detalai analizuoti gestacinės hipertenzijos ir preeklampsijos pogrupius bei taikyti platesnius daugiamatės regresijos modelius. Modeliuose siekta parinkti parsimonišką kovariatų rinkinį, tačiau dėl santykinai nedidelio įvykių skaičiaus negalima visiškai atmesti modelio pertaikymo rizikos.

Svarbus metodologinis aspektas – skerspjuvio tyrimo dizainas. Nustatytos biožymenų ir klinikinių parametrų sąsajos yra fiziologiškai pagrįstos ir nuoseklios, tačiau šis dizainas neleidžia daryti priežastinių ar patikimų prognostinių išvadų. Gauti rezultatai turėtų būti vertinami kaip asociaciniai, o jų prognostinis potencialas turėtų būti patvirtintas perspektyviaisiais tyrimais, ypač ankstyvojo nėštumo laikotarpiu.

Kitas ribotumas – nebuvo pogimdyminės stebėsenos. Mokslinės literatūros duomenimis, dalis kardiovaskulinių pokyčių, nustatomų esant HNB, gali išlikti ir pogimdyminiu laikotarpiu, todėl tikslinga įvertinti, ar kairiojo prieširdžio tamprumas, VAC ir kraujagyslių standumo rodikliai vėliau normalizuojasi.

Minėtina, kad visi parametrai vertinti jau esant kliniškai pasireiškusiai HNB, todėl jų ankstyvoji predikcinė vertė negalėjo būti tiesiogiai įvertinta. Papildomas galimas ribotumas – antihipertenzinio gydymo įtaka. Dalis HNB grupės pacienčių tyrimo metu vartojo kraujospūdį mažinančius vaistus, kurie galėjo moduluoti hemodinaminius parametrus (tiriamajoje grupėje nustatytas žemesnis ŠSD) ir kai kuriuos biožymenis. Gydymas atspindi realios klinikinės praktikos sąlygas, tačiau jo poveikio visiškai atmesti negalima. Nors matavimai buvo standartizuoti, biologinis kintamumas (ypač citokinų ir BNP) ir echokardiografinių vaizdų kokybės apribojimai galėjo nesmarkiai paveikti matavimų tikslumą. Be to, gestacinis amžius įtraukimo į tyrimą metu tarp grupių skyrėsi, todėl dalis tarpgrupinių skirtumų galėjo būti susiję su nėštumo trukmės įtaka. Galiausiai, į tiriamąją grupę įtrauktos tik stacionare gydytos pacientės, todėl negalima atmesti atrankos šališkumo.

Atsižvelgiant į šiuos ribotumus, tyrimo išvados turėtų būti vertinamos kaip svarbus tolesnių tyrimų, ypač didesnių perspektyviųjų multicentrinių studijų, pagrindas.

7. PRAKTINĖ, KLINIKINĖ IR MOKSLINĖ REIKŠMĖ, TOLESNIŲ TYRIMŲ KRYPTYS

Atliekant disertacijoje pristatomą tyrimą, nustatyti statistiškai reikšmingi pacienčių, sergančių HNB, kardiovaskulinės sistemos struktūros ir funkcijos pokyčiai: padidėjęs arterijų standumas, subklinikinės sistolinės ir diastolinės disfunkcijos požymiai (GLS, E/e'), sumažėjęs kairiojo prieširdžio tamprumas, taip pat didesnės BNP, troponino I ir uždegiminių biožymenų (IL-6, TNF- α) koncentracijos. Šie parametrai, ypač BNP, PBG ir kairiojo prieširdžio tamprumas, atskleidė koreliaciją su nėštumo trukme ir potencialą rizikai stratifikuoti. Gauti rezultatai sudaro pagrindą conceptualiam integruoto kardiovaskulinės rizikos vertinimo modeliui, kurio klinikinis pritaikymas turėtų būti patvirtintas didesniais perspektyviaisiais tyrimais.

7.1. Integruoto rizikos vertinimo algoritmo taikymas

Remiantis tyrimo rezultatais, siūlomas conceptualus dvižingsnis HNB sergančių pacienčių vertinimas.

Pirmas žingsnis – bazinis įvertinimas (taikomas visoms pacientėms):

- vertinamas AKS, atliekamas bendrasis šlapimo tyrimas dėl proteinurijos;
- atliekami baziniai laboratoriniai tyrimai (kreatininas, lipidograma, gliukozė).

Šis žingsnis atitinka esamą klinikinę praktiką ir sudaro pagrindą tolesnei rizikos stratifikacijai.

Antras žingsnis – išplėstinis kardiovaskulinis įvertinimas (esant padidėjusiai HNB rizikai).

Biožymenys:

- BNP, troponinas I – hemodinaminės širdies apkrovos ir miokardo pažaidos požymiams vertinti;
- IL-6, TNF- α – sisteminio uždegimo aktyvumui vertinti.

Arterijų funkcija ir struktūra:

- PBG – arterijų standumui vertinti;
- TSD – endotelio funkcijai vertinti;
- miego arterijų IMS – struktūriniais kraujagyslių pokyčiams vertinti.

Širdies funkcija:

- echokardiografija ir GLS analizė – subklinikinės sistolinės funkcijos pokyčiams vertinti;

- kairiojo prieširdžio deformacijos ir tamprumo rodikliai – diastolinei disfunkcijai ir hemodinaminiam prisitaikymui vertinti.
Integruoti indeksai:
- $VAC = PBG / |GLS|$ – skilvelių ir arterijų sąveikai vertinti;
- kairiojo prieširdžio tamprumas $KPrd/(E/e')$ – diastoliniam sutrikimui nustatyti.
Gauti duomenys rodo, kad minėtų parametrų derinys gali padėti tiksliau nustatyti didesnės rizikos pacientės negu pavieniai tradiciniai rodikliai.

7.2. Rizikos kategorijos ir klinikinio valdymo principai

Tiek disertacijoje pristatomo tyrimo, tiek mokslinės literatūros duomenys leidžia preliminariai išskirti tris rizikos kategorijas.

Žema rizika:

- PBG mažesnis (pagal normatyvus arba pagal populiacijos medianą);
- BNP normos ribose;
- GLS normos ribose;
- išlikęs kairiojo prieširdžio tamprumas.

Vidutinė rizika („pilkoji zona“):

- ribinės BNP / PBG / GLS reikšmės;
- ankstyvieji kairiojo prieširdžio funkcijos sutrikimo požymiai;
- nedaug padidėję sisteminio uždegimo rodikliai.

Didelė rizika:

- smarkiai padidėję PBG ir BNP rodikliai;
- reikšmingai sumažėjęs GLS;
- akivaizdus kairiojo prieširdžio tamprumo sumažėjimas;
- ryškūs uždegiminiai pokyčiai.

Pateiktos vertės yra orientacinės, jas reikia perspektyviai validuoti.

Rekomenduojami klinikinio valdymo principai:

- žema rizika – standartinė priežiūra ir periodinė kontrolė;
- vidutinė rizika – dažnesni vizitai, biožymenų stebėseną kas 2–4 savaites, intensyvesnis vaisiaus monitoringas;
- didelė rizika – intensyvi stebėseną specializuotame centre, dažna hemodinaminė ir biocheminė kontrolė, ankstyvųjų intervencijų ir gimdymo laiko optimizavimas multidisciplininiu sprendimu.

7.3. Moterų, kurioms pasireiškė HNB, pogimdyminis laikotarpis ir ilgalaikė priežiūra

Atsižvelgiant į padidėjusią ilgalaikę ŠKL riziką, rekomenduojama struktūruota pogimdyminė priežiūra:

- 0–6 sav. po gimdymo – AKS kontrolė, biožymenų normalizacijos įvertinimas, echokardiografija pagal indikacijas;
- 3–12 mėn. – metabolinių rizikos veiksnių vertinimas ir gyvensenos korekcijos;
- >1 m. – kasmetiniai kardiovaskuliniai patikrinimai ir rizikos veiksnių kontrolė.

7.4. Klinikinė ir mokslinė reikšmė

Tyrimo naujumą lemia integruotas kai kurių kardiovaskulinės rizikos žymenų – kairiojo prieširdžio tamprumo, VAC, PBG, uždegimo biožymenų bei subklinikinės miokardo disfunkcijos – vertinimas bei jų prognostinės reikšmės nustatymas vertinant nėštumo užbaigimo iki 37 nėštumo savaitės riziką. BNP ir PBG nepriklausomai prognozavo poreikį iki 37 nėštumo savaitės užbaigti nėštumą, o kairiojo prieširdžio tamprumas ir VAC atskleidė subtilius širdies ir kraujagyslių sistemos pokyčius, kurie gali būti neaptinkami taikant tradicinį klinikinį ir echokardiografinį vertinimą. Šie parametrai nėra skirti tradiciniams rodikliams pakeisti, tačiau gali reikšmingai juos papildyti, ypač vertinant subklinikinę kardiovaskulinę disfunkciją.

Gauti rezultatai sustiprina šiuolaikinę koncepciją, kad HNB yra motinos kardiovaskulinio fenotipo išraiška. Kryptingas aptartų rodiklių vertinimas gali būti naudingas tiek nėštumo metu, tiek pogimdyminiu laikotarpiu, nustatant moteris, kurioms būtina ilgalaikė ŠKL prevencija.

7.5. Tolesnių tyrimų kryptys

Tyrimas atveria tolesnių mokslo krypčių galimybes:

1. Daugiacentriniai tyrimai – siekiant patvirtinti rezultatų universalumą heterogeniškose populiacijose.
2. Ilgalaikiai perspektyvieji tyrimai – vertinant, ar kairiojo prieširdžio tamprumo, VAC ar PBG pokyčiai išlieka po gimdymo ir kokią ilgalaikę ŠKL riziką jie prognozuoja.
3. Ankstyvųjų biožymenų tyrimai ankstyvuojant nėštumo laikotarpiu – siekiant nustatyti jų predikcinę vertę prieš klinikinę HNB pradžią.

4. Intervenciniai tyrimai – siekiant įvertinti, ar ankstyva didelės rizikos moterų identifikacija ir tikslinės intervencijos gali pagerinti perinatalines baigtis.
5. Integruotų algoritmų kūrimas – galimos kardiovaskulinės rizikos skaičiuoklės, jungiančios biožymenis ir funkcinius širdies bei kraujagyslių rodiklius į vieną klinikinio sprendimo priemonę.

Tyrimo rezultatai leidžia pasiūlyti naują integruotą HNB sergančių nėščiųjų kardiovaskulinės rizikos conceptualų vertinimo modelį, apimančią PBG, BNP, kairiojo prieširdžio tamprumą, GLS, VAC ir uždegimo biožymenis. Šis modelis gali pagerinti didesnės rizikos pacienčių identifikavimą, optimizuoti nėštumo valdymą ir sumažinti tiek perinatalinių, tiek ilgalaikių motinos kardiovaskulinių komplikacijų riziką, kartu sudarydamas pagrindą tolesniems moksliniams tyrimams ir klinikinių gairių tobulinimui.

IŠVADOS

1. Pacientēms, kurioms pasireiškē HNB, nustatytas padidējēš uždegiminis aktyvumas (IL-6, TNF- α), susijēš su didesniu arteriniu kraujospūdžiu, kardiovaskulinēš funkcijos rodikliais ir trumpesne nēštumo trukme.
2. HNB grupēje nustatyti širdies struktūros ir funkcijos pokyčiai: didesnē kairiojo skilvelio miokardo masē, mažesnis širdies minutinis tūris, sumažējusi sistolinē funkcija ir diastolinēš funkcijos sutrikimo požymiai (E/e' padidėjimas, e' sumažėjimas). Kairiojo prieširdžio tamprumo indeksas KPrd/(E/e') buvo susijēš su ankstesniu nēštumo užbaigimu.
3. Pacientēms, kurioms pasireiškē HNB, nustatyti kraujagyslių funkcijos pokyčiai: didesnis pulsiniēš bangos greitis, didesnis miego arterijos intimos ir medijos storis, mažesnē tėkmēs sąlygota dilatacija. PBG buvo susijēš su uždegiminiais ir širdies funkcijos rodikliais.
4. HNB grupēje nustatytas didesnis skilvelių ir arterijų sąveikos indeksas. Šis rodiklis buvo susijēš su trumpesne nēštumo trukme, kairiojo prieširdžio funkcija, uždegiminiu aktyvumu ir miokardo pažeidimo biožymenimis.
5. Sukūrus daugiamatį prognostinį modelį, nustatyta, kad nepriklausomi nēštumo užbaigimo iki 37 nēštumo savaitēs prediktoriai yra BNP koncentracija ir pulsiniēš bangos greitis. KPrd/(E/e') ir VAC nepriklausomos prognostinēs reikšmēs neturējo.

LITERATŪROS SĄRAŠAS

1. Cresswell JA, Alexander M, Chong MYC, Link HM, Pejchinovska M, Gazeley U, et al. Global and regional causes of maternal deaths 2009–2020: A WHO systematic analysis. *Lancet Glob Health* 2025; 13(4): e626–34. doi: 10.1016/S2214-109X(24)00560-6
2. Higienos institutas. Gimimai 2024. 2024. https://www.hi.lt/uploads/Statistikos_leidiniai_Gimimai/gimimai_2024.pdf
3. Dall'Asta A, D'Antonio F, Saccone G, Buca D, Mastantuoni E, Liberati M, et al. Cardiovascular events following pregnancy complicated by pre-eclampsia with emphasis on comparison between early- and late-onset forms: Systematic review and meta-analysis. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology* 2021; 57(5): 698–709. doi: 10.1002/uog.22107.
4. Riise HKR, Sulo G, Tell GS, Igland J, Nygård O, Iversen AC, et al. Association between gestational hypertension and risk of cardiovascular disease among 617 589 norwegian women. *J Am Heart Assoc* 2018; 7(10): e008337. doi: 10.1161/JAHA.117.008337.
5. Brouwers L, van der Meiden-van Roest AJ, Savelkoul C, Vogelvang TE, Lely AT, Franx A, et al. Recurrence of pre-eclampsia and the risk of future hypertension and cardiovascular disease: A systematic review and meta-analysis. *BJOG* 2018; 125(13): 1642–1654. doi: 10.1111/1471-0528.15394.
6. De Backer J, Haugaa KH, Hasselberg NE, de Hosson M, Brida M, Castelletti S, et al. 2025 ESC Guidelines for the management of cardiovascular disease and pregnancy: Developed by the task force on the management of cardiovascular disease and pregnancy of the European Society of Cardiology (ESC) Endorsed by the European Society of Gynecology (ESG). *Eur Heart J* 2025; 46(43): 4462–44568. doi: 10.1093/eurheartj/ehaf193.
7. Parikh NI, Laria B, Nah G, Singhal M, Vittinghoff E, Vieten C, et al. Cardiovascular disease-related pregnancy complications are associated with increased maternal levels and trajectories of cardiovascular disease biomarkers during and after pregnancy. *J Womens Health (Larchmt)* 2020; 29(10): 1283–1291. doi: 10.1089/jwh.2018.7560.
8. Ehrental DB, Rogers S, Goldstein ND, Edwards DG, Weintraub WS. Cardiovascular risk factors one year after a hypertensive disorder of pregnancy. *J Womens Health (Larchmt)* 2015; 24(1): 23–29. doi: 10.1089/jwh.2014.4811.

9. 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; 105(16): 1273–1278. doi: 10.1136/heartjnl-2018-313453.
10. Östlund E, Al-Nashi M, Hamad RR, Larsson A, Eriksson M, Bremme K, et al. Normalized endothelial function but sustained cardiovascular risk profile 11 years following a pregnancy complicated by preeclampsia. *Hypertens Res* 2013; 36(12): 1081–1087. doi: 10.1038/hr.2013.81.
11. Brown MA, Magee LA, Kenny LC, Karumanchi SA, McCarthy FP, Saito S, et al. Hypertensive disorders of pregnancy. *Hypertension* 2018; 72(1): 24–43. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.10803.
12. Gestational hypertension and preeclampsia: ACOG practice bulletin, number 222. *Obstetrics & Gynecology* 2020; 135(6): e237. doi: 10.1097/AOG.0000000000003891.
13. Steegers EAP, von Dadelszen P, Duvekot JJ, Pijnenborg R. Preeclampsia. *Lancet* 2010; 376(9741): 631–644. doi: 10.1016/S0140-6736(10)60279-6.
14. Longhitano E, Siligato R, Torreggiani M, Attini R, Masturzo B, Casula V, et al. The hypertensive disorders of Ppregnancy: A focus on definitions for clinical nephrologists. *J Clin Med* 2022; 11(12): 3420. doi: 10.3390/jcm11123420.
15. Rana S, Lemoine E, Granger JP, Karumanchi SA. Preeclampsia. *Circulation Research* 2019; 124(7): 1094–1112. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.118.313276.
16. Coutinho T, Lamai O, Nerenberg K. Hypertensive disorders of pregnancy and cardiovascular diseases: Current knowledge and future directions. *Curr Treat Options Cardiovasc Med* 2018; 20(7): 56. doi: 10.1007/s11936-018-0653-8.
17. 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; 10(2): e003497. doi: 10.1161/CIRCOUTCOMES.116.003497.
18. Kosińska-Kaczyńska K, Chaberek K, Szymecka-Samaha N, Czapska A, Żebrowska K, Dera N, et al. A prospective observational multicenter cohort study of maternal serum sFlt-1 and PlGF concentration in prediction of adverse neonatal outcomes in small for gestational age newborns delivered ≥ 34 weeks of gestation. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2025; 38(1): 2456983. doi: 10.1080/14767058.2025.2456983.

19. Harmon AC, Cornelius DC, Amaral LM, Faulkner JL, Cunningham MW, Wallace K, et al. The role of inflammation in the pathology of preeclampsia. *Clin Sci (Lond)* 2016; 130(6): 409–419. doi: 10.1042/CS20150702.
20. Wang Y, Shi D, Chen L. Lipid profile and cytokines in hypertension of pregnancy: A comparison of preeclampsia therapies. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2018; 20(2): 394–399. doi: 10.1111/jch.13161.
21. Torres-Torres J, Espino-y-Sosa S, Martinez-Portilla R, Borboa-Olivares H, Estrada-Gutierrez G, Acevedo-Gallegos S, et al. A narrative review on the pathophysiology of preeclampsia. *International Journal of Molecular Sciences* 2024; 25(14). doi: 10.3390/ijms25147569.
22. 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; 27: 148–169. doi: 10.1016/j.preghy.2021.09.008.
23. Redman CWG, Staff AC. Preeclampsia, biomarkers, syncytiotrophoblast stress, and placental capacity. *American Journal of Obstetrics & Gynecology* 2015; 213(4): S9.e1-S9.e4. doi: 10.1016/j.ajog.2015.08.003.
24. Bakrania BA, Spradley FT, Drummond HA, LaMarca B, Ryan MJ, Granger JP. Preeclampsia: Linking placental ischemia with maternal endothelial and vascular dysfunction. *Compr Physiol* 2020; 11(1): 1315–1349. doi: 10.1002/cphy.c200008.
25. Sánchez-Aranguren LC, Prada CE, Riaño-Medina CE, Lopez M. Endothelial dysfunction and preeclampsia: Role of oxidative stress. *Front Physiol* 2014; 5: 372. doi: 10.3389/fphys.2014.00372.
26. Guerby P, Tasta O, Swiader A, Pont F, Bujold E, Parant O, et al. Role of oxidative stress in the dysfunction of the placental endothelial nitric oxide synthase in preeclampsia. *Redox Biol* 2021; 40: 101861. doi: 10.1016/j.redox.2021.101861.
27. Matsubara K, Higaki T, Matsubara Y, Nawa A. Nitric oxide and reactive oxygen species in the pathogenesis of preeclampsia. *Int J Mol Sci* 2015; 16(3): 4600–4614. doi: 10.3390/ijms16034600.
28. Torres-Torres J, Espino-y-Sosa S, Martinez-Portilla R, Borboa-Olivares H, Estrada-Gutierrez G, Acevedo-Gallegos S, et al. A narrative review on the pathophysiology of preeclampsia. *International Journal of Molecular Sciences* 2024; 25(14). doi: 10.3390/ijms25147569.

29. Li Y, Wang Y, Ding X, Duan B, Li L, Wang X. Serum levels of TNF- α and IL-6 are associated with pregnancy-induced hypertension. *Reprod Sci* 2016; 23(10): 1402–1408. doi: 10.1177/1933719116641760.
30. LaMarca BD, Ryan MJ, Gilbert JS, Murphy SR, Granger JP. Inflammatory cytokines in the pathophysiology of hypertension during preeclampsia. *Current Science Inc* 2007; 9(6): 480–485. doi: 10.1007/s11906-007-0088-1.
31. Vitoratos N, Economou E, Iavazzo C, Panoulis K, Creatsas G. Maternal serum levels of TNF-alpha and IL-6 long after delivery in preeclamptic and normotensive pregnant women. *Mediators Inflamm* 2010; 2010: 908649. doi: 10.1155/2010/908649.
32. Bokslag A, Franssen C, Alma LJ, Kovacevic I, Kesteren F van, Teunissen PW, et al. Early-onset preeclampsia predisposes to preclinical diastolic left ventricular dysfunction in the fifth decade of life: An observational study. *PLoS One* 2018; 13(6): e0198908. doi: 10.1371/journal.pone.0198908.
33. Tanz LJ, Stuart JJ, Missmer SA, Rimm EB, Sumner JA, Vadnais MA, et al. Cardiovascular biomarkers in the years following pregnancies complicated by hypertensive disorders or delivered preterm. *Pregnancy Hypertens* 2018; 13: 14–21. doi: 10.1016/j.preghy.2018.04.015.
34. Freeman DJ, McManus F, Brown EA, Cherry L, Norrie J, Ramsay JE, et al. Short- and long-term changes in plasma inflammatory markers associated with preeclampsia. *Hypertension* 2004; 44(5): 708–714. doi: 10.1161/01.HYP.0000143849.67254.
35. Black KD, Horowitz JA. Inflammatory markers and preeclampsia: A systematic review. *Nurs Res* 2018; 67(3): 242–251. doi: 10.1097/nnr.0000000000000285.
36. Alijotas-Reig J, Esteve-Valverde E, Ferrer-Oliveras R, Llorba E, Gris JM. Tumor necrosis factor-alpha and pregnancy: Focus on biologics. An updated and comprehensive review. *Clin Rev Allergy Immunol* 2017; 53(1): 40–53. doi: 10.1007/s12016-016-8596-x.
37. Tousoulis D, Oikonomou E, Economou EK, Crea F, Kaski JC. Inflammatory cytokines in atherosclerosis: Current therapeutic approaches. *Eur Heart J* 2016; 37(22): 1723–1732. doi: 10.1093/eurheartj/ehv759.
38. Alijotas-Reig J, Llorba E, Gris JM. Potentiating maternal immune tolerance in pregnancy: A new challenging role for regulatory T cells. *Placenta* 2014; 35(4): 241–248. doi: 10.1016/j.placenta.2014.02.004.
39. Majetschak M, Obertacke U, Schade FU, Bardenheuer M, Voggenreiter G, Bloemeke B, et al. Tumor necrosis factor gene

- polymorphisms, leukocyte function, and sepsis susceptibility in blunt trauma patients. *Clin Diagn Lab Immunol* 2002; 9(6): 1205–1211. doi: 10.1128/cdli.9.6.1205-1211.2002.
40. Wedekind L, Belkacemi L. Altered cytokine network in gestational diabetes mellitus affects maternal insulin and placental-fetal development. *J Diabetes Complications* 2016; 30(7): 1393–1400. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2016.05.011.
 41. Quenby S, Bates M, Doig T, Brewster J, Lewis-Jones DI, Johnson PM, et al. Pre-implantation endometrial leukocytes in women with recurrent miscarriage. *Hum Reprod* 1999; 14(9): 2386–2391. doi: 10.1093/humrep/14.9.2386.
 42. Leibowitz A, Schiffrin EL. Immune mechanisms in hypertension. *Curr Hypertens Rep* 2011; 13(6): 465–472. doi: 10.1007/s11906-011-0224-9.
 43. Chen LM, Liu B, Zhao HB, Stone P, Chen Q, Chamley L. IL-6, TNF α and TGF β promote nonapoptotic trophoblast deportation and subsequently causes endothelial cell activation. *Placenta* 2010; 31(1): 75–80. doi: 10.1016/j.placenta.2009.11.005.
 44. Mohseni Z, Derksen E, Oben J, Al-Nasiry S, Spaanderman MEA, Ghossein-Doha C. Cardiac dysfunction after preeclampsia; an overview of pro- and anti-fibrotic circulating effector molecules. *Pregnancy Hypertens* 2021; 23: 140–154. doi: 10.1016/j.preghy.2020.12.001.
 45. Fontes JA, Rose NR, Čiháková D. The varying faces of IL-6: From cardiac protection to cardiac failure. *Cytokine* 2015; 74(1): 62–68. doi: 10.1016/j.cyto.2014.12.024.
 46. Ziegler L, Lundqvist J, Dreij K, Wallén H, de Faire U, Paulsson-Berne G, et al. Expression of Interleukin 6 signaling receptors in carotid atherosclerosis. *Vasc Med* 2021; 26(1): 3–10. doi: 10.1177/1358863X20977662.
 47. Suciú VE, Leucuța DC, Măluțan AM, Iuhas C, Oancea M, Bucuri CE, et al. NT-proBNP and BNP as biomarkers for preeclampsia: A systematic review and meta-analysis. *International Journal of Molecular Sciences* 2025; 26(13): 13. doi: 10.3390/ijms26136272.
 48. Gencheva D, Nikolov F, Uchikova E, Hristova K, Mihaylov R, Pencheva B. Cardiac biomarkers in hypertensive disorders of pregnancy. *Open Access Macedonian Journal of Medical Sciences* 2021; 9(F): F. doi: 10.3889/oamjms.2021.5913.
 49. Lalooha F, Bagherivand S, Javadi EHS, Hajmanoochehri F, Barikani A. Comparing troponin I level between women with preeclampsia and gestational hypertension and pregnant women with normal blood

- pressure. *Journal of Mazandaran University of Medical Sciences* 2017; 26(145): 377–381.
50. Ravichandran J, Woon SY, Quek YS, Lim YC, Noor EM, Suresh K, et al. High-sensitivity cardiac troponin I levels in normal and hypertensive pregnancy. *The American Journal of Medicine* 2019; 132(3): 362–366. doi: 10.1016/j.amjmed.2018.11.017.
 51. Zheng Z, Lin X, Cheng X. Serum levels of N-terminal pro-brain natriuretic peptide in gestational hypertension, mild preeclampsia, and severe preeclampsia: A study from a center in Zhejiang Province, China. *Med Sci Monit* 2022; 28: e934285-1-e934285-5. doi: 10.12659/MSM.934285.
 52. Dockree S, Brook J, Shine B, James T, Green L, Vatish M. Cardiac-specific troponins in uncomplicated pregnancy and pre-eclampsia: A systematic review. *PLoS One* 2021; 16(2): e0247946. doi: 10.1371/journal.pone.0247946.
 53. Umazume T, Yamada S, Yamada T, Ishikawa S, Furuta I, Iwano H, et al. Association of peripartum troponin I levels with left ventricular relaxation in women with hypertensive disorders of pregnancy. *Open Heart* 2018; 5(2): e000829. doi: 10.1136/openhrt-2018-000829.
 54. Filipec M, Đurin MJ. Cardiovascular and respiratory adaptations during pregnancy and exercise in pregnancy. *Physiologia* 2025; 5(3). doi: 10.3390/physiologia5030030.
 55. Weissgerber TL, Milic NM, Milin-Lazovic JS, Garovic VD. Impaired flow-mediated dilation before, during, and after preeclampsia. *Hypertension* 2016; 67(2): 415–423. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.06554.
 56. Alves JAG, Miyague AH, de Sousa PCP, Maia SB, da Silva Costa F, Martins WP. Brachial artery flow mediated dilation in the first trimester to predict the occurrence of hypertensive disorders during pregnancy. *Fetal Diagn Ther* 2015; 37(4): 316–320. doi: 10.1159/000366059.
 57. Turi VR, Luca CT, Gaita D, Iurciuc S, Petre I, Iurciuc M, et al. Diagnosing arterial stiffness in pregnancy and its implications in the cardio-renal-metabolic chain. *Diagnostics (Basel)* 2022; 12(9): 2221. doi: 10.3390/diagnostics12092221.
 58. Franz MB, Burgmann M, Neubauer A, Zeisler H, Sanani R, Gottsauner-Wolf M, et al. Augmentation index and pulse wave velocity in normotensive and pre-eclamptic pregnancies. *Acta Obstetricia et Gynecologica Scandinavica* 2013; 92(8): 960–966. doi: 10.1111/aogs.12145.

59. Savvidou MD, Kaihura C, Anderson JM, Nicolaides KH. Maternal arterial stiffness in women who subsequently develop pre-eclampsia. *PLoS One* 2011; 6(5): e18703. doi: 10.1371/journal.pone.0018703.
60. Anthoulakis C, Mamopoulos A. Augmentation index and pulse wave velocity in normotensive versus preeclamptic pregnancies: A prospective case-control study using a new oscillometric method. *Ann Med* 2021; 54(1): 1–10. doi: 10.1080/07853890.2021.2014553.
61. Phan K, Gomez YH, Gorgui J, El-Messidi A, Gagnon R, Abenhaim HA, et al. Arterial stiffness for the early prediction of pre-eclampsia compared with blood pressure, uterine artery Doppler and angiogenic biomarkers: A prospective cohort study. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology* 2023; 130(8): 932–940. doi: 10.1111/1471-0528.17430.
62. Grand'Maison S, Pilote L, Okano M, Landry T, Dayan N. Markers of vascular dysfunction after hypertensive disorders of pregnancy: A systematic review and meta-analysis. *Hypertension* 2016; 68(6): 1447–1458. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.07907.
63. Moe K, Sugulle M, Dechend R, Angel K, Staff AC. Functional and structural vascular biomarkers in women 1 year after a hypertensive disorder of pregnancy. *Pregnancy Hypertension* 2020; 21: 23–29. doi: 10.1016/j.preghy.2020.04.008.
64. Borlaug BA, Kass DA. Ventricular-vascular interaction in heart failure. *Heart Failure Clinics* 2008; 4(1): 23–36. doi: 10.1016/j.hfc.2007.10.001.
65. Li R, Li R, Song GH, Piao SF, Xu L, Cong J. Analysis of ventricular-vascular properties during preeclampsia: An echocardiography study. *Int J Cardiovasc Imaging* 2024; 40(10): 2193–2202. doi: 10.1007/s10554-024-03211-x.
66. Sciatti E, Orabona R, Prefumo F, Vizzardi E, Bonadei I, Valcamonico A, et al. Elastic properties of ascending aorta and ventricular-arterial coupling in women with previous pregnancy complicated by HELLP syndrome. *J Hypertens* 2019; 37(2): 356–364. doi: 10.1097/HJH.0000000000001888.
67. Hassanzadeh S, Livani S, Azaderah M, Madadi M, Isapanah Amlashi F. Increased intima-media thickness of carotid and femoral arteries in women with early preeclampsia. *Iran J Radiol* 2022; 19(3). doi: 10.5812/iranjradiol-121573.
68. Garovic VD, Milic NM, Weissgerber TL, Mielke MM, Bailey KR, Lahr B, et al. Carotid artery intima-media thickness and subclinical

- atherosclerosis in women with remote histories of preeclampsia. *Mayo Clin Proc* 2017; 92(9): 1328–1340. doi: 10.1016/j.mayocp.2017.05.030.
69. Kepley JM, Bates K, Mohiuddin SS. Physiology, maternal changes. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2025. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK539766/>.
 70. Curtis SL, Belham M, Bennett S, James R, Harkness A, Gamlin W, et al. Transthoracic echocardiographic assessment of the heart in pregnancy – a position statement on behalf of the British Society of Echocardiography and the United Kingdom Maternal Cardiology Society. *Echo Research & Practice* 2023; 10(1): 7. doi: 10.1186/s44156-023-00019-8.
 71. Afari HA, Davis EF, Sarma AA. Echocardiography for the pregnant heart. *Curr Treat Options Cardiovasc Med* 2021; 23(8): 55. doi: 10.1007/s11936-021-00930-5.
 72. Mattioli AV, Pennella S, Demaria F, Farinetti A. Atrial remodeling in pregnant hypertensive women: Comparison between chronic and gestational hypertension. 2012; 6(1). doi: 10.2174/1874192401206010009.
 73. Castleman JS, Ganapathy R, Taki F, Lip GYH, Steeds RP, Kotecha D. Echocardiographic structure and function in hypertensive disorders of pregnancy. *Circulation: Cardiovascular Imaging* 2016; 9(9): e004888. doi: 10.1161/CIRCIMAGING.116.004888.
 74. Reddy M, Wright L, Rolnik DL, Li W, Mol BW, La Gerche A, et al. Evaluation of cardiac function in women with a history of preeclampsia: A systematic review and meta-analysis. *Journal of the American Heart Association* 2019; 8(22): e013545. doi:10.1161/JAHA.119.013545.
 75. Chow YY, Chapman M, Mahadevan D, Dekker G, Arstall M. P1778 preeclampsia is associated with reduced myocardial work efficiency during pregnancy. *European Heart Journal – Cardiovascular Imaging* 2020; 21(Supplement_1): jez319.1134. doi: 10.1093/ehjci/jez319.1134.
 76. O'Driscoll JM, McCarthy FP, Giorgione V, Jalaludeen N, Seed PT, Gill C, et al. Left atrial mechanics following preeclamptic pregnancy. *Hypertension* 2024; 81(7): 1644–1654. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.123.22577.
 77. Li R, Sun F, Piao S, He X, Li R, Xu L, et al. Left atrial strain and compliance correlate with diastolic dysfunction grades and complications during pre-eclampsia: A speckle-tracking echocardiography study. *Ultrasound Med Biol* 2021; 47(12): 3411–3419. doi: 10.1016/j.ultrasmedbio.2021.08.003.

78. Giorgione V, Jansen G, Kitt J, Ghossein-Doha C, Leeson P, Thilaganathan B. Peripartum and long-term maternal cardiovascular health after preeclampsia. *Hypertension* 2023; 80(2): 231–241. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.122.18730.
79. Guan X, Fu Y, Liu Y, Cui M, Zhang C, Zhang Q, et al. The role of inflammatory biomarkers in the development and progression of pre-eclampsia: A systematic review and meta-analysis. *Front Immunol* 2023; 14: 1156039. doi: 10.3389/fimmu.2023.1156039.
80. Dockree S, Brook J, Shine B, James T, Green L, Vatish M. Cardiac-specific troponins in uncomplicated pregnancy and pre-eclampsia: A systematic review. *PLOS ONE* 2021; 16(2): e0247946. doi: 10.1371/journal.pone.0247946.
81. Hameed AB, Chan K, Ghamsary M, Elkayam U. Longitudinal changes in the B-Type natriuretic peptide levels in normal pregnancy and postpartum. *Clinical Cardiology* 2009; 32(8): E60–62. doi: 10.1002/clc.20391.
82. O'Driscoll J, Giorgione V, Edwards J, Wiles J, Sharma R, Thilaganathan B. Myocardial mechanics in hypertensive disorders of pregnancy: A systematic review and meta-analysis. *Hypertension* 2021; 79(2). doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.121.18123.
83. Sonaglioni A, Bordoni T, Naselli A, Nicolosi GL, Grasso E, Bianchi S, et al. Influence of gestational diabetes mellitus on subclinical myocardial dysfunction during pregnancy: A systematic review and meta-analysis. *European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology* 2024; 292: 17–24. doi: 10.1016/j.ejogrb.2023.11.007.
84. Weissgerber TL, Milic NM, Milin-Lazovic JS, Garovic VD. Impaired flow-mediated dilation before, during and after preeclampsia: A systematic review and meta-analysis. *Hypertension* 2016; 67(2): 415–423. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.06554.
85. Xu J, Zhang Y, Huang Y, Nie H, Yan J, Ruan L, et al. The association between pulse wave velocity and pregnancy-associated diseases: A systematic review and meta-analysis. *Heliyon* 2024; 10: e29281. doi: 10.1016/j.heliyon.2024.e29281.
86. Mancia G, Rosei EA, Azizi M, Burnier M, Clement DL, Coca A, et al. 2018 ESC/ESH guidelines for the management of arterial hypertension.
87. Celermajer DS, Sorensen KE, Gooch VM, Spiegelhalter DJ, Miller OI, Sullivan ID, et al. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. *The Lancet* 1992; 340(8828): 1111–1115. doi: 10.1016/0140-6736(92)93147-F.

88. Corretti MC, Anderson TJ, Benjamin EJ, Celermajer D, Charbonneau F, Creager MA, et al. Guidelines for the ultrasound assessment of endothelial-dependent flow-mediated vasodilation of the brachial artery: A report of the international brachial artery reactivity task force. *Journal of the American College of Cardiology* 2002; 39(2): 257–265. doi: 10.1016/S0735-1097(01)01746-6.
89. Spronck B, Terentes-Printzios D, Avolio AP, Boutouyrie P, Guala A, Jerončić A, et al. 2024 Recommendations for validation of noninvasive arterial pulse wave velocity measurement devices. *Hypertension* 2024; 81(1): 183–192. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.123.21618.
90. Stein JH, Korcarz CE, Hurst RT, Lonn E, Kendall CB, Mohler ER, et al. Use of carotid ultrasound to identify subclinical vascular disease and evaluate cardiovascular disease risk: A consensus statement from the American Society of Echocardiography Carotid Intima-Media Thickness Task Force Endorsed by the Society for Vascular Medicine. *Journal of the American Society of Echocardiography* 2008; 21(2): 93–111. doi: 10.1016/j.echo.2007.11.011.
91. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: An update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr* 2015; 28(1): 1–39.e14. doi: 10.1016/j.echo.2014.10.003.
92. Nagueh SF, Middleton KJ, Kopelen HA, Zoghbi WA, Quiñones MA. Doppler tissue imaging: A noninvasive technique for evaluation of left ventricular relaxation and estimation of filling pressures. *Journal of the American College of Cardiology* 1997; 30(6): 1527–1533. doi: 10.1016/S0735-1097(97)00344-6.
93. Morris DA, Takeuchi M, Krisper M, Köhncke C, Bekfani T, Carstensen T, et al. Normal values and clinical relevance of left atrial myocardial function analysed by speckle-tracking echocardiography: Multicentre study. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2015; 16(4): 364–372. doi: 10.1093/ehjci/jeu219.
94. Ciobanu A, Wright A, Syngelaki A, Wright D, Akolekar R, Nicolaides KH. Fetal medicine foundation reference ranges for umbilical artery and middle cerebral artery pulsatility index and cerebroplacental ratio. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology* 2019; 53(4): 465–472. doi: 10.1002/uog.20157.
95. Marozio L, Picardo E, Filippini C, Mainolfi E, Berchialla P, Cavallo F, et al. Maternal age over 40 years and pregnancy outcome: A hospital-

- based survey. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine* 2019; 32(10): 1602–1608. doi: 10.1080/14767058.2017.1410793.
96. 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; 353: i1753. doi: 10.1136/bmj.i1753.
 97. Spracklen CN, Smith CJ, Saftlas AF, Robinson JG, Ryckman KK. Maternal hyperlipidemia and the risk of preeclampsia: A meta-analysis. *Am J Epidemiol* 2014; 180(4): 346–358. doi: 10.1093/aje/kwu145.
 98. Lau SY, Guild SJ, Barrett CJ, Chen Q, McCowan L, Jordan V, et al. Tumor necrosis factor-alpha, interleukin-6, and interleukin-10 levels are altered in preeclampsia: A systematic review and meta-analysis. *American Journal of Reproductive Immunology* 2013; 70(5): 412–427. doi: 10.1111/aji.12138.
 99. Kirolos S, Skilton M, Patel S, Arnott C. A systematic review of vascular structure and function in pre-eclampsia: Non-invasive assessment and mechanistic links. *Front Cardiovasc Med* 2019; 6. doi: 10.3389/fcvm.2019.00166.
 100. Weissgerber TL, Milic NM, Milin-Lazovic JS, Garovic VD. Impaired flow-mediated dilation before, during, and after preeclampsia. *Hypertension* 2016; 67(2): 415–423. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.06554.
 101. Savvidou MD, Kaihura C, Anderson JM, Nicolaides KH. Maternal arterial stiffness in women who subsequently develop pre-eclampsia. *PLOS ONE* 2011; 6(5): e18703. doi: 10.1371/journal.pone.0018703.
 102. Stergiotou I, Crispi F, Valenzuela-Alcaraz B, Bijmens B, Gratacos E. Patterns of maternal vascular remodeling and responsiveness in early-versus late-onset preeclampsia. *American Journal of Obstetrics & Gynecology* 2013; 209(6): 558.e1–558.e14. doi: 10.1016/j.ajog.2013.07.030.
 103. Mori T, Watanabe K, Iwasaki A, Kimura C, Matsushita H, Shinohara K, et al. Differences in vascular reactivity between pregnant women with chronic hypertension and preeclampsia. *Hypertens Res* 2014; 37(2): 145–150. doi: 10.1038/hr.2013.131.
 104. Company Calabuig AM, Nunez E, Georgiopoulos G, Nicolaides KH, Charakida M, De Paco Matallana C. Three-dimensional echocardiography and strain cardiac imaging in women with pre-eclampsia with follow-up to 6 months postpartum. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology* 2023; 62(6): 852–859. doi: 10.1002/uog.27442.

105. Melchiorre K, Sutherland GR, Baltabaeva A, Liberati M, Thilaganathan B. Maternal cardiac dysfunction and remodeling in women with preeclampsia at term. *Hypertension* 2011; 57(1): 85–93. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.110.162321.
106. Shahul S, Rhee J, Hacker MR, Gulati G, Mitchell JD, Hess P, et al. Subclinical left ventricular dysfunction in preeclamptic women with preserved left ventricular ejection fraction: A 2D speckle tracking imaging study. *Circ Cardiovasc Imaging* 2012; 5(6). doi: 10.1161/CIRCIMAGING.112.973818.
107. Moors S, van Oostrum NHM, Rabotti C, Long X, Westerhuis MEMH, Kemps HMC, et al. Speckle tracking echocardiography in hypertensive pregnancy disorders: A systematic review. *Obstetrical & Gynecological Survey* 2020; 75(8): 497. doi: 10.1097/OGX.0000000000000811.
108. Chang Y, Li W, Shen Y, Li S, Chen X. Association between interleukin-6 and preterm birth: A meta-analysis. *Ann Med* 55(2): 2284384. doi: 10.1080/07853890.2023.2284384.
109. Rosa AD. Ventricular-arterial coupling assessed by PWV/GLS ratio in hypertensive patients. *European Review* 2022. <https://www.europeanreview.org/article/29886>.
110. Belmar Vega L, Pérez Canga JL, Heras Vicario M, Rodrigo Calabria E, Ruiz San Millán JC, Díaz López L, et al. Association of severe preeclampsia and vascular damage assessed by noninvasive markers of arterial stiffness. *Nefrología (English Edition)* 2023; 43(6): 703–713. doi: 10.1016/j.nefro.2023.12.001.
111. Gencheva D, Nikolov F, Uchikova E, Vasileva M, Uchikova E, Vasileva M, et al. Interleukin-6 and its correlations with maternal characteristics and echocardiographic parameters in pre-eclampsia, gestational hypertension and normotensive pregnancy. *Cardiovasc J Afr* 2022; 33(2): 65–73. doi: 10.5830/CVJA-2021-040.
112. Adenekan MA, Oluwole AA, Olorunfemi G, Sekumade AI, Ajepe AA, Okunade KS. Maternal tumour necrosis factor-alpha levels in preeclamptic pregnancies in Lagos, South-West Nigeria. *Pregnancy Hypertens* 2022; 30: 198–203. doi: 10.1016/j.preghy.2022.10.011.
113. Dockree S, Brook J, Shine B, James T, Green L, Vatish M. Cardiac-specific troponins in uncomplicated pregnancy and pre-eclampsia: A systematic review. *PLOS ONE* 2021; 16(2): e0247946. doi: 10.1371/journal.pone.0247946.
114. Ikonomidis I, Katsanos S, Triantafyllidi H, Parissis J, Tzortzis S, Pavlidis G, et al. Pulse wave velocity to global longitudinal strain ratio

- in hypertension. *European Journal of Clinical Investigation* 2019; 49(2): e13049. doi: 10.1111/eci.13049.
115. Stoichescu-Hogea G, Buleu FN, Nicusor Pop G, Duda-Seiman D, Ember A, Tudor A, et al. Ventricular-arterial coupling assessed by PWV/GLS ratio in hypertensive patients. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2022; 26(19): 7024–7035. doi: 10.26355/eurrev_202210_29886.
 116. Suci VE, Leucuța DC, Măluțan AM, Iuhas C, Oancea M, Bucuri CE, et al. NT-proBNP and BNP as biomarkers for preeclampsia: A systematic review and meta-analysis. *International Journal of Molecular Sciences* 2025; 26(13): 6272. doi: 10.3390/ijms26136272.
 117. Hong H, Zhang L, Hong F, Xiao J, Sun W, Dong L, et al. Prediction of adverse maternal and perinatal outcomes in preeclampsia based on B-type natriuretic peptide: A retrospective study. *Annals of Palliative Medicine* 2021; 10(12): 121902207–12207. doi: 10.21037/apm-21-2981.
 118. Savvidou MD, Kaihura C, Anderson JM, Nicolaides KH. Maternal arterial stiffness in women who subsequently develop pre-eclampsia. *PLOS ONE* 2011; 6(5): e18703. DOI: 10.1371/journal.pone.0018703.
 119. Kutllovci Hasani K, Ajeti N, Goswami N. Understanding preeclampsia: Cardiovascular pathophysiology, histopathological insights and molecular biomarkers. *Medical Sciences* 2025; 13(3): 154. doi: 10.3390/medsci13030154.
 120. 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; 37(8): 735–741. doi: 10.1038/s41371-023-00812-2.
 121. Kirolos S, Skilton M, Patel S, Arnott C. A systematic review of vascular structure and function in pre-eclampsia: Non-invasive assessment and mechanistic links. *Front Cardiovasc Med* 2019; 6: 166. doi: 10.3389/fcvm.2019.00166

PRIEDAI

1 priedas. Leidimas atlikti biomedicininį tyrimą



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

LEIDIMAS ATLIKTI BIOMEDICININĮ TYRIMĄ

2020 11 24 Nr.2020/11-1282-763

Tyrimo pavadinimas:

**Imunologinių žymenų ir arterijų sienelės rodiklių vaidmuo vertinant hipertenzinių būklių
nėštumo metu sukeliamą ankstyvą kardiovaskulinę riziką**

Protokolo Nr.: 1
Versija: 1
Data: 2020 09 15

Informuoto asmens sutikimo forma: 2
2020 11 13

Pagrindinis tyrėjas: **Vilma Dženkevičiūtė**

Ištaigos pavadinimas: VšĮ Vilniaus universiteto ligoninė Santaros klinikos
Adresas: Santariškių g. 2, Vilnius

Leidimas galioja iki: **2026 10**

Leidimas išduotas Vilniaus regioninio biomedicininio tyrimų etikos komiteto posėdžio (protokolas Nr. 2020/11), vykusio 2020 m. lapkričio 24 d. sprendimu.

Pirmininkas

prof. dr. (HP) Saulius Vosylius

Viejoji įstaiga
Universiteto g. 3
01513 Vilnius

Duomenys kaupiami ir saugomi
Juridinių asmenų registre
Kodas 211950810

Komiteto duomenys:
M. K. Čiurlionio g. 21, LT- 03101 Vilnius
Tel. (8 5) 268 6998, el. p. rbtek@mf.vu.lt

2 priedas. Trijų grupių palyginimas (p reikšmės)

Rodiklis	K grupė (n = 34)	H grupė (n = 7)	P grupė (n = 31)	Bendras p	K vs. H (p)	K vs. P (p)	H vs. P (p)
Amžius ir hemodinaminiai rodikliai							
Amžius, metai	30,0 [26,50–32,00]	27,0 [26,50–31,00]	33,00 [29,50–36,00]	0,010	1,000	0,024	0,077
sAKS, mmHg	115 [103,50–120,00]	141 [136–161]	150 [141,0–161,0]	<0,001	0,002	<0,001	1,000
dAKS, mmHg	70 [65,50–76,50]	79 [76,50–85,00]	92 [87,50–100,50]	<0,001	0,220	<0,001	0,119
vAKS, mmHg	85 [76,50–92,0]	101 [98–109]	101 [94,50–106,50]	<0,001	0,003	<0,001	1,000
ŠSD, k./min.	80 [70–87,5]	89 [72,50–97,50]	69 [61–75,5]	0,006	1,000	0,012	0,080
Nėštumo eigos ir vaisiaus Doplerio kraujotakos rodiklių palyginimas tarp tiriamųjų grupių							
Gestacinis amžius, savaitės	27 [24–32]	36 [35,50–36,00]	32 [30–34]	<0,001	0,265	<0,001	0,050
Gimdymo savaitės	40,0 [40,0–40,0]	38,0 [37,5–39,0]	34,0 [31,5–36,5]	<0,001	<0,001	0,003	0,051
Gimdos arterijos PI	0,76 [0,66–0,91]	0,78 [0,73–0,855]	1,05 [0,78–1,53]	<0,001	1,000	<0,001	0,099
Virkštelės arterijos PI	0,94 [0,89–0,98]	0,88 [0,84–1,02]	0,98 [0,84–1,11]	0,720	1,000	1,000	1,000
Virkštelės arterijos PI (Z rodiklis)	–0,786 [–1,733–0,3125]	0,267 [0,00–1,20]	0,200 [–0,600–1,267]	0,002	0,064	0,004	1,000
Lipidograma							
B. Ch., mmol/l	6,10 [5,52–7,41]	5,71 [5,48–5,86]	6,94 [6,51–7,63]	0,009	0,322	0,119	0,015
MTL Ch, mmol/l	3,54 [3,01–4,48]	3,01 [2,69–3,25]	4,13 [3,52–4,58]	0,129	0,427	1,000	0,137
DTL Ch, mmol/l	1,85 [1,54–2,02]	1,52 [1,41–1,59]	1,70 [1,39–1,87]	0,073	0,120	0,364	0,791
TGL, mmol/l	2,08 [1,65–2,52]	2,67 [2,53–2,72]	2,91 [2,72–3,80]	<0,001	0,215	<0,001	0,588
Ne DTL Ch, mmol/l	4,40 [4,00–5,53]	4,20 [3,88–4,50]	5,39 [4,73–5,85]	0,005	0,901	0,021	0,027
Kardiospecifiniai žymenys							
Troponinas I, ng/l	1,00 [1,00–1,00]	1,00 [1,00–2,00]	3,00 [2,00–6,50]	<0,001	1,000	<0,001	0,023
BNP, pg/ml	19,90 [14,95–34,95]	10,00 [10,00–36,05]	81,10 [31,25–135,20]	<0,001	1,000	<0,001	0,005
Imunologiniai žymenys							
IL-6, ng/l	2,00 [2,00–2,36]	3,82 [3,08–5,88]	4,02 [2,32–7,32]	<0,001	0,004	<0,001	1,000
IL-10, ng/l	5,00 [5,00–5,00]	5,00 [5,00–5,00]	5,00 [5,00–5,00]	0,253	1,000	0,335	1,000
TNF- α , pg/ml	9,63 [8,87–11,50]	13,20 [12,65–13,30]	11,70 [9,56–13,30]	0,002	0,007	0,028	0,420

Rodiklis	K grupė (n = 34)	H grupė (n = 7)	P grupė (n = 31)	Bendrasis p	K vs. H (p)	K vs. P (p)	H vs. P (p)
Arterijų sienelės struktūros ir funkcijos rodikliai							
PBG, m/s	6,40 [5,60–7,50]	8,00 [6,90–8,70]	7,50 [6,85–8,25]	0,002	0,035	0,001	1,000
Vidutinis BMA IMS, µm	511,50 [448,00–555,50]	552,50 [523,50–567,00]	548,00 [486,00–605,00]	0,046	0,471	0,055	1,000
Vidutinis BMA standumas, µm	3,545 [2,75–4,00]	3,215 [2,64–5,775]	2,665 [2,155–3,62]	0,035	1,000	0,056	0,236
Vidutinis BMA išsitempimas, µm	488,5 [420,5–568,0]	449,0 [379,0–495,5]	490,0 [395,5–544,0]	0,358	0,496	1,000	0,532
TSD	4,57 [2,51–8,41]	3,28 [1,65–3,30]	3,07 [1,72–4,70]	0,048	0,227	0,098	1,000
Echokardiografijos parametrų reikšmės ir jų palyginimas tarp tiriamųjų grupių							
MMI, g/m ²	66,20 [62,95–75,15]	76,40 [62,65–78,40]	76,40 [68,65–80,53]	0,076	1,000	0,070	1,000
CO, l/min	5,20 [4,36–5,65]	4,33 [4,18–4,84]	4,26 [3,90–4,64]	0,002	0,770	<0,002	1,000
KSIF, %	60,00 [58,00–62,50]	59,00 [59,00–60,50]	61,00 [58,00–63,25]	0,678	1,000	1,000	1,000
KP plotas 2 ertmių, cm ²	19,00 [17,05–20,25]	21,60 [20,60–23,48]	21,50 [19,15–22,85]	0,003	0,085	0,005	1,000
KP plotas 4 ertmių, cm ²	18,90 [17,50–21,00]	22,60 [20,60–23,48]	21,90 [19,30–23,40]	0,003	0,059	0,008	1,000
E, m/s	0,87 [0,76–0,98]	0,855 [0,78–0,90]	0,855 [0,71–0,98]	0,792	1,000	1,000	1,000
A, m/s	0,63 [0,55–0,70]	0,58 [0,53–0,66]	0,61 [0,57–0,70]	0,742	1,000	1,000	1,000
E/A santykis	1,37 [1,25–1,59]	1,40 [1,33–1,51]	1,22 [1,114–1,63]	0,634	1,000	1,000	1,000
EDec laikas, ms	197,00 [168,50–216,00]	205,50 [180,25–228,00]	187,00 [170,00–224,00]	0,835	1,000	1,000	1,000
e' pertv., cm/s	11,00 [10,00–12,00]	9,00 [8,50–10,25]	10,00 [8,00–11,00]	0,002	0,088	0,004	1,000
e' šon., cm/s	17,00 [15,50–18,00]	12,00 [11,50–14,00]	12,00 [11,00–14,50]	<0,001	0,004	<0,001	1,000
E/e' šon. santykis	5,11 [4,50–5,78]	6,41 [5,86–7,73]	6,63 [5,38–8,65]	<0,001	0,078	<0,001	1,000
E/e' pertv. santykis	7,90 [6,82–9,00]	9,30 [8,20–9,80]	9,20 [7,23–11,20]	0,054	0,339	0,086	1,000
E/e' vid. santykis	6,26 [5,38–7,09]	7,90 [6,90–8,57]	7,60 [6,34–9,82]	0,003	0,038	0,002	1,000
PPKsp, mmHg (pagal Naguchą)	8,37 [7,62–9,73]	9,85 [9,16–11,48]	10,12 [8,99–12,63]	0,001	0,112	0,001	1,000
KS išilginė deformacija, %	–21 [–21; –19]	–19 [–19,75; –16,50]	–19 [–20,25; –18,50]	0,002	0,043	0,007	1,000
KS išstūmimo tūris, ml	68,00 [62,00–75,00]	67,00 [65,75–69,00]	65,25 [59,00–73,00]	0,736	1,000	1,000	1,000

Rodiklis	K grupė (n = 34)	H grupė (n = 7)	P grupė (n = 31)	Bendrasis p	K vs. H (p)	K vs. P (p)	H vs. P (p)
KS tūris diastolėje, ml	108,00 [98,50–119,00]	109,00 [104,50–115,50]	107,50 [97,50–115,00]	0,847	1,000	1,000	1,000
KS tūris sistolėje, ml	40,00 [39,00–45,40]	44,00 [41,50–49,50]	42,00 [36,00–46,50]	0,660	1,000	1,000	1,000
KP ptd, %	–24,00 [–26,00; –20,00]	–18,00 [–22,00; –16,00]	–18,00 [–20,00; –14,50]	<0,001	0,104	<0,001	1,000
KP kd, %	–12,00 [–13,50; –9,50]	–12,00 [–13,25; –11,25]	–13,00 [–16,00; –10,00]	0,386	1,000	0,519	1,000
KP rd, %	35,00 [31,00–39,00]	30,00 [29,00–32,35]	31,00 [28,50–33,50]	0,007	0,136	0,011	1,000
KP LAV _{max} BIP, ml	49,25 [45,50–54,50]	53,00 [50,50–62,75]	59,50 [51,00–68,00]	0,027	0,615	0,026	1,000

sAKS – sistolinis arterinis kraujospūdis; dAKS – diastolinis arterinis kraujospūdis; vAKS – vidutinis arterinis kraujospūdis; ŠSD – širdies susitraukimo dažnis; B. Ch. – bendrojo cholesterolio koncentracija; MTL Ch – mažo tankio lipoproteinų koncentracija; DTL Ch – didelio tankio lipoproteinų koncentracija; TGL – triacilgliceroliai, Ne DTL Ch – nedidelio tankio lipoproteinų koncentracija; BNP – smegenų natriuretinio peptido koncentracija; IL-6 – interleukino 6 koncentracija; IL-10 – interleukino 10 koncentracija; TNF α – tumoro nekrozės faktoriaus α koncentracija; PBG – miego ir šlaunies arterijų pulsinės bangos greitis; BMA – bendroji miego arterija; IMS – intimos ir medijos storis; TSD – tėkmės sąlygota dilatacija. KS – kairysis skilvelis; KP – kairysis prieširdis; DS – dešinysis skilvelis; MMI – miokardo masės indeksas; KSIF – kairiojo skilvelio išmetimo frakcija; CO – širdies išstūmimo tūris per minutę; E – kairiojo skilvelio ankstyvo prisipildymo bangos greitis; A – prieširdžių kontrakcijos sąlygotos KS prisipildymo bangos greitis; EDec laikas – ankstyvo prisipildymo tėkmės lėtėjimo laikas; e'pervt – dviburio vožtuvo žiedo medialinio krašto judesio bangos greitis KS ankstyvo prisipildymo fazėje; e'son – dviburio vožtuvo žiedo lateralinio krašto judesio bangos greitis KS ankstyvo prisipildymo fazėje; PPKsp – pleištinis plaučių kapiliarų spaudimas pagal Nagueho formulę; KPrd – kairiojo prieširdžio rezervuaro deformacija (*LA reservoir strain*; KP prisipildo krauju sistolės metu); KPptd – kairiojo prieširdžio pasyvaus tekėjimo deformacija (*LA conduit strain*; pasyvus kraujo tekėjimas į kairįjį skilvelį – ankstyva diastolė); KPkd – kairiojo prieširdžio kontrakcijos deformacija (*LA contraction strain*; aktyvus kraujo įspaudimas į kairįjį skilvelį – vėlyva diastolė).

Visos reikšmės nurodytos mediana ir kvartiliais.

Trijų grupių bendrajam palyginimui taikytas Kruskalio ir Walliso testas. Poriniams palyginimams taikytas Dunno testas, p reikšmės koreguojant Holmo ir Bonferroni metodu (K vs. H, K vs. P, H vs. P).

3 priedas. Tiriamųjų rizikos veiksniai

Veiksny	Kontrolinė grupė (n = 35)	Tiriamoji grupė (n = 38)	P reikšmė
Amžius >40 m.	1	1	1,000
KMI >30 (iki nėštumo)	4	11	0,085
Pirmas nėštumas	18	23	0,485
Dirbtinis apvaisinimas	3	7	0,312
Rūkymas iki nėštumo	5	6	1,000
Rūkymas nėštumo metu	1	1	1,000
Preeklampsijos anamnezė	0	3	0,241

KMI >30 – kūno masės indeksas iki nėštumo didesnis negu 30 kg/m². Duomenys pateikiami asmenų skaičiumi.

4 priedas. Endotelio funkcijos rodiklių koreliacija su uždegiminiais ir kardiospecifiniais rodikliais, kraujospūdžiu ir cholesteroliu

Kintamųjų pora	Koreliacijos koeficientas r	P reikšmė	Interpretacija
PBG ↔ IL-6	0,271	0,021	Silpna teigiama koreliacija.
PBG ↔ TNFα	0,226	0,055	Silpna teigiama koreliacija, bet statistiškai nereikšminga.
PBG ↔ vAKS	0,623	<0,001	Stipri teigiama koreliacija.
PBG ↔ TGL	0,289	0,013	Silpna teigiama koreliacija.
PBG ↔ TroI	0,278	0,017	Silpna teigiama koreliacija.
TSD ↔ IL-6	-0,163	0,169	Silpna neigiama, statistiškai nereikšminga koreliacija.
TSD ↔ TNFα	-0,173	0,141	Silpna neigiama, statistiškai nereikšminga koreliacija.
TSD ↔ vAKS	-0,103	0,388	Nėra koreliacijos.
TSD ↔ TGL	-0,332	0,004	Vidutinė neigiama koreliacija.
TSD ↔ BNP	-0,307	0,008	Vidutinė neigiama koreliacija.

PBG – pulsinės bangos greitis; TSD – tėkmės sąlygota dilatacija; IL-6 – interleukino 6 koncentracija; TNF α – tumoro nekrozės faktoriaus α koncentracija; vAKS – vidutinis arterinis kraujospūdis mmHg; TGL – triacilgliceroliai; TroI – troponinas I; BNP – smegenų natriuretinis peptidas.

5 priedas. Laboratorinių žymenų koreliacija su arteriniu kraujospūdžiu

Kintamųjų pora	Koreliacijos koeficientas r	P reikšmė	Interpretacija
Sistolinis AKS ↔ troponinas I	0,450	<0,001	Vidutinė teigiama koreliacija.
Diastolinis AKS ↔ troponinas I	0,466	<0,001	Vidutinė teigiama koreliacija.
Sistolinis AKS ↔ BNP	0,269	0,021	Silpna teigiama koreliacija.
Diastolinis AKS ↔ BNP	0,321	0,006	Vidutinė teigiama koreliacija.
Sistolinis AKS ↔ IL-6	0,505	<0,001	Stipri teigiama koreliacija.
Diastolinis AKS ↔ IL-6	0,454	<0,001	Vidutinė teigiama koreliacija.
Sistolinis AKS ↔ TNFα	0,281	0,016	Silpna teigiama koreliacija.
Diastolinis AKS ↔ TNFα	0,294	0,011	Silpna teigiama koreliacija.
Sistolinis AKS ↔ TGL	0,440	<0,001	Vidutinė teigiama koreliacija.
Diastolinis AKS ↔ TGL	0,432	<0,001	Vidutinė teigiama koreliacija.

AKS – arterinis kraujospūdis; IL-6 – interleukinas 6; TNF α – tumoro nekrozės faktorius α ; TGL – triacilgliceroliai. Nenormaliajam skirstiniui naudotas Spearmano koreliacijos koeficientas, normaliajam – Pearsono koreliacijos koeficientas.

6 priedas. Endotelio funkcijos rodiklių koreliacija su nęštumo trukmės rodikliais

Kintamųjų pora	Koreliacijos koeficientas r	P reikšmė	Interpretacija
Nęštumo trukmė, sav. ↔ TSD	0,228	0,052	Nėra reikšmingos koreliacijos.
Nęštumo trukmė, sav. ↔ PBG	–0,440	<0,001	Vidutinė neigiama koreliacija.
Nęštumo trukmė, sav. ↔ vid. IMS BMA	–0,343	0,003	Vidutinė neigiama koreliacija.
Nęštumo trukmė, sav. ↔ vid. BMA standumas	0,321	0,006	Vidutinė teigiama koreliacija.
Nęštumo trukmė, sav. ↔ vid. BMA išsitempimas	–0,155	0,189	Nėra reikšmingos koreliacijos.

TSD – tėkmės sąlygota dilatacija; PBG – pulsinės bangos greitis; IMS BMA – bendrosios miego arterijos intimos ir medijos storis; BMA – bendroji miego arterija.

7 priedas. Nėštumo trukmės ir kairiojo prieširdžio bei kairiojo skilvelio deformacijos parametrų koreliacija

Kintamųjų pora	Koreliacijos koeficientas r	P reikšmė	Interpretacija
Nėštumo trukmė, sav. ↔ KS išilginė deformacija	-0,170	0,151	Nėra reikšmingos koreliacijos.
Nėštumo trukmė, sav. ↔ KPrd	0,246	0,036	Vidutinė teigiama koreliacija.
Nėštumo trukmė, sav. ↔ KPkd	-0,399	<0,001	Vidutinė neigiama koreliacija.
Nėštumo trukmė, sav. ↔ KPptd	0,140	0,239	Nėra reikšmingos koreliacijos.

KS – kairysis skilvelis; KPrd – kairiojo prieširdžio rezervuarinė deformacija; KPkd – kairiojo prieširdžio kontraktilinė deformacija; KPptd – kairiojo prieširdžio pasyvaus tekėjimo deformacija.

8 priedas. Nėštumo trukmės ir IL-6 koncentracijos pasiskirstymas pagal kairiojo prieširdžio tamprumo grupes

Rodiklis	Normalus KP tamprumas (KPrd/(E/e') $\geq$ 3)	Sumažėjęs KP tamprumas KPrd/(E/e') $<$ 3)	P reikšmė
Nėštumo trukmė, sav., mediana [IQR]	39,0 [36,00–40,00]	34,50 [32,50–37,50]	0,016
IL-6, pg/ml, mediana [IQR]	2,27 [2,00–4,06]	3,79 [2,33–6,89]	0,069

KPrd/(E/e') – kairiojo prieširdžio tamprumas; IL-6 – interleukinas 6.

9 priedas. KP tamprumo, IL-6 koncentracijos ir nštumo trukmės koreliacija

Kintamųjų pora	Koreliacijos koeficientas (r)	P reikšmė	Interpretacija
IL-6 ↔ nštumo trukmė, sav.	–0,403	<0,001	Stipri neigiama koreliacija, statistiškai reikšminga.
Nštumo trukmė, sav. ↔ KP tamprumo disfunkcija	–0,284	0,015	Silpna neigiama koreliacija, statistiškai reikšminga.
IL-6 ↔ KP tamprumo disfunkcija	0,214	0,068	Tendencija į teigiamą ryšį, statistiškai nereikšminga.

IL-6 – interleukinas 6; KP – kairysis prieširdis.

10 priedas. VAC (PBG/|GLS|) koreliacija su laboratoriniais ir echokardiografiniais rodikliais

Kintamųjų pora	Koreliacijos koeficientas (r)	P reikšmė	Interpretacija
VAC ↔ gimdymo savaitė	–0,454	<0,001	Vidutinė neigiama koreliacija.
VAC ↔ KP tamprumas	–0,308	0,008	Silpna neigiama koreliacija.
VAC ↔ IL-6	0,340	0,003	Vidutinė teigiama koreliacija.
VAC ↔ BNP	0,047	0,691	Nėra reikšmingos koreliacijos.
VAC ↔ troponinas I	0,307	0,008	Silpna teigiama koreliacija.
VAC ↔ TNF- α	0,328	0,005	Silpna teigiama koreliacija.

VAC – skilvelių ir arterijų sąveika; KP – kairysis prieširdis; IL-6 – interleukinas 6; BNP – smegenų natriuretinis peptidas; TNF- α – tumoro nekrozės faktorius α .

11 priedas. Daugiamatės logistinės regresijos modelis nėštumo užbaigimui iki 37 nėštumo savaitės prognozuoti

Kintamasis	B	S.E.	Wald	p reikšmė	Exp(B)	95 % PI Exp(B)
BNP (pg/ml)	0,035	0,010	13,07	<0,001	1,036	1,016–1,057
PBG (m/s)	0,701	0,268	6,83	0,009	2,016	1,19–3,42
Konstanta	–7,826	2,238	12,23	<0,001	–	–

Modelio rodikliai:

–2 Log Likelihood = 52,877

Cox & Snell $R^2 = 0,429$

Nagelkerke $R^2 = 0,593$

AUC (ROC) = 0,890

SUMMARY

ABBREVIATIONS

ACOG	–	American College of Obstetricians and Gynaecologists
AUC	–	area under the curve
BNP	–	B-type natriuretic peptide
CIMT	–	carotid intima–media thickness
CO	–	cardiac output
CONSORT	–	Consolidated Standards of Reporting Trials
CVD	–	cardiovascular disease
E/e'	–	ratio of early mitral inflow velocity (E) to early diastolic mitral annular velocity (e')
ESC	–	European Society of Cardiology
FMD	–	flow-mediated dilatation
FMF	–	Fetal Medicine Foundation
GLS	–	global longitudinal strain
HDP	–	hypertensive disorders of pregnancy
HELLP	–	haemolysis, elevated liver enzymes and low platelet count syndrome
		IL-6 – interleukin-6
IL-10	–	interleukin-10
IQR	–	interquartile range
ISSHP	–	International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy
LAScd	–	left atrial conduit strain
LASct	–	left atrial contraction strain
LASr	–	left atrial reservoir strain
LVEF	–	left ventricular ejection fraction
OR	–	odds ratio
p	–	<i>p</i> value
PI	–	pulsatility index
PWV	–	pulse wave velocity
r	–	correlation coefficient
ROC	–	receiver operating characteristic
TNF- α	–	tumour necrosis factor alpha
VAC	–	ventricular–arterial coupling
WHO	–	World Health Organization

INTRODUCTION

Hypertensive Disorders of Pregnancy (HDP) – including chronic hypertension, gestational hypertension, preeclampsia, eclampsia and HELLP syndrome – represent a major global obstetric and public health concern. The overall prevalence of HDP is estimated to be approximately 5–10% of all pregnancies, while preeclampsia affects around 2–8% of pregnant women worldwide [1, 3]. HDP are among the leading causes of maternal and perinatal morbidity and mortality, contributing substantially to the healthcare burden in both low- and high-resource settings. According to the *World Health Organization* (WHO), hypertensive disorders of pregnancy account for a considerable proportion of maternal deaths globally, whereas preeclampsia remains a prominent contributor to preventable maternal and neonatal mortality [1]. Epidemiological data from Lithuania also demonstrate a comparable prevalence, indicating that HDP remain a clinically significant complication requiring structured surveillance and evidence-based management at the national level.

In recent decades, HDP have been increasingly recognised not only as acute pregnancy complications, but also as an early marker of future *Cardiovascular Disease* (CVD) risk. Pregnancy has been described as a physiological ‘stress test’, which may unmask an underlying susceptibility to cardiovascular pathology in young women [4, 5]. Importantly, available evidence suggests that the magnitude of long-term cardiovascular risk is influenced by the phenotype, severity and timing of HDP. Early-onset preeclampsia, recurrent preeclampsia, and HDP associated with adverse outcomes, such as preterm birth or fetal growth restriction, are linked to particularly high long-term CVD risk [4, 5].

The clinical relevance of this concept has been strengthened by recent guideline updates. The 2025 *European Society of Cardiology* (ESC) Guidelines emphasise the need for structured cardiovascular risk assessment in women with a history of adverse pregnancy outcomes, recommending an initial evaluation at approximately 3 months postpartum, followed by reassessment at 6–12 months and subsequent long-term follow-up, particularly after preeclampsia or other complicated pregnancies [6]. These recommendations highlight the importance of early identification of high-risk women and support the search for sensitive markers of early cardiovascular dysfunction in HDP.

Evidence regarding traditional cardiometabolic risk factors after HDP (blood pressure, glycaemic status, lipid profile, body mass index) has remained inconsistent, with some studies showing early postpartum

differences while others suggest attenuation over longer follow-up periods [7–10]. Therefore, CVD risk stratification based exclusively on conventional risk factors may be insufficient. Increasing attention is being directed towards more specific biomarkers and functional indices reflecting subclinical vascular and cardiac impairment, such as inflammatory mediators (IL-6, TNF- α), cardiospecific factors, pulse wave velocity, flow-mediated dilatation, left atrial strain, ventricular–arterial coupling, and left atrial compliance indices.

In Lithuania, comprehensive studies integrating inflammatory biomarkers with advanced echocardiographic and vascular assessment in women with HDP remain scarce. This dissertation addresses this gap and provides, to the best of our knowledge, one of the first cases of national integrated evaluation of inflammatory activation, vascular dysfunction and subclinical cardiac impairment in pregnant women with HDP, aiming to contribute to the international evidence base and to inform future development of personalised cardiovascular surveillance strategies in Lithuania.

Therefore, the scientific problem addressed in this dissertation is the identification of early inflammatory, vascular and cardiac markers of subclinical cardiovascular dysfunction in HDP and their association with adverse perinatal outcomes, particularly preterm birth.

Aim of the study

To investigate changes in immunological and cardiospecific biomarkers, arterial wall parameters, and echocardiographic indices in women with hypertensive disorders of pregnancy, and to evaluate their role in identifying early cardiovascular risk and predicting adverse pregnancy outcomes, including delivery before 37 weeks of gestation.

Objectives

1. To evaluate the concentrations of immunological markers (IL-6, TNF- α) in women with hypertensive disorders of pregnancy and to determine their associations with arterial blood pressure, cardiovascular function parameters, gestational age at delivery, and delivery before 37 weeks of gestation.
2. To investigate cardiac structural and functional parameters (GLS, LASr, LAScd, LASct, E/e') and assess their relationship with the gestational age at delivery and delivery before 37 weeks of gestation, with particular emphasis on the left atrial compliance index LASr/(E/e').

3. To determine the associations of vascular function parameters (PWV, FMD, IMT) with inflammatory, metabolic, and cardiac function markers, and to evaluate their relationship with gestational age at delivery and delivery before 37 weeks of gestation.
4. To evaluate the significance of the ventricular–arterial coupling index as an integrated marker of cardiovascular imbalance and to determine its relationship with gestational age at delivery, left atrial function, inflammatory activity, and myocardial injury markers.
5. To develop a multivariable prognostic model to identify independent risk factors for delivery before 37 weeks of gestation and to assess the prognostic value of selected cardiovascular parameters (BNP, PWV, LASr/(E/e'), VAC) by using regression and ROC analysis.

Scientific novelty and practical value

This study provides an integrated assessment of immunological markers (IL-6, TNF- α), echocardiographic parameters (GLS, LASr, E/e'), and vascular function indices (PWV, FMD, IMT) in women with hypertensive disorders of pregnancy. The combined evaluation of these markers allowed the identification of early signs of subclinical cardiovascular dysfunction and their association with gestational age at delivery and risk of delivery before 37 weeks of gestation.

The novelty of this study lies in the integrated analysis of inflammatory, cardiac, and vascular parameters, including the evaluation of the left atrial compliance index LASr/(E/e') and ventricular–arterial coupling as markers of early cardiovascular dysfunction. The findings may contribute to improved cardiovascular risk assessment and personalized monitoring of women with hypertensive disorders of pregnancy.

Statement to be defended

Changes in immunological markers together with altered cardiac and vascular function parameters during pregnancy reflect early signs of cardiovascular dysfunction in women with hypertensive disorders of pregnancy. The integrated evaluation of these markers may help identify patients at an increased risk of delivery before 37 weeks of gestation.

METHODOLOGY

Study population

A cross-sectional observational study with pregnancy outcome analysis was conducted at Vilnius University Hospital Santaros Klinikos between 2019 and 2025. Pregnant women receiving care at the Center of Obstetrics and Gynecology were enrolled from ≥ 20 weeks of gestation after providing written informed consent.

Participants were divided into two groups:

1. *Hypertensive disorders of pregnancy* (HDP) group – women diagnosed after 20 weeks of gestation with gestational hypertension, preeclampsia, or eclampsia, according to the criteria of the International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy and the American College of Obstetricians and Gynecologists. Women with pre-existing chronic hypertension were excluded.
2. *Control group* (K) – healthy pregnant women with uncomplicated, physiological pregnancies.

Initially, the HDP group was subdivided into gestational hypertension and preeclampsia/eclampsia subgroups; however, as no significant differences were observed, further analyses were performed by using the combined HDP group (subgroup results are provided in the Supplementary Material).

Inclusion and exclusion criteria

Inclusion criteria:

- Age: 18–45 years
- Singleton pregnancy
- Gestational age ≥ 20 weeks
- Newly diagnosed HDP (the study group) or uncomplicated pregnancy (the control group)
- Written informed consent

Exclusion criteria:

- Multiple pregnancy
- Pre-existing chronic hypertension
- Pre-gestational diabetes or insulin-treated gestational diabetes
- Chronic kidney disease
- Systemic connective tissue diseases

- Significant cardiac disease
- Acute infection at the time of assessment
- Long-term immunosuppressive therapy
- Substance abuse
- Insufficient data for analysis

Allowed but recorded conditions:

- Assisted reproduction (IVF)
- Obesity (BMI ≥ 30 kg/m²)
- Antihypertensive treatment in the HDP group

Ethical considerations

The study was approved by Vilnius Regional Biomedical Research Ethics Committee (No. 2020/11-1282-763, 24 November 2020). All participants provided written informed consent. The study was conducted in accordance with the principles of the 1975 Declaration of Helsinki and its subsequent amendments.

Data confidentiality was ensured through anonymization and assignment of unique identification codes. Personal identifiers were not used in the analysis, and data access was restricted to the research team.

Study methods and sample size calculation

The sample size was calculated by using the G*Power software for a comparison of two independent groups. The analysis included inflammatory (IL-6, TNF- α), cardiac (troponin I, BNP), echocardiographic (GLS), and endothelial function (FMD, PWV) parameters.

Effect size assumptions were based on previous studies:

- Inflammatory markers: moderate effect ($d \approx 0.5$ – 0.6) [79].
- Cardiac biomarkers (troponin I, BNP): large effect ($d > 0.8$) [80, 81].
- GLS: approximately 2–3% lower in HDP, corresponding to a moderate-to-large effect ($d \approx 0.6$ – 0.8) [82, 83].
- Endothelial function parameters: large to very large effects [84, 85].

A conservative effect size of Cohen's $d = 0.7$ was selected.

The following parameters were used:

- Significance level $\alpha = 0.05$
- Power $(1 - \beta) = 0.80$
- Test: independent samples t-test

The minimum required sample size was 26 participants per group, which was increased to 35 per group to account for potential data loss and variability. Multivariate logistic regression analyses were considered as exploratory, and were interpreted accordingly.

Study procedures

Study protocol and visit

The initial study protocol included a postpartum follow-up visit; however, due to low participation, this analysis was not included in the final study design. The HDP group consisted of pregnant women hospitalized for hypertensive disorders of pregnancy (gestational hypertension or preeclampsia) from ≥ 20 weeks of gestation at Vilnius University Hospital Santaros Klinikos, Center of Obstetrics and Gynecology.

The control group included healthy pregnant women with uncomplicated pregnancies, followed at the Family Medicine Center of the same institution.

Blood sampling and laboratory analysis

Blood samples were collected during a single study visit alongside routine clinical testing. All laboratory analyses were performed at the Laboratory Medicine Center of Vilnius University Hospital Santaros Klinikos under blinded conditions.

- Lipid profile, troponin I, and BNP were measured by using Abbott Architect ci8200 PLUS analyzers (Abbott Laboratories, USA).
- IL-6 was measured by using IMMULITE® 2000 XPi (Siemens, Germany).
- IL-10 and TNF- α were measured by using IMMULITE® 1000 (Siemens, Germany).

The samples were stored at $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ or $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ according to manufacturer recommendations and analyzed in a laboratory affiliated with Vilnius University. All measurements were performed under controlled temperature conditions ($25 \pm 2\text{ }^{\circ}\text{C}$).

Methodological note:

The detection limit for IL-10 was 5 ng/L; values below this threshold were recorded as 5 ng/L, which may have reduced its discriminatory capacity in group comparisons.

Clinical assessment

Height, weight, and blood pressure were measured during the visit. Blood pressure was assessed by using a validated oscillometric device (*Omron*), while following ESC/ESH guidelines [86].

Two measurements were taken at 1-minute intervals after at least 5 minutes of rest; the mean value was used for analysis. Mean arterial pressure (MAP) was calculated as:

$$\text{MAP} = \text{DBP} + 1/3 (\text{SBP} - \text{DBP})$$

Hypertension was defined as SBP ≥ 140 mmHg and/or DBP ≥ 90 mmHg based on two measurements at least 4 hours apart.

Instrumental assessments

Flow-mediated dilation (FMD)

Endothelial function was assessed by using flow-mediated dilation according to the method described by Celermajer et al. [87] and updated guidelines [88].

Measurements were performed in a controlled environment (22–25 °C) after ≥ 10 minutes of rest. The brachial artery (right arm) was imaged by using a high-resolution (≈ 12 MHz) linear ultrasound probe.

After baseline diameter assessment, a forearm cuff was inflated to at least 100 mmHg above systolic blood pressure for 5 minutes. Post-deflation arterial diameter was recorded within 60–90 seconds.

FMD was calculated as:

$$\text{FMD (\%)} = [(\text{post-occlusion diameter} - \text{baseline diameter}) / \text{baseline diameter}] \times 100$$

Values $< 10\%$ were considered indicative of endothelial dysfunction. Measurements were performed twice and averaged. All assessments were conducted by a single blinded operator.

Pulse wave velocity (PWV)

Arterial stiffness was assessed by using applanation tonometry (*SphygmoCor® XCEL*, *AtCor Medical*, Australia), in accordance with international guidelines [89].

Measurements were performed in the supine position after ≥ 10 minutes of rest (22–24 °C). The pulse wave transit time between the carotid and femoral arteries was recorded, and the distance was measured over the body surface.

PWV was calculated as:

$$\text{PWV} = \text{distance} / \text{transit time (m/s)}$$

Three measurements were performed and averaged. PWV >10 m/s was considered clinically significant.

Carotid intima-media thickness and arterial stiffness

Automated assessment of *Carotid Intima-Media Thickness* (CIMT) and arterial stiffness was performed by using a high-resolution ultrasound system with RF-tracking technology (*Art.Lab*, *Esaote*, Netherlands), while following American Society of Echocardiography recommendations [90].

Measurements were obtained at the common carotid artery (≈ 3 cm proximal to bifurcation) and internal/external carotid arteries (≈ 1 cm from bifurcation).

The following parameters to be assessed were included:

- CIMT (diastolic measurement, posterior wall)
- Arterial diameter changes during the cardiac cycle
- Arterial distensibility:
- Distension (%) = $(\text{systolic} - \text{diastolic diameter}) / \text{diastolic diameter} \times 100$
- Arterial stiffness indices (automatically calculated by using diameter changes and MAP)

All measurements were performed in triplicate and averaged. A single experienced operator, blinded to clinical data, performed all examinations.

Echocardiography

All participants underwent *Transthoracic Echocardiography* (TTE) using a high-end ultrasound system (*GE Vivid E95, M5Sc-D* transducer), following recommendations of the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging [91].

To minimize any potential bias, all examinations were performed by an experienced operator (>5 years of experience) blinded to clinical and laboratory data.

The following parameters were assessed:

Cardiac structure:

- *Left Ventricular Mass Index* (LVMI)
- Left atrial area (4- and 2-chamber views)

Systolic function:

- *Left Ventricular Ejection Fraction* (LVEF, biplane Simpson method)
- *Cardiac Output* (CO)
- *Global Longitudinal Strain* (GLS, speckle-tracking echocardiography)

Diastolic function:

- Mitral inflow velocities (E, A) and E/A ratio
- E-wave deceleration time
- Tissue Doppler velocities (septal and lateral e')
- E/e' ratio (estimate of filling pressure)
- Estimated pulmonary capillary pressure

Left atrial function (speckle-tracking):

- Reservoir strain LASr
- Conduit strain LAScd
- Contractile strain LASct
- Left atrial compliance (LASr / E/e')

Reference Values

- LVEF >52% – normal systolic function
- GLS <-18% – marker of early systolic dysfunction
- LASr >31% – normal left atrial reservoir strain
- LASr/E/e' >3 – adequate left atrial compliance
- Septal e' <7 cm/s, lateral e' <10 cm/s – indicators of diastolic dysfunction

Reference values were based on current ASE/EACVI guidelines [92, 93].

Left atrial compliance (LASr/E/e') was used as an exploratory marker of early diastolic dysfunction.

GLS values were reported as negative percentages (e.g., -20%); absolute values were used for derived indices.

Ventricular–Arterial Coupling (VAC) was calculated as $PWV/|GLS|$, where higher values indicate worse cardiovascular coupling.

Standardization of Fetal Doppler Parameters

Umbilical artery pulsatility index (PI) was standardized for gestational age by using z-scores based on reference values from the Fetal Medicine Foundation [94]. This allowed comparison across different gestational ages and reduced gestational bias.

Statistical Analysis

Normality was assessed by using the Shapiro–Wilk test. Continuous variables are presented as mean $\pm$ SD or median (IQR), depending on distribution.

Group comparisons were performed by using:

- Student's t-test (parametric data)
- Mann–Whitney U test (non-parametric data)
- Fisher's exact test (categorical variables)

Correlations were assessed by using Pearson or Spearman methods.

Binary logistic regression was used to identify independent predictors of hypertensive disorders of pregnancy. Variables were selected based on clinical relevance. The multivariable model included BNP, pulse wave velocity, left atrial compliance, and ventricular–arterial coupling.

Given the exploratory nature of the study, model complexity was limited (events-per-variable >5). The results were interpreted cautiously, and no formal multiple comparison correction (e.g., FDR or Bonferroni) was applied.

Due to the cross-sectional design, associations were interpreted as non-causal.

A two-sided p -value of <0.05 was considered statistically significant. Analyses were performed by using *IBM SPSS Statistics* (version 30.0).

Author Contribution and Funding

The study was investigator-initiated and conducted as part of the PhD project of Tatjana Maselienė at Vilnius University Faculty of Medicine. The study was non-commercial; it was funded by institutional doctoral research support.

The author was responsible for patient recruitment, data collection, organization of investigations, data analysis, and manuscript preparation.

The study results have been published in three international peer-reviewed journals indexed in *Clarivate Analytics Web of Science* and presented at seven international scientific conferences.

RESULTS

Study variables and design

This study evaluated immunological, cardiac, and vascular parameters in women with *Hypertensive Disorders of Pregnancy* (HDP) and healthy pregnant controls.

The following variables were analyzed:

- Immunological markers: IL-6, TNF- α , IL-10
- Cardiac biomarkers: troponin I, BNP, lipid profile
- Cardiac structure and function: GLS, LVEF, left atrial strain parameters (LASr, LAScd, LASct), and left atrial compliance (LASr/E/e')
- Vascular function: *Pulse Wave Velocity* (PWV), *Flow-Mediated Dilation* (FMD), *Intima-Media Thickness* (CIMT)
- Integrated index: *Ventricular-Arterial Coupling* (VAC)

Between-group differences (HDP vs. controls), interrelationships between variables, and associations with the gestational age and preterm delivery (<37 weeks) were assessed. Additionally, the interaction between immunological and cardiovascular parameters and their prognostic value were analyzed by using correlation, regression, and ROC analyses.

Due to the cross-sectional design, all findings were interpreted as associations rather than causal relationships.

Study population

General characteristics

A total of 76 pregnant women were initially enrolled. Three participants were excluded from the final analysis due to urgent delivery after blood sampling, which precluded completion of instrumental assessments.

The final study population thus consisted of 73 women:

- Control group (K): 35 women
- Study group (HDP): 38 women

The HDP group was initially subdivided into:

- Gestational hypertension (H): 7 women
- Preeclampsia/eclampsia (P): 31 women

As no significant differences were observed between these subgroups in most clinical and laboratory parameters, they were combined into a single HDP group for further analysis. Detailed subgroup analyses are provided in the Supplementary Material section.

Baseline characteristics

Baseline characteristics are presented in Table 1. Women in the HDP group were significantly older than controls (32.5 [29.0–35.0] vs. 30.0 [26.5–32.0] years; $p = 0.040$).

Blood pressure parameters were significantly higher in the HDP group, including systolic, diastolic, and mean arterial pressure (all $p < 0.001$). The heart rate was significantly lower in the HDP group ($p = 0.021$).

Table 1. Baseline Characteristics

Parameter	Control group (K) (n = 35)		Study group (HDP) (n = 38)		p - value
Age	30.0	[26.50 – 32.00]	32.50	[29.00 – 35.00]	0.040
SBP, mmHg	115	[103.50 – 120.00]	150	[141.0 – 161.0]	<0.001
DBP, mmHg	70	[65.50 – 76.50]	92	[83.00 – 100.00]	<0.001
MAP, mmHg	84	[76.50 – 91.00]	101	[97.00 – 107.00]	<0.001
HR, bpm	80	[70.0 – 87.5]	70	[62.0 – 78.0]	0.021

Note. SBP – systolic arterial blood pressure; DBP – diastolic arterial blood pressure; MAP – mean arterial pressure; HR – heart rate. All data are presented as median and interquartile range (IQR).

Pregnancy outcomes and fetal doppler parameters

Pregnancy outcomes and fetal Doppler indices are summarized in Table 2. Gestational age at inclusion was higher in the HDP group (33 [30–36] vs. 27 [24–32] weeks; $p < 0.001$).

Delivery occurred significantly earlier in the HDP group (36.0 [32.75–37.0] vs. 40.0 [40.0–40.0] weeks; $p < 0.001$), indicating a higher rate of preterm delivery.

Regarding placental and fetal circulation, the following points can be made:

The uterine artery *Pulsatility Index* (PI) was significantly higher in the HDP group (0.89 [0.75–1.46] vs. 0.76 [0.67–0.91]; $p = 0.001$).

Absolute umbilical artery PI did not differ between the groups ($p = 0.584$).

However, after standardization for gestational age (z-score), umbilical artery PI was significantly higher in the HDP group (0.215 [-0.55–1.22] vs. -0.786 [-1.733–0.3125]; $p < 0.001$), which indicates increased vascular resistance.

Table 2. Comparison of pregnancy outcomes and fetal Doppler parameters between study groups

Parameter	Control group (n = 35)	Study group (n = 38)	<i>p</i> - value
Gestational age at inclusion, weeks	27 [24 – 32]	33 [30 – 36]	<0.001
Pregnancy duration, weeks	40.0 [40.0 – 40.0]	36.0 [32.75 – 37.0]	<0.001
Uterine artery PI	0.76 [0.67 – 0.91]	0.89 [0.75 – 1.46]	0.001
Umbilical artery PI	0.94 [0.89 – 0.98]	0.96 [0.84 – 0.98]	0.584
Umbilical artery PI (z – score)	-0.786 [-1.733 – 0.3125]	0.215 [-0.55 – 1.22]	<0.001

Note. PI – pulsatility index. The data are presented as the median and the interquartile range (IQR).

Risk factors

No significant differences were observed between the groups in major risk factors, including maternal age >40 years, pre-pregnancy BMI >30 kg/m², nulliparity, assisted reproduction, smoking, or history of preeclampsia.

These findings suggest that the observed differences are primarily related to hypertensive disorders of pregnancy rather than to baseline risk factor distribution.

Laboratory findings

Laboratory results are summarized in Table 3. Lipid levels exceeded non-pregnant reference ranges in both groups, thus reflecting physiological changes during pregnancy. Compared with controls, the HDP group showed significantly higher triglycerides ($p < 0.001$) and non-HDL cholesterol ($p = 0.048$), along with lower HDL cholesterol levels ($p = 0.046$). Cardiac biomarkers (troponin I and BNP) were significantly elevated in the HDP group (both $p < 0.001$), which suggests an increased hemodynamic stress and subclinical myocardial involvement. Inflammatory markers IL-6 and TNF- α were also significantly higher in the HDP group (IL-6 $p < 0.001$; TNF- α $p =$

0.001); IL-6 exceeded the normal reference range, while TNF- α levels were above normal in both groups.

Table 3. Laboratory findings

Parameter	Control group (n = 35)	Study group (n = 38)	<i>p</i> – value
Lipids profile			
TC, mmol/l	6.10 [5.52 – 7.41]	6.76 [5.74 – 7.43]	0.214
LDL-C, mmol/l	3.54 [3.01 – 4.48]	3.87 [3.01 – 4.48]	0.749
HDL-C, mmol/l	1.85 [1.54 – 2.02]	1.63 [1.39 – 1.83]	0.046
TGL, mmol/l	2.08 [1.65 – 2.52]	2.84 [2.72 – 3.80]	<0.001
Non-HDL-C, mmol/l	4.40 [4.00 – 5.53]	5.23 [4.45 – 5.65]	0.048
Cardiospecific parameters			
TroI, ng/l	1.00 [1.00 – 1.00]	3.00 [2.00 – 5.00]	<0.001
BNP, pg/ml	19.90 [14.95 – 34.95]	58.05 [26.30 – 122.20]	<0.001
Immunological parameters			
IL – 6, ng/l	2.00 [2.00 – 2.36]	3.98 [2.32 – 7.32]	<0.001
IL – 10, ng/l	5.00 [5.00 – 5.00]	5.00 [5.00 – 5.00]	0.172
TNF-α, pg/ml	9.63 [8.87 – 11.50]	12.20 [9.63 – 13.30]	0.001

Note. TC – total cholesterol; LDL-C – low-density lipoprotein cholesterol; HDL-C – high-density lipoprotein cholesterol; TGL – triglycerides, non-HDL-C – non-high-density lipoprotein cholesterol; TroI – troponin I, BNP – B-type natriuretic peptide; IL-6 – interleukin-6; IL-10 – interleukin-10; TNF- α – tumor necrosis factor alpha. All concentrations are presented as the median and the interquartile range (IQR).

Vascular structure and function

Women with HDP demonstrated significantly increased arterial stiffness and an impaired endothelial function; all relevant results are listed in Table 4. The carotid–femoral pulse wave velocity and carotid intima–media thickness were higher in the HDP group ($p < 0.001$ and $p = 0.013$, respectively), while the flow-mediated dilation was reduced ($p = 0.016$), which indicates endothelial dysfunction. Local carotid stiffness and distensibility did not differ significantly between the groups.

PWV showed significant positive correlations with IL-6 ($r = 0.271$; $p = 0.021$), mean arterial pressure ($r = 0.623$; $p < 0.001$), triglycerides ($r = 0.289$; $p = 0.013$), and troponin I ($r = 0.278$; $p = 0.017$), while its association with TNF- α did not reach statistical significance.

FMD was not associated with inflammatory markers but showed significant negative correlations with triglycerides ($r = -0.332$; $p = 0.004$) and BNP ($r = -0.307$; $p = 0.008$). No significant associations were found with total, LDL, or HDL cholesterol.

Table 4. Arterial wall structure and function parameters

Parameter	Control group (n = 35)	Study group (n = 38)	<i>p</i> - value
PWV, m/s	6.20 [5.50 – 7.50]	7.50 [6.90 – 8.30]	<0.001
Mean CCA IMT, μm	511.50 [455.00 – 544.00]	550.25 [497.50 – 595.00]	0.013
Mean CCA stiffness, μm	3.545 [2.79 – 3.98]	2.83 [2.39 – 3.84]	0.058
Mean CCA distention, μm	488.5 [421.25 – 565.25]	480.75 [395.5 – 539.50]	0.627
FMD, %	4.57 [2.51 – 8.41]	3.20 [1.40 – 4.57]	0.016

Note. PWV – carotid–femoral pulse wave velocity; CCA – common carotid artery; IMT – intima–media thickness; FMD – flow-mediated dilation. All values are presented as the median and the interquartile range (IQR).

Echocardiographic findings

Structural changes

Echocardiographic parameters are presented in Table 5. Women with HDP had a higher left ventricular mass index ($p = 0.029$), indicating early structural adaptation to an increased hemodynamic load. The cardiac output was lower in the HDP group ($p = 0.012$), which suggests a reduced functional reserve. Although the *Left Ventricular Ejection Fraction* (LVEF) did not differ between the groups, the *Global Longitudinal Strain* (GLS) was significantly reduced (i.e., less negative) in the HDP group ($p < 0.001$), thus reflecting subclinical systolic dysfunction. The left atrial area (both 2- and 4-chamber views) was significantly larger in the HDP group (both $p < 0.001$), which indicates atrial remodeling.

Diastolic function

Conventional Doppler parameters (E, A, E/A ratio, deceleration time) did not differ significantly between the groups. However, tissue Doppler indices were more sensitive: septal and lateral e' velocities were lower, and E/ e' ratios were higher in the HDP group (all $p < 0.05$, most $p < 0.001$), which is consistent with an impaired diastolic function. The estimated pulmonary capillary wedge pressure was also higher in the HDP group ($p < 0.001$), thus indicating an elevated left atrial pressure.

Myocardial and left atrial strain

GLS was significantly reduced in the HDP group (-19.0% vs -21.0% ; $p < 0.001$), indicating subclinical systolic dysfunction despite preserved LVEF and unchanged ventricular volumes. Left atrial strain analysis revealed significant functional impairment. Reservoir strain and conduit strain were lower in the HDP group ($p = 0.002$ and $p < 0.001$, respectively), while contractile strain did not differ significantly. Additionally, maximum left atrial volume was higher in the HDP group ($p = 0.008$), further supporting atrial remodeling.

Table 5. Echocardiographic parameter values and their comparison between

Parameter	Control group (n = 35)	Study group (n = 38)	p – value
LVMI, g/m ²	66.20 [62.95 – 75.15]	76.40 [68.20 – 78.55]	0.029
CO, l/min	5.20 [4.45 – 5.65]	4.45 [4.03 – 4.99]	0.012
LVEF, %	60.00 [58.00 – 62.50]	60.25 [58.00 – 62.00]	0.568
LA area (2-chamber view), cm ²	19.00 [17.05 – 20.25]	21.50 [19.10 – 22.80]	<0.001
LA area (4-chamber view), cm ²	18.90 [17.50 – 21.00]	21.95 [19.30 – 23.40]	<0.001
E, m/s	0.87 [0.76 – 0.98]	0.855 [0.73 – 0.98]	0.497
A, m/s	0.63 [0.55 – 0.70]	0.61 [0.56 – 0.69]	0.864
E/A ratio	1.37 [1.25 – 1.59]	1.34 [1.14 – 1.61]	0.500
EDec, ms	197.00 [168.50 – 216.00]	193.50 [169.00 – 235.00]	0.821
Septal e', cm/s	11.00 [10.00 – 12.00]	10.00 [8.00 – 11.00]	<0.001
Lateral e', cm/s	17.00 [15.50 – 18.00]	12.00 [11.00 – 14.00]	<0.001
Lateral E/e' ratio	5.11 [4.50 – 5.78]	6.57 [5.38 – 8.50]	<0.001
Septal E/e' ratio	7.90 [6.82 – 9.00]	9.20 [7.50-10.80]	0.017
Mean E/e' ratio	6.26 [5.38 – 7.09]	7.62 [6.47 – 9.61]	<0.001
PCWP, mmHg	8.37 [7.62 – 9.73]	10.04 [8.92 – 12.44]	<0.001
GLS, %	-21 [-21; -19]	-19 [-20.50; -18]	<0.001
LV stroke volume, ml	68.00 [62.00 – 75.00]	65.75 [60.00 – 71.00]	0.532
LV end-diastolic volume, ml	108.00 [98.50 – 119.00]	108.00 [98.00 – 118.00]	0.799
LV end-systolic volume, ml	40.00 [39.00 – 45.50]	43.00 [37.00 – 48.00]	0.736

Parameter	Control group (n = 35)	Study group (n = 38)	p – value
LAScd, %	24.00 [20.00 – 26.00]	18.00 [15.00 – 20.00]	<0.001
LASct, %	12.00 [9.50 – 13.50]	13.00 [10.00 – 15.00]	0.220
LASr, %	35.00 [31.00 – 39.00]	31.00 [29.00 – 33.00]	0.002
LA LAVmax, ml	49.25 [45.50 – 54.50]	59.25 [50.00 – 68.00]	0.008

Note. LV – left ventricle; LA – left atrium; RV – right ventricle; LVMI – left ventricular mass index; LVEF – left ventricular ejection fraction; CO – cardiac output; E – early diastolic transmitral flow velocity; A – late diastolic transmitral flow velocity (atrial contraction); E deceleration time (EDec) – deceleration time of early diastolic filling; septal e' – early diastolic mitral annular velocity at the septal side; lateral e' – early diastolic mitral annular velocity at the lateral side; PCWP – pulmonary capillary wedge pressure (estimated by using the Nagueh formula).

GLS – global longitudinal strain, LASr – left atrial reservoir strain (LA filling during systole); LAScd – left atrial conduit strain (passive emptying during early diastole); LASct – left atrial contractile strain (active emptying during late diastole); LAVmax (biplane) – maximum left atrial volume measured using the modified biplane Simpson method from 2- and 4-chamber views.

All data are presented as the median and the interquartile range (IQR).

Associations between blood pressure, gestational duration and clinical parameters

Significant associations were observed between the blood pressure and laboratory markers. Both systolic and diastolic blood pressure showed moderate positive correlations with troponin I ($r = 0.450$ and 0.466 ; $p < 0.001$) and BNP ($r = 0.321$ and 0.269). Among the inflammatory markers, IL-6 demonstrated strong positive correlations with the systolic ($r = 0.505$) and diastolic blood pressure ($r = 0.454$; both $p < 0.001$), while TNF- α showed weaker but significant associations. Triglycerides also correlated positively with the blood pressure ($r \approx 0.43$ – 0.44 ; $p < 0.001$).

Gestational duration was strongly and inversely associated with both the systolic and diastolic blood pressure ($r = -0.636$ and -0.611 ; $p < 0.001$). It also showed significant negative correlations with troponin I ($r = -0.577$), BNP ($r = -0.591$), IL-6 ($r = -0.526$), and triglycerides ($r = -0.526$) (all $p < 0.001$), while no significant association was found with TNF- α .

Regarding the vascular parameters, gestational duration was negatively associated with the pulse wave velocity ($r = -0.440$; $p < 0.001$), carotid intima-media thickness ($r = -0.343$; $p = 0.003$), and carotid stiffness ($r = -0.321$; $p = 0.006$). No significant association was observed with flow-mediated dilation or local carotid elasticity indices.

In terms of myocardial deformation, gestational duration was not significantly associated with left ventricular GLS. However, it showed a positive correlation with the left atrial reservoir strain ($r = 0.246$; $p = 0.036$).

and a negative correlation with the left atrial contractile strain ($r = -0.399$; $p < 0.001$), while no association was found with the conduit strain.

Left atrial compliance and its clinical associations

Between-group comparison

Left atrial compliance, assessed as $\text{LASr}/\text{E}/\text{e}'$, was significantly lower in the HDP group compared with the controls (3.87 [3.09–5.10] vs. 5.57 [5.07–6.74]; $p < 0.001$) (Table 6).

Reduced left atrial reservoir strain ($\text{LASr} < 31\%$) was more frequent in the HDP group (47.4% vs. 22.9%; $p = 0.026$), as was impaired left atrial compliance ($\text{LASr}/\text{E}/\text{e}' < 3.0$) (23.7% vs. 2.9%; $p = 0.010$). In contrast, reduced LVEF ($< 52\%$) and conventional tissue Doppler criteria of diastolic dysfunction (septal $\text{e}' < 7$ cm/s, lateral $\text{e}' < 10$ cm/s) did not differ significantly between the groups.

Table 6. Analysis of left atrial deformation parameters

Parameter	Control group (n = 35)	Study group (n = 38)	<i>p</i> – value
LASr/(E/e')	5.57 [5.07 – 6.74]	3.87 [3.09 – 5.10]	<0.001
LVEF (%) < 52%	1 (2.9%)	1 (2.6%)	0.732
LASr < 31%	8 (22.9%)	18 (47.4%)	0.026
LASr/(E/e') < 3.0	1 (2.9%)	9 (23.7%)	0.010
Septal e' < 7 cm/s	0 (0%)	1 (2.6%)	0.521
Lateral e' < 10 cm/s	0 (0%)	2 (5.3%)	0.268

Note. LASr – left atrial reservoir strain; LVEF – left ventricular ejection fraction; septal e' – septal mitral annular early diastolic velocity; lateral e' – lateral mitral annular early diastolic velocity.

Associations with pregnancy duration and inflammation

Women with impaired left atrial compliance ($\text{LASr}/\text{E}/\text{e}' < 3$) had a significantly shorter gestational duration compared with those with preserved compliance (34.5 [32.5–37.5] vs. 39.0 [36.0–40.0] weeks; $p = 0.016$).

Gestational duration showed a significant negative correlation with IL-6 ($r = -0.403$; $p < 0.001$) and with left atrial compliance dysfunction ($r = -0.284$; $p = 0.015$). However, no significant association was found between IL-6 levels and left atrial compliance ($p = 0.068$).

Ventricular–arterial coupling

Between-group comparison

The ventricular–arterial coupling index, calculated as $PWV/|GLS|$, was significantly higher in the HDP group compared with the controls (0.40 [0.35–0.46] vs. 0.32 [0.27–0.35]; $p = 0.001$), which indicates impaired ventricular–arterial interaction (Table 7).

Table 7. Comparison of ventricular–arterial coupling index ($PWV/|GLS|$) between groups

Parameter	Control group (n = 35)	Study group (n = 38)	<i>p</i> – value
VAC ($PWV/ GLS $)	0.32 [0.27 – 0.35]	0.40 [0.35 – 0.46]	0.001

Note. Values are presented as median and interquartile range (IQR). VAC calculated using absolute GLS values; higher VAC indicates worse coupling.

Associations with clinical and laboratory parameters

VAC showed a significant negative correlation with gestational duration ($r = -0.454$; $p < 0.001$) and left atrial compliance ($r = -0.308$; $p = 0.008$).

Positive correlations were observed with inflammatory and myocardial injury markers, including IL-6 ($r = 0.340$; $p = 0.003$), TNF- α ($r = 0.328$; $p = 0.005$), and troponin I ($r = 0.307$; $p = 0.008$). No significant association was found between VAC and BNP.

Prognostic value of left atrial compliance for preterm delivery (<37 weeks)

In univariate logistic regression analysis, left atrial compliance ($LASr/E/e'$) was significantly associated with the risk of delivery before 37 weeks ($B = -0.397$; $p = 0.019$). Higher values were associated with a lower risk (OR = 0.673), which indicates that each unit increase in $LASr/E/e'$ reduced the odds of preterm delivery by approximately 33%. Conversely, a decrease in the index was associated with a 1.49-fold increase in risk. The model explained a modest proportion of variance (Nagelkerke $R^2 = 0.120$).

ROC analysis demonstrated a moderate discriminative ability (AUC = 0.671; $p < 0.05$). The optimal cut-off value (the Youden index) was approximately $LASr/E/e' \approx 3.8$, with 52% sensitivity and 79% specificity. The ROC curve of left atrial compliance ($LASr/E/e'$) for predicting delivery before 37 weeks is shown in Figure 1.

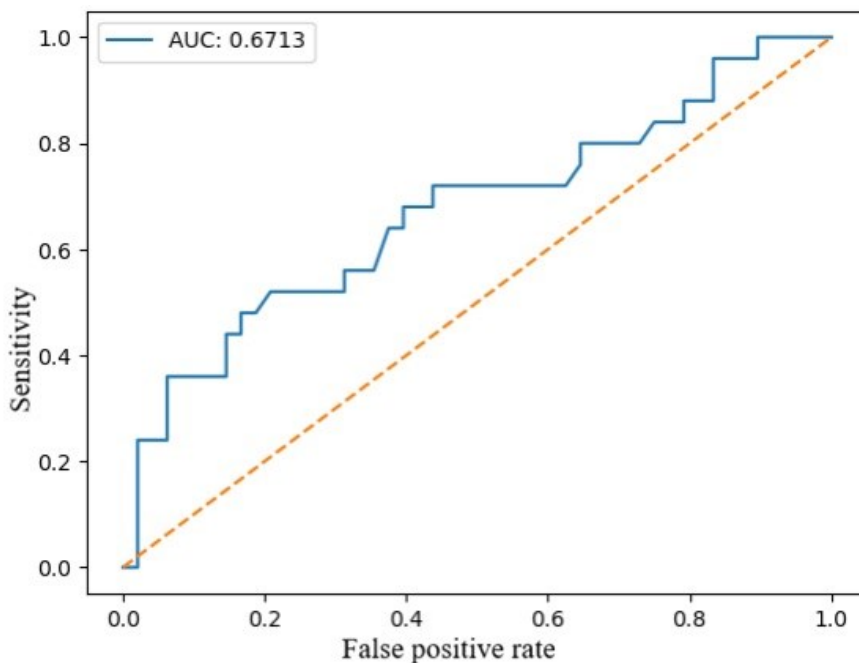


Figure 1. ROC curve of left atrial compliance (LASr/E/e') for predicting delivery before 37 weeks.

[The figure illustrates the diagnostic performance of the left atrial compliance index (LASr/E/e') in predicting delivery before 37 weeks. The area under the ROC curve (AUC = 0.671; $p < 0.05$) indicates moderate discriminative ability. The dashed diagonal line represents the line of no discrimination. The optimal cut-off value, determined by using the Youden index, was LASr/E/e' ≈ 3.8 , which corresponds to 52% sensitivity and 79% specificity.]

Multivariable logistic regression analysis for preterm delivery (<37 weeks)

Multivariable logistic regression analysis was performed with the objective to identify independent predictors of delivery before 37 weeks. Variables significantly associated with gestational duration in univariate analysis (BNP, PWV, VAC, IL-6) were included in the initial model. After stepwise selection, two independent predictors remained: BNP and PWV.

Higher BNP levels were associated with an increased risk of preterm delivery (Exp(B) = 1.036; $p < 0.001$), as was a higher PWV value (Exp(B) = 2.02; $p = 0.009$).

The final model demonstrated high discriminative ability (AUC = 0.890) along with good explanatory power (Nagelkerke $R^2 = 0.593$). The distribution of preterm delivery risk according to BNP and PWV is shown in Figure 2.

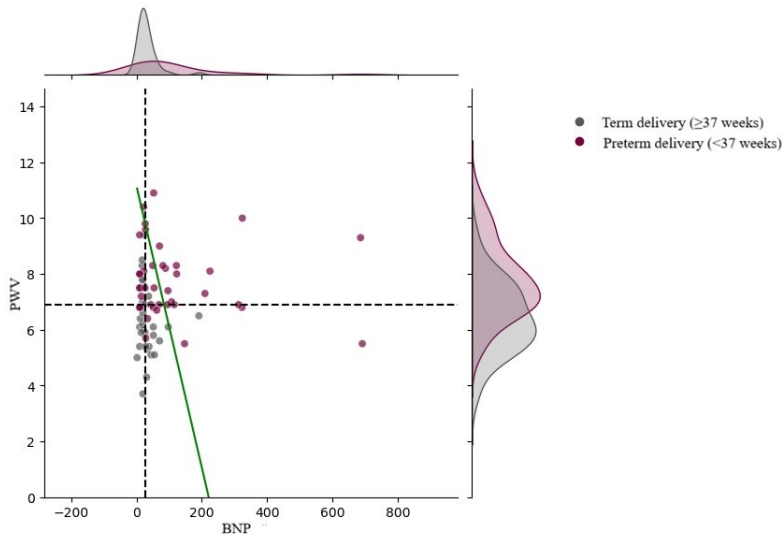


Figure 2. Distribution of the risk of delivery before 37 weeks according to BNP and PWV.

[The figure shows the distribution of participants based on BNP and PWV values, stratified by gestational age at delivery (<37 vs. ≥37 weeks). Black dashed lines indicate the median BNP and PWV values, while the green line represents the decision boundary of the logistic regression model.]

Note. BNP – B-type natriuretic peptide; PWV – pulse wave velocity.

PRACTICAL, CLINICAL AND SCIENTIFIC RELEVANCE AND FUTURE DIRECTIONS

This dissertation demonstrates that hypertensive disorders of pregnancy are accompanied with a characteristic profile of vascular dysfunction, subclinical myocardial impairment and inflammatory activation. In women with HDP, arterial stiffness (carotid–femoral PWV), markers of subclinical systolic and diastolic dysfunction (GLS, E/e'), reduced left atrial functional reserve and compliance, and increased concentrations of BNP, troponin I and inflammatory biomarkers (IL-6, TNF- α) were consistently observed. Importantly, BNP, PWV and left atrial compliance showed clinically meaningful associations with pregnancy discontinuation before 37 weeks, thereby supporting the concept that integrated cardiovascular phenotyping may improve risk stratification beyond the traditional clinical markers.

Based on the study findings, a conceptual two-step risk assessment approach may be considered.

A baseline assessment should include the blood pressure, proteinuria, and routine laboratory testing.

In women with an increased clinical concern or severe disease, an extended cardiovascular evaluation could incorporate the following:

- (i) biomarkers reflecting the haemodynamic load, myocardial injury and inflammation (BNP, troponin I, IL-6, TNF- α),
- (ii) vascular structure and function (PWV, flow-mediated dilation, carotid intima-media thickness),
- (iii) advanced echocardiography with strain analysis, including left atrial strain-derived indices and left atrial compliance (LASr/(E/e')).

In addition, integrated indices such as ventricular-arterial coupling (VAC = $PWV/|GLS|$) may provide a holistic description of cardiovascular imbalance. The proposed framework is intended to complement – rather than replace – standard obstetric risk assessment and requires prospective validation before clinical implementation.

The results also support structured postpartum and long-term follow-up after HDP, aligned with the modern view that HDP represent an early manifestation of an adverse maternal cardiovascular phenotype. Future research priorities include multicentre studies to confirm generalisability, prospective longitudinal follow-up to assess persistence and prognostic meaning of PWV, VAC and left atrial compliance after delivery, studies in early pregnancy to evaluate the true predictive performance before the clinical disease onset, and interventional trials to determine whether early identification of high-risk women and targeted strategies can improve perinatal and long-term cardiovascular outcomes. Ultimately, the findings provide a rationale for developing and validating integrated risk calculators combining biomarkers and functional cardiovascular indices into clinically actionable decision-support tools.

STRENGTHS AND LIMITATIONS

The main strength of this study lies in its multidisciplinary approach, allowing comprehensive evaluation of cardiovascular changes in hypertensive disorders of pregnancy. Simultaneous assessment of immunological (cytokines), cardiospecific, echocardiographic, and vascular parameters enabled identification of complex interrelationships that might be overlooked when analyzed separately.

A novel aspect of this study is the evaluation of left atrial compliance and ventricular-arterial coupling in the context of hypertensive pregnancy, including their associations with gestational duration and inflammatory biomarkers. To the best of our knowledge, such integrative cardiovascular

models have only been sparsely investigated in pregnant populations, providing additional insight and generating hypotheses for future research.

The study validity is supported by recruitment of both groups from the same clinical setting, reducing selection bias, and by the use of standardized, validated methodologies (ELISA, speckle-tracking echocardiography, oscillometric PWV). Blinded measurements further minimized information bias. Importantly, the study focused on a clinically relevant outcome – notably, delivery before 37 weeks – thereby enhancing its potential clinical applicability.

However, several limitations should be considered nevertheless. This was a single-center study with a relatively small sample size and a heterogeneous study group, thus limiting the generalizability of the findings. The sample size also restricted subgroup analyses and the complexity of multivariable models, with a potential risk of overfitting.

The cross-sectional design precludes causal inference, and findings should be interpreted as associative. Prospective studies are needed to confirm the prognostic value of the identified markers, particularly in early pregnancy. Additionally, the lack of postpartum follow-up limits assessment of the persistence or reversibility of cardiovascular changes.

All measurements were performed after clinical manifestation of hypertensive disorders, preventing direct evaluation of the early predictive value. Antihypertensive treatment may have influenced hemodynamic parameters and biomarkers. Biological variability and technical limitations may have also affected the measurement accuracy. Differences in gestational age at inclusion and inclusion of only hospitalized patients may have introduced a further bias.

Overall, these findings should be considered hypothesis-generating and warrant validation in larger, prospective, multicenter studies.

CONCLUSIONS

1. In HDP, an increased inflammatory activity (IL-6, TNF- α) was observed, which was associated with a higher arterial blood pressure, cardiovascular function parameters, and shorter gestational duration.
2. In the group of women with HDP, changes in the cardiac structure and function were identified: an increased left ventricular myocardial mass, a lower cardiac output, a reduced systolic function (GLS), and signs of an impaired diastolic function (increased E/e')

and decreased e'). The left atrial compliance index $LA_{Sr}/(E/e')$ was associated with an earlier delivery.

3. Vascular functional alterations were observed in HDP, including increased pulse wave velocity, greater carotid intima-media thickness, and reduced flow-mediated dilation. Pulse wave velocity was associated with inflammatory and cardiac function markers.
4. The ventricular-arterial coupling index was higher in the HDP group and was associated with the gestational duration, left atrial function, inflammatory activity, and biomarkers of myocardial injury.
5. In the developed multivariable prognostic model, BNP concentration and pulse wave velocity were identified as independent predictors of delivery before 37 weeks of gestation, whereas $LA_{Sr}/(E/e')$ and VAC did not demonstrate independent prognostic significance.

PADĖKA

Esu nuoširdžiai dėkinga savo darbo vadovei profesorei dr. Vilmai Dženkevičiūtei už pasitikėjimą, išmintingą vadovavimą, kantrybę ir palaikymą viso darbo metu. Taip pat dėkoju profesoriui dr. Virginijui Šapokai už įkvėpimą, tikėjimą mokslu ir drąsinimą siekti daugiau.

Nuoširdžiai dėkoju savo šeimai ir artimiesiems už meilę, kantrybę, palaikymą ir supratimą viso doktorantūros kelio metu. Jūsų tikėjimas manimi buvo neįkainojama stiprybė šiame ilgame ir reikliame procese.

Ypač dėkoju savo vyrui Albertui ir dukrai Kamilei – už besąlygišką meilę, įkvėpimą, kantrybę ir prasmę, kuri suteikė jėgų judėti pirmyn net sunkiausiomis akimirkomis. Nuoširdžiai dėkoju mamai ir sesei Elenai už rūpestį, motyvaciją ir tikėjimą mano jėgomis nuo pat pirmųjų žingsnių mokslo kelyje.

Esu dėkinga Vilniaus universitetui už suteiktą galimybę studijuoti doktorantūroje, akademinę aplinką ir finansinę paramą šiam tyrimui įgyvendinti. Taip pat dėkoju Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikų kolektyvui bei visiems kolegoms už bendradarbiavimą ir pagalbą, ypač Rūtai, Annai ir Guodai.

Nuoširdžiai dėkoju visoms tyrime dalyvavusioms moterims – Jūsų indėlis yra šio darbo pagrindas.

Šis darbas – ne tik mokslinis rezultatas, bet ir kelionė, tapusi įmanoma dėl žmonių, kurie buvo šalia.

PUBLIKACIJŲ SĄRAŠAS

Straipsniai:

1. Masalienė, Tatjana; Struckutė, Emilija; Breivienė, Rūta; Ramašauskaitė, Diana; Dženkevičiūtė, Vilma. The importance of inflammatory and angiogenic markers in the evaluation of early cardiovascular disease risk in women with hypertensive disorders of pregnancy. *Journal of Cardiovascular Development and Disease* 2023, 10(10): 1–10. DOI: 10.3390/jcdd10100407. [DB: Science Citation Index Expanded (Web of Science), Scopus]
2. Masalienė, Tatjana; Žukienė, Guoda; Laurinavičienė, Anna; Breskuvienė, Dalia; Ramašauskaitė, Diana; Dženkevičiūtė, Vilma. Alterations in maternal cardiovascular parameters and their impact on uterine and fetal circulation in hypertensive pregnancies and fetal growth restriction. *International Journal of Cardiology Cardiovascular Risk and Prevention* 2024; 22(200316): 1–6. DOI: 10.1016/j.ijcrp.2024.200316. [DB: Emerging Sources Citation Index (Web of Science), Scopus]
3. Masalienė, Tatjana; Laurinavičienė, Anna; Dženkevičiūtė, Vilma. Early cardiovascular changes in hypertensive pregnancies: Insights from left atrial strain and compliance. *BMC Pregnancy and Childbirth* 2025; 25(737): 1–10. DOI: 10.1186/s12884-025-07857-w. [DB: Science Citation Index Expanded (Web of Science), Scopus]

Darbo rezultatų pristatymas moksliniuose renginiuose:

1. Masalienė, Tatjana; Laurinavičienė, Anna; Breivienė, Rūta; Ramašauskaitė, Diana; Rinkūnienė, Egidija; Dženkevičiūtė, Vilma. Is Interleukin-6 a good marker for the risk of developing preeclampsia in pregnant women? // *European Journal of Case Reports in Internal Medicine: Abstract Book of the 21st European Congress of Internal Medicine ECIM Joint with the 12th International Congress of Internal Medicine* (15–18 March, 2023, Athens, Greece) 2023; 10(1): 43. DOI: 10.12890/2023_V10Sup1. [DB: PubMed Central]
2. Masalienė, Tatjana; Laurinavičienė, Anna; Breivienė, Rūta; Ramašauskaitė, Diana; Rinkūnienė, Egidija; Dženkevičiūtė, Vilma. Relationship between lipid profile and severity of angiogenic imbalance in hypertensive disorders during pregnancy. *Atherosclerosis: EAS 2023 Abstracts* 2023; 379(1): S123–S124. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2023.06.431. [DB: Science Citation Index Expanded (Web of Science)] [IF: 4.900; AIF: 4.100; Q1 (2023 InCities JCR SCIE)]

3. Struckutė, Emilija; Breivienė, Rūta; Masalienė, Tatjana; Dženkevičiūtė, Vilma; Ramašauskaitė, Diana. Angiogenic factors association with risk factors of hypertensive disorders of pregnancy. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology: EBCOG Abstracts* 2024; 293: 173. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2023.08.027. [DB: Science Citation Index Expanded (Web of Science)] [IF: 1.900; AIF: 2.850; Q2 (2024 InCities JCR SCIE)]
4. Struckutė, Emilija; Breivienė, Rūta (temos vadovė); Masalienė, Tatjana (temos vadovė). Correlation between uterine, umbilical arteries Doppler indices and angiogenic factors in hypertensive disorders of pregnancy. *MEDICS 2023: Medical International Conference for Students* (March 29–April 02, Bucharest). Bucharest: Scientific Organisation of Medical Students, 2023, p. 26. ISSN 2501-3882.
5. Struckutė, Emilija; Breivienė, Rūta (temos vadovė); Masalienė, Tatjana (temos vadovė). Angiogenic factors, uterine and umbilical artery Doppler indices in hypertensive disorders of pregnancy. *IMSC: 31st International Medical Students' Conference* (13–15 April, 2023). Kraków, 2023, p. 39.
6. Struckutė, Emilija; Breivienė, Rūta (temos vadovė); Masalienė, Tatjana (temos vadovė). Angiogenic factors, uterine and umbilical arteries Doppler indices in pregnancies complicated by fetal growth restriction and preeclampsia // *IMSC: 31st International Medical Students' Conference* (13–15 April, 2023). Kraków, 2023, p. 41.
7. Struckutė, Emilija; Einikytė, Rūta (temos vadovė); Masalienė, Tatjana (temos vadovė). Imunologinių žymenų ir arterijų sienelės rodiklių vaidmuo vertinant hipertenzinių būklių nėštumo metu sukeltą ankstyvą kardiovaskulinę riziką. *Studentų mokslinės veiklos LXXIV konferencija* (Vilnius, 2022 m. gegužės 17–20 d.): pranešimų tezės; leidinį sudarė Simona Kildienė. Vilnius: Vilniaus universiteto leidykla, 2022, p. 49–50. (Vilnius University Proceedings, eISSN 2669-0233; vol. 21). DOI: 10.15388/SMVK.2022.

GYVENIMO APRAŠYMAS

Vardas, pavardė

TATJANA MASELIENĖ

Dabartinė darbovietė (*įstaigos pavadinimas, adresas*) ir pareigos

VUL SK vidaus ligų gydytoja (Santariškių g. 2),

VU MF lektorė (Čiurlionio g. 21, Vilnius),

UAB „Meliva“ vidaus ligų gydytoja.

Veiklos sritis, nurodyta licencijoje, licencijos data ir numeris

Vidaus ligų gydytojas, 2019-06-26, MPL-23745

Mokslo laipsnis (*mokslo laipsnio suteikimo data ir institucijos, suteikusių mokslo laipsnį, pavadinimas*)

Biomedicinos mokslų magistras (Vilniaus universitetas, 2014 m.)

Išsilavinimas (*kvalifikacijos suteikimo data; institucijos, suteikusių kvalifikaciją, pavadinimas*) ir kvalifikacijos tobulinimas per paskutinius penkerius metus (*stažuotės, kursai*)

2008–2014 m. – Vilniaus universitetas, Medicinos fakultetas, magistro diplomas, medicinos magistro laipsnis, gydytojo kvalifikacija.

2014–2019 m. – Vilniaus universitetas, Medicinos fakultetas, vidaus ligų rezidentūra.

Nuo 2019 m. iki dabar – Vilniaus universitetas, Medicinos fakultetas, doktorantūros studijos.

Kvalifikacijos tobulinimas

2013-08–09 – Thuringen Kliniken „Georgius Agricola“, Vidaus ligų skyrius (Saalfeldas, Vokietija).

2016 m. – European Congress of Internal Medicine (Amsterdamas, Nyderlandai).

2017 m. – Vilniaus universitetas, Medicinos fakultetas, profilaktinių sveikatos patikrinimų kursai.

2017 m. – „European Congress of Internal Medicine“ (Milanas, Italija).

2017-12 – „Advanced Cardiovascular Life Support Course“ (Kaunas, Lietuva).

2019-05 – MIRCIM (Krokuva, Lenkija).

2019-09-19–22 – „Nordic Baltic Region Research Course“ (Gdanskas, Lenkija).

2023 m. vasario–kovo mėn. – kvalifikacijos tobulinimo kursai VU MF pagal projekto „Vilniaus universiteto gydytojų kompetencijų ir kvalifikacijos tobulinimas“ parengtą mokymo programą „Neinvazinė širdies ir kraujagyslių sistemos ligų diagnostika“.

2023 m. kovo mėn. – „21st European Congress of Internal Medicine“ (Atėnai, Graikija) (dalyvė, standinis pranešimas).

2023 m. – pirmosios pagalbos kursai.

Įvairios Lietuvos ir užsienio šalių konferencijos.

Darbo patirtis (*laikotarpis, institucijos pavadinimas, pareigos*)

2014 m. – internatūra Šalčininkų rajono ligoninėje ir Baltijos Amerikos klinikoje.

2014–2019 m. – vidaus ligų gydytoja rezidentė VUL Santaros klinikose

2015–2016 m. – medicinos gydytoja skubiai pagalbai teikti Šalčininkų rajono ligoninėje.

2015–2019 m. – Vilniaus „Kardiologijos klinikos“, medicinos gydytoja.

Nuo 2019-07 – Vilniaus „Kardiologijos klinikos“, vidaus ligų gydytoja.

2018–2019 m. – Vilniaus universitetas, Klinikinės medicinos institutas, Vidaus ligų, šeimos medicinos ir onkologijos klinika, lektorė.

Nuo 2019 iki dabar – Vilniaus universitetas, Klinikinės medicinos institutas, Vidaus ligų, šeimos medicinos ir onkologijos klinika, jaunesnioji asistentė.

Nuo 2019-08 – Vilniaus universiteto Santaros klinikos, vidaus ligų gydytoja.

Vilniaus universiteto leidykla
Saulėtekio al. 9, III rūmai, LT-10222 Vilnius
El. p. info@leidykla.vu.lt, www.leidykla.vu.lt
bookshop.vu.lt, journals.vu.lt
Tiražas 20 egz.