

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
імені О.О. БОГОМОЛЬЦЯ

ПОПЕЛЬ Ольга Казимирівна

УДК 618.2/.7-06:616.12-008.331.1]-036-07

Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису

ДИСЕРТАЦІЯ
ПРОГНОЗУВАННЯ, АКУШЕРСЬКІ ТА ПЕРИНАТАЛЬНІ АСПЕКТИ
ПРЕЕКЛАМПСІЇ У ВАГІТНИХ ІЗ ХРОНІЧНОЮ АРТЕРІАЛЬНОЮ
ГІПЕРТЕНЗІЄЮ

галузь знань 22 «Охорона здоров'я»

Спеціальність 222 «Медицина»

Подається на здобуття наукового ступеня доктора філософії

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей,
результатів і текстів інших авторів мають посилення на відповідне джерело

_____ Попель О.К.

Науковий керівник: Говсеєв Дмитро Олександрович,
доктор медичних наук, професор

Київ 2024

АНОТАЦІЯ

Попель О.К. Прогнозування, акушерські та перинатальні аспекти преєклампсії у вагітних із хронічною артеріальною гіпертензією. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії в галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина». – Національний медичний університет імені О.О. Богомольця МОЗ України, Київ, 2024.

Дисертаційна робота присвячена преєклампсії у вагітних із хронічною гіпертензією. Актуальність теми зумовлена поширенням хронічної гіпертензії серед вагітних, високим ризиком розвитку преєклампсії та пов'язаних із нею ускладнень. Через складність прогнозування та вплив вихідного стану матері на розвиток накладеної преєклампсії існує потреба в подальшому вивченні патогенезу цього стану і пошуку його предикторів.

На основі літературних даних та попередніх досліджень висунута гіпотеза, яка передбачала підвищення білків теплового шоку масою 70 кДа (heat shock proteins 70, HSP70), антитіл до білків теплового шоку масою 60 кДа (анти-HSP60 антитіл) та антитіл до бактеріальних білків GroEL (анти-GroEL антитіл), зростання розчиненої fms-подібної тирозинкінази 1 (soluble fms-like tyrosine kinase 1, sFlt-1) та зниження плацентарного фактору росту (placental growth factor, PlGF) у сироватці крові як при накладеній преєклампсії, так і при хронічній гіпертензії, з більш вираженими змінами у випадку накладеної преєклампсії.

Метою роботи є удосконалення прогнозування преєклампсії на терміні 28–36 тижнів у вагітних із хронічною гіпертензією на основі клінічних, імунних, стресових факторів та маркерів ангіогенезу.

Об'єкт дослідження: перебіг преєклампсії при хронічній гіпертензії.

Предмет дослідження: концентрації HSP70, анти-HSP60 та анти-GroEL антитіла, sFlt-1 та PlGF, стан плацент, перинатальні результати та клінічні особливості у вагітних із преєклампсією на фоні хронічної гіпертензії.

Завдання дослідження

1. На підставі існуючих наукових досліджень обґрунтувати доцільність використання сироваткових HSP70, анти-HSP60 і анти-GroEL антитіл, sFlt-1 та PlGF як маркерів накладеної преєклампсії.

2. Дослідити перебіг вагітності та пологів у жінок із хронічною гіпертензією та накладеною преєклампсією, стан їх новонароджених та плацент.

3. Визначити рівні сироваткових HSP70, анти-HSP60 і анти-GroEL антитіл, sFlt-1, PlGF та співвідношення sFlt-1/PlGF у вагітних із хронічною гіпертензією та накладеною преєклампсією у III триместрі.

4. Оцінити ефективність HSP70, анти-HSP60 та анти-GroEL антитіл, а також sFlt-1 і PlGF як предикторів накладеної преєклампсії; врахувати внесок додаткових материнських факторів у розвиток преєклампсії при хронічній гіпертензії та побудувати багатофакторну логістичну регресійну модель для прогнозування накладеної преєклампсії на терміні 28—36 тижнів.

5. Розробити алгоритм прогнозування накладеної преєклампсії.

На першому етапі здійснено пошук і аналіз літератури щодо можливих предикторів накладеної преєклампсії. Проведено систематичний огляд і метааналіз досліджень сироваткових HSP70 при преєклампсії та обґрунтовано доцільність їх вивчення у вагітних із накладеною преєклампсією. Проаналізовано дані щодо анти-HSP60 та анти-GroEL антитіл при хронічній гіпертензії і преєклампсії, аргументована їх оцінка при накладеній преєклампсії. Виконано систематичний огляд і метааналіз досліджень sFlt-1, PlGF, співвідношення sFlt-1/PlGF при накладеній преєклампсії, продемонстровано перспективу використання sFlt-1/PlGF як предиктора накладеної преєклампсії.

На другому етапі проведено проспективне когортне одноцентрове обсерваційне дослідження, яке включало 105 вагітних із хронічною гіпертензією та 34 здорових вагітних у контрольній групі.

Перша точка дослідження для визначення HSP70, анти-HSP60, анти-GroEL антитіл, sFlt-1, PlGF і співвідношення sFlt-1/PlGF встановлена на 28 тижні. Друга точка — на 36 тижні за відсутності преєклампсії або на 29–36 тижнях при появі

її симптомів. Якщо ознаки преєклампсії з'являлися після 36 тижня, додаткові вимірювання не проводились. Рівні HSP70, анти-HSP60 та анти-GroEL антитіл, sFlt-1 і PlGF визначали імуноферментним методом після пологів усіх учасниць, а співвідношення sFlt-1/PlGF розраховували. Розподіл учасниць на підгрупи здійснювався після пологів. У групі дослідження 30 породіль було віднесено до підгрупи накладеної преєклампсії, а 75 — до підгрупи хронічної гіпертензії. У контрольній групі 3 породіллі увійшли до підгрупи преєклампсії, тоді як 31 залишилася у підгрупі здорових.

Методи дослідження: загальноклінічні, спеціальні, морфологічні та статистичні; статистичний аналіз даних виконували у пакеті EZR v.4.4.1.

Результати дослідження

1. У поточному дослідженні вагітні з хронічною гіпертензією та накладеною преєклампсією мали вищий індекс маси тіла (ІМТ) і виявилися старшими за віком порівняно зі здоровими вагітними. Накладена преєклампсія асоціюється з більшою тривалістю захворювання на хронічну гіпертензію (4 роки та більше) та недостатньою корекцією артеріального тиску в першій половині вагітності, з розвитком гестаційного цукрового діабету та надмірною гестаційною прибавкою маси тіла. Накладена преєклампсія підвищила ризик передчасних пологів, дистресу плода, кесаревого розтину.

Накладена преєклампсія асоційована з більш раннім терміном народження немовля, з меншою масою новонароджених, в тому числі масою 1.5–2.5 кг, з підвищенням кількості недоношених новонароджених, з нижчою оцінкою за шкалою Апгар під час народження, з підвищенням частоти лікування новонароджених у відділенні інтенсивної терапії та більш пізньою випискою.

2. HSP70 в обох точках дослідження показав статистично значущу різницю між підгрупами накладеної преєклампсії та хронічної гіпертензії, а також у обох підгрупах порівняно зі здоровими ($p < 0.01$). У здорових вагітних залежності HSP70 від гестаційного терміну не виявлено. Натомість при хронічній гіпертензії та накладеній преєклампсії помітне підвищення HSP70 у другій точці порівняно з 28 тижнями ($p < 0.0001$ в обох випадках).

3. Анти-HSP60 та анти-GroEL антитіла в обох точках дослідження продемонстрували статистично значущу різницю при накладеній преєклампсії та хронічній гіпертензії порівняно зі здоровими ($p < 0.01$), однак між підгрупами накладеної преєклампсії та хронічної гіпертензії статистичної значущості не досягнуто. Встановлено кореляцію між анти-HSP60 та анти-GroEL антитілами в усіх підгрупах на першій точці дослідження, а також у підгрупах здорових та хронічної гіпертензії на другій точці. При накладеній преєклампсії у другій точці кореляція між рівнями анти-HSP60 та анти-GroEL антитіл була на межі статистичної значущості ($p = 0.059$). Зафіксовано зростання рівнів анти-HSP60 антитіл при хронічній гіпертензії ($p < 0.001$) та накладеній преєклампсії ($p < 0.001$) у другій точці порівняно з 28 тижнями. Анти-HSP60 і анти-GroEL антитіла у здорових вагітних, а також анти-GroEL антитіла при хронічній гіпертензії не підвищуються зі збільшенням терміну гестації.

Рівні анти-HSP60 та анти-GroEL антитіл та HSP70 не залежали від віку учасниць, ІМТ, паритету, паління, гестаційного терміну на момент пологів та маси новонародженого.

4. sFlt-1, PlGF і співвідношення sFlt-1/PlGF не показали зв'язку з ІМТ, віком, паритетом та палінням у всіх підгрупах протягом вивчених термінів. Виявлено кореляцію між sFlt-1/PlGF і гестаційним терміном пологів при хронічній гіпертензії та накладеній преєклампсії, а також із масою новонародженого при накладеній преєклампсії в обох точках дослідження. Також отримано кореляцію між маркерами ангіогенезу та HSP70 і анти-HSP60 антитілами при хронічній гіпертензії та накладеній преєклампсії.

Рівні sFlt-1 виявилися відмінними ($p < 0.0001$) між підгрупами хронічної гіпертензії та накладеної преєклампсії в обох точках дослідження. На 28 тижні sFlt-1 не показав статистично значущої різниці між підгрупою хронічної гіпертензії та здоровим контролем, проте на 36 тижні різниця між ними стала статистично значущою ($p = 0.024$). PlGF між накладеною преєклампсією та хронічною гіпертензією показали статистично значущу різницю в обох точках дослідження ($p < 0.0001$). При хронічній гіпертензії різниця в рівнях PlGF

порівняно із здоровими не була значущою на 28 тижні, однак на 36 тижні ці відмінності стали статистично значущими ($p < 0.0001$).

sFlt-1/PlGF показав статистично значущі відмінності між усіма підгрупами і виявився найбільш інформативним серед досліджених ангіогенних маркерів прогнозування накладеної прееклампсії: ROC-криві мали площу 0.865 у першій точці дослідження, 0.863 – у другій, чутливість та специфічність для цих точок становили більше 83% у першій точці, 90% і 80% відповідно у другій. Таким чином, дисбаланс ангіогенних факторів спостерігається як при хронічній гіпертензії, так і при накладеній прееклампсії та має значний потенціал для прогнозування прееклампсії на фоні хронічної гіпертензії.

4. Продемонстровано меншу масу плацент при накладеній прееклампсії порівняно з хронічною гіпертензією та здоровими вагітними. При гістологічному дослідженні ознаки материнської мальперфузії та ідіопатичного віліту виявлялись частіше при накладеної прееклампсії, що свідчить про внесок плаценти в патогенез цього захворювання.

5. Комбінації предикторів накладеної прееклампсії здатні забезпечити прогноз із чутливістю та специфічністю до 90% на термінах 28–36 тижнів.

Наукова новизна

1. Розширено уявлення про роль HSP70, аутологічну та імунну реактивність до білків теплового шоку молекулярною масою 60 кДа (людини та прокаріотів) у вагітних із хронічною гіпертензією та накладеною прееклампсією.

2. Отримали подальший розвиток знання про маркери ангіогенезу у вагітних із хронічною гіпертензією та накладеною прееклампсією.

3. Вперше одночасно отримано дані про рівні HSP70, анти-HSP60 та анти-GroEL антитіл, sFlt-1, PlGF у вагітних із хронічною гіпертензією та накладеною прееклампсією.

4. Вперше побудовано модель прогнозування накладеної прееклампсії у вагітних із хронічною гіпертензією на основі HSP70, анти-HSP60 та анти-GroEL антитіл, sFlt-1/PlGF з урахуванням віку, ІМТ, паритету, статусу курця, тривалості хронічної гіпертензії 4 роки та більше. Вона дозволяє з чутливістю та

специфічністю близько 90% передбачати розвиток накладеної прееклампсії на терміни 28–36 тижнів.

Висновки

1. Систематичний огляд та метааналіз продемонстрували статистично значущі зміни sFlt-1, PlGF, відношення sFlt-1/PlGF при накладеній прееклампсії, з яких sFlt-1/PlGF виявився найбільш обґрунтованим предиктором. Систематичний огляд та метааналіз HSP70 при прееклампсії показали статистично значущий розмір ефекту, що дозволяє очікувати аналогічних результатів і при накладеній прееклампсії. Чисельних даних для проведення метааналізу анти-HSP60 та анти-GroEL антитіл не було, проте огляд літератури показав перспективність цих факторів як маркерів накладеної прееклампсії.

2. За результатами оригінального дослідження встановлено характерні клініко-анамнестичні ознаки у вагітних із хронічною гіпертензією, що підвищують ризик накладеної прееклампсії.

3. Дані морфологічного дослідження плацент вказують на внесок аномальної плацентації та імунних чинників у патогенез накладеної прееклампсії.

4. За результатами оригінального дослідження, експресія HSP70, втрата імунологічної толерантності до HSP60, посилення імунологічної реактивності проти GroEL, ангіогенний дисбаланс супроводжують хронічну гіпертензію під час вагітності та сприяють приєднанню прееклампсії.

5. Серед маркерів ангіогенезу sFlt-1/PlGF має найбільший потенціал як предиктор накладеної прееклампсії. Використання факторів стресу та імунної відповіді, зокрема HSP70, анти-HSP60 та анти-GroEL антитіл, як єдиних предикторів накладеної прееклампсії є обмеженим через їхню участь у широкому колі процесів, однак, їх додавання до моделі підвищує точність. Таким чином, комбінація біомаркерів та клініко-анамнестичних характеристик здатна забезпечити надійний прогноз накладеної прееклампсії.

6. Для прогнозування накладеної прееклампсії на термінах 28–36 тижнів розроблено модель багатофакторної логістичної регресії та калькулятор ризику на її основі.

Практичні результати. Впроваджено калькулятор ризику прогнозування накладеної прееклампсії на термінах 28–36 тижнів у вагітних із хронічною гіпертензією.

Ключові слова: вагітність, прееклампсія, хронічна гіпертензія, накладена прееклампсія, HSP70, білки теплового шоку, анти-HSP60 антитіла, анти- GroEL антитіла, аутоімунітет, аутоантитіла, ендотеліопатія, sFlt-1/PlGF, плацента, материнська мальперфузія, віліт невизначеної етіології (вілузіт).

SUMMARY

Popel O.K. Prediction, Obstetric and Perinatal Aspects of Preeclampsia in Pregnant Women with Chronic Arterial Hypertension. – Qualifying scientific work on manuscript rights.

PhD degree dissertation in the field of study 22 «Healthcare» by Program Subject Area 222 «Medicine». – Bogomolets National Medical University of the Ministry of Healthy of Ukraine, Kyiv; 2024.

The dissertation considers preeclampsia in pregnant women with chronic hypertension. The relevance of this topic is due to the increasing prevalence of chronic hypertension among pregnant women, high risk of developing preeclampsia and associated complications. Given the complexity of prediction and influence of the mother's baseline condition on the development of superimposed preeclampsia, there is a need for further study of this condition's pathogenesis and identifying its predictors.

Based on literature data and previous studies, a hypothesis was proposed that suggested an increase in 70 kDa heat shock proteins (HSP70), antibodies to 60 kDa heat shock proteins (anti-HSP60 antibodies), and antibodies to bacterial GroEL proteins (anti-GroEL antibodies), elevated soluble fms-like tyrosine kinase 1 (sFlt-1), and decreased placental growth factor (PlGF) serum levels in cases of both superimposed preeclampsia and chronic hypertension, with more pronounced changes in superimposed preeclampsia.

The aim of study is to improve the prediction of preeclampsia at 28–36 weeks of gestation in pregnant women with chronic hypertension using clinical, immune, stress factors, and angiogenic markers.

Object of study: the course of preeclampsia in chronic hypertension.

Subject of study: concentrations of HSP70, anti-HSP60 and anti-GroEL antibodies, sFlt-1 and PlGF, placental condition, perinatal outcomes and clinical characteristics in pregnant women with preeclampsia superimposed upon chronic hypertension.

Objectives of the study

1. To substantiate the relevance of using serum HSP70, anti-HSP60 and anti-GroEL antibodies, sFlt-1 and PlGF as markers of superimposed preeclampsia on the base of existing scientific research.
2. To investigate the course of pregnancy and delivery in women with chronic hypertension and superimposed preeclampsia, their newborns and placentas condition.
3. To determine the levels of serum HSP70, anti-HSP60 and anti-GroEL antibodies, sFlt-1, PlGF and sFlt-1/PlGF ratio in pregnant women with chronic hypertension and superimposed preeclampsia in the third trimester.
4. To evaluate the effectiveness of HSP70, anti-HSP60, and anti-GroEL antibodies, sFlt-1 and PlGF as predictors of superimposed preeclampsia; to consider the contribution of additional maternal factors in the development of preeclampsia in chronic hypertension; and to create a multivariate logistic regression model for predicting superimposed preeclampsia at 28–36 weeks of gestation.
5. To develop an algorithm of early detection of superimposed preeclampsia.

In the first stage, a search and analysis of the literature on possible predictors of superimposed preeclampsia. A systematic review and meta-analysis of studies on serum HSP70 in preeclampsia were carried out, justifying the relevance of studying these markers in pregnant women with superimposed preeclampsia. Data on anti-HSP60 and anti-GroEL antibodies in chronic hypertension and preeclampsia was analyzed, and their assessment in the context of superimposed preeclampsia was substantiated. A systematic review and meta-analysis of studies on sFlt-1, PlGF, and sFlt-1/PlGF ratio in superimposed preeclampsia were performed, demonstrating the potential of using the sFlt-1/PlGF ratio as a predictor of superimposed preeclampsia.

In the second stage, a prospective cohort single-center observational study was conducted, which included 105 pregnant women with chronic hypertension and 34 healthy pregnant women in the control group.

The first study point for determining HSP70, anti-HSP60 and anti-GroEL antibodies, sFlt-1, PlGF, and the sFlt-1/PlGF ratio was set at 28 weeks. The second

point was at 36 weeks in the absence of preeclampsia or between 29–36 weeks upon the onset of symptoms. If signs of preeclampsia appeared after 36 weeks, no additional measurements were conducted. Levels of HSP70, anti-HSP60 and anti-GroEL antibodies, sFlt-1, and PlGF were measured using the immunoenzymatic technique after delivery for all participants, and the sFlt-1/PlGF ratio was calculated. Participants were distributed into subgroups after delivery. In the study group, 30 women were classified into the superimposed preeclampsia subgroup, and 75 into the chronic hypertension subgroup. In the control group, 3 women were included in the preeclampsia subgroup, whereas 31 remained in the healthy subgroup.

Research methods: general clinical, special, morphological, and statistical methods; statistical analysis was performed using the EZR v.4.4.1 software package.

Results

1. In the current study, pregnant women with chronic hypertension and superimposed preeclampsia had a higher body mass index (BMI) and were older compared to healthy pregnant women. Superimposed preeclampsia was associated with a longer duration of chronic hypertension (4 years or more) and insufficient blood pressure control during the first half of pregnancy, development of gestational diabetes and excessive gestational weight gain. Superimposed preeclampsia increased the risk of preterm labor, fetal distress, and cesarean delivery.

Superimposed preeclampsia is associated with an earlier gestational age at delivery, lower birth weights of newborns, including those weighing between 1.5–2.5 kg, increased number of preterm infants, lower Apgar scores at birth, a higher frequency of neonatal treatment in the intensive care unit, and later discharge.

2. HSP70 demonstrated a statistically significant difference between the superimposed preeclampsia and chronic hypertension subgroups at both study points, as well as in both subgroups compared to healthy controls ($p < 0.01$). In healthy pregnant women, no relationship between HSP70 and gestational age was found. In contrast, in chronic hypertension and superimposed preeclampsia, a notable increase in HSP70 at the second point compared to 28 weeks was observed ($p < 0.0001$ in both cases).

3. Anti-HSP60 and anti-GroEL antibodies at both study points showed statistically significant differences in cases of superimposed preeclampsia and chronic hypertension compared to healthy controls ($p < 0.01$); however, no statistical significance was found between the superimposed preeclampsia and chronic hypertension subgroups. A correlation between anti-HSP60 and anti-GroEL antibodies was present in all subgroups at the first study point, as well as in healthy and chronic hypertension subgroups at the second point. In cases of superimposed preeclampsia at the second point, the correlation between the levels of anti-HSP60 and anti-GroEL antibodies was at the threshold of statistical significance ($p = 0.059$). An increase in levels of anti-HSP60 antibodies was observed in chronic hypertension ($p < 0.001$) and superimposed preeclampsia ($p < 0.001$) at the second point compared to 28 weeks. Anti-HSP60 and anti-GroEL antibodies in healthy pregnant women, as well as anti-GroEL antibodies in chronic hypertension, did not increase with advancing gestational age.

Anti-HSP60 and anti-GroEL antibodies, as well as HSP70 levels, were not influenced by the participants' age, BMI, parity, smoking status, gestational age at delivery, or newborn weight.

4. sFlt-1, PlGF, and sFlt-1/PlGF ratio showed no association with BMI, age, parity, or smoking status across all subgroups during the studied periods. A correlation was found between the sFlt-1/PlGF ratio and gestational age at delivery in cases of chronic hypertension and superimposed preeclampsia, as well as with newborn weight in cases of superimposed preeclampsia at both study points. Also correlations were observed between angiogenesis markers and HSP70 and anti-HSP60 antibodies in both chronic hypertension and superimposed preeclampsia.

The levels of sFlt-1 were significantly different ($p < 0.0001$) between the chronic hypertension and superimposed preeclampsia subgroups at both study points. At 28 week, sFlt-1 did not show a statistically significant difference between the chronic hypertension subgroup and healthy controls; however, at 36 week, the difference became statistically significant ($p = 0.024$). PlGF showed a statistically significant difference between superimposed preeclampsia and chronic hypertension at both study points ($p < 0.0001$). In chronic hypertension, the difference in PlGF levels compared to

healthy controls was not significant at 28 weeks, but at 36 weeks, these differences became statistically significant ($p < 0.0001$).

The sFlt-1/PlGF ratio demonstrated statistically significant differences among all subgroups and proved to be the most informative among the studied angiogenic markers for predicting superimposed preeclampsia. The ROC curves had an area under the curve (AUC) of 0.865 at the first study point and 0.863 at the second. The sensitivity and specificity for these points were over 83% at the first point, as well as 90% and 80%, respectively, at the second. Thus, the imbalance of angiogenic factors is observed in both chronic hypertension and superimposed preeclampsia, indicating a significant potential for predicting preeclampsia in the context of chronic hypertension.

4. A lower placental weight was observed in superimposed preeclampsia compared to chronic hypertension and healthy pregnancies. Histological examination found signs of maternal malperfusion and idiopathic villitis were more frequent in cases of superimposed preeclampsia, indicating the placenta's contribution to the pathogenesis of this condition.

5. Combinations of superimposed preeclampsia predictors can provide a prognosis with up to 90% sensitivity and specificity during the periods of 28–36 weeks of gestation.

Scientific novelty

1. The understanding of the role of HSP70, as well as the autologous and immune reactivity to heat shock proteins with a molecular weight of 60 kDa (from humans and prokaryotes) in pregnant women with chronic hypertension and superimposed preeclampsia was expanded.

2. Knowledge about angiogenesis markers in pregnant women with chronic hypertension and superimposed preeclampsia has been further developed.

3. For the first time, data on the levels of HSP70, anti-HSP60 and anti-GroEL antibodies, sFlt-1, and PlGF altogether in pregnant women with chronic hypertension and superimposed preeclampsia was obtained.

4. For the first time, a model for superimposed preeclampsia forecasting in pregnant women with chronic hypertension has been developed based on HSP70, anti-

HSP60 and anti-GroEL antibodies, and the sFlt-1/PlGF ratio adjusted for maternal age, BMI, parity, smoking status, and chronic hypertension duration of 4 years or more. It allows to predict superimposed preeclampsia development with up to 90% sensitivity and specificity during the periods of 28–36 weeks of gestation.

Conclusions

1. A systematic review and meta-analysis demonstrated statistically significant changes in sFlt-1, PlGF, sFlt-1/PlGF ratio in cases of superimposed preeclampsia, with sFlt-1/PlGF emerged as the most well-founded predictor. The systematic review and meta-analysis of HSP70 in preeclampsia revealed a statistically significant effect size, suggesting a similar outcome in superimposed preeclampsia. Although there was no data to conduct a meta-analysis of anti-HSP60 and anti-GroEL antibodies, the literature review showed the potential of these factors as superimposed preeclampsia markers.

2. The original study identified specific clinical-anamnestic features in pregnant women with chronic hypertension that increased the risk of developing superimposed preeclampsia.

3. Data from morphological study of placenta indicate the contribution of abnormal placentation and immune factors to the pathogenesis of superimposed preeclampsia.

4. The original study results show that HSP70 expression, loss of immunological tolerance to HSP60, increased immune reactivity against GroEL, and angiogenic imbalance accompany chronic hypertension during pregnancy and contribute to the onset of superimposed preeclampsia.

5. Among the angiogenic markers, the sFlt-1/PlGF ratio has the highest potential as a predictor of superimposed preeclampsia. The use of stress and immune response factors, specifically HSP70, anti-HSP60, and anti-GroEL antibodies, as sole predictors of superimposed preeclampsia is limited due to their involvement in a broad range of processes, however, their inclusion in the model increases accuracy. Thus, a combination of biomarkers and clinical-anamnestic characteristics can provide a reliable prediction of superimposed preeclampsia.

6. For predicting superimposed preeclampsia during the 28–36-week gestational period, a logistic regression model and a risk calculator based on it were developed, along with a set of measures aimed at reducing obstetric and perinatal complications.

Practical Results. A risk calculator for predicting superimposed preeclampsia at 28–36 weeks of gestation was implemented, as well as a comprehensive set of measures aimed at reducing maternal and perinatal complications in pregnant women with chronic hypertension.

Keywords: pregnancy, preeclampsia, chronic hypertension, superimposed preeclampsia, HSP70, heat shock proteins, anti-HSP60 antibodies, anti-GroEL antibodies, autoimmunity, autoantibodies, endotheliopathy, sFlt-1/PlGF, placenta, maternal malperfusion, villitis of unknown etiology (villousitis).

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Popel O. & Govsieiev D. (2023). What is in common between preeclampsia, HSP70 and medieval headwear? Part I. Serum HSP70 in preeclampsia: systematic review and meta-analysis. *Reproductive health of woman*, (7), 34–48. <https://doi.org/10.30841/2708-8731.7.2023.292599>.
2. Popel O. & Govsieiev D. (2024). What is in common between preeclampsia, HSP70 and medieval headwear? Part II. Serum HSP70 in superimposed preeclampsia: original study. *Reprod Health Woman*. 2024;(1):32-41. doi: 10.30841/2708-8731.1.2024.301594.
3. Попель О.К., Говсеєв Д.О. (2024). Антитіла до білків теплового шоку людини та бактерій із молекулярною масою 60кДа при накладеній преєклампсії. *Український журнал Здоров'я жінки*. 1(170): 44-56; doi: 10.15574/HW.2024.170.44.
4. Попель ОК, Говсеєв ДО. (2022). Перспективи використання sFlt-1, PlGF як біомаркерів преєклампсії, що приєдналася до хронічної гіпертензії. *Український журнал Здоров'я жінки*. 5(162): 28-34; doi 10.15574/HW.2022.162.28.

Апробація матеріалів дослідження

1. Попель О.К., Говсеєв Д.О. Жіноче здоров'я від А до Я з секцією Збереження фертильності у різні вікові періоди. Мультитематичний підхід. 2021.
2. Попель О.К., Говсеєв Д.О. Здоров'я жінки від А до Я. Сучасні гінекологічні та акушерські гайдлайни і протоколи. 2023.

ЗМІСТ

| | |
|---|----|
| ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ | 20 |
| ВСТУП..... | 22 |
| РОЗДІЛ I. ПРЕДИКТОРИ ПРЕЕКЛАМПСІЇ ПРИ ХРОНІЧНІЙ ГІПЕРТЕНЗІЇ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)..... | 27 |
| 1.1 Прееклампсія при хронічній гіпертензії. Діагностика та прогнозування | 27 |
| 1.2 Сироватковий HSP70 при прееклампсії. Перспективи вимірювання HSP70 при накладеній прееклампсії | 32 |
| 1.3 Анти-HSP60 та анти-GroEL антитіла при різноманітних гіпертензивних розладах | 36 |
| 1.4 Прогнозування накладеної прееклампсії за допомогою ангіогенних маркерів sFlt-1 та PlGF | 38 |
| РОЗДІЛ II. Метааналізи досліджень HSP70 при прееклампсії, sFlt-1, PlGF, sFlt- 1/PlGF при накладеній прееклампсії | 45 |
| 2.1 Метааналіз досліджень HSP70 при прееклампсії..... | 45 |
| 2.2 Метааналіз досліджень sFlt-1, PlGF та sFlt- 1/PlGF при накладеній прееклампсії | 55 |
| РОЗДІЛ III. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ПРОСПЕКТИВНОГО КОГОРТНОГО ОДНОЦЕНТРОВОГО ДОСЛІДЖЕННЯ | 67 |
| 3.1 Дизайн та планування дослідження..... | 67 |
| 3.2 Методи дослідження | 72 |
| РОЗДІЛ IV. КЛІНІЧНІ ХАРАКТЕРИСТИКИ ТА ПЕРИНАТАЛЬНІ НАСЛІДКИ В ГРУПАХ ДОСЛІДЖЕННЯ І КОНТРОЛЮ | 76 |
| 4.1 Клінічні характеристики груп дослідження та контролю | 76 |
| 4.2 Перинатальні наслідки у групах дослідження та контролю . | 84 |
| РОЗДІЛ V. ПЛАЦЕНТИ ПРИ ХРОНІЧНІЙ ГІПЕРТЕНЗІЇ ТА НАКЛАДЕНІЙ ПРЕЕКЛАМПСІЇ | 90 |
| РОЗДІЛ VI. HSP70 У ВАГІТНИХ ІЗ ХРОНІЧНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ ТА НАКЛАДЕНОЮ ПРЕЕКЛАМПСІЄЮ | 94 |

| | |
|---|-----|
| РОЗДІЛ VII. АНТИТІЛА ДО HSP60 і GroEL У ВАГІТНИХ ІЗ ХРОНІЧНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ ТА НАКЛАДЕНОЮ ПРЕЕКЛАМПСІЄЮ..... | 101 |
| РОЗДІЛ VIII. sFlt-1, PlGF У ВАГІТНИХ ІЗ ХРОНІЧНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ ТА НАКЛАДЕНОЮ ПРЕЕКЛАМПСІЄЮ | 112 |
| Розділ IX. УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ. ПРОГНОЗУВАННЯ НАКЛАДЕНОЇ ПРЕЕКЛАМПСІЇ | 133 |
| 9.1 Аналіз клінічних характеристик в групах дослідження та контролю | 134 |
| 9.2 Аналіз перинатальних наслідків в групах дослідження та контролю | 145 |
| 9.3 Аналіз морфологічного дослідження плацент | 148 |
| 9.4 Аналіз HSP70 у вагітних із хронічною гіпертензією та накладеною преєклампсією | 149 |
| 9.5 Аналіз анти-HSP60 та анти-GroEL антитіл у вагітних із хронічною гіпертензією та накладеною преєклампсією | 152 |
| 9.6 Аналіз sFlt-1, PlGF, sFlt-1/PlGF при хронічній гіпертензії та накладеній преєклампсії | 154 |
| 9.7 Аналіз факторів ангиогенезу в контексті факторів ризику накладеної преєклампсії | 158 |
| 9.8 Модель багатофакторної логістичної регресії прогнозування накладеної преєклампсії у вагітних із хронічною гіпертензією | 163 |
| ВИСНОВКИ..... | 168 |
| Практичні рекомендації..... | 170 |
| Список використаних джерел | 171 |
| Додатки..... | 237 |
| Додаток А. Акти впровадження | 237 |
| Додаток Б. Список публікацій здобувача за темою дисертації..... | 239 |
| Додаток В. Матеріали до підрозділу 1.4. Прогнозування накладеної преєклампсії за допомогою ангиогенних маркерів sFlt-1 та PlGF..... | 240 |

| | |
|--|-----|
| Додаток Г. Матеріали до підрозділу 2.1. Метааналіз HSP70 при прееклампсії..... | 248 |
| Додаток Д. Матеріали до підрозділу 2.2. Метааналіз sFlt-1, PlGF при накладеній прееклампсії..... | 253 |
| Додаток Е. Матеріали до підрозділу 3.1. Планування та дизайн дослідження. | 272 |
| Додаток Ж. Матеріали до розділу 4. Плаценти при хронічній гіпертензії та накладеній прееклампсії | 274 |
| Додаток І. Матеріал до розділу 9. Узагальнення результатів дослідження..... | 275 |

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АГ – артеріальна гіпертензія

Антитіла анти-GroEL – антитіла до бактеріального білка теплового шоку молекулярною масою 60кДа

Антитіла анти-HSP60 – антитіла до білка теплового шоку людини молекулярною масою 60 кДа

АТ – артеріальний тиск

АТд – артеріальний тиск діастолічний

АТс – артеріальний тиск систолічний

ГЦД – гестаційний цукровий діабет

ДІ – довірчий інтервал

ІМТ – індекс маси тіла

к/р – кесарів розтин

НП – накладена преєклампсія (використано в таблицях систематичних оглядів та метааналізів)

ПЕ – преєклампсія (використано в таблицях систематичних оглядів та метааналізів)

ПРПО – передчасний розрив плідних оболонок

РДС – респіраторний дистрес синдром

СЗРП – синдром затримки росту плода

США – Сполучені Штати Америки

УЗД – ультразвукове дослідження

ХГ – хронічна гіпертензія

ХХН – хронічна ниркова недостатність

АСА – American College of Cardiology, Американський коледж кардіологів

ACOG – American College of Obstetricians and Gynecologists, Американський коледж акушерів та гінекологів

АНА – American Heart Association, Американська кардіологічна асоціація

aOR – adjusted odds ratio, відношення шансів

AUC – Area Under the Curve, площа під кривою

CH – хронічна гіпертензія (підгрупа хронічної гіпертензії у дослідженні), використано також для позначення груп хронічної гіпертензії у систематичних оглядах та метааналізах

CH+PE – накладена прееклампсія (підгрупа накладеної прееклампсії у дослідженні)

GroEL – білок теплового шоку бактерій молекулярною масою 60кДа

Healthy – здорові (підгрупа здорових вагітних у дослідженні)

HSP60 – heat shock protein, білок теплового шоку людини молекулярною масою 60кДа

HSP70 – heat shock protein 70, білок теплового шоку людини молекулярною масою 70кДа

ISSHP – International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy, Міжнародне товариство з вивчення гіпертензії при вагітності

NICE – Національний інститут охорони здоров'я та досконалості медичної допомоги, National Institute for Health and Care Excellence

OR – odds ratio, відношення шансів

PE – прееклампсія (підгрупа прееклампсії у дослідженні)

PlGF – placental growth factor, плацентарний фактор росту

PVN – per vias naturalis, через природні пологові шляхи (пологи)

sFlt-1 – soluble fms-like tyrosine kinase 1, розчинена smf-подібна тирокіназа 1

SPE – накладена прееклампсія, використано для позначення груп у систематичних оглядах та метааналізах

H – група здорових, використано для позначення груп у систематичних оглядах та метааналізах

ВСТУП

Обґрунтування вибору теми дослідження. Захворюваність на хронічну гіпертензію серед вагітних за останні десятиріччя зростає [113, 292] і становить від 1% до 5% [48, 134, 442]. У країнах із низьким доходом це пов'язується з обмеженими медичними ресурсами [171]; у країнах із високим та середнім доходом – зі збільшенням віку вагітних [76, 243] та поширенням ожиріння [154].

Хронічна гіпертензія є фактором ризику прееклампсії [111, 295, 387, 390]. Прееклампсію діагностують у 17–50% вагітних із хронічною гіпертензією; статистика суттєво варіює між популяціями [286, 292, 295, 300, 390, 427]. Метааналіз 2013 року, що включав 795 221 вагітну із хронічною гіпертензією у Сполучених Штатах Америки (США), показав розвиток прееклампсії у 25.9% (95% довірчий інтервал ДІ 21.0%–31.5%) [48]. За даними ретроспективного дослідження Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) за 2014 рік скореговане відношення шансів розвитку прееклампсії при хронічній гіпертензії складає aOR: 8.3 (95% ДІ 7.1-9.7) [292]. При гіпертонічній хворобі, що прогресує, або вторинної гіпертензії ризик прееклампсії досягає 75% [292].

Накладена прееклампсія асоційована з численними ускладненнями для матері [32, 134, 425], плода та новонародженого [134, 251, 300, 342, 425]. Раннє виявлення вагітних із підвищеним ризиком накладеної прееклампсії може сприяти профілактиці ускладнень для матері й плода, зменшенню обсягу інтенсивного спостереження та зниженню витрат системи охорони здоров'я.

Прогнозування накладеної прееклампсії пов'язане з вивченням її етіології та патогенезу. Найбільш поширеною причиною прееклампсії вважається аномальна плацентація, що призводить до дисбалансу факторів ангіогенезу, дисфункції ендотелію, активації запалення, прогресування окисного стресу та залучення вродженого й адаптивного імунітету [174, 334]. Однак прееклампсія залишається «хворобою теорій» і привертає увагу науковців [7, 459]. Накладена прееклампсія характеризується ще складнішим патогенезом через вихідний стан матері [29] та стимулює проведення нових досліджень [47, 134].

До 2022 року обґрунтовано використання маркерів ангиогенезу (soluble fms-like tyrosine kinase 1 (sFlt-1), placental growth factor (PlGF)) для прогнозування та діагностики преєклампсії у групах низького ризику [157]. Проте на сьогодні рекомендації провідних організацій, зокрема Американського коледжу акушерів та гінекологів (American College of Obstetricians and Gynecologists, ACOG) [292], Американської колегії кардіології та Американської асоціації серця (American College of Cardiology/American Heart Association, ACC/AHA) [447], а також Міжнародного товариства з вивчення гіпертензії при вагітності (International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy, ISSHP) [52] не підтримують вимірювання ангиогенних маркерів для прогнозування накладеної преєклампсії. Припускається, що ендотеліальна дисфункція при хронічній гіпертензії може додатково впливати на маркери ангиогенезу при накладеній преєклампсії [97, 176]. Дані щодо корисності цих маркерів у діагностиці накладеної преєклампсії при хронічній гіпертензії наразі обмежені [50, 80, 176, 312, 326]. Водночас керівництво NG133 Національного інституту охорони здоров'я та досконалості медичної допомоги (National Institute for Health and Care Excellence, NICE) [157] з правками 2023 року у редакції 2023 року допускає використання тестів на основі маркерів ангиогенезу у вагітних із хронічною гіпертензією та підозрою на преєклампсію. Таким чином, роль маркерів ангиогенезу в розвитку накладеної преєклампсії залишається об'єктом активного дослідження. Крім того, перспективним напрямом для діагностики та терапії є вивчення аутологічної та імунної реактивності в розвитку преєклампсії [6, 164, 203, 458, 474].

Моделі прогнозування накладеної преєклампсії включають комбінації материнських факторів, лабораторних показників та результатів інструментального обстеження [19, 39, 115, 139, 176, 261, 288, 290, 364], однак не отримали широкого поширення. Актуальна потреба у подальшому вивченні патогенезу накладеної преєклампсії, пошуку її предикторів та розробці алгоритмів прогнозування [134]. Діагностика накладеної преєклампсії особливо важлива в межах 28–36 тижнів, коли ускладнення для матері та новонародженого створюють найбільше навантаження на систему охорони здоров'я.

Зв'язок роботи з науковою темою. Дисертаційна робота виконана на кафедрі Акушерства, гінекології та неонатології інституту післядипломної освіти Національного медичного університету (ШО НМУ) імені О. О. Богомольця в рамках теми «Актуальні питання гомеостазу, репродуктивного потенціалу, взаємозв'язку репродуктивного та соматичного здоров'я жінки, удосконалення методів прогнозування, діагностики та профілактики акушерських ускладнень та гінекологічних захворювань, вивчення впливу здоров'я матері на плід та новонародженого» (державний реєстраційний №0122U001307, 2022 – 2024 рр.).

Гіпотеза. На основі попередніх досліджень висунута гіпотеза про підвищення білків теплового шоку масою 70 кДа (heat shock proteins 70, HSP70), антитіл до білків теплового шоку масою 60 кДа (анти-HSP60 антитіл) та антитіл до білків прокаріотів GroEL (анти-GroEL антитіл), зростання sFlt-1 та зниження PlGF у сироватці крові як при накладеній преєклампсії, так і при хронічній гіпертензії, але більш виражене при накладеній преєклампсії.

Мета роботи: удосконалення прогнозування накладеної преєклампсії на терміні 28–36 тижнів з урахуванням клінічних, імунних, стресових факторів та маркерів ангиогенезу у вагітних із хронічною гіпертензією.

Об'єкт дослідження: перебіг преєклампсії при хронічній гіпертензії.

Предмет дослідження: концентрації HSP70, анти-HSP60 та анти-GroEL антитіла, sFlt-1 та PlGF, стан плацент, перинатальні результати та клінічні особливості у вагітних із преєклампсією на фоні хронічної гіпертензії.

Завдання дослідження

1. На підставі існуючих наукових досліджень обґрунтувати доцільність використання сироваткових HSP70, анти-HSP60 і анти-GroEL антитіл, sFlt-1 та PlGF як маркерів накладеної преєклампсії.

2. Дослідити перебіг вагітності та пологів у жінок із хронічною гіпертензією та накладеною преєклампсією, стан їх новонароджених та плацент.

3. Визначити рівні сироваткових HSP70, анти-HSP60 і анти-GroEL антитіл, sFlt-1, PlGF та співвідношення sFlt-1/PlGF у вагітних із хронічною гіпертензією та накладеною преєклампсією у III триместрі.

4. Оцінити ефективність HSP70, анти-HSP60 та анти-GroEL антитіл, а також sFlt-1 і PlGF як предикторів накладеної преєклампсії; врахувати внесок додаткових материнських факторів у розвиток преєклампсії при хронічній гіпертензії та побудувати багатофакторну логістичну регресійну модель для прогнозування накладеної преєклампсії на терміні 28—36 тижнів.

5. Розробити алгоритм прогнозування накладеної преєклампсії.

Дизайн дослідження: проспективне когортне одноцентрове обсерваційне дослідження вагітних із хронічною гіпертензією та накладеною преєклампсією.

Методи дослідження: загальноклінічні, спеціальні, морфологічні та статистичні методи; статистичний аналіз даних виконано у пакеті EZR v.4.4.1

Наукова новизна

1. Розширено уявлення про роль HSP70, аутологічну та імунну реактивність до білків теплового шоку молекулярною масою 60 кДа (людини та прокаріотів) у вагітних із хронічною гіпертензією та накладеною преєклампсією.

2. Отримали подальший розвиток знання про маркери ангиогенезу у вагітних із хронічною гіпертензією та накладеною преєклампсією.

3. Вперше одночасно отримано дані про рівні HSP70, анти-HSP60 та анти-GroEL антитіл, sFlt-1, PlGF у вагітних із хронічною гіпертензією та накладеною преєклампсією.

4. Вперше побудовано модель прогнозування накладеної преєклампсії у вагітних із хронічною гіпертензією на основі HSP70, анти-HSP60 та анти-GroEL антитіл, sFlt-1/PlGF з урахуванням віку, індексу маси тіла (ІМТ), паритету, статусу паління, тривалості хронічної гіпертензії 4 роки та більше. Вона дозволяє з чутливістю та специфічністю до 90% передбачати розвиток накладеної преєклампсії на терміні 28–36 тижнів.

Практичні результати. Впроваджено калькулятор ризику прогнозування накладеної прееклампсії на термінах 28–36 тижнів у вагітних із хронічною гіпертензією, що підтверджено актами впровадження (додаток А).

Особистий внесок здобувача. Дисертант разом із науковим керівником визначив тему дослідження та висунув гіпотезу. Здобувач самостійно окреслив мету і завдання, обґрунтував актуальність дослідження та розробив його дизайн, особисто провів аналіз літератури, здійснив систематичні огляди та метааналізи за обраними напрямками, займався підбором учасниць, оформленням супровідної документації, збором матеріалів і даних для дослідження, а також виконав статистичну обробку результатів. Здобувач написав усі розділи дисертації та відповідні статті. Разом із науковим керівником сформулював висновки та практичні рекомендації, які впроваджено в лікарську практику. Дисертацію здобувач оформив самостійно.

Апробація результатів дисертації. Основні положення дисертації заслухано та обговорено на засіданнях кафедри Акушерства, гінекології та неонатології ІПО НМУ імені О.О. Богомольця.

Публікації. За темою дисертації опубліковано 4 наукові праці, з яких 2 англomовні статті в журналі «Репродуктивне здоров'я жінки», що індексується в Scopus, та 2 статті в фахових виданнях, рекомендованих Державною атестаційною комісією Міністерства освіти й науки України.

Обсяг та структура дисертації. Дисертація викладена на 275 сторінках і складається з анотації, вступу, огляду літератури, двох метааналізів, опису дизайну та методів дослідження, чотирьох розділів із результатами власних досліджень, розділу, що узагальнює результати, висновків і практичних рекомендацій. Список використаних джерел налічує 490 позиції (488 латиницею та 2 кирилицею) і займає 100 сторінок. Додатки охоплюють 39 сторінок. Робота ілюстрована 48 рисунками (24 у основному тексті) та 35 таблицями (19 у основному тексті). Основний текст дисертації складає 150 сторінок.

РОЗДІЛ І

ПРЕДИКТОРИ ПРЕЕКЛАМПСІЇ ПРИ ХРОНІЧНІЙ ГІПЕРТЕНЗІЇ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

1.1. Преєклампися при хронічній гіпертензії. Діагностика та прогнозування

Хронічна гіпертензія під час вагітності, за визначенням провідних міжнародних керівництв (ACOG [292], ISSHP [52], NICE [157]), діагностується за умови, що систолічний артеріальний тиск (АТс) ≥ 140 мм рт. ст. та/або діастолічний артеріальний тиск (АТд) ≥ 90 мм рт. ст. існував до вагітності або був виявлений до 20 тижнів. NICE [157] уточнює, що хронічна гіпертензія може бути діагностована навіть за нижчих значень, якщо жінка приймала гіпотензивні препарати. ACOG [292] зазначає, що гіпертензія, вперше виявлена під час вагітності, яка не зникає протягом 12 тижнів після пологів, класифікується як хронічна ретроспективно. Для діагностики необхідно мінімум два вимірювання з інтервалом не менше 4 годин [52, 157, 292].

Етіологія хронічної гіпертензії у 90% випадків зводиться до есенціальної гіпертензії, решта 10% — це вторинна гіпертензія, зумовлена захворюваннями нирок, стенозом ниркової артерії, коарктацією аорти, ендокринними розладами (феохромочитома, синдром Кушинга), обструктивним апное сну або вживанням певних препаратів [233].

Гемодинамічні зміни вагітності ускладнюють діагностику. Зниження системного судинного опору на 30% з 7 тижня вагітності зазвичай зменшує АТс на понад 10%, а АТд — до 20 мм рт. ст., що може тимчасово нормалізувати тиск у жінок із гіпертензією. Найнижчі значення тиску фіксуються на 16–18 тижнях, після чого артеріальний тиск повертається до вихідного рівня, що створює діагностичну плутанину [292].

Близько 11% жінок із хронічною гіпертензією мають протеїнурію (>0.3 г/добу) на початку вагітності, що може свідчити про нефросклероз або хронічну хворобу нирок (ХХН). У таких випадках, якщо спостереження

розпочато після 20 тижнів без попереднього обстеження, розмежування між хронічною гіпертензією та преєклампсією можливе лише ретроспективно [292].

Діагностика накладеної преєклампсії згідно з впливовими міжнародними керівництвами (ACOG [292], ISSHP [52], NICE [157]) ґрунтується на приєднанні ознак преєклампсії до хронічної гіпертензії. Преєклампсія констатується при наявності протеїнурії або її прогресії, підвищенні рівнів печінкових ферментів, збільшенні креатиніну, тромбоцитопенії, неврологічних ускладнень. Протеїнурія визначається як відношення білок/креатинін у сечі ≥ 30 мг/ммоль за всіма керівництвами [52, 157, 292]. ACOG [292] додає критерії: ≥ 0.3 г/добу або тест-смужка 2+; NICE [157] – альбумін/креатинін ≥ 8 мг/моль, або тест-смужка 2+ (≥ 1 г/л). Протеїнурія не є обов'язковою ознакою преєклампсії, але присутня в 75% випадків [52]. Підвищення рівнів печінкових ферментів діагностується як >40 МО/л, ACOG [292] вказує збільшення вдвічі від норми. Підвищення креатиніну може бути визначене як >1.1 мг/дл або подвоєння вихідного рівня [292], ≥ 90 мкмоль/л або ≥ 1.0 мг/дл [52], ≥ 90 мкмоль/л або ≥ 1.02 мг/дл [157]. Тромбоцитопенією ISSHP [52] та NICE [157] вважають рівень $<150 \times 10^9$ /л, ACOG [292] – встановлює нижчий поріг – $<100 \times 10^9$ /л. Тромбоцитопенія є важливою ознакою накладеної преєклампсії, оскільки активація, агрегація та споживання тромбоцитів не характерні для хронічної гіпертензії [292]. ISSHP [52] та NICE [157] також включають гемоліз і дисеміновану внутрішньосудинну коагулопатію як ознаки преєклампсії. Ще одною характеристикою, що вказує на преєклампсію, ISSHP [52] і NICE [157] називають матково-плацентарні порушення: синдром затримки росту плода (СЗРП), антенатальна загибель плода, аномальні результати доплерографії пупкової артерії. Але ISSHP [52] підкреслює, що СЗРП часто зустрічається при хронічній гіпертензії, тому не може бути ознакою виключно накладеної преєклампсії. Підвищення артеріального тиску або погіршення його контролю зазвичай розглядається як ключова ознака накладеної преєклампсії за більшістю світових керівництв [382], у тому числі ACOG [292], проте ISSHP [52] виключає цю ознаку зі свого

визначення. Додатковими маркерами можуть бути підвищені рівні сечової кислоти й гематокриту [292].

Зв'язок прееклампсії з клініко-анамнестичними характеристиками давно встановлено. Описано близько 80 факторів ризику [101]. До факторів високого ризику належать хронічна гіпертензія, цукровий діабет 1 і 2 типів, гіпертензивні розлади в попередніх вагітностях, хронічна хвороба нирок, аутоімунні захворювання, зокрема антифосфоліпідний синдром [382], ISSHP додає екстракорпоральне запліднення (ЕКЗ) та багатоплідну вагітність [52]. До факторів помірною ризику відносять ІМТ >35 кг/м² [157], але фігурує і ІМТ >30 кг/м² [52], а також сімейний анамнез прееклампсії, збільшений вік матері, системні захворювання сполучної тканини та перші пологи [52, 101]. Ризик зростає за тривалого інтервалу між вагітностями (>5 [52] або >10 років [157]) або короткому проміжку між початком сексуальних стосунків і настанням вагітності (<6 місяців) [52]. Інші чинники включають обструктивне апное сну та інфекції під час вагітності [101]. АСОГ [292] також виділяє афро-американське походження, низький соціальний статус і попередні невдалі результати вагітностей. Клініко-анамнестичні характеристики, що підвищують ризик прееклампсії у вагітних із хронічною гіпертензією, за АСОГ [292] наступні: тривалість захворювання на гіпертонічну хворобу 4 роки та більше, ожиріння, паління, афро-американське походження, вихідний АТд >100 мм рт. ст., історія прееклампсії [208, 390].

У I та II триместрах визначення групи ризику необхідне для призначення заходів із профілактики прееклампсії. Більшість міжнародних керівництв використовує клініко-анамнестичні характеристики для оцінки ризику прееклампсії [382], хоча вони не забезпечують точного прогнозу. ISSHP підтримує використання у I триместрі комбінації материнських факторів ризику з показниками доплерографії маткових артерій та сироваткового PlGF, проте економічна доцільність такого підходу ще не доведена [52].

У другій половині вагітності прогнозування прееклампсії спрямоване на виявлення вагітних для ретельнішого нагляду та профілактики ускладнень.

Надійних маркерів для прогнозування накладеної преєклампсії наразі не існує [292]. Для цієї мети аналізують широкий спектр біомаркерів, результати інструментальних досліджень, клініко-анамнестичні фактори та їх комбінації.

Накладену преєклампсію часто виявляють у випадках погіршеного контролю артеріального тиску (АТ). Ризик накладеної преєклампсії збільшується в 4 рази при середньому АТ ≥ 95 мм рт. ст. [208] і у 2 рази при діастолічному АТ (АТд) ≥ 100 мм рт. ст. [390]. Наприкінці другого триместру, при АТд ≥ 105 мм рт. ст., скориговане відношення шансів розвитку накладеної преєклампсії становить aOR 1.8 (95% ДІ 1.1–3.1). Підвищений ризик ранньої преєклампсії виявляється у вагітних із хронічною гіпертензією при АТс ≥ 130 мм рт. ст. на 14–19 тижнях [426]. АТс понад 140 мм рт. ст. [19] та АТ понад 140/90 мм рт. ст. [378] також асоціюються зі значним ризиком накладеної преєклампсії. Водночас порогові значення АТ є предметом дискусій, хоча його показники часто використовують у моделях прогнозування накладеної преєклампсії.

Цукровий діабет обох типів визнаний фактором ризику накладеної преєклампсії: aOR 1.70 (95% ДІ 1.11-2.62) для ранньої преєклампсії, aOR 1.74 (95% ДІ 1.14-2.64) для пізньої [297]. Розглядається також зв'язок інсулінорезистентності та широкого симптомокомплексу — метаболічного синдрому — з розвитком гіпертензивних розладів [152].

Виявлені під час ехокардіографії зміни (концентрична гіпертрофія та ремоделювання) продемонстрували зв'язок із накладеною преєклампсією, тривалістю хронічної гіпертензії та були запропоновані як предиктори гестозу [11, 12, 95, 383, 430]. Серед інструментальних методів у моделях прогнозування також використовують доплерометрію маткових артерій [415] і навіть доплерографію судин ока, яка дозволяє опосередковано оцінити внутрішньочерепний кровообіг [283]. Останні дослідження розглядають зміни при преєклампсії, що виявляються через вимірювання артеріальної жорсткості судин (arterial stiffness, AS) [114] та еластографію плаценти методом зсувної хвилі (point shear wave elastography, pSWE) [194].

Порушення ниркової функції на початку вагітності при хронічній гіпертензії підвищує ризик преєклампсії, що підтверджується підвищеними рівнями креатиніну в крові [297] та відношенням білка до креатиніну в сечі [197]. Наявність попередньої протеїнурії, навіть близької до 0.3 г/л, вірогідно збільшує ризик поєднаної преєклампсії [269]. Накладена преєклампсія також супроводжується змінами у ренін-ангіотензин-альдостероновій системі [20, 123, 198, 238, 443]. Для її прогнозування пропонується модель, що включає показники артеріального тиску, рівень реніну та сечової кислоти [19].

Аналізуються роль факторів ангіогенезу (розчинений ендоглін (sEng), sFlt-1, PlGF, sFlt-1/PlGF) [234, 415, 443] а також аутоантитіл до рецепторів ангіотензину II [385] у розвитку накладеної преєклампсії. Вивчається плацентарний білок 13 (placental protein 13, PP13, також відомий як galectin-13), що експресується синцитіотрофобластом; метааналіз близько 40 000 випадків продемонстрував його перспективу як предиктора преєклампсії [455]. Розглядається комбінація маркерів ангіогенезу з PP13 та низка можливих маркерів, зокрема фактор некрозу пухлин (TNF- α), мікроРНК (miRNAs), поліморфізм рецепторів прогестерону [282].

Слід ще раз підкреслити, що перші пологи є фактором ризику накладеної преєклампсії: aOR 1.77 (95% ДІ 1.21-2.60) для ранньої преєклампсії, aOR 1.53 (95% ДІ 1.05-2.22) для пізньої [297]. Преєклампсія під час попередніх пологів підвищує ризик накладеної преєклампсії [443, 445]. Комбінація таких факторів, як хронічна гіпертензія, історія преєклампсії, паритет та метод зачаття, для прогнозування ранньої накладеної преєклампсії демонструє площу під кривою (AUC) близько 0.74 [30, 52]. Подібні моделі, що ґрунтуються на кількох клінічних факторах, мають перспективу для вдосконалення завдяки додаванню біомаркерів та використанню різних їх комбінацій. [30, 52].

Таким чином, пошук лабораторних, інструментальних тестів, спроби поєднання їх з клініко-анамнестичною інформацією є активною областю досліджень у світі та тісно пов'язаний із вивченням патогенезу накладеної преєклампсії.

1.2 Сироватковий HSP70 при преекламсії. Перспективи вимірювання HSP70 при накладеній преекламсії

Одним з напрямів вивчення преекламсії є дослідження HSP (heat shock proteins) – білків, експресія яких збільшується у разі дії стресових факторів [168, 261, 370]. HSP70 – традиційна назва білка за молекулярною масою в дальтонах. З 2008 року за рекомендаціями Комітету з номенклатури генів HUGO (Human Genom Organization) родина білків HSP70 має назву HSPA [177]. Геном людини кодує близько 15 білків сімейства HSP70 (HSPA) [51]. Кодування різними генами забезпечує можливість швидкої продукції HSP у відповідь на безліч факторів і відображає еволюційну різноманітність [51].

HSP70 (HSPA1A) розташовується в ядрі та цитоплазмі клітини у комплексі з фактором транскрипції (heat shock factor, HSF). Під впливом стресових факторів HSF відокремлюється від HSP70 та активує синтез нових HSP70. HSP70 — АТФ-залежний білок, який для активації потребує кофакторів, зокрема HSP40. Приєднання HSP40 до HSP70 ініціює гідроліз аденозинтрифосфату (АТФ) до аденозиндифосфату (АДФ), що підвищує спорідненість HSP70 до пептидів. Після зникнення дії стресу HSF знову зв'язується з вільним HSP70 [51].

HSP називають шаперонами (франц. *chaperon* – «компаньйон») – білками, що зв'язуються з іншими протеїнами та виконують ряд функцій [103, 104]. HSP70 бере участь в процесах фолдингу, рефолдингу, транслокації через мембрани, агрегації або дезагрегації, протеолітичної деградації білків, які не вдалось виправити, а також апоптозу [51, 202, 306, 351, 353].

HSP70 також ідентифікований на поверхні клітин, у міжклітинному просторі та сироватці крові [51, 138]. У позаклітинному середовищі HSP70 виконує додаткові функції, зокрема бере участь у запаленні та імунних процесах [141, 151, 323]. HSP70 зв'язується з рецепторами CD14, CD91, Toll на антигенпрезентуючих клітинах та стимулює вироблення цитокінів (фактори некрозу пухлин, інтерлейкіни) [10]. Антитіла до HSP70 залучаються до розвитку аутоімунної реактивності [183, 347]. HSP70 стимулює імунну відповідь завдяки перехресній гомології між білками теплового шоку масою 70 кДа людини та

бактерій (гомологія 50–70%) [232]. Позаклітинний HSP70 також діє як цитопротектор, захищаючи клітини від апоптозу [314].

HSP70 виявлений в сироватці крові невагітних та вагітних жінок [263, 317] та демонструє зв'язок з гіпертензивними розладами [40, 457]. Для оцінки зв'язку між сироватковим HSP70 та преєклампсією, накладеною преєклампсією проведено огляд літератури. Роботи ідентифіковано за допомогою баз даних Scopus, PubMed Central, Virtual Health Library (VHL).

Значний вклад у вивчення HSP70 при гіпертензивних розладах вагітності зробили науковці під керівництвом А. Molvares (Угорщина). У публікації А. Molvares та ін., 2006 [261] продемонстрували зростання HSP70 при преєклампсії, гестаційної гіпертензії, накладеної преєклампсії. Однак не виявили статистично значущої різниці між HSP70 у вагітних із раннім і пізнім початком гестозу, а також серед груп із преєклампсією різної тяжкості, гестаційною гіпертензією та накладеною преєклампсією. Крім того, не знайшли відмінностей між рівнями HSP70 у вагітних із СЗРП та без нього на тлі гіпертонічних розладів. Дослідники дійшли висновку про тісний зв'язок HSP70 із патогенезом гестаційних гіпертензивних розладів.

А. Molvares, 2007 [260] повідомили про збільшення HSP70 у вагітних із тяжкою преєклампсією та HELLP-синдромом та припустили, що HSP70 може вивільнятися в кровообіг у місцях пошкодження ендотелію, а також при ушкодженні гепатоцитів, тромбоцитів та еритроцитів. А. Molvares та ін., 2009 [262] оприлюднили данні про зв'язок між HSP70 і маркерами запалення, окислювального стресу та гепатоцелюлярного пошкодження при розвитку преєклампсії. У 2011 році ця ж група [265] досліджувала взаємозв'язок HSP70 із цитокінами, хемокінами, молекулами адгезії та ангіогенними факторами за гіпертонічних ускладнень вагітності. Автори припустили, що при преєклампсії HSP70 може сприяти розвитку надмірної системної запальної відповіді.

S. Jiresek та ін., 2002 (Австрія) [172] повідомили про підвищені рівні HSP70 у вагітних із раннім початком преєклампсії. У тому ж році J. C. Livingston та ін. (США) [223] дійшли висновку, що важка преєклампсія не супроводжується

збільшенням сироваткових рівнів HSP70. У 2005 році група А. Fukushima (Японія) [117] вивчала HSP70 у вагітних із високим ризиком передчасного розродження та продемонстрували зв'язок між HSP70, преєклампсією та передчасними пологами, резистентними до лікування. Науковці з Ірану на чолі з N. Saghafi, 2013 [368] також підтвердили зростання HSP70 при преєклампсії.

J. Zhu та ін., 2014 (Китай) [483] продемонстрували, що рівень HSP70 збільшується залежно від тяжкості гестозу. Статистично значущої різниці між рівнями HSP70 в групах гестаційної гіпертензії та здорових вагітних не виявлено.

У 2017 [362] та 2022 роках [363] M. Romao-Veiga та ін. (Бразилія) підтвердили зв'язок преєклампсії з білками теплового шоку та маркерами запалення, а в 2020 році [361] повідомили про відмінності в рівнях HSP70 при ранньому та пізньому початку преєклампсії. Дослідження J. C. Peraçoli та ін., 2013 [310] також продемонструвало підвищення рівнів HSP70 при «ранній» преєклампсії порівняно з «пізньою». M. C. Alvarez-Cabrera та ін., 2018 (Мексика) [10] в свою чергу зафіксували підвищення HSP70 у вагітних із преєклампсією порівняно зі здоровими вагітними без пологової діяльності, та виявили позитивну кореляцію між HSP70 і HSP60, маркерами запальної відповіді та показниками печінкової дисфункції. Група X. Zhou, 2019 (Китай) [216] вивчала кореляцію між HSP70 та супресором цитокінових сигналів-3 (SOCS-3) під час розвитку гестозу та зазначила потенціал HSP70 як маркера преєклампсії. Група науковців H. Lai, 2020 (Китай) [200] показала статистично значущу різницю між рівнями HSP70 при преєклампсії та преєклампсії з СЗРП. Натомість робота M. Akbarzadeh-Jahromi та ін., 2015 (Іран) [8] статистично значущої різниці між HSP70 у вагітних із преєклампсією та у здорових вагітних відповідного гестаційного віку не виявила.

C. M. Robellada-Zarate та ін., 2023 (Мексика) [346] простежували зв'язок між рівнями HSP70, HSP60, HSP27 у I триместрі та розвитком преєклампсії. Доступні також публікації, що повідомляють про зміни концентрацій HSP70 у сироватці крові або експресії відповідних генів у плаценті вагітних із акушерськими ускладненнями: СЗРП [31, 200], порушенням фетоплацентарної гемодинаміки

[189], передчасним розривом плідних оболонок і передчасними пологами [96] або хоріоамніонітом [66]. Під час планування наступних досліджень HSP70 при гіпертонічних розладах вагітності важливо враховувати ці фактори, оскільки вони здатні змінювати загальну картину, та зазначати їхню наявність чи відсутність у учасниць.

Переважаюча частина приведених робіт стосується вагітних із преєклампсією, тоді як вагітні з хронічною гіпертензією та/або накладеною преєклампсією або не включались, або були представлені невеликою кількістю у складі груп дослідження. Більшість дослідників повідомили про зростання рівнів HSP70 при розвитку преєклампсії, а в частині робіт зазначено різке підвищення HSP70 при HELLP-синдромі та ранній преєклампсії.

Доцільно провести метааналіз для оцінки змін HSP70 при преєклампсії на статистично значущому рівні. Перша спроба провести метааналіз для оцінки розміру ефекту при преєклампсії була ще у 2018 році N. Saghafi та ін. [369]. Метааналіз мав певні обмеження: включав 7 досліджень, причому 4 з них належали одному автору, ще одна робота містила лише 7 учасниць. Це могло змістити фінальну оцінку розміру ефекту у сторону точки зору одного дослідника. Через кількість включених досліджень (менше 10) аналіз результатів метареєресії та графіку-воронки не є рекомендованим згідно стандартного протоколу. Тим не менш, метааналіз N. Saghafi та ін. [369] повідомив про підвищення рівня HSP70 у сироватці крові вагітних з преєклампсією порівняно зі здоровими вагітними. До теперішнього часу накопичено принаймні 16 досліджень, що дозволяє провести новий метааналіз з використанням більшої кількості математичних інструментів.

Резюме

При підтвердженні засобами метааналізу статистично значущого росту HSP70 при преєклампсії, враховуючи універсальність патогенетичних процесів в організмі, можна очікувати схожу динаміку HSP70 при приєднанні преєклампсії у вагітних із хронічною гіпертензією і розглянути сироватковий HSP70 як маркер накладеної преєклампсії.

1.3 Анти-HSP60 та анти-GroEL антитіла при різноманітних гіпертензивних розладах

Окрім HSP70, інші білки теплового шоку, такі як HSP60 (за номенклатурою 2009 року – HSPD1) [177], також привертають увагу у вивченні патогенезу преєклампсії. Близько 80% внутрішньоклітинної кількості HSP60 знаходиться в мітохондріях, а решта — у цитозолі, ендоплазматичному ретикулумі, на клітинній поверхні; HSP60 також ідентифіковано в міжклітинному просторі, сироватці крові та інших біологічних рідинах [193, 201]. У мітохондріях HSP60 діє як АТФ-залежний шаперонін, відповідаючи за процеси фолдінгу та рефолдінгу [158, 193]. HSP60 сприяє транспорту холестерину в мітохондрії, що важливо для синтезу стероїдів у плаценті [266, 296]. HSP60 залучений у регуляцію апоптозу, де він може як захищати клітини, так і індукувати апоптоз при посиленні стресу [68, 151, 195, 240, 480]. Повідомляється про здатність HSP60 блокувати реплікацію вірусів [68, 240, 480]. Позаклітинний HSP60 бере участь в процесах запалення та імуномодуляції [486] та здатний сприяти активності ангіотензину-2 [307, 371].

HSP – клас універсальних консервативних білків, присутніх у клітинах еукаріот та прокаріот. HSP людини мають аналоги за структурою та функціями в бактеріальних клітинах; гомологом HSP60 людини є прокаріотний білок GroEL. GroEL різних бактерій схожі до 95%, гомологія HSP60 людини та GroEL складає 55%, в деяких доменах молекули до 72% [133]. Люди мають вроджений та адаптивний імунітет до HSP60: як аутоантитіла, так і набуті антитіла до GroEL [133]. Через антигенну схожість між аутологічними та бактеріальними білками теплового шоку організм повинен розпізнавати чужий білок та реагувати на нього для захисту від інфекції, але зберігати толерантність до аутологічного [133]. За яких умов порушується стан толерантності ще є предметом вивчення. Але саме з дією анти-HSP60 та анти- GroEL намагаються зв'язати патогенез низки патологічних процесів в серцево-судинній системі [17, 486].

Значна кількість робіт присвячена ролі білків теплового шоку вагою 60 кДа та антитіл до них в розвитку атеросклерозу [190, 448, 449, 487]. Їх участь

вбачається наступним чином: відбувається експресія HSP60 на поверхні клітин ендотелію під дією стресових факторів, у відповідь виникає інфільтрація інтими судин Т- клітинами та додаткове ураження ендотелію антитілами проти HSP60 (аутологічними та прокаріотними). HSP60 та/або антитіла до них приймають участь у патофізіологічних процесах при інсульті [28], фібриляції передсердь [219], ішемічній хворобі серця [15], серцевій недостатності [109], серцево-судинних захворюваннях [42, 90, 94]. Ряд дослідників пов'язують найбільшу активізацію гуморального імунітету проти білка теплового шоку з прогресуванням хвороби: виникненням гострих коронарних подій при артеріальній гіпертензії [187], розвитком ускладнень гіпертонічної хвороби [461].

Науковці приділяють увагу питанню ролі сироваткових білків теплового шоку та антитілам до них при гіпертензії [67, 175, 250, 351]. Доступні публікації, які висвітлюють підвищення рівнів сироваткового HSP60 при гіпертонічній хворобі [187, 315] та преєклампсії [10, 137, 346], а також зростання антитіл до білків теплового шоку вагою групи 60 кДа (аутологічних та/або прокаріот) при артеріальній гіпертензії та преєклампсії [116, 315, 461]. Є дослідження, що не продемонстрували подібних результатів [259], але автори вказують можливою причиною вивчення спільних антитіл до HSP60 та припускають, що необхідний пошук та диференціація антитіл до різних епітопів HSP60 [16, 148, 259, 432].

Резюме

Отже, простежується зв'язок між гуморальним імунітетом проти білка теплового шоку (аутологічного та бактеріального) та артеріальною гіпертензією. Універсальність реакцій в організмі дозволяє припустити експресію ендотеліальними клітинами HSP60 у відповідь на стресові фактори під час розвитку та прогресуванню преєклампсії та активізацію відповідних антитіл. Таким чином, висунуто гіпотезу про активізацію анти-HSP60 та анти-GroEL антитіл при хронічній гіпертензії під час вагітності та накладеній преєклампсії, яка може бути більш вираженою при накладеній преєклампсії.

1.4 Прогнозування накладеної прееклампсії за допомогою ангіогенних маркерів sFlt-1 та PlGF

На теперішній час немає єдиного погляду наукової спільноти на роль про- та антиангіогенних факторів при накладеній прееклампсії.

Плацентарний фактор росту (PlGF) – глікопротеїн з молекулярною масою 32 кДа [209], член сімейства факторів росту ендотелію судин (vascular endothelial growth factor, VEGF), до якого належать також VEGF-A (VEGF), -B, -C, -D, -E [91, 185, 236, 255]. PlGF синтезується переважно в плаценті, головним чином синцитіотрофобластом і стовбуровими клітинами, але також продукується ендотеліальними, гладком'язовими клітинами, кардіоміоцитами, лейкоцитами, лімфоцитами, фібробластами, гепатоцитами, тироцитами та пневмоцитами, і це ще не повний перелік. [89, 91]. Ген PlGF ідентифікований на довгому плечі 14 хромосоми (14q24) [236]. PlGF представлений 4 ізоформами (PlGF-1, -2, -3, -4) [467, 469]. PlGF-1 та PlGF-3 – переважно секретуються, PlGF-2 та PlGF-4 – діють в клітинах [209, 467].

PlGF має високу тривимірну гомологію з VEGF і 53% подібності пептидних послідовностей [144, 209, 235]. VEGF (VEGF-A) зв'язується з двома рецепторами, що розташовані переважно на ендотеліальних клітинах та стовбурових клітинах капілярів: tyrosine kinase 1 (VEGFR-1/Flt-1) та kinase insert domain receptor (VEGFR-2/KDR) [91]. PlGF зв'язується з рецептором VEGFR-1/Flt-1 [420]. VEGFR-1/Flt-1 (мембранний рецептор, 180 кДа) існує також в усіченій розчинній формі — soluble fms-like tyrosine kinase 1 (sFlt-1) [185]. У sFlt-1 (100 кДа) порівняно з Flt-1 відсутні внутрішньоклітинний та трансмембранний домени. Ген Flt-1 розташований на довгому плечі 13 хромосоми (13q12-13). Відомо щонайменше п'ять білків тирозинкінази: Flt-1 та чотири sFlt-1, з яких 95% — це розчинена фракція, а 80% складає sFlt-1-2v [255].

При нормальній вагітності концентрація PlGF зростає з 52.6 пг/мл (Q10–Q90; 31.3–100 пг/мл) у 11–14 тижнів до 500 пг/мл (Q10–Q90; 139–1073 пг/мл) у 29–32 тижні, після чого поступово знижується до рівня 191 пг/мл (Q10–Q90; 68.6–120 пг/мл) до терміну пологів [209, 435]. C.Saffer та ін. [367] показали, що

на рівні PlGF в межах $\pm 15\%$ мають вплив вік, етнічне походження, ІМТ, паритет. Рівні PlGF поза вагітністю становлять кілька десятків пг/мл [209, 435].

sFlt-1 збільшується з 22 тижнів (1299 пг/мл (Q10-Q90; 718 – 2605 пг/мл) експотенціально, досягаючи максимуму (3485 пг/мл (Q10-Q90; 1899-7901 пг/мл) на доношеному терміні [435]. Після пологів рівень sFlt-1 стрімко знижується, що підтверджує його переважно плацентарне походження [418]. Поза вагітністю рівні sFlt-1 складають близько 100 пг/мл [418].

Експресія VEGF-A та VEGFR-2/KDR в плаценті зменшується після першого триместру [74, 75, 170, 220]. Вважається, що VEGF-A та VEGFR-2/KDR відіграють провідну роль у міграції трофобласта, утворенні капілярів і незрілих проміжних ворсинок [4, 5]. PlGF в концентраціях до 100 нг/мл підвищує біодоступність VEGF [4, 91]. PlGF та VEGFR-1/Flt-1 беруть участь у формуванні кінцевих капілярних петель зрілих проміжних ворсинок, які забезпечують газообмін [4]. Причинами зниження PlGF після 32 тижня вважають зростання sFlt-1 та зниження VEGF, що призводить до зв'язування вільного PlGF, а також зниження продукції PlGF синцитіотрофобластом. Гіпоксія, гормони та цитокіни здатні індукувати активність PlGF [91]. Експресія VEGF, PlGF та VEGFR-1/Flt-1 у плаценті активізується при патологічних станах, таких як хоріоамніоніт — у макрофагах та нейтрофілах, що інфільтрують плаценту, а також при дегенеративних змінах ворсин і навколо зон інфарктів [196, 422].

PlGF має плейотропну (різноманітну) активність: вплив на розвиток та підтримку васкуляризації тканин, міграцію клітин, проліферацію та виживання. sFlt-1 в кровообігу зв'язує VEGF та PlGF, чим зменшує біодоступність VEGF та PlGF для мембранних рецепторів, тому вважається антиангіогенним фактором. sFlt-1 викликає аномальну чутливість рецепторів до ангіотензину II, що провокує гіпертензію через порушення фосфорилування ендотеліальної синтетази оксиду азоту та стимуляцію окисного стресу в судинній мережі [56, 394]. Порушення в балансі факторів росту судин та/або їх рецепторів призводить не лише до аномального ангіогенезу, гіпертензії, але і до зміни гемостазу в більшості тканин [418, 420].

За останні два десятиліття науковці встановили зв'язок хронічної гіпертензії з підвищенням концентрацій sFlt-1 [229, 418], а також змін sFlt-1 та/або PlGF при легеневої гіпертензії [199, 239, 374, 376, 419] і хронічній хворобі нирок [476, 488]. Також виявлено варіації рівня sFlt-1 при ожирінні [237]. Результати досліджень про вплив фізичного навантаження на рівні sFlt-1 і PlGF залишаються суперечливими [25, 163], так само як і дані щодо дії паління на ангіогенні фактори [34, 162, 379].

Підвищення рівня sFlt-1 у мишачій моделі спричинило симптомокомплекс, подібний до преєклампсії: артеріальну гіпертензію, набряки та протеїнурію [153]. Спроби лікування преєклампсії у мишей шляхом введення PlGF продемонстрували обнадійливі результати [400]. Також розглядаються методи терапії преєклампсії через блокування sFlt-1 [88, 213, 350, 424].

Окремі дослідження продемонстрували, що низькі дози аспірину можуть знижувати продукцію sFlt-1 [211, 218]. Водночас інші роботи вказують на відсутність впливу аспірину на рівні sFlt-1 та PlGF у вагітних із групи ризику розвитку преєклампсії [481]. Низька молекулярна маса PlGF та sFlt-1 дозволяє їм вільно долати клубочковий бар'єр і проникати в сечу [414, 472], що стимулює дослідників до розробки неінвазивних методів діагностики преєклампсії шляхом визначення концентрації ангіогенних маркерів у сечі [21, 54, 145, 414, 477]. Дисбаланс ангіогенних маркерів пов'язують із низькою масою тіла новонароджених і СЗРП [9, 98, 108, 120, 167, 332, 381, 402], а також із несприятливими перинатальними результатами [386]. Зниження PlGF асоціюють із дискордантним ростом двійні [215]. Є повідомлення про підвищення PlGF у вагітних із гестаційним цукровим діабетом [102, 129, 465].

До 2022 року накопичено значну кількість даних про ангіогенні фактори при преєклампсії у вагітних низького ризику. У 2022 році NICE опублікувало керівництво з діагностики преєклампсії (DG23), засноване на визначенні сироваткового рівня PlGF [249]. Тести та норми для них вказані в додатку В (таблиця В.1); тести мають різну спорідненість до ізомерів PlGF, тому існує різниця в нормах [82]. У керівництві підкреслено, що не існує еталонних методів

або стандартів для визначення sFlt-1 та PlGF [249]. Норми розраховано для вагітних низького ризику.

Низька досліджень демонструють роль ангіогенних маркерів у розвитку преєклампсії, накладеної на хронічну гіпертензію. Пошук робот проведений в базах даних PubMed, включав публікації до вересня 2023 року. S. Salahuddin та ін., 2007 (США) [373] у пілотному дослідженні вказали на діагностичну цінність sFlt-1 для преєклампсії, включаючи випадки у вагітних із хронічною гіпертензією. В. М. Sibai та ін., 2008 (США) [389] повідомили, що у групі високого ризику sFlt-1 значно зростає, а PlGF знижується, якщо аналіз проводиться у 24–26 тижнів і преєклампсія приєднується до 28 тижнів. При пізнішому розвитку преєклампсії (28–37 тижнів) різниця між групами на терміні 27–28 тижнів також статистично значуща, але чутливість прогнозування низька (50%). J. Woolcock та ін., 2008 (Австралія), [453] також вказали на підвищення рівнів sFlt-1 при приєднанні преєклампсії порівняно з хронічною гіпертензією, гестаційною гіпертензією та здоровими вагітними. Дослідження S. Sunderji та ін., 2010 (США) [410] підтверджує, що ангіогенні фактори можуть слугувати маркерами преєклампсії у жінок із хронічною гіпертензією.

R. W. Powers та ін., 2010 (США) [326] представили вторинний аналіз дослідження S. Caritis та ін. [58] і встановили, що зміни рівнів sFlt-1 та PlGF при накладеній преєклампсії були подібними до змін, які спостерігаються при преєклампсії у вагітних низького ризику, особливо у терміні 26–30 тижнів ($p=0.001$). В інші гестаційні періоди ці відмінності виявилися менш вираженими. Того ж року S. Verlohren та ін., 2010 [433] оприлюднили результати багатоцентрового дослідження (5 центрів у Європейському Союзі), яке продемонструвало клінічну користь застосування співвідношення sFlt-1/PlGF для діагностики преєклампсії. Група преєклампсії об'єднала вагітних із різними формами цього ускладнення: без попередньої гіпертензії, із преєклампсією на фоні хронічної гіпертензії, що встановлена до вагітності або в її першій половині, а також із преєклампсією, за якої гіпертензія вперше виникла після 20 тижнів вагітності та зберігалася понад 12 тижнів після пологів. Автори припустили

можливість використання співвідношення sFlt-1/PlGF для діагностики атипичних форм преєклампсії та диференціації хронічної гіпертензії від накладеної преєклампсії. Через два роки та сама група вчених S. Verlohren та ін., 2012 (Німеччина) [434] повідомили, що після 34 тижнів вагітності у жінок із хронічною гіпертензією спостерігаються значні відмінності співвідношення sFlt-1/PlGF порівняно зі здоровими вагітними.

U. Perni та ін., 2012 (США) [312], зазначили, що зміни в ангіогенних факторах при накладеній преєклампсії з раннім початком проявляються ще до діагностики захворювання, тоді як при пізньому початку ці зміни з'являються під час дебюту преєклампсії. У жінок із хронічною гіпертензією преєклампсія розвивається на тлі меншого приросту sFlt-1 через вже існуючу ендотеліальну дисфункцію. Зміни PlGF більш виражені при ранньому початку, але також є при пізній преєклампсії, що підкреслює роль плаценти в обох варіантах гестозу.

S. E. Maynard та ін., 2012 (США) [248] підкреслює, що у вагітних з гіпертензією ангіогенний дисбаланс sFlt-1 та PlGF більш виражений порівняно з вагітними низького ризику. U. A. Nayeri та ін., 2014 (США) [278] виявили, що рівні sFlt-1, PlGF та співвідношення sFlt-1/PlGF при накладеній преєклампсії відрізняється від показників при хронічній гіпертензії ($p < 0.001$); водночас, призначення профілактики респіраторного дистрес-синдрому не впливає на показники. R. Costa та ін., 2016 (Бразилія) [80] виявили, що відмінності рівнів sFlt-1/PlGF між накладеною преєклампсією та хронічною гіпертензією спостерігалися лише на 32 тижні. Автори дійшли висновку, що ангіогенні фактори пов'язані з розвитком накладеної преєклампсії, але, можливо, відіграють у цьому процесі скромнішу роль. K. Bramham та ін., 2016 (Великобританія) [49] зазначили, що рівні PlGF при накладеній преєклампсії подібні до рівнів у жінок із преєклампсією без супутніх захворювань, що може свідчити про вклад плаценти в розвиток накладеної преєклампсії. L. M. Webster та ін., 2018 (Великобританія) [444] виявили, що PlGF на 67% нижчий у вагітних із накладеною преєклампсією порівняно з хронічною

гіпертензією, а зміни PlGF асоційовані з малою масою плода та несприятливими перинатальними наслідками та мали етнічні відмінності.

R. Minhas та ін., 2018 (США) [257] вказали на зв'язок між підвищенням артеріального тиску та аномальним ангиогенним профілем у жінок із хронічною гіпертензією. J. Zhu та ін., 2019 (Сінгапур) [484] припустив, що первинна ендотеліальна дисфункція може прогресувати без аномальної плацентації, сприяючи розвитку прееклампсії. K. Bramham та ін. у 2020 році (Великобританія) [50] пов'язали зниження PlGF у 26–27 тижнів із високим ризиком розвитку накладеної прееклампсії. J. A. Hernández-Pacheco та ін. 2020 (Мексика) [147] відзначили, що співвідношення sFlt-1/PlGF є ефективним для діагностики накладеної прееклампсії, особливо при ранньому початку захворювання.

Вторинний аналіз, проведений S. Heimberger та ін., 2020 (США) [146] (на основі даних J. L. Perdigao та ін. [224]), продемонстрував, що у вагітних із хронічною гіпертензією та ожирінням накладена прееклампсія розвинулась у 26.9% випадків при sFlt-1/PlGF <85, тоді як при значенні sFlt-1/PlGF >85 накладену прееклампсію діагностували у 62.2% пацієнток. Дослідники J. Binder та ін., 2021 (Австрія) [38] відзначили користь визначення співвідношення sFlt-1/PlGF (в меншій мірі PlGF) у вагітних із хронічною гіпертензією, запропонувавши їх як додаткові діагностичні критерії накладеної прееклампсії та маркери негативних материнських і перинатальних наслідків.

Робота J. Binder, 2022 (Австрія) [39] виявила зв'язок ангиогенного дисбалансу з коротшим інтервалом до пологів у разі накладеної прееклампсії. Обидва дослідження проведені на схожих вибірках, використовуючи одну електронну базу, але групи мали відмінності за клінічними характеристиками та результатами, тому представлені обидва дослідження. В публікації N. Sokratous та ін., 2023 (Великобританія) [398] повідомлено про різницю в рівнях ангиогенних маркерів між вагітними із хронічною гіпертензією та накладеною прееклампсією. Однак висловлено припущення, що їхня ефективність для діагностики накладеної прееклампсії залишається обмеженою.

У додатку В зведені дані систематичного огляду літератури, що характеризують перелічені роботи, які присвячені sFlt-1 та PlGF при хронічній гіпертензії та накладеній преєклампсії: публікації, перший автор, рік, місце дослідження, особливості лабораторної діагностики та груп дослідження та контролю вказані в таблиці В.2; повідомлені результати sFlt-1, PlGF, sFlt-1/PlGF вказані в таблиці В.3; повідомлені коефіцієнти r під час порівнянь ангіогенних маркерів в дослідженнях між групами наведені в таблиці В.4; клінічні характеристики груп – в таблиці В.5.

Таким чином, інформація про рівні маркерів ангіогенезу при хронічній гіпертензії та накладеній преєклампсії продовжують накопичуватися. На сьогодні АСОГ, АСС/АНА, ISSHP не містять рекомендації вимірювання ангіогенних маркерів для прогнозування накладеної преєклампсії [52, 249, 293, 447]. Вважається, що потрібні додаткові дослідження, щоб довести необхідність обстеження на підставі PlGF для виключення накладеної преєклампсії в групах підвищеного ризику (в тому числі при хронічній гіпертензії).

Наразі не існує узагальнених оцінок маркерів ангіогенезу при хронічній гіпертензії та накладеній преєклампсії, виконаних засобами метааналізу. Проведення такого аналізу щодо sFlt-1, PlGF та співвідношення sFlt-1/PlGF дозволить дати відповіді на ключові питання. Чи спостерігаються відмінності в сироваткових концентраціях sFlt-1, PlGF та sFlt-1/PlGF у вагітних із хронічною гіпертензією порівняно зі здоровими вагітними? Чи існує статистично значуща різниця в рівнях цих маркерів між вагітними з накладеною преєклампсією та вагітними з хронічною гіпертензією? Без відповіді на ці запитання неможливо встановити, чи можуть sFlt-1, PlGF та/або співвідношення sFlt-1/PlGF слугувати предикторами накладеної преєклампсії.

Резюме

Доцільно провести метааналіз досліджень, які містять дані про маркері ангіогенезу у вагітних із хронічною гіпертензією та накладеною преєклампсією, щоб оцінити перспективу використання sFlt-1, PlGF та/або sFlt-1/PlGF як предикторів накладеної преєклампсії.

РОЗДІЛ II

МЕТААНАЛІЗ ДОСЛІДЖЕНЬ HSP70 ПРИ ПРЕЕКЛАМПСІЇ, sFlt-1, PIGF, sFlt-1/PIGF ПРИ НАКЛАДЕНІЙ ПРЕЕКЛАМПСІЇ

2.1 Метааналіз досліджень HSP70 при преєклампсії

У підрозділі 1.2 обґрунтована доцільність проведення метааналізу для оцінки змін рівня HSP70 при преєклампсії. У разі підтвердження статистично значущого зростання HSP70 при цьому стані, враховуючи універсальність патогенетичних механізмів, можна очікувати схожу динаміку HSP70 при накладеній преєклампсії у вагітних із хронічною гіпертензією. Це підтвердить участь HSP70 у патогенезі преєклампсії та надасть підстави розглядати його як потенційний маркер накладеної преєклампсії.

Матеріали та методи

Ідентифікація досліджень для метааналізу

Метааналіз проведено згідно з рекомендаціями PRISMA-NMA (2020) [156]. Роботи ідентифіковано за допомогою баз даних Scopus, PubMed Central, Virtual Health Library (VHL), пошук включав публікації до січня 2023 року. Пошук у Scopus здійснювався серед «Title, Abstract, Keywords», запит складався з «HSP70», «heat shock protein 70», «preeclampsia», з'єднаних оператором AND. Запит для PubMed та VHL Regional Portal мав вигляд «hsp70 AND heat AND shock AND protein 70 AND preeclampsia AND pregnant» (для VHL пошук здійснювався із налаштуванням «Title, abstract, subject»). Пошук не мав мовних обмежень.

Для метааналізу обиралися оригінальні дослідження з дизайном когортного проспективного або «випадок-контроль» та інформацією про рівень сироваткового HSP70 у вагітних після 20 тижнів. Критерії виключення: дублікати, огляди, клінічні випадки. Дослідження включалося в аналіз, якщо були вказані: розмір вибірки, концентрації HSP70 у форматі середнього зі стандартним відхиленням, медіани з міжквартильним інтервалом (Q1–Q3, IQR), або медіани з мінімальним та максимальним значеннями (min-max). Для відібраних статей отримано повні тексти. Процес відбору публікацій наведено на рисунку Г.1 (додаток Г).

Статистичні методи

Для застосування статистичних методів метааналізу результати досліджень переведено в єдиний формат: $m \pm SD$, де m – середнє, SD – стандартне відхилення. Якщо в роботі були зазначені медіана з міжквартильним інтервалом (IQR) або медіана із зазначенням мінімуму та максимуму (min-max), середнє значення (m) та стандартне відхилення (SD) оцінювалися методом Box-Cox transformation [252].

Величиною для вимірювання ефекту (effect size) обрано стандартизовану середню різницю (standardized mean difference, SMD) – різницю середніх груп преєклампсії та контролю, що поділена на об'єднане стандартне відхилення. SMD залишається незмінною, навіть якщо дослідження проводяться за різними шкалами. Подальший аналіз здійснювався у програмі EZR 4.4.1 [178].

Побудовано форест-графік (forest plot) для оцінки гетерогенності даних та уточнення SMD. Публікації поділено на групи залежно від розміру SMD. Оцінка інтервалів проведена моделлю загальних ефектів (common-effects model) і моделлю випадкових ефектів (random-effects model) для кожної групи. Довірчі інтервали розраховані методом Hedges G, ваги у форест-графіку – методом обернених дисперсій (inverse variance method). Наявність гетерогенності перевірена Q-тестом Кохрена (Cochrane Q test), де застосовувався обмежений метод максимальної правдоподібності (restricted maximum-likelihood estimator) для оцінки τ^2 ; на його основі рахувалась статистика I^2 .

Для пошуку основних джерел гетерогенності даних HSP70 побудовано моделі метареєсії, що описують залежність SMD від різних параметрів. Модель метареєсії ефективна, коли кількість досліджень із зазначеним параметром перевищує десять. Цьому критерію відповідали материнський вік (14 досліджень), систолічний та діастолічний тиск (13 досліджень), і гестаційний термін (14 досліджень). Кожен параметр по черзі використовувався як незалежна змінна в моделі лінійної реєсії з одним параметром. Оскільки дані про параметри надано окремо для груп із преєклампсією та контролем, для метареєсії використовувалось середнє значення по цим вибіркам. Висновок

про наявність залежності SMD від параметру робився на основі статистичної значущості коефіцієнтів лінійної регресії.

Упередженість публікацій (publication bias) перевірена графіками-воронками (funnel plot) та статистичним тестом Еггера; предиктором було стандартне відхилення, ваги рахувались через обернену дисперсію. Ці графіки зображують в декартовій системі координат точки (розмір ефекту, стандартна похибка), які відповідають результатам включеним в метааналіз. «Слабкі дослідження» (з малою вибіркою) матимуть більший розкид розміру ефекту навколо «істинного» значення, «сильні дослідження» (більша кількість учасниць) – малий розкид. Таким чином, зображені роботи утворюватимуть воронку, у вершині якої концентруються «сильні дослідження», «слабкі» будуть нижче (чим слабше дослідження, тим нижче воно на графіку через стандартну похибку). На графіку додався 95%-ДІ. Додатково upward bias перевірена DOI-графіком (DOI plot) та розрахунком індексу асиметрії Льюїса-Фуруя-Канаморі (LFK index). Аналіз чутливості виконано методом leave-one-out. Він проводиться повторною оцінкою розміру ефекту по черзі виключаючи по одній роботі. Якщо публікація робить невеликий внесок у загальну оцінку розміру ефекту, її виключення не змінюватиме загальний результат.

Результати

За результатами пошукових запитів знайдено 109 публікацій; відібрано 16 оригінальних досліджень, що включали 751 жінок з преєклампсією та 719 здорових вагітних. У таблиці Г.1 (додаток Г) представлені дослідження, повідомлені значення сироваткового HSP70, вік матері та гестаційний термін пологів, ІМТ, АТс та АТд, маса новонароджених; не всі публікації містили дані в повному обсязі. Якщо дані були представлено лише графічно, показники визначино за допомогою онлайн сервісу WebPlotDigitalizer. Показники у 8 дослідженнях переведені в формат $m \pm SD$, де m – середнє, SD – стандартне відхилення. Показники HSP70 у форматі середнього зі стандартним відхиленням, показані в таблиці Г.2 (додаток Г). В якості міри розміру ефекту обрано стандартизовану середню різницю (SMD). Побудовано форест-графік

(forest plot), відібрані дослідження поділено на 5 груп залежно від розміру SMD (рисунок 2.1.1).

- Група А – роботи, де SMD в інтервалі 0,81 – 1,39;
- Група В – роботи, де SMD в інтервалі -0,06 – 0,3;
- Група С – роботи, де SMD в інтервалі 12,10 – 13,28;
- Група D – роботи, де SMD в інтервалі 2,5 – 6,36;
- Група Е – робота, де SMD склав -2,57.

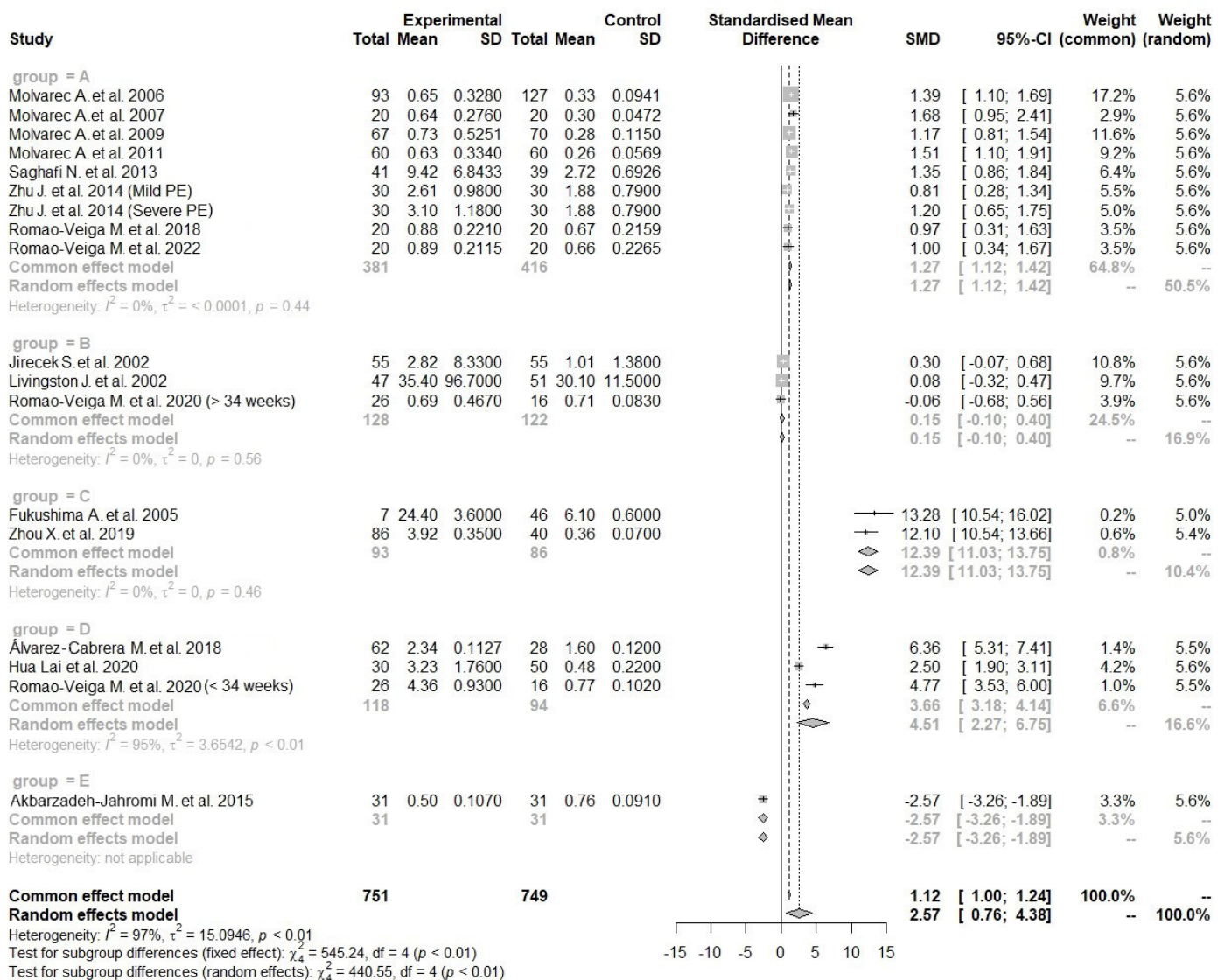


Рисунок 2.1.1 – Форест-графік із поділом на групи

Для більш наочного відображення побудовані окремі форест-графіки для груп А – D (додаток Г, рисунки Г.2 – Г.5).

З 16 публікацій лише в двох (М. Romao-Veiga та ін., 2020 [361] та М. Akbarzadeh-Jahromi та ін., 2015 [8]) стандартизована різниця середніх вийшла

від'ємною (причому в M. Romao-Veiga та ін., 2020 [361] показники середнього та стандартного відхилення оцінювались за медіаною та мінімальним і максимальним значеннями, що не виключає похибки).

Зважене середнє SMD по всіх дослідженнях із 95% довірчим інтервалом становило 1.08 (0.95–1.20) для моделі загальних ефектів та 2.53 (0.50–4.55) для моделі випадкових ефектів. Оскільки обидва інтервали не перетинаються з 0, це дозволяє вважати, що на рівні $p < 0.05$ рівні HSP70 у сироватці значно вищі у пацієнтів з преєклампсією порівняно з контрольною групою.

Q-тест Кохрена показав високу гетерогенність серед досліджень ($p < 0.01$), значення статистики I^2 дорівнювало 97%. Тим не менш, всередині груп гетерогенність була нижче. Зокрема, у групі А (8 досліджень) I^2 був 11% ($p = 0.35$), у групі В (3 дослідження) – 0% ($p = 0.55$), у групі С (2 дослідження) – 0% ($p = 0.46$), у групі D (2 дослідження) – 97% ($p < 0.01$). Такий високий рівень гетерогенності, але невисокий всередині більшості груп, свідчить про те, що існують певні фактори, які істотно впливають на деякі дослідження. Причиною може бути відсутність стандартів лабораторної діагностики і використання діагностичних наборів різних виробників.

Відповідні коефіцієнти a, b лінійної регресії формату $SMD = ax + b$ де x – параметр (вік матері, гестаційний термін, систолічний та діастолічний тиск), зображені в таблиці 2.1.1. Гестаційний термін – єдиний показник, для якого коефіцієнти a, b відрізнялись від нуля на статистично значущому рівні. Однак, якщо прибрати дослідження А. Fukushima та ін., 2005 [117] (для нього SMD був значно більшим порівняно з іншими, робота включала лише 7 випадків преєклампсії), значення перестають бути статистично значущими.

Результати побудови моделей метарегресії зображено на рисунку 2.1.2 (а–г).

Рисунок 2.1.2 (а) – Графік залежності ефекту SMD від віку вагітної

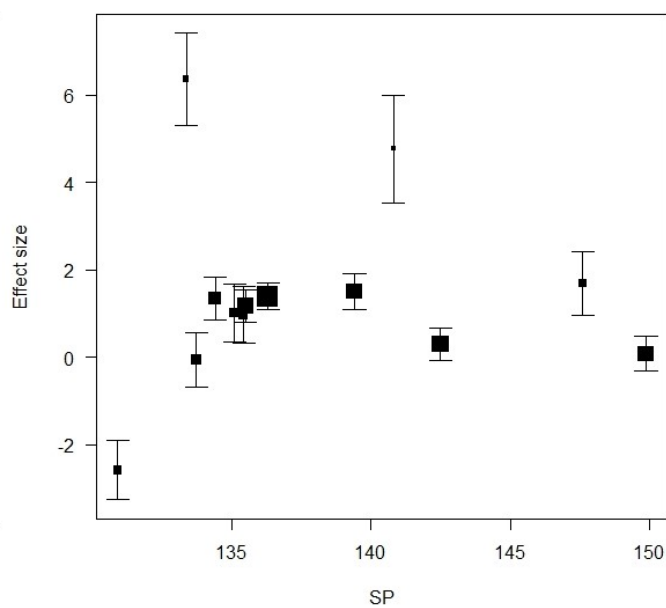


Рисунок 2.1.2 (б) – Графік залежності ефекту SMD від гестаційного терміну

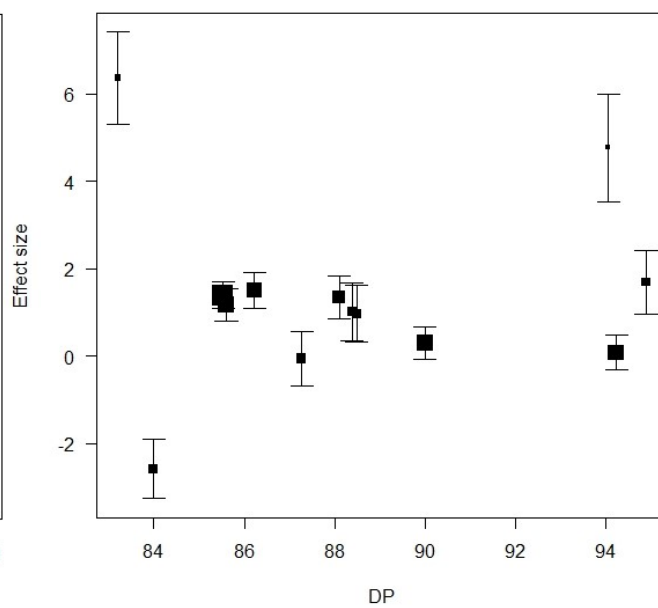


Рисунок 2.1.2 (в) – Графік залежності ефекту SMD від АТс

Рисунок 2.1.2 (г) – Графік залежності ефекту SMD від АТд

Таблиця 2.1.1 – Коефіцієнти метарегресії

| модель | a | рівень p | b | рівень p |
|--|---------|----------|---------|----------|
| вік | 0,712 | 0.138 | -17.600 | 0.185 |
| гестаційний термін | -0.933 | <0.001 | 34.400 | <0.001 |
| гестаційний термін (без А. Fukushima, 2005 [117]) | -0.353 | 0.343 | 13.500 | 0.304 |
| систоличний тиск | 0.031 | 0.749 | -3.210 | 0.811 |
| діастолічний тиск | -0.0384 | 0.812 | 4.460 | 0.754 |

Результати побудови графіку-воронки для перевірки упередженості публікацій представлені на рисунку 2.1.3. Найбільш потужні дослідження (ті, для яких стандартне відхилення SMD менш 0.4) потрапляють у 95%-псевдодовірчий інтервал, причому симетрично (рисунок 2.1.3 (а)). Тест Еггера відхилив гіпотезу про упередженість публікацій ($p=0.607$). Однак слід зазначити, що для достатньої потужності необхідно багато досліджень. Тому для впевнених висновків необхідні подальші роботи в цьому напрямку. На рисунку 2.1.3 (б) зображено DOI-графік, індекс LFK становив 2.43, що свідчить про наявність суттєвої асиметрії, якщо розглядати всі публікації загалом. Це одна з причин, чому необхідно роботи поділити на групи та дослідити чи зберігалась асиметрія.

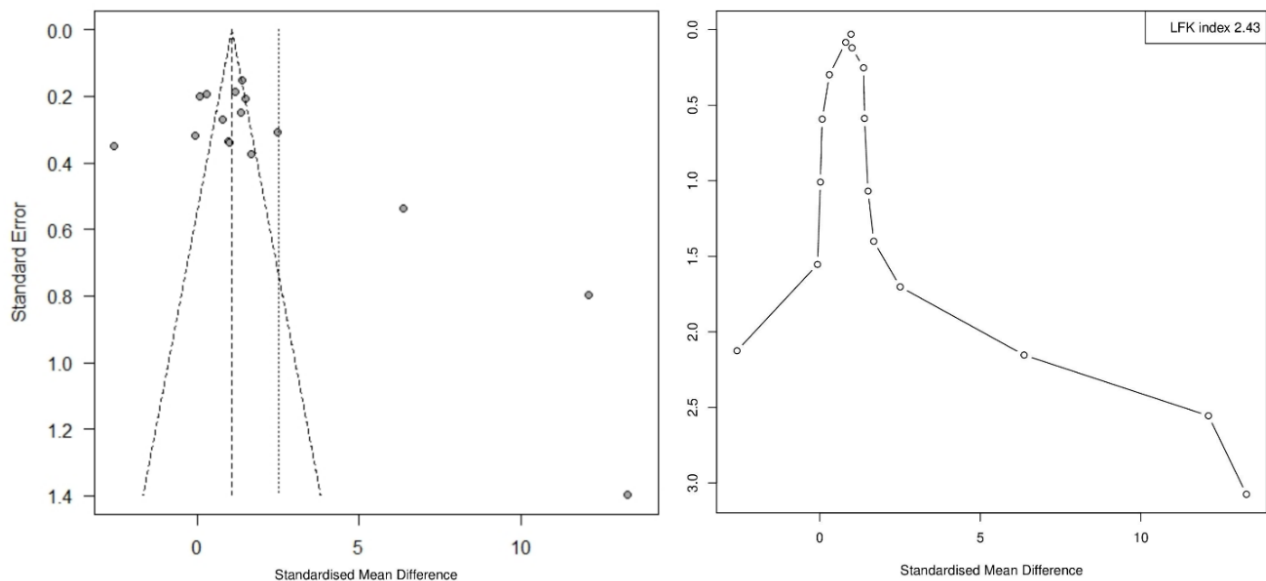


Рисунок 2.1.3 (а) – Графік-воронка. Ліва пунктирна лінія – середньозважене значення SMD отримане моделлю загальних ефектів (fixed-effects model), права – моделлю випадкових ефектів (random-effects model) (б) – DOI-графік

Для груп А, В, С, D на рисунку 2.1.4 зображено окремі графіки-воронки із застосуванням моделі загальних ефектів. Видно, що усі дослідження в групах А, В, С знаходяться всередині піраміди, причому як зліва від вертикальної прямої, так і справа. Через невисоку кількість публікацій у кожній групі, перевірка критерієм Еггера в них не здійснювалась.

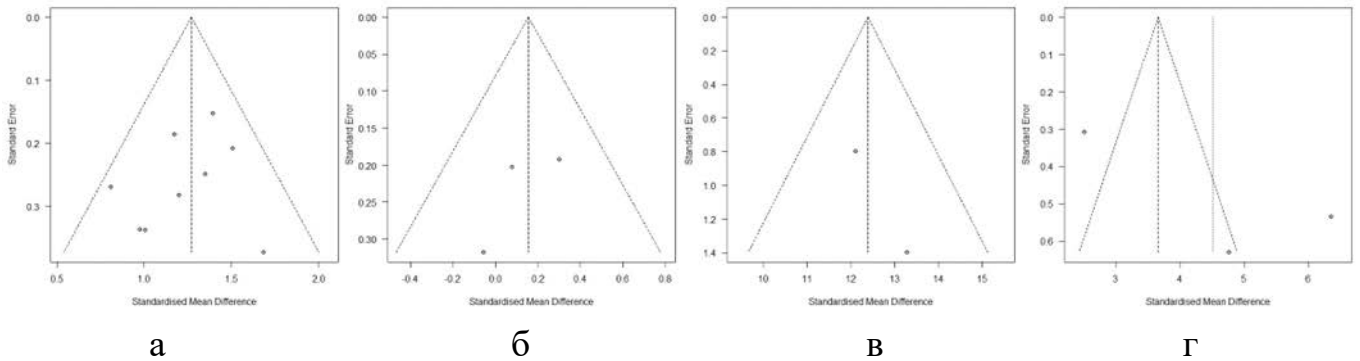


Рисунок 2.1.4 (а), (б), (в), (г) – Графік-воронка для групи А, В, С, D відповідно.

Пунктирна лінія – усереднене значення ефекту моделлю загальних ефектів

DOI-графіки для груп із індексами LFK зображено на рисунку 2.1.5. Для груп А, В, С, D індекси становили, відповідно, 1, -0.27, 2.89, 2.87. Отже, в групі А наявна мала асиметрія, в групі В її майже нема та сильна в групах С та D. Однак групи С та D містили по два елементи, тому робити висновки про асиметрію не має сенсу. Також варто пам'ятати, що для неперервних змінних відомі ситуації, коли асиметрія в графіку-воронці існує навіть за відсутності упередженості.

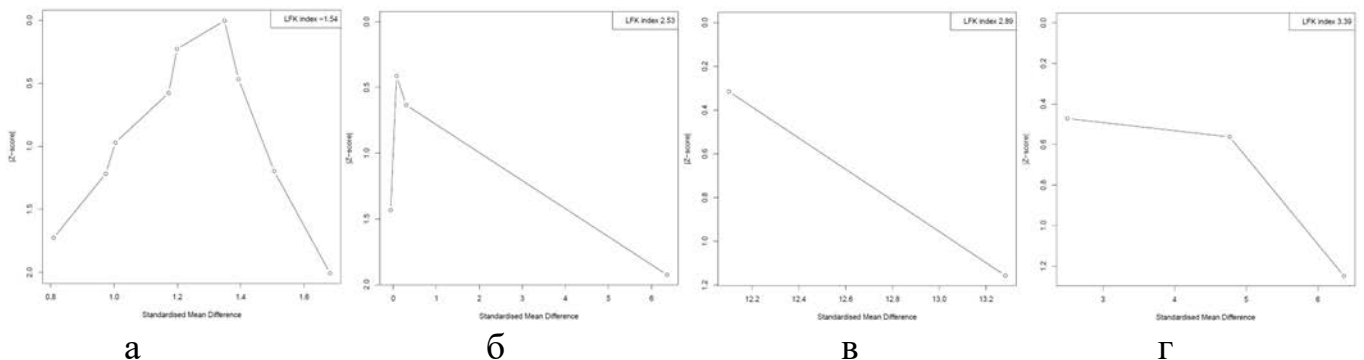


Рисунок 2.1.5 – DOI-графік, відповідно, для груп А, В, С, D

Аналіз чутливості методом leave-one-out дає підстави вважати, що зважена оцінка значення SMD стійка і видалення досліджень з аналізу не змінює статистичної значущості (рисунок 2.1.6).

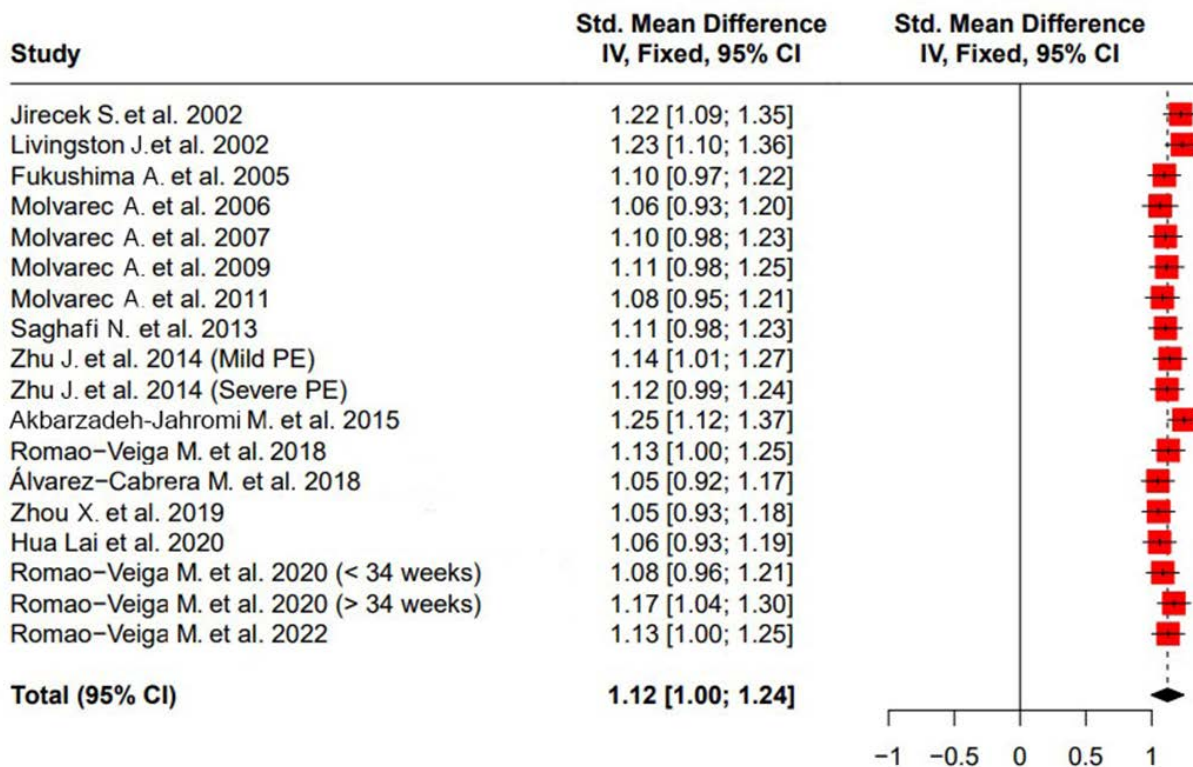


Рисунок 2.1.6 – Форест-графік аналізу чутливості

Обговорення

До метааналізу включено 16 публікацій; дослідна група містила 751 вагітну з преєклампсією та 719 здорових вагітних у контрольній групі. Для виключення впливу додаткових факторів на рівні HSP70 з аналізу було вилучено учасниць із відібраних досліджень, що мали HELLP-синдром, СЗРП або передчасні пологи.

Одним із обмежень метааналізу є те, що пошук не проводився в інших регіональних базах наукових публікацій (наприклад, Hindawi, NLC). Відсутність англomовного перекладу статей призводить до того, що їх не індексують у великих міжнародних базах даних. Робота J. C. Peraçoli та ін., 2013 (Бразилія) [310] не включена в аналіз через відсутності контрольної групи вагітних. Обмеженням всіх досліджень було планування у вигляді «випадок-контроль».

Також необхідно відмітити відсутність точних значень середнього та стандартного відхилення HSP70 в 8 дослідженнях. Для 4 досліджень їх довелося оцінювати з медіани (діапазону), для 4 – з медіани (міжквартильного інтервалу). Однак, похибку можна вважати невагомою. Незначна неточність вносилась

отриманням даних з графіків за допомогою програми WebPlotDigitalizer для 2 досліджень. Основним обмеженням було відсутність стандарту лабораторної діагностики та використання діагностичних наборів від різних виробників, що призводило до розбіжностей у результатах на 2 порядки. Відмінності спостерігалися у підготовці сироватки (центрифугування протягом 5 або 10 хвилин при 5000, 3000 або 1200 об/хв) та умовах зберігання перед дослідженням (температура -20°C у двох дослідженнях [8, 368], -70°C [223] ще в одному та -80°C в решті). Натомість, використання стандартизованої середньої різниці (SMD) дозволило порівнювати результати, фактично отримані в різних шкалах.

Проведений метааналіз дає можливість зробити висновок про підвищену сироваткову концентрацію HSP70 у вагітних із преєклампсією порівняно зі здоровими вагітними відповідного гестаційного терміну. Не було залежності між HSP70 при преєклампсії та віком вагітних, гестаційним терміном, систолічним та діастолічним тиском. Не вистачало даних для дослідження моделями метарегресії зв'язку при преєклампсії між HSP70 та такими параметрами, як індекси маси тіла вагітних та маса новонароджених.

Кількісна оцінка рівнів HSP70 ускладнена відсутністю єдиного стандарту лабораторної діагностики, що призводить до суттєвих відмінностей у значеннях HSP70, повідомлених у різних дослідженнях. Використання HSP70 в якості предиктора преєклампсії перспективно, але потребує подальшого вивчення та проведення добре спланованих досліджень.

Резюме

Таким чином, проведений метааналіз продемонстрував статистично значущий розмір ефекту HSP70 при розвитку преєклампсії. Схожість патогенетичних механізмів при гіпертонічних розладах у вигляді ендотеліальної дисфункції, окисного стресу дозволяє очікувати внесок HSP70 в розвиток накладеної преєклампсії. Це створює обґрунтовані підстави для розгляду HSP70 як маркера накладеної преєклампсії в межах когортного проспективного дослідження.

Даний розділ висвітлено в матеріалах наступної публікації [320].

2.2. Метааналіз досліджень sFlt-1, PlGF sFlt-1/PlGF при накладеній преєклампсії

У підрозділі 2.2 представлено метааналіз досліджень sFlt-1, PlGF та співвідношенні sFlt-1/PlGF при хронічній гіпертензії та накладеній преєклампсії. Метааналіз покликаний знайти або спростувати статистично значущу різницю між вказаними маркерами ангиогенезу між хронічною гіпертензією та накладеною преєклампсією, а також між хронічною гіпертензією порівняно із здоровими. Крім того, засобами метааналізу є можливість оцінити потенціал цих маркерів як предикторів накладеної преєклампсії.

Матеріали та методи

Ідентифікація досліджень

Метааналіз проведено згідно рекомендацій PRISMA-NMA (2020) [156]. Пошук проведений в базах даних PubMed, включав публікації до вересня 2023 року. Запит для PubMed мав вигляд «sFlt-1 AND PlGF AND angiogenic AND preeclampsia OR pre-eclampsia AND superimposed AND chronic hypertension AND elevated BP AND elevated blood pressure». Пошук не мав мовних обмежень.

Зі знайдених 3475 статей відібрано потенційно релевантні, які завантажені у вигляді повнотекстової публікації. Включені оригінальні дослідження з дизайном когортного або «випадок-контроль», що повідомили про рівень sFlt-1 та/або PlGF та/або sFlt-1/PlGF ratio в сироватці крові вагітних із хронічною гіпертензією та накладеною преєклампсією (лише при одноплідних вагітностях). Робота була включена, якщо можна було отримати (з тексту або графіків): розміри вибірки, сироваткові концентрації sFlt-1 та/або PlGF та/або відношення sFlt-1/PlGF після 20 тижнів у форматі середнього значення зі стандартним відхиленням, медіани з міжквартильним інтервалом (Q1-Q3, IQR) або медіани з мінімальним та максимальним значеннями (min-max). Виключались дублікати статей, огляди, клінічні випадки. Деякі дослідження включали вагітних із поєднаними до хронічної гіпертензії захворюваннями та/або станами (ожиріння, гестаційний цукровий діабет, анамнез преєклампсії); без даних про вагітних із «чистою» хронічною гіпертензією. Такі роботи також були включені в

метааналіз, враховуючи часту поєднану патологію у вагітних із хронічною гіпертензією для отримання більш наближеної до реальності вибірки. Процес відбору публікацій для метааналізу вказано на рисунку Д.1 (додаток Д). Для метааналізу було використано результати 14 оригінальних досліджень. Всі ці дослідження включені також в систематичний огляд літератури підрозділу 1.4.

Статистичні методи

Перетворення даних для метааналізу, формат їх представлення, методи розрахунку довірчих інтервалів, статистичні тести для перевірки наявності гетерогенності, аналіз чутливості ідентичні до вказаного в статистичних методах підрозділу 2.1. Аналогічно будувались форест-графіки та графіки-воронки для sFlt-1/PLGF, sFlt-1, PLGF в групах хронічної гіпертензії, накладеної прееклампсії та здорових. Відмінності полягають лише в методі вимірювання розміру ефекту (різниця середніх, Mean Difference), застосуванні тільки моделі випадкових ефектів. Для зменшення гетерогенності всередині підгруп результати для ранньої прееклампсії виносились в окрему підгрупу. Статистична значущість упередженості публікацій перевірялась ранговим тестом Бегга.

Було проведено аналіз діагностичної точності моделей прогнозування накладеної прееклампсії, які повідомлено в роботах. Розглядалися окремі моделі на основі sFlt-1/PLGF, sFlt-1 та PLGF. Якщо в роботі діагностична точність моделі була представлена ROC-кривою, виокремлювалась точка з найбільшим Youden Index. У літературі результати побудови моделей повідомлялись різними метриками. Тому з них відновлено чотири показники для аналізу точності: True Positive, False Positive, False Negative, True Negative.

Результати

Публікації, які увійшли в метааналіз, та значення sFlt-1, PLGF, sFlt-1/PLGF у вигляді середнього зі стандартним відхиленням (повідомлені або переведені у цей формат) вказані у таблиці Д.1 (додаток Д). З них доступні обстеження 1732 вагітних із хронічною гіпертензією, 578 – з накладеною прееклампсією, 914 – здорових. Сумарна кількість обстежень для sFlt-1/PLGF: 1046 вагітних з хронічною гіпертензією, 362 з накладеною прееклампсією, 368 здорових

вагітних. Інформація про рівень sFlt-1 зібрана для 1307 обстежень вагітних з хронічною гіпертензією, 460 – з накладеною прееклампсією, 332 – здорових вагітних. Рівень PlGF проаналізовано у 1734 випадках хронічної гіпертензії, в 647 – накладеної прееклампсії, 458 – здорового контролю. Під час метааналізу деякі групи не мали пари для співставлення або використовувались двічі як контрольна група, тому кількість учасниць в подальших порівняннях могла відрізнитися.

Для порівняння sFlt-1/PlGF в групах із накладеною прееклампсією (337 випадків) та хронічною гіпертензією (1201 випадків) побудовано forest plot (рисунок Д.2, додаток Д). Середньозважений розмір ефекту на основі результатів усіх досліджень вимірювався моделлю випадкових ефектів, оцінка склала 44.55 (95%-ДІ 8.41–80.69). Довірчий інтервал не має нуля, тому вважаємо, що sFlt-1/PlGF при хронічної гіпертензії та накладеної прееклампсії відрізняються на статистично значущому рівні. Зауважимо, що дані мали високу гетерогенність (коефіцієнт I^2 – 75%), яка обумовлена відмінністю у дизайні досліджень, лабораторних методів, клінічних характеристиках учасниць. Тому публікації було поділено на підгрупи:

- підгрупа А: об'єднує 11 результатів, де повідомлялись про обстеження накладеної прееклампсії, що узагальнена по термінах або накладеної прееклампсії з пізнім початком (300 вагітних з накладеною прееклампсією, 1046 вагітних з хронічною гіпертензією). Фінальна оцінка розміру ефекту становила 19.39 (95%-ДІ 3.20–35.58). Коефіцієнт гетерогенності I^2 виявився 60%;

- підгрупа В: віднесено результати, що стосувалися ранньої прееклампсії, яка проявилася особливо високими показниками sFlt-1/PlGF. У групу зараховано 2 роботи (які об'єднували 37 вагітних із накладеною прееклампсією, 155 – з хронічною гіпертензією). Фінальна оцінка розміру ефекту в підгрупі склала 260.36 (95%- ДІ 153.26–367.46). I^2 був нульовим, що каже про схожість результатів робіт.

Поділ досліджень на підгрупи дав можливість зменшити гетерогенність всередині підгруп та продемонструвати різницю показників sFlt-1/PlGF між вагітними із ранньою та пізньою преєклампсією.

Для порівняння sFlt-1/PlGF в групах хронічної гіпертензії та нормотензивних вагітних аналогічно побудовано forest plot (рисунок Д.3, додаток Д) та оцінено розмір ефекту, який становив 5.82 (95%-ДІ 3.34–8.29). Відповідно, відмінності sFlt-1/PlGF між цими групами статистично значущі. Коефіцієнт I^2 – 41%, що свідчить про високу узгодженість даних. Це можна пояснити тим, що при вагітності з нормальним тиском та хронічній гіпертензії без приєднання преєклампсії рівень sFlt-1/PlGF менш варіабельний.

Для порівняння сироваткових рівнів sFlt-1 в групі хронічної гіпертензії (363 вагітних) та накладеної преєклампсії (1261 вагітних) представлений forest plot на рисунку Д.4 (додаток Д). Фінальний розмір ефекту в цьому випадку 2262.67 (95%-ДІ 1054.94–3470.40). Отже, концентрації sFlt-1 при гіпертонічній хворобі та накладеній преєклампсії відрізняються на статистично значущому рівні Коефіцієнт I^2 виявився 87%, що свідчить про високу гетерогенність даних. Тому аналогічно була виділена підгрупа накладеної преєклампсії з раннім початком:

- підгрупа А: розмір ефекту 2099.60 (95%-ДІ 912.92–3286.29), I^2 – 88%;
- підгрупа В (рання накладена преєклампсія): розмір ефекту 10962.80 (95%- ДІ 2738.35–19187.25) під час порівняння результатів у 8 вагітних з накладеною преєклампсією та 65 вагітних з хронічною гіпертензією.

Для оцінки відношення sFlt-1 в групах хронічної гіпертензії (117 вагітних) та здорових (121 вагітна) на рисунку Д.5 (додаток Д) представлений forest plot; розмір ефекту становив 329.34 (95%-ДІ -1411.73–2070.40). Відповідно, концентрації sFlt-1 в вказаних групах не мають статистично значущих відмінностей. Коефіцієнт I^2 виявився 71%, що свідчить про високу гетерогенність даних.

Для порівняння PlGF в групі хронічної гіпертензії (498 вагітних) та накладеної преєклампсії (1778 вагітних) на рисунку Д.6 (додаток Д)

представлений forest plot; розмір ефекту в даному випадку виявився - 193.26 (95%- ДІ - 246.55 – - 139.98), що свідчить про його статистичну значущість. Коефіцієнт I^2 – 87% (висока гетерогенність). Аналогічно виділена підгрупа ранньої преєклампсії з загальним об'ємом вибірки 37 вагітних із накладеною преєклампсією та 155 вагітних із хронічною гіпертензією. Розмір ефекту в підгрупі накладеної преєклампсії з раннім початком також статистично значущий: - 338.56 (95%- ДІ - 404.04 – - 273.09), коефіцієнт I^2 – 0% (дані однорідні). Можна стверджувати, що рівні PlGF відрізняються між вагітними із хронічною гіпертензією та накладеною преєклампсією на статистично значущому рівні.

Для порівняння рівнів PlGF в групі хронічної гіпертензії (262 вагітних) та здорових (229 вагітних) на рисунку Д.7 (додаток Д) представлений графік forest plot з фінальним розміром ефекту -122.39 (95%-ДІ -252.17– 7.39). Сироваткові рівні PlGF в цих групах не мають статистично значущих відмінностей. Значення I^2 становив 72% свідчить про високу гетерогенність даних.

Аналіз чутливості

Надійність результатів аналізу рівнів sFlt-1/PlGF, sFlt-1 та PlGF у досліджуваних групах перевірена методом аналізу чутливості за принципом leave-one-out. Відповідний графік для sFlt-1/PlGF у групах із хронічною гіпертензією та накладеною преєклампсією наведений на рисунку Д.8 (додаток Д). Розмір ефекту змінювався незначно, залишаючись статистично значущим у всіх випадках. Аналогічний аналіз чутливості проведено для sFlt-1/PlGF у групах здорових вагітних та хронічної гіпертензії (рисунок Д.9, додаток Д). Розмір ефекту також незначно змінювався, зберігаючи статистичну значущість.

Для аналізу чутливості sFlt-1 при хронічної гіпертензії та накладеної преєклампсії (рисунок Д.10, додаток Д) було виявлено суттєву зміну розміру ефекту при виключенні даних дослідження М. В. Sibai та ін., 2008, проведеного на 24–26 тижнях. Це зумовлено великим розміром вибірки в цьому дослідженні та значною різницею середніх у порівнянні з іншими роботами. Проте навіть після виключення цього дослідження результати залишалися статистично

значущими. Для аналізу чутливості sFlt-1 у групах із хронічною гіпертензією та здорових вагітних (рисунок Д.11, додаток Д) розмір ефекту залишався статистично незначущим при почерговому виключенні кожного дослідження.

На рисунку Д.12 (додаток Д) зображено аналіз чутливості для PlGF у групах із хронічною гіпертензією та накладеною преєклампсією, який демонструє збереження статистично значущих відмінностей незалежно від виключення будь-якого з досліджень. Аналіз чутливості для PlGF у групах із хронічною гіпертензією та здорових вагітних представлений на рисунку Д.13 (додаток Д). Розмір ефекту для PlGF у групах із хронічною гіпертензією та здорових вагітних виявився статистично незначущим (95%-ДІ включає нуль). Водночас, аналіз чутливості показав, що при почерговому виключенні деяких досліджень відмінності ставали статистично значущими у 4 з 7 випадків. Таким чином, для підтвердження відмінності рівнів PlGF між групами хронічної гіпертензії та здорових вагітних даних недостатньо. Необхідні подальші дослідження та накопичення більшого обсягу інформації.

Отже, аналізи чутливості продемонстрували надійність оцінених розмірів ефекту рівнів sFlt-1/PLGF, sFlt-1, PLGF між групами хронічної гіпертензії та накладеної преєклампсії, рівнів sFlt-1/PLGF, sFlt-1 між групами хронічної гіпертензії та здоровими. Для надійної оцінки рівнів PlGF між групами з хронічною гіпертензією та здоровими вагітними даних недостатньо.

Перевірка наявності упередженості публікацій

Для перевірки наявності упередженості публікацій проведено статистичний тест Бегга (таблиця 2.2.1) та для кожного forest plot побудовано графік-воронку.

Таблиця 2.2.1 – Результати статистичного тесту Бегга

| Мета-аналіз | p (Begg test) |
|---|---------------|
| sflt1/PLGF (хронічна гіпертензія та накладена преєклампсія) | 0.1431 |
| sflt1/PLGF (хронічна гіпертензія та здорові) | 0.8510 |
| sflt1 (хронічна гіпертензія та накладена преєклампсія) | 0.0248 |
| sflt1 (хронічна гіпертензія та здорові) | 0.6242 |
| PLGF (хронічна гіпертензія та накладена преєклампсія) | 0.8879 |
| PLGF (хронічна гіпертензія та здорові) | 0.2931 |

Для sFlt-1/PLGF при хронічній гіпертензії та накладеної прееклампсії представлено графік-воронка у додатку Д на рисунку Д.14 (а); ось ординат від 0 до 1000); для наочності представлено також його збільшену версію (рисунок Д.14 (б); ось ординат від 0 до 80). На рисунках Д.14 (а) та Д.14 (б) «сильні дослідження» мають менший розкид, розташовані достатньо симетрично. Тест Бегга для sFlt-1/PLGF при хронічній гіпертензії та накладеної прееклампсії не виявив упередженості публікацій ($p=0.1431$). Для sFlt-1/PLGF при хронічній гіпертензії та у здорових вагітних представлено графік-воронку та його збільшену версію на рисунках Д.15 (а) та Д.15 (б) відповідно у додатку Д. «Сильні дослідження» також розташовані симетрично. Тест Бегга аналогічно не виявив упередженості публікацій ($p=0.8510$).

Для sFlt-1 при хронічній гіпертензії та накладеної прееклампсії графік-воронку зображено у додатку Г на рисунку Д.16 (а). На графіку вже помітна асиметрія, яка може свідчити про упередженість публікацій. Про це також сигналізує тест Бегга ($p=0.0248$). Для sFlt-1 в групах хронічній гіпертензії та здорових вагітних графік-воронку показана у додатку Д на рисунку Д.16 (б). Загалом видна симетрія, тест Бегга не виявив упередженості ($p=0.6242$).

Графік-воронка для PLGF в хронічній гіпертензії та накладеній прееклампсії показана у додатку Г на рисунку Д.17 (а). Помітна симетрія, тест Бегга не виявив упередженості ($p=0.8879$). Графік-воронка для PLGF в хронічній гіпертензії та здорових вагітних показана у додатку Д на рисунку Д.17 (б). Графік демонструє симетрію, тест Бегга не виявив упередженості публікації ($p=0.2931$).

Отже, побудова графіків-воронок та проведення тесту Бегга в мета-аналізах для оцінки рівнів sFlt-1/PLGF, sFlt-1, PLGF між групами хронічній гіпертензії та накладеної прееклампсії, sFlt-1/PLGF, PLGF між групами хронічній гіпертензії на здоровими не виявили упередженості публікацій. Лише для мета-аналізу порівнянь sFlt-1 між хронічною гіпертензією та здорових не можна виключити упередженість.

Аналіз залежності розміру ефекту від клінічних характеристик

Для оцінки залежності розміру ефекту від клінічних характеристик виявилися ІМТ та вік матері. Відповідні коефіцієнти «а» та «b» лінійної регресії формату $SMD = ax + b$, де x – параметр (ІМТ або вік матері), наведені в таблиці 2.2.2. Проведена метарегресія показала статистичну значущу залежність розміру ефекту sFlt-1/PlGF між групами накладеної преєклампсії та хронічної гіпертензії від ІМТ ($p < 0.002$), розміру ефекту PlGF між групами накладеної преєклампсії та хронічної гіпертензії від віку матері ($p < 0.002$), розміру ефекту PlGF між групами хронічної гіпертензії та здоровими (< 0.001) від ІМТ.

Таблиця 2.2.2 – Коефіцієнти метарегресії

| модель | | a | рівень p | b | рівень p |
|------------|-----------------------------------|---------|------------------|-----------|------------------|
| CH/SPE | SMD (sFlt-1/PlGF) від ІМТ | 15.20 | <0.002 | -442.00 | <0.003 |
| | SMD (sFlt-1/PlGF) від віку матері | 0.50 | 0.951 | 23.60 | 0.930 |
| | SMD (sFlt-1) від ІМТ | 143.00 | 0.574 | -2130.00 | 0.790 |
| | SMD (sFlt-1) від віку матері | -133.00 | 0.628 | 6400.00 | 0.458 |
| | SMD (PlGF) від ІМТ | 6.29 | 0.476 | -391.00 | 0.160 |
| | SMD (PlGF) від віку матері | -31.90 | <0.002 | 360.00 | <0.01 |
| CH/Healthy | SMD (sFlt-1/PlGF) від ІМТ | -0.03 | 0.936 | 6.84 | 0.647 |
| | SMD (sFlt-1/PlGF) від віку матері | 0.09 | 0.920 | 2.61 | 0.932 |
| | SMD (sFlt-1) від ІМТ | 338.00 | 0.078 | -10600.00 | 0.081 |
| | SMD (sFlt-1) від віку матері | -682.00 | 0.407 | 22900.00 | 0.404 |
| | SMD (PlGF) від ІМТ | -26.80 | <0.001 | 721.00 | <0.001 |
| | SMD (PlGF) від віку матері | -92.80 | 0.357 | 2970.00 | 0.375 |

Аналіз моделей прогнозування накладеної прееклампсії

Частина проаналізованих публікацій містить моделі прогнозування накладеної прееклампсії за допомогою ангіогенних факторів. Для цих моделей проведено додатковий аналіз точності прогнозування. Розглянуті окремо моделі з sFlt-1/PLGF, sFlt-1, PLGF. Критерієм включення дослідження в цей аналіз була наявність в статті достатньої кількості показників точності моделі (таких як чутливість, специфічність і тому подібне), які дозволяють відновити TP, FP, FN, TN. Було включено з 9 публікацій: 8 моделей для аналізу sFlt-1/PLGF, 3 моделі для аналізу sFlt-1, 9 моделей для аналізу PLGF. Зібрані дані для аналізу прогнозування моделей накладеної прееклампсії представлено в таблиці Д.2 у додатку Д.

Побудована SROC-крива точності моделей прогнозування накладеної прееклампсії за рівнем sFlt-1/PLGF показана на рисунку Д.18 (а) (додаток Д). Показник гетерогенності I^2 склав 40.9%. Фінальна оцінка чутливості моделі на основі sFlt-1/PLGF склала 69.23% та 78.82% специфічності.

SROC-крива для моделей прогнозування накладеної прееклампсії за sFlt-1 показана на рисунку Д.18 (б) (додаток Д). Показник $I^2 = 80.1\%$. Фінальна оцінка чутливості діагностичної точності моделі на основі sFlt-1 становить 52.82% та 77.36% для специфічності. Однак в цей аналіз увійшло лише 3 результати досліджень, тому для остаточного висновку потрібні подальші дослідження.

SROC-крива для моделей прогнозування накладеної прееклампсії за PLGF показана на рисунку Д.19 (додаток Д). Показник I^2 дорівнює 46.8%, що свідчить про високу узгодженість результатів. Від кривої найбільш віддалені дані двох досліджень: М. В. Sibai 2008 (75% специфічності) та N. Sokratous 2023. Це можна пов'язати з дизайном дослідження М. В. Sibai та ін., 2008 (група дослідження містила окрім хронічної гіпертензії вагітних із прееклампсією в анамнезі) та N. Sokratous та ін., 2023 (модель включала прогнозування накладеної прееклампсії не тільки до 36 тижнів, але і в доношеному терміні). Фінальна оцінка чутливості становить 68.96%, специфічності – 84.06%.

Таким чином, з аналізів діагностичної точності моделей прогнозування накладеної прееклампсії ангіогенними маркерами є найбільш перспективним

sFlt-1/PLGF та PLGF, тому що фінальні оцінки чутливості та специфічності їх близькі. Для оцінки діагностичної точності моделі на основі sFlt-1 даних недостатньо.

Обговорення

Для аналізу стану питання рівнів ангіогенних факторів у вагітних із хронічною гіпертензією та накладеною прееклампсією для систематичного огляду відібрано 20 публікацій, в рамках мета-аналізу проаналізовано 14 з них.

В систематичний огляд не було включено вторинне дослідження T. Metz та ін., 2014 (США) [256], що базувалось на багатоцентровому дослідженні S. Caritis та ін., 1998 (США) [58] по вивченню ефективності аспірину для профілактики прееклампсії у вагітних високого ризику. Публікація T. Metz та ін., 2014 [256] містила аналіз відношення (sFlt-1 + End)/PLGF без окремих даних. Слід зазначити, що сироватка, що отримана в дослідженні S. Caritis та ін., 1998 [58], використана також для вторинного дослідження R. W. Powers та ін., 2010 [326], проаналізованого в огляді.

Також в огляд не ввійшло проспективне багатоцентрове дослідження L. C. Chappell та ін., 2013 (Великобританія) [69], присвяченого діагностичній точності PLGF в прогнозуванні прееклампсії, тому що результати обстеження вагітних із хронічною гіпертензією та накладеною прееклампсією не представлені окремо, а лише в складі вагітних із підозрою на прееклампсією та вагітних із прееклампсією відповідно. Але дослідження було добре сплановано і висновки авторів привабливі: PLGF продемонстрував високу чутливість та негативне прогностичне значення для прееклампсії протягом 2 тижнів.

Як обмеження можна відмітити відсутність точних значень середнього та стандартного відхилення концентрації в ряді досліджень, їх довелось перераховувати з медіани (міжквартильного інтервалу) методом Vox-Cox transformation. Однак, похибку можна вважати невагомою. Незначну неточність, якою можна знехтувати, вносилаь отриманням даних з графіків за допомогою програми WebPlotDigitalizer для 2 досліджень. Обмеженням було

використання дослідниками різних лабораторних методів, що мають різну чутливість до ангіогенних факторів. Також необхідно зазначити різницю в термінах гестації та клінічної картини під час отримання зразків крові. Можливим обмеженням можна вважати наявність учасниць із поєднаними захворюваннями в деяких вибірках: ожиріння, хронічну хворобу нирок, цукровий діабет, гестаційний цукровий діабет. Не можна не вказати на різний етнічний склад учасниць дослідження.

Два дослідження неможливо було ввести в мета-аналіз, тому що результати були приведені у вигляді середнього та 95% довірчого інтервалу (S. Sunderji та ін., 2010 [410], J. Zhu та ін., 2019 [484]), що унеможливило переклад даних в середнє зі стандартним відхиленням. Два дослідження не містило «чистих» результатів для хронічної гіпертензії та накладеній преєклампсії (R. Minhas та ін., 2018 [257], S. Heimberger та ін., 2020 [146]), тому не могли бути проаналізовані в рамках мета-аналізу. В однієї роботі повідомлено результати лише середніх, без уточнень (S. E. Maunard та ін., 2012 [248]). Публікація S. Salahuddin та ін., 2007 [373] виділялася даними, що в 10 разів перевищували результати ряду досліджень тієї ж самою тест-системою; враховуючи, що це було пілотне дослідження з невеликою кількістю учасниць і причини таких результатів не ясні, тому воно було виключено з метааналізу.

Обмеженням аналізу діагностичної точності моделей прогнозування накладеної преєклампсії sFlt-1 виявилася мала кількість досліджень (три), що зробило неможливим отримати обґрунтовані висновки.

Позитивними рисами дослідження є достатньо велика вибірка, перевірка наявності упередженості публікацій, проведений аналіз чутливості, аналізи діагностичної точності моделей прогнозування накладеної преєклампсії.

Резюме

Таким чином, виявлені статистично значущі відмінності в рівнях sFlt-1/PlGF, sFlt-1, PlGF між групами хронічної гіпертензії та накладеної преєклампсії. Не достатньо даних, щоб стверджувати про наявність/відсутність статистично значущих відмінностей в рівнях PlGF між групами хронічної

гіпертензії та здоровими. Не виявлено статистично значущих відмінностей в рівнях sFlt-1 між хронічною гіпертензією та здоровими, для цих публікацій також не виключено наявність упередженості. Тому для вивчення sFlt-1 та PlGF у вагітних із хронічною гіпертензією необхідні подальші добре сплановані дослідження. Наявні статистично значущі відмінності в відношенні sFlt-1/PlGF між групами хронічної гіпертензії та здоровими.

Отже, при приєднанні накладеної преєклампсії у вагітних із хронічною гіпертензією розвивається виражений ангіогенний дисбаланс, що проявляється змінами sFlt-1, PlGF, sFlt-1/PlGF. Для перебігу вагітності на фоні хронічної гіпертензії характерний також дисбаланс ангіогенних факторів, що демонструють відмінності sFlt-1/PlGF в порівнянні з нормотензивною вагітністю. Аналізи діагностичної точності моделей прогнозування накладеної преєклампсії на підставі sFlt-1/PlGF та PlGF продемонстрували близьку чутливість та специфічність при високій узгодженості результатів досліджень. Для остаточного висновку щодо діагностичної точності моделі прогнозування накладеної преєклампсії на підставі sFlt-1 даних виявилось недостатньо.

Виявлена залежність розмірів ефекту sFlt-1/PlGF між групами накладеної преєклампсії та хронічної гіпертензії від ІМТ, розміру ефекту PlGF між групами накладеної преєклампсії та хронічної гіпертензії від віку матері, розміру ефекту PlGF між групами хронічної гіпертензії та здоровими від ІМТ.

Нарешті, із проаналізованих ангіогенних маркерів у вагітних із хронічною гіпертензією можна вважати відношення sFlt-1/PlGF обґрунтованим предиктором накладеної преєклампсії. Необхідні подальші добре сплановані проспективні дослідження для оцінки у вагітних із хронічною гіпертензією рівнів ангіогенних маркерів для діагностики та виключення преєклампсії. Також має сенс продовжити пошук предикторів накладеної преєклампсії, додавання яких в модель прогнозування за ангіогенними маркерами підвищить її чутливість та специфічність.

РОЗДІЛ III

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

3.1 Дизайн та планування дослідження

На підставі огляду літератури, проведених систематичних оглядів та мета-аналізів висунуто гіпотези:

1. участь HSP70 в перебігу хронічної гіпертензії при вагітності та розвитку накладеної прееклампсії;
2. загострення аутологічної та імунної реактивності до HSP60 та GroEL у вагітних із хронічною гіпертензією, особливо при приєднанні прееклампсії;
3. розвиток ангіогенного дисбалансу (sFlt-1 та PlGF) у вагітних із хронічною гіпертензією та його прогресування при накладеній прееклампсії.

Сплановано та проведено проспективне когортне одноцентрове обсерваційне дослідження вагітних із хронічною гіпертензією. Дослідження представлено з урахуванням рекомендацій «Покращення звітності про спостережні дослідження в епідеміології» (Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology, STROBE) [83], що є частиною системи підвищення якості та прозорості звітності у сфері охорони здоров'я (Enhancing the QUALity and Transparency Of health Research, EQUATOR).

Метою було визначення участі білків теплового шоку HSP70, анти-HSP60 та анти-GroEL антитіл, факторів ангіогенезу (sFlt-1, PlGF) у розвитку накладеної прееклампсії, створення на їх основі моделі прогнозування накладеної прееклампсії на 28–36 тижнях; розробка комплексу заходів у жінок із хронічною гіпертензією для зниження материнських та перинатальних ускладнень.

Дослідження проведено на базі Київського міського пологового будинку №5 (КНП КМПБ №5). У дослідженні брали участь вагітні, що спостерігалися та народжували в закладі з 1 березня 2021 року по 15 березня 2023 року.

Оцінка розміру вибірки ґрунтувалася на даних попередніх авторів, припускаючи статистичну потужність 80% та рівень значущості $p = 0.05$, а також даних щодо частоти накладеної прееклампсії та прееклампсії в популяції. Обсяг

вибірки розраховувався для кожної змінної, максимальний із них обрано як необхідний розмір вибірки для дослідження. Розрахунки наведені в додатку Е. До вибірки було додано 10% для компенсації можливих втрат під час спостереження.

Таким чином, у групу дослідження (хронічна гіпертензія) включено 119 вагітних з есенціальною хронічною гіпертензією на терміні 24–28 тижнів без ознак преєклампсії на початок спостереження, з одноплідною вагітністю та без вад розвитку плода. Критеріями виключення були: вторинна гіпертензія, хронічні хвороби нирок, цукровий діабет 1-го та 2-го типів, автоімунні захворювання з потенційними судинними ускладненнями, онкологічні захворювання, інфікування ВІЛ або сифілісом. До контрольної групи (здорові) було зареєстровано 38 вагітних на терміні 24–28 тижнів з одноплідною вагітністю, без екстрагенітальних захворювань та акушерських ускладнень. Вибір здорових учасниць був випадковим: до групи увійшли вагітні, які зверталися для проведення тесту на толерантність до глюкози в ті самі дні, що й вагітні з хронічною гіпертензією.

Діагноз хронічної гіпертензії у вагітних констатувався, якщо артеріальна гіпертензія існувала до вагітності або зафіксована принаймні двічі до 20 тижнів гестації [292]. Критеріями артеріальної гіпертензії під час вагітності були артеріальний систолічний тиск (АТс) 140 мм рт. ст. та/або артеріальний діастолічний тиск (АТд) 90 мм рт. ст. [292]. Критеріями артеріальної гіпертензії до вагітності були обрані такі самі значення з наступних міркувань.

У 2017 році АСС та АНА з метою зменшення серцево-судинних подій та смертей почали впровадження більш низького цільового артеріального тиску [112, 447]. Було знижено поріг артеріального тиску для визначення артеріальної гіпертензії: артеріальна гіпертензія I ступеня (АГ I ступеня) при АТс 130–139 мм рт. ст., АТд 80–89 мм рт. ст., традиційне визначення артеріальної гіпертензії (АТс \geq 140 мм рт. ст., АТд \geq 90 мм рт. ст.) тепер класифікується як артеріальна гіпертензія II ступеня (АГ II ступеня) [41]. Однак на сьогоднішній день настанови АСОГ [292, 293] щодо артеріальної гіпертензії

під час вагітності не використовують критерії АСС/АНА, хоча дослідження тривають [2, 35, 396]. Чинні настанови в Україні також ще вказують традиційну класифікацію артеріальної гіпертензії і жінки до вагітності отримували діагноз відповідно до неї [490]. Тому в нашій роботі було використано термін «хронічна гіпертензія» для вагітних, що відповідають теперішнім критеріям АСС/АНА для АГ II ступеня.

Основним наслідком у групі дослідження вважалось виникнення накладеної преєклампсії. Діагноз накладеної преєклампсії у вагітних із хронічною гіпертензією фіксувався відповідно до рекомендацій АСОГ [292] у разі раптового збільшення початкового артеріального тиску, який раніше добре контролювався, або різкому збільшенню потреби в гіпотензивній терапії; при виникненню протеїнурії або збільшенню наявної до вагітності та/або в першому триместрі протеїнурії, або виникненні органних порушень.

Преєклампсія із важкими ознаками констатувалася також відповідно рекомендацій АСОГ [292, 293] у разі підвищення АТс ≥ 160 мм рт.ст., АТд ≥ 110 мм рт. ст., що вимірювалися двічі з інтервалом 4 години у стані спокою; тромбоцити $< 100 \times 10^9$ л⁻¹, порушення функції печінки (підвищення трансаміназ в 2 рази або більше, біль в епігастральній ділянці або правому верхньому квадранті живота, що не реагує на знеболення), порушення функції нирок (підвищення креатиніну більше 97.2 мкмоль/л), набряк легень, неврологічні ураження (стійкий головний біль, порушення зору).

Протягом спостереження двічі були набрані аналізи крові для визначення HSP70, анти-HSP60 та GroEL антитіл, sFlt-1 та PlGF. Перша точка вимірювання обрана на 28 тижнях. Другий забір крові — 36 тижнів, або, коли приєднувались ознаки преєклампсії, — у 29–35 тижнів. Якщо ознаки преєклампсії з'являлися на 37 тижнях та пізніше, додатковий забір крові не здійснювався. Учасниць виключали з дослідження, коли не було отримано два зразки крові відповідно до протоколу дослідження або до отримання обох зразків крові відбувалися самовільні пологи, передчасний розрив навколоплідних оболонок (ПРПО), пологи внаслідок причин, що не пов'язані із преєклампсією.

До отримання другого зразка крові з групи дослідження 14 вагітних вибули у зв'язку з ПРПО, передчасними самовільними пологами або пологами, не пов'язаними з приєднанням преєклампсії (8 вагітних), або через зміну місця проживання внаслідок війни (6 вагітних). З групи контролю до другого забору крові вибули 4 вагітні (ПРПО, передчасні пологи, не пов'язані з преєклампсією, зміна місця проживання). Втрати склали менше 3% від розрахованої вибірки, що є статистично незначущим. Розподіл учасниць за підгрупами проведено після пологів і встановлення остаточного діагнозу. Схема проспективного когортного обсерваційного дослідження представлена на рисунку 3.

Наприкінці спостереження група дослідження складалася з 105 вагітних із хронічною гіпертензією, група контролю — 34 вагітних. У групі дослідження 75 учасниць не мали ознак накладеної преєклампсії (підгрупа хронічної гіпертензії), 30 продемонстрували симптоми накладеної преєклампсії (підгрупа накладеної преєклампсії). У групі контролю 3 учасниці мали встановлений діагноз преєклампсії (підгрупа преєклампсії), у 31 не було зафіксовано гіпертензивних розладів (підгрупа здорових). Підгрупа преєклампсії не включалася в порівняння внаслідок невеликої кількості (3 учасниці).

Аналіз сироватки на HSP70, анти-HSP60 та анти-GroEL антитіла, sFlt-1, PlGF та розрахунок відношення sFlt-1/PlGF проводився після розродження всіх жінок в дослідженні, отримані результати не мали впливу на вибір плану ведення вагітності та пологів.

Вагітним були роз'яснені мета та дизайн дослідження. Кожна жінка підписала інформовану згоду на участь в обстеженні та оприлюднення узагальнених результатів зі збереженням конфіденційності особистих даних. Під час спостереження дотримані положення Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації (World Medical Association, WMA) про етичні принципи проведення медичних досліджень за участю людини (1964–2008 pp.) [489].

Протокол дослідження схвалений біоетичною комісією Національного медичного університету імені О.О. Богомольця (від 18.10.2021 № 150 та від 25.11.2024 № 189).

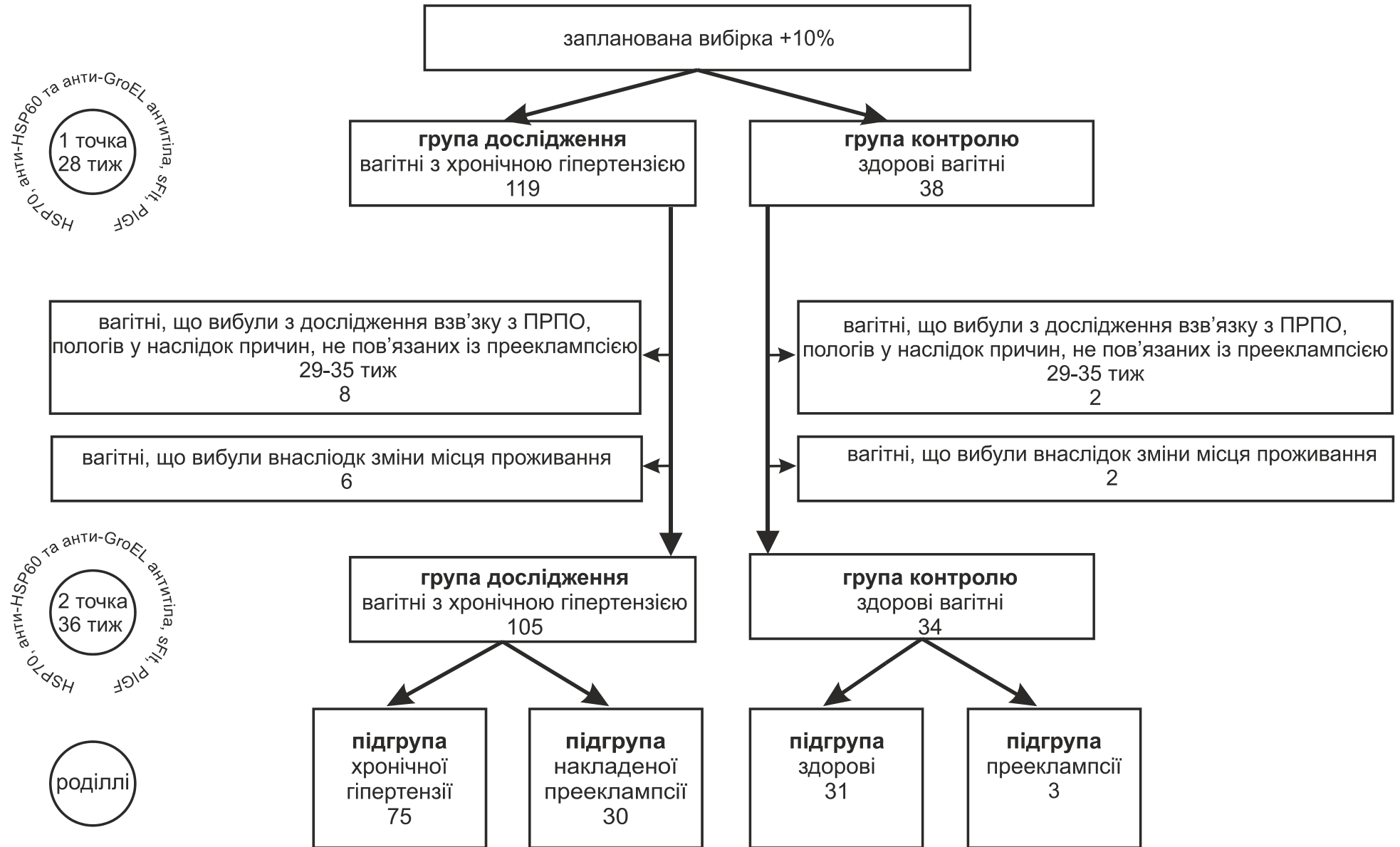


Рисунок 3 – Схема проспективного когортного обсерваційного дослідження

3.2 Методи дослідження

Клінічні

Інформація про акушерський та соматичний анамнез отримана від учасниць та уточнена за даними амбулаторних та обмінних карт, історій вагітності та пологів. Вказана документація була джерелом інформації про обстеження щодо артеріальної гіпертензії, перебіг вагітності та пологів. ІМТ визначався на момент першого візиту до жіночої консультації з приводу вагітності, вік учасниць та гестаційний набір маси тіла — на момент пологів. Інформація про новонароджених була отримана на підставі історій розвитку новонароджених. Новонароджений, малий для терміну визначався як менше 10-го перцентилю згідно антропометричним таблицям; великий для терміну – як більше 90-го перцентилю, синдром затримки росту плода (СЗРП) – як менше 3-го перцентилю.

Спеціальні

Визначення за допомогою імуноферментного аналізу (ІФА) HSP70, анти-HSP60 та анти-GroEL антитіл, sFlt-1, PlGF. Перед забором крові вагітні не їли протягом 8 годин. Венозну кров з медіальної кубітальної вени збирали в S-Monovette Serum CAT, центрифугували при кімнатній температурі (10 хвилин при 3000 об/хв для розділення сироватки), відбирали сироватку та зберігали в мікропробірках типу «еппендорф» при -40°C до аналізу HSP70 та при -20°C до аналізів на sFlt-1 і PlGF. Сироватка для аналізу антитіл до HSP60 та GroEL була розведена розчином фармацевтичного гліцерину 99.8% у співвідношенні 50:50 та зберігалася в мікропробірках типу «еппендорф» при -20°C . Зразки були оброблені протягом 30 хвилин після забору крові, після зберігання розморожені один раз. Лабораторне дослідження проведено із застосуванням біохімічного аналізатору Erba XL 200 (Erba Lachema, Czech Republic). Лаборанти не мали інформації щодо учасниць дослідження.

Визначення сироваткового HSP70 проводили за допомогою ІФА ELISA Kit (Wuhan Fine Biotech Co., Ltd., China, EH3242) згідно з інструкцією виробника.

Стандартна крива становила 31.25–2000 пг/мл, мінімальна концентрація, що визначається набором — 18.75 пг/мл, розрахований коефіцієнт варіації (CV) в аналізі за інструкцією вказаний 5.2%, між аналізами — 5.5%, в лабораторії закладу виявився 5.1% та 6.2% відповідно. Оптичну щільність вимірювали при $\lambda=450$ нм.

Сироваткові анти-HSP60 та анти-GroEL антитіла (Ig G) визначали за допомогою ІФА (патент № 152536 на тест-систему імуноферментну для визначення імуноглобулінів класу G у сироватках крові людей проти антигену еукаріотного білка HSP60 людини, патент № 152535 на тест-систему імуноферментну для визначення імуноглобулінів класу G у сироватках крові людей проти антигену прокаріотного білка GroEL). Для анти-HSP60 антитіл стандартна крива складала 37–750 нг/мл, а мінімальна концентрація, що може бути визначена — 16 нг/мл. Для анти-GroEL антитіл стандартна крива становила 22–450 нг/мл, а мінімальна концентрація — 6.5 нг/мл. Коефіцієнти варіації для обох методів склали менше 6.0%, як в аналізі, так і між аналізами. Оптичну щільність визначали при $\lambda=405$ нм.

sFlt-1 визначали з використанням ІФА ELISA (IBL International GmbH, Hamburg, Germany, BE 59131) відповідно до інструкції виробника. Стандартна крива — 0.16–10 нг/мл, мінімальна концентрація, що виявляється набором — 0.03 нг/мл, розрахований загальний коефіцієнт варіації (CV) в аналізі за інструкцією становив 5.5%, між аналізами — 5.1%, в лабораторії закладу відповідно 4.9% та 6.1%. Оптичну щільність визначали при $\lambda=450$ нм.

PlGF визначали за допомогою ІФА ELISA (IBL International GmbH, Hamburg, Germany, RE52361) згідно з інструкцією виробника. Стандартна крива — 25–1000 пг/мл, мінімальна концентрація, що виявляється набором — 1.062 пг/мл, розрахований загальний коефіцієнт варіації в аналізі за інструкцією виробника становив 5.5%, між аналізами — 5.1%, в лабораторії закладу 5.6% та 5.9% відповідно. Оптичну щільність вимірювали при $\lambda=450$ нм.

Відношення sFlt-1/PlGF розраховували на основі отриманих результатів sFlt-1 та PlGF.

Морфологічні

Дослідження плаценти. Після пологів проводився макроскопічний опис плацентарного диску, пуповини, оболонок, вимірювання та зважування; плацентарний диск зважували без оболонок і пуповини. Препарати обробляли 10% розчином формаліну 24–48 годин. Після фіксації протягом доби парафіном були виготовлені мінімум 8 зрізів, що взяті з трьох точок плаценти (центральна частина, крайова ділянка, ділянка в місці входження пуповини) кожний із плодової та материнської частини, один зріз пуповини та оболонок. Додатково отримані зразки з місць явного ураження. Препарати оброблені гематоксиліном і еозином (пікрофуксин). Гістологічне дослідження проводили за допомогою світлового мікроскопа зі стандартними збільшеннями. Патологоанатоми мали інформацію щодо клінічного перебігу вагітності та пологів.

Результати гістологічного дослідження плацент оброблені та наведені відповідно до консенсусу конференції в Амстердамі щодо дослідження і опису плаценти 2016 року (Amsterdam Placenta Working Group). [340]. Виділені ознаки чотирьох основних пошкоджень плаценти: материнська мальперфузія (maternal vascular malperfusion, MVM), фетальна мальперфузія (fetal vascular malperfusion, FVM), гострий хоріоамніоніт (acute chorioamnionitis, ACA), віліт неясної етіології (villitis of unknown etiology, VUE) [340]. Також були зафіксовані додаткові стани: гостре відшарування плаценти, тромбоз судин пуповини, ворсинчасто-стромальні порушення та інші [192, 340]. Макроскопічні та гістологічні ознаки, що дозволили класифікувати плаценти за вказаними синдромами, наведені в додатку Ж.

Статистичні

Статистичний аналіз проводився у програмі EZR v. 4.4.1 (Saitama Medical Center, Jichi Medical University, Saitama, Japan) – графічний інтерфейс до мови програмування R (The R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria) [178] за допомогою пакета статистичних функцій Microsoft Office Profi Plus Excel 2019 (Microsoft Corp., USA). Рисунки утворені EZR v. 4.4.1.

Нормальність отриманих неперервних змінних перевірена за допомогою тесту Шапіро-Уїлкса. Результати з нормальним розподілом представлені у вигляді середнього арифметичного та стандартного відхилення; для їх аналізу використовувалися параметричні статистичні тести. Якщо розподіл даних хоча б для однієї підгрупи відрізнявся від нормального, дані цього параметра вважалися такими, що мають відмінний від нормального розподіл, і використовувалися непараметричні статистичні тести. Дані з розподілом, що відрізнявся від нормального, представлені як медіана та міжквартильний інтервал ($Q1-Q3$, IQR). Категоріальні змінні подані у вигляді кількості та відсотків. В статистичних тестах рівень значущості p покладено 0.05. Для порівняння медіан декількох груп застосовувалися критерій Крускала-Уоліса (непараметричний ANOVA) та критерій Мана-Уїтні для подальших попарних порівнянь. Для аналізу двох пов'язаних вибірок з розподілом відмінним від нормального застосовувався критерій Вілкоксона, у випадку нормального розподілу – парний критерій Стюдента. При проведенні кореляційного аналізу лінійний зв'язок між параметрами оцінювалась коефіцієнтом кореляції Пірсона та перевірялась його статистична значущість за допомогою критерію Стюдента. Для порівняння категоріальних змінних застосовано критерій Хі-квадрат, якщо підгрупи мають >5 випадків, і точний тест Фішера, якщо ≤ 5 . Подальші множинні порівняння категоріальних змінних проводились із поправкою Бонферроні.

Для оцінки діагностичної здатності предикторів накладеної прееклампсії будувались ROC-криві, розраховувалась площа під ними (AUC), чутливість та специфічність. Оптимальні відсічки брались як максимум суми чутливості та специфічності. Діагностична значущість відсічок перевірялась критерієм Хі-квадрат/точним тестом Фішера для ознаками: наявної/відсутньої прееклампсії, вищого/нижчого значення відсічок. Порівнювались відношення ризиків для учасників зі значеннями вище відсічок та нижче. На заключному етапі побудована модель багатофакторної логістичної регресії.

РОЗДІЛ IV

КЛІНІЧНІ ХАРАКТЕРИСТИКИ ТА ПЕРИНАТАЛЬНІ НАСЛІДКИ В ГРУПАХ ДОСЛІДЖЕННЯ І КОНТРОЛЮ

4.1 Клінічні характеристики груп дослідження та контролю

Групу дослідження склали 105 учасниць із хронічною гіпертензією, з яких після пологів у 30 (28.6%) був встановлений діагноз накладеної преєклампсії, а 75 (71.4%) не мали ознак цього ускладнення. У групі контролю, що налічувала 34 учасниці, 3 (8.8%) отримали діагноз преєклампсії після пологів, а у 31 (91.2%) не було виявлено гіпертензивних розладів. Клінічні характеристики груп дослідження та контролю та їх підгруп представлені у таблиці 4.1. Наведені дані групи дослідження для можливості відповідних порівнянь з даними літератури.

Група дослідження виявилася старша за здорових ($p < 0.001$), жінки з хронічною гіпертензією та накладеною преєклампсією також старші за здорових ($p < 0.002$ та $p = 0.01$ відповідно). Між учасницями з хронічною гіпертензією та накладеною преєклампсією різниці у віці не виявлено. Різниця між групою дослідження та здоровими значуща у вікових категоріях ≥ 35 років ($p = 0.039$) та ≥ 40 років ($p = 0.022$). Жінки ≥ 35 років склали 48.0% у групі дослідження (48.0% з хронічною гіпертензією, 47.0% з накладеною преєклампсією) і 26% у групі здорових; різниці між підгрупами не виявлено. Жінки ≥ 40 років склали 14.0% групи дослідження (13.0% з хронічною гіпертензією, 17.0% з накладеною преєклампсією), здорові були молодше 40 років. При трьох одночасних порівняннях учасниць ≥ 35 років статистично значуща різниця виявлена ($p = 0.043$), але відсутня при подальших попарних порівняннях. Учасниці ≥ 45 років малочисельні (3.0% з хронічною гіпертензією, 7.0% з накладеною преєклампсією), різниці між підгрупами не виявлено.

ІМТ у групі дослідження, зокрема у підгрупах із хронічною гіпертензією та накладеною преєклампсією, вище, ніж у підгрупі здорових ($p < 0.0001$ у всіх трьох порівняннях). Статистично значущої різниці в ІМТ між підгрупами хронічної гіпертензії та накладеної преєклампсії не виявлено.

Таблиця 4.1 – Клінічні характеристики груп дослідження (підгрупа хронічної гіпертензії та підгрупа накладеної преєклампсії) та контролю (підгрупа здорових та підгрупа преєклампсії)

| Підгрупи | Група дослідження – 105 учасниць | | Група дослідження, об'єднані данні n=105 | Контрольна група - 34 учасниці | | Верхнє значення p | | | |
|---|-------------------------------------|---------------------------------------|--|--------------------------------|---------------------------|-------------------|-------------------|------------------|-------------------|
| | Підгрупа хронічної гіпертензії n=75 | Підгрупа накладеної преєклампсії n=30 | | Підгрупа здорових n=31 | Підгрупа преєклампсії n=3 | a | b | c | d |
| Кількість в групі | 71.4% | 28.6% | 100.0% | 91.2% | 8.8% | | | | |
| Вік (роки) * | 34.0 (30.5–38.0) | 33.0 (31.0–38.8) | 34.0 (31.0–38.0) | 30.0 (26.0–34.0) | 35.0 (34.0–36.5) | 0.002 | 0.01 | NS | <0.001 |
| ≥35 років | 36 (48.0%) | 14 (47.0%) | 50 (48.0%) | 8 (26.0%) | 2 | NS | NS | NS | 0.039 |
| ≥40 років | 10 (13.0%) | 5 (17.0%) | 15 (14.0%) | 0 | 0 | NS | NS | NS | 0.022 |
| ≥45 років | 2 (3.0%) | 2 (7.0%) | 4 (4.0%) | 0 | 0 | NS | NS | NS | NS |
| ІМТ (кг/м ²) * | 33.0 (29.3–35.9) | 33.7 (30.5–37.0) | 33.7 (30.4–36.3) | 25.5 (23.4–27.1) | 26.6 (25.7–26.9) | <0.0001 | <0.0001 | NS | <0.0001 |
| <18.5 кг/м ² , n | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | - | - | - | - |
| 18.5–24.9 кг/м ² , n | 2 (2.7%) | 0 | 2 (1.9%) | 14 (45.2%) | 2 | <0.0001 | <0.0001 | NS | <0.0001 |
| 25.0–29.0 кг/м ² , n | 17 (22.7%) | 6 (20.0%) | 23 (21.9%) | 12 (38.7%) | 1 | NS | NS | NS | NS |
| 30.0–34.9 кг/м ² , n | 32 (42.6%) | 8 (26.7%) | 40 (38.1%) | 5 (16.1%) | 0 | 0.039 | NS | NS | 0.029 |
| 35.0–39.9 кг/м ² , n | 15 (20.0%) | 11 (36.7%) | 26 (24.8%) | 0 | 0 | 0.015 | 0.0004 | NS | 0.001 |
| ≥40.0 кг/м ² , n | 9 (12.0%) | 5 (16.6%) | 14 (13.3%) | 0 | 0 | NS | NS | NS | 0.039 |
| Гестаційний набір маси, кг* | 10.0 (8.0–15.0) | 10.0 (8.0–15.0) | 10.0 (8.0–15.0) | 13.0 (10.0–16.0) | 14.0 (10.0–17.0) | NS | NS | NS | NS |
| менше норми, n | 2 (2.7%) | 1 (3.3%) | 3 (2.9%) | 4 (12.3%) | 0 | NS | NS | NS | NS |
| в межах норми, n | 50 (68.0%) | 9 (30.0%) | 59 (56.2%) | 20 (64.5%) | 1 | NS | 0.03 | 0.003 | NS |
| надмірний, n | 23 (30.7%) | 20 (66.7%) | 43 (41.0%) | 7 (22.6%) | 2 | NS | 0.002 | 0.003 | NS |
| Першороділлі, n | 37 (49.0%) | 15 (50.0%) | 52 (49.5%) | 23 (74.2%) | 3 (100.0%) | NS | NS | NS | 0.023 |
| Курці, n | 3 (4.0%) | 5 (16.7%) | 8 (7.6%) | 1 (3.3%) | 0 | NS | NS | NS | NS |
| ЕКЗ, n | 6 (8.0%) | 1 (3.3%) | 7 (6.7%) | 2 (6.5%) | 0 | NS | NS | NS | NS |
| Історія преєклампсії, n | 2 (2.7%) | 3 (10.0%) | 5 (4.8%) | 0 | 0 | NS | NS | NS | NS |
| Захворювання ХГ більше 4 роки і більше, n | 11 (14.7%) | 11 (36.7%) | 22 (21.0%) | - | - | - | - | 0.017 | - |
| АТс≥140 при 1 візиті | 11 (14.7%) | 16 (53.0%) | 27 (25.7%) | 0 | 1 | - | - | <0.001 | - |
| АТд≥90 при 1 візиті | 11 (14.7%) | 16 (53.0%) | 27 (25.7%) | 0 | 1 | - | - | <0.001 | - |
| Прийом аспірину, n | 72 (96.0%) | 29 (96.7%) | 101 (96.2%) | 0 | 0 | - | - | NS | - |
| Гестаційний термін пологів (тижні)* | 39.0 (38.0–39.0) | 37.5 (36.0–38.8) | 38.0 (37.0–39.0) | 40.0 (39.0–40.0) | 39.0 (35.0–39.5) | <0.01 | <0.0001 | <0.01 | 0.014 |

| Підгрупи | Група дослідження – 105 учасниць | | Група дослідження, об'єднані данні n=105 | Контрольна група - 34 учасниці | | Верхнє значення p | | | |
|---|-------------------------------------|---------------------------------------|--|--------------------------------|---------------------------|-------------------|--------|-------|--------|
| | Підгрупа хронічної гіпертензії n=75 | Підгрупа накладеної преєклампсії n=30 | | Підгрупа здорових n=31 | Підгрупа преєклампсії n=3 | a | b | c | d |
| Пологи в термін, n | 69 (92.0%) | 19 (63.3%) | 88 (83.8%) | 31 (100.0%) | 2 | NS | <0.001 | 0.002 | 0.013 |
| Передчасні пологи | 6 (8.0%) | 11 (36.7%) | 17 (16.2%) | 0 | 1 | NS | <0.001 | 0.002 | 0.013 |
| ≤ 30 тижнів, n | 0 | 3 (10.0%) | 3 (2.9%) | 0 | 1 | NS | NS | NS | NS |
| 31-34 тижні, n | 0 | 3 (10.0%) | 3 (2.9%) | 0 | 0 | NS | NS | NS | NS |
| 35-36 тижнів, n | 6 (8.0%) | 5 (16.7%) | 11 (10.5%) | 0 | - | NS | NS | NS | NS |
| Гестаційний цукровий діабет, n | 13 (17.3%) | 7 (23.3%) | 20 (19.0%) | 0 | 0 | 0.029 | 0.014 | NS | 0.007 |
| Відшарування плаценти, n | 2 (2.7%) | 2 (6.7%) | 4 (3.8%) | 0 | 0 | NS | NS | NS | NS |
| Дистрес плода, n | 3 (4.0%) | 6 (20.0%) | 9 (9.5%) | 0 | 1 | NS | 0.03 | 0.046 | NS |
| Кесарів розтин, n | 46 (61.3%) | 19 (63.3%) | 65 (62.0%) | 7 (22.5%) | 1 | 0.002 | 0.006 | NS | 0.0002 |
| Первинний кесарів розтин, n | 33 (44.0%) | 16 (53.3%) | 49 (46.7%) | 4 (12.9%) | 1 | 0.01 | 0.003 | NS | 0.0007 |
| Оперативні вагінальні пологи, n | 2 (2.7%) | 2 (6.7%) | 4 (3.8%) | 2 (6.5%) | 0 | NS | NS | NS | NS |
| Самовільні вагінальні пологи, n | 27 (36.0%) | 9 (30.0%) | 36 (34.0%) | 22 (71.0%) | 2 | 0.004 | 0.006 | NS | 0.002 |
| Кровотеча в ранньому післяпологовому періоді, n | 2 (2.7%) | 0 | 2 (1.9%) | 0 | 0 | - | - | - | NS |
| «Рання» преєклампсія, n | - | 7 (23.3%) | 7 (6.7%) | - | 1 | - | - | - | - |
| «Пізня» преєклампсія, n | - | 23 (76.7%) | 23 (22.0 %) | - | 2 | - | - | - | - |
| Преєклампсія з важкими ознаками, n | - | 3 (10.0%) | 3 (10.0%) | - | 1 | - | - | - | - |
| Госпіталізація у відділення ІТ, n | 2 (2.7%) | 3 (10.0%) | 5 (4.8%) | 0 | 1 | NS | NS | NS | NS |

*медіана, Q1 – Q3; NS, not significant.

a Статистично значуща різниця між підгрупою здорових та підгрупою хронічної гіпертензії

b Статистично значуща різниця між підгрупою здорових та підгрупою накладеної преєклампсії

c Статистично значуща різниця між підгрупою хронічної гіпертензії та накладеної преєклампсії

d Статистично значуща різниця між групою дослідження та підгрупою здорових

Учасниці поділені за категоріями ІМТ: дефіцит маси тіла (<18.5 кг/м²), нормальна маса тіла (18.5-24.9 кг/м²), підвищена маса тіла (25-29.9 кг/м²) та ожиріння I (30.0-34.9 кг/м²), II (35.0-39.9 кг/м²), III (>40.0 кг/м²) ступеня [291].

Пацієток із дефіцитом маси тіла не виявлено. Учасниць із нормальною масою тіла в групі дослідження було 1.9%, у підгрупі хронічної гіпертензії – 2.7%, у здорових – 45.2%; значуща різниця виявлена між групою дослідження та здоровим контролем ($p < 0.0001$). Жінки з підвищеною масою тіла склали 21.9% у групі дослідження, 20.0% у підгрупі накладеної преєклампсії, 22.6% у підгрупі хронічної гіпертензії та 38.7% у підгрупі здорових; статистично значущої різниці під час відповідних порівнянь не виявлено. Ожиріння I ступеня було зафіксовано у 38.1% учасниць групи дослідження, 42.6% — у підгрупі хронічної гіпертензії, 26.7% — у накладеній преєклампсії та 16.1% — у здорових, із статистично значущою різницею між хронічною гіпертензією та здоровими ($p = 0.039$). Ожиріння II ступеня спостерігалось у 24.8% учасниць групи дослідження, 20.0% — у підгрупі хронічної гіпертензії, 36.7% — у накладеній преєклампсії, тоді як серед здорових таких випадків не виявлено; значущу різницю виявлено під час порівняння здорових із групою дослідження ($p < 0.001$). Ожиріння III ступеня виявлено у 13.3% групи дослідження, зокрема 12.0% — у підгрупі хронічної гіпертензії, 16.6% — у накладеній преєклампсії, але серед здорових не представлено ($p = 0.039$). Порівняння трьох підгруп одночасно дало статистично значущу різницю ($p = 0.048$), однак при попарних порівняннях її не було.

Гестаційний набір маси тіла у групі дослідження виявився 10 кг (ІQR 8.0 – 13.0), аналогічні показники були в обох підгрупах. У підгрупі здорового контролю медіана склала 13 кг (ІQR 10.0 – 16.0); статистично значущої різниці під час відповідних порівнянь не виявлено. Далі було оцінено гестаційний набір маси тіла відносно ІМТ за рекомендаціями Міжнародного інституту медицини (Institute of Medicine, IOM) [291] з поділом на категорії: надмірний набір, в межах норми та менше норми.

Надмірний гестаційний набір маси тіла зафіксовано у 30.7% вагітних із хронічною гіпертензією, у 66.7% із накладеною преєклампсією, що становить

41.0% у групі дослідження загалом, та у 22.6% серед здорових. Значуща різниця виявлена між накладеною преєклампсією і здоровими ($p=0.002$) та між накладеною преєклампсією і хронічною гіпертензією ($p=0.003$).

Набір маси тіла в межах норми під час вагітності спостерігався у 68.0% жінок із хронічною гіпертензією, у 30.0% із накладеною преєклампсією, що становить 56.2% у групі дослідження, та у 64.5% серед здорових. Значуща різниця виявлена між накладеною преєклампсією і здоровими ($p=0.03$) та між накладеною преєклампсією і хронічною гіпертензією ($p=0.003$). Набір маси тіла нижче норми протягом вагітності зафіксовано у 2.7% жінок із хронічною гіпертензією, 3.3% із накладеною преєклампсією, у 2.9% групи дослідження та 12.3% серед здорових. Статистично значущої різниці в цій категорії не виявлено.

У підгрупі хронічної гіпертензії вперше народжували 48% жінок, у підгрупі накладеної преєклампсії – 50%; у підгрупі здорових жінок з першою вагітністю було 74.2%. Порівняння трьох підгруп одночасно показало статистично значущу різницю ($p=0.04$), однак при попарних порівняннях її не виявлено. Під час порівняння групи дослідження (49.5%) зі здоровим контролем не виявлено різниці на статистично значущому рівні.

Вагітні, що палять, частіше зустрічалися у підгрупі з накладеною преєклампсією (16.7%), ніж у підгрупі з хронічною гіпертензією (4%) та у підгрупі здорових (3%). Порівняння трьох підгруп одночасно показало статистично значущу різницю ($p=0.049$), однак при подальших попарних порівняннях її не виявлено. Під час порівняння групи дослідження зі здоровим контролем різниця на статистично значущому рівні також не виявлена.

Вагітності внаслідок ЕКЗ у групі дослідження склали 6.7%, у підгрупі хронічної гіпертензії — 8%, у підгрупі накладеної преєклампсії — 3.3%, у підгрупі здорових — 6.5%; без статистично значущої різниці під час відповідних порівнянь.

Преєклампсія під час попередньої вагітності спостерігалася у 4.8% у групі дослідження, 2.7% — у підгрупі хронічної гіпертензії, 10.0% — у підгрупі накладеної преєклампсії, в анамнезі здорових жінок випадків преєклампсії не

було. Група дослідження порівняно зі здоровим контролем не продемонструвала статистично значущої різниці. За результатами точного тесту Фішера при порівнянні трьох підгруп різниця була значущою ($p=0.01$), однак при подальших попарних порівняннях її не виявлено.

Захворювання на хронічну гіпертензію 4 роки і більше виявлено у 21.0% у групі дослідження, у 14.7% — у підгрупі хронічної гіпертензії, та у 36.7% — у підгрупі накладеної преєклампсії. Статистично значуща різниця спостерігалася між підгрупами накладеної преєклампсії та хронічної гіпертензії ($p=0.017$).

Артеріальний тиск під час першого візиту з приводу обліку по вагітності (систоличний ≥ 140 мм рт. ст. або діастолічний ≥ 90 мм рт. ст.) спостерігався у 14.7% вагітних із хронічною гіпертензією, у 53.0% — у підгрупі накладеної преєклампсії, та у 25.7% — у групі дослідження загалом. Різниця між підгрупою накладеної преєклампсії та хронічної гіпертензії була на рівні $p<0.001$.

З метою профілактики накладеної преєклампсії ацетилсаліцилову кислоту з 12–16 тижнів вагітності отримували 96.0% підгрупи хронічної гіпертензії, 96.7% підгрупи накладеної преєклампсії, 96.2% групи дослідження в цілому. У групі контролю призначень ацетилсаліцилової кислоти не було. Під час порівнянь між підгрупами хронічної гіпертензії та накладеної преєклампсії статистично значущої різниці не виявлено.

Підгрупа накладеної преєклампсії народжувала раніше порівняно з підгрупою хронічної гіпертензії ($p<0.01$) та зі здоровими ($p<0.0001$), так само як і підгрупа хронічної гіпертензії — раніше порівняно зі здоровими ($p<0.01$).

Пологи в доношеному терміні відбулися у 92.0% вагітних із хронічною гіпертензією, у 63.3% вагітних із накладеною преєклампсією та у 100% здорових вагітних. Статистично значущу різницю зафіксовано між накладеною преєклампсією та здоровими ($p<0.001$), а також між накладеною преєклампсією та хронічною гіпертензією ($p=0.002$). Між підгрупою хронічної гіпертензії та здоровим контролем статистично значущої різниці не знайдено.

У підгрупі хронічної гіпертензії передчасні пологи склали 8.0%, накладеній преєклампсії — 36.7%, кількість передчасних пологів у групі дослідження —

16.2%. Результати порівнянь для передчасних пологів аналогічні результатам порівнянь пологів у доношеному терміні.

Оцінка термінів передчасних пологів: передчасні пологи ≤ 30 тижнів (10.0%) та у 31–34 тижні (10.0%) відбулися лише у підгрупі накладеної преєклампсії. У «пізньому недоношеному терміні» (35–36 тижнів) передчасні пологи зафіксовані у 8.0% вагітних із хронічною гіпертензією та у 16.7% із накладеною преєклампсією. При порівнянні пологів до 30 тижнів та у 31–34 тижні між трьома підгрупами тест Фішера показав статистично значущу різницю ($p < 0.01$ в обох випадках), однак при подальших попарних порівняннях її не було. Пологи у 35–36 тижнів статистично значущої різниці між підгрупами не продемонстрували.

Гестаційний цукровий діабет (ГЦД) виявлено у 17.3% вагітних із хронічною гіпертензією, у 23.3% вагітних із накладеною преєклампсією, тоді як у підгрупі здорових випадків ГЦД не було. Виявлена статистично значуща різниця між підгрупами хронічної гіпертензії та здоровими ($p = 0.029$), а також між накладеною преєклампсією та здоровим контролем ($p = 0.014$). Між підгрупами хронічної гіпертензії та накладеної преєклампсії статистично значущої різниці не виявлено.

Відшарування плаценти спостерігалось у 2.7% випадків у підгрупі хронічної гіпертензії, у 6.7% випадків — у підгрупі накладеної преєклампсії, у підгрупі здорових випадків відшарування плаценти не було. Статистично значущої різниці між підгрупами не виявлено.

Дистрес плода зафіксовано у 4.0% випадків у підгрупі хронічної гіпертензії, у 20.0% випадків — у підгрупі накладеної преєклампсії, а у підгрупі здорових дистрес плода відсутній. Статистично значуща різниця виявлена між підгрупою накладеної преєклампсії та здоровими ($p = 0.03$), а також між накладеною преєклампсією та хронічною гіпертензією ($p = 0.046$).

Кількість пологів шляхом кесаревого розтину склала 61.3% у підгрупі хронічної гіпертензії, 63.3% — у підгрупі накладеної преєклампсії та 22.5% — у підгрупі здорових. Різниця наявна між підгрупами дослідження та здоровим

контролем ($p=0.002$ та $p=0.006$ відповідно), проте статистично значущої різниці між накладеною преєклампсією та хронічною гіпертензією не виявлено.

Частота первинного кесаревого розтину склала 44.0% у підгрупі хронічної гіпертензії, на 9.3% вище у підгрупі накладеної преєклампсії — 53.3%, та 12.9% у підгрупі здорових. Між підгрупами хронічної гіпертензії та накладеної преєклампсії в порівнянні зі здоровим контролем виявлена статистично значуща різниця ($p=0.01$ та $p=0.003$ відповідно), однак різниці між накладеною преєклампсією та хронічною гіпертензією не досягнуто.

Оперативні вагінальні пологи (розродження за допомогою вакуум-екстрактора) не показали статистично значущої різниці між підгрупами та склали 2.7% у підгрупі хронічної гіпертензії, 6.7% у підгрупі накладеної преєклампсії, 6.5% у підгрупі здорових. Самовільні вагінальні пологи у підгрупі здорових відбулися у 71.0%. У підгрупі хронічної гіпертензії їх частка склала 36.0%, у підгрупі накладеної преєклампсії — 30.0%; обидва показники продемонстрували статистично значущу різницю із здоровим контролем ($p=0.004$ та $p=0.006$ відповідно), але відмінностей між хронічною гіпертензією та накладеною преєклампсією не знайдено.

Кількість кровотеч у ранньому післяпологовому періоді в підгрупі хронічної гіпертензії склала 2.7%, у підгрупах накладеної преєклампсії та здорових цього ускладнення не зафіксовано. Всі роділлі групи дослідження отримали комплекс мір щодо профілактики кровотечи в пологах, данні представлені в таблиці И.1 у додатку И.

У підгрупі накладеної преєклампсії частка випадків «ранньої» преєклампсії становила 23.3%, «пізньої» — 76.7%, накладена преєклампсія з важкими ознаками — 10%, а госпіталізація у відділення інтенсивної терапії — 10%, що була пов'язана з преєклампсією з важкими ознаками. У групі дослідження госпіталізація у відділення інтенсивної терапії відбулася у 4.8% випадків і була обумовлена преєклампсією з важкими ознаками у підгрупі накладеної преєклампсії та кровотечею в ранньому післяпологовому періоді у підгрупі хронічної гіпертензії.

4.2 Клінічні характеристики перинатальних наслідків в групах

У групі дослідження народилось 105 новонароджених, з яких 30 (28.6%) — у підгрупі накладеної преєклампсії, 75 (71.4%) — у підгрупі хронічної гіпертензії. У групі контролю — 34 новонароджених, з них 3 (8.8%) — у підгрупі преєклампсії, 31 (91.2%) — у підгрупі здорового контролю. Перинатальні результати в групах дослідження та контролю та їх підгрупах представлені в таблиці 4.2. Наведені дані групи дослідження для порівнянь з даними літератури.

Термін народження виявився найменшим у підгрупі накладеної преєклампсії (медіана 37.5 тижнів (IQR 36.0–38.8)); у підгрупі хронічної гіпертензії він склав 39.0 тижнів (IQR 38.0–39.0), у підгрупі здорових – 40.0 тижнів (IQR 39.0–40.0). Під час порівняння було виявлено статистично значущі відмінності між усіма підгрупами ($p < 0.01$ або менше). Загалом у групі дослідження малюки народилися раніше (на 38.0 тижні (IQR 37.0–39.0)), ніж у здорових вагітних ($p = 0.014$).

Маса новонароджених у підгрупі хронічної гіпертензії склала 3400 г (IQR 3025–3650), у підгрупі накладеної преєклампсії – 3170 г (IQR 2340–3645), у підгрупі здорових – 3540 г (IQR 3195–3705); статистично значущі відмінності виявлені між підгрупою накладеної преєклампсії та здоровими ($p = 0.046$). У групі дослідження маса новонароджених становила 3246 г (IQR 2930–3670), проте статистично значущої різниці зі здоровим контролем не зафіксовано.

У термін були народжені 92% малюків у підгрупі хронічної гіпертензії, 63% у підгрупі накладеної преєклампсії та 100% у підгрупі здорових. Відповідно, передчасно народжені новонароджені склали 8% у підгрупі хронічної гіпертензії, 37% у підгрупі накладеної преєклампсії, і не зафіксовані у підгрупі здорових. Статистично значуща різниця зафіксована між підгрупами накладеної преєклампсії та здоровими ($p < 0.001$), а також між накладеною преєклампсією та хронічною гіпертензією ($p = 0.002$). У групі дослідження у доношеному терміні народилося 83.8% немовлят, передчасно — 16.2% (різниця зі здоровим контролем на рівні $p = 0.013$ в обох випадках).

Таблиця 4.2 – Перинатальні результати в групах дослідження (підгрупа хронічної гіпертензії та підгрупа накладеної преєклампсії) та контролю (підгрупа здорових та підгрупа преєклампсії)

| Підгрупи | Група дослідження – 105 | | Група дослідження, об'єднані данні n=105 | Контрольна група – 34 | | Верхнє значення p | | | |
|--|-------------------------------------|---------------------------------------|--|------------------------|---------------------------|-------------------|-------------------|------------------|---------------|
| | Підгрупа хронічної гіпертензії n=75 | Підгрупа накладеної преєклампсії n=30 | | Підгрупа здорових n=31 | Підгрупа преєклампсії n=3 | a | b | c | d |
| Гестаційний термін (тижні) * | 39.0 (38.0–39.0) | 37.5 (36.0–38.8) | 38.0 (37.0–39.0) | 40.0 (39.0–40.0) | 39.0 (35.0–39.5) | <0.01 | <0.0001 | <0.01 | 0.014 |
| Маса новонародженого (г) * | 3400 (3025–3650) | 3170 (2340–3645) | 3246 (2930–3670) | 3540 (3195–3705) | 2960 (2220–3205) | NS | =0.046 | NS | NS |
| Доношені новонароджені | 69 (92.0%) | 19 (63.3%) | 88 (83.8%) | 31 (100.0%) | 2 | NS | <0.001 | 0.002 | 0.013 |
| Передчасно народжені | 6 (8.0%) | 11 (36.7%) | 17 (16.2%) | 0 (0.0%) | 1 | NS | <0.001 | 0.002 | 0.013 |
| ≤ 30 тижнів | 0 | 3 (10.0%) | 3 (2.9%) | 0 | 1 | NS | NS | NS | NS |
| 31-34 тижні | 0 | 3 (10.0%) | 3 (2.9%) | 0 | - | NS | NS | NS | NS |
| 35-36 тижнів | 6 (8.0%) | 5 (16.7%) | 11 (10.5%) | 0 | - | NS | NS | NS | NS |
| <1 кг | 0 | 1 (3.3%) | 1 (1.0%) | 0 | - | NS | NS | NS | NS |
| 1 – 1.5 кг | 0 | 2 (6.7%) | 2 (1.9%) | 0 | 1 | NS | NS | NS | NS |
| 1.5 – 2.5 кг | 5 (6.7%) | 6 (20.0%) | 11 (10.5%) | 0 | - | NS | 0.03 | NS | NS |
| >2.5 кг | 70 (93.3%) | 21 (70.0%) | 91 (86.7%) | 31 (100.0%) | 2 | NS | 0.003 | 0.009 | 0.039 |
| Плід масою <10% ₀ | 9 (12.0%) | 8 (26.7%) | 17 (16.2%) | 0 | 0 | NS | 0.006 | NS | 0.013 |
| СЗРП (≤3% ₀) | 2 (2.7%) | 4 (13.3%) | 6 (5.7%) | 0 | 0 | NS | NS | NS | NS |
| Малий для терміну (3-10% ₀) | 7 (9.3%) | 4 (13.3%) | 11 (10.5%) | 0 | 0 | NS | NS | NS | NS |
| Плід масою >4 кг | 9 (12.0%) | 2 (6.7%) | 11 (10.5%) | 5 (16.1%) | 0 | NS | NS | NS | NS |
| Великий для терміну (>90% ₀) | 11 (14.7%) | 4 (13.3%) | 15 (14.3%) | 5 (16.1%) | 0 | NS | NS | NS | NS |
| Перинатальна смерть | 0 | 2 (6.7%) | 2 (1.9%) | 0 | 1 | - | - | - | - |
| ≤ 6 балів за шкалою Апгар | 2 (2.7%) | 9 (30.0%) | 11 (10.5%) | 0 | 1 | NS | 0.002 | <0.001 | NS |
| Госпіталізація в ПІТ | 2 (2.7%) | 9 (30.0%) | 11 (10.5%) | 0 | 1 | NS | 0.002 | <0.001 | NS |
| Виписка додому >7 діб | 6 (8.1%) | 9 (30.0%) | 15 (14.3%) | 0 | 2 | NS | 0.003 | 0.03 | 0.02 |
| Кесарів розтин | 46 (61.3%) | 19 (63.3%) | 65 (62.0%) | 7 (22.6%) | 1 | 0.002 | 0.006 | NS | 0.0002 |
| Оперативні вагінальні пологи | 2 (2.7%) | 2 (6.7%) | 4 (3.8%) | 2 (6.5%) | - | NS | NS | NS | NS |
| Самовільні вагінальні пологи | 27 (36.0%) | 9 (30.0%) | 36 (34.0%) | 22 (71.0%) | 2 | 0.004 | 0.006 | NS | 0.002 |
| Чоловіча стать | 37 (49.3%) | 15 (50.0%) | 52 (49.5%) | 19 (61.3%) | 2 | NS | NS | NS | NS |
| Жіноча стать | 38 (50.7%) | 15 (50.0%) | 53 (50.5%) | 12 (38.7%) | 1 | NS | NS | NS | NS |

*медіана, Q1 – Q3; NS, not significant. Статистично значущі рівні p наведені жирним шрифтом

a Статистично значуща різниця між підгрупою здорових та підгрупою хронічної гіпертензії

b Статистично значуща різниця між підгрупою здорових та підгрупою накладеної преєклампсії

c Статистично значуща різниця між підгрупою хронічної гіпертензії та накладеної преєклампсії

d Статистично значуща різниця між групою дослідження та підгрупою здорових

У підгрупі хронічної гіпертензії 8% малюків народилися в 35–36 тижнів. У підгрупі накладеної преєклампсії 10% немовлят народилися до 30 тижнів, 10% — у терміні 31–34 тижні, і 16.7% — у терміні 35–36 тижнів. При порівнянні кількості новонароджених до 30 тижнів та у 31–34 тижні між трьома підгрупами тест Фішера показав статистично значущу різницю ($p < 0.01$ в обох випадках), однак при подальших попарних порівняннях її не було. Порівняння кількості новонароджених у 35–36 тижнів статистично значущої різниці між підгрупами не продемонструвало.

Новонароджені у підгрупі накладеної преєклампсії в 3.3% випадків мали масу менше 1 кг, в 6.7% — 1–1.5 кг, у 20.0% — 1.5–2.5 кг, 70.0% народилися з масою більше 2.5 кг. У підгрупі хронічної гіпертензії 6.5% немовлят мали масу 1.5–2.5 кг, 93.3% — понад 2.5 кг. У підгрупі здорових 100.0% новонароджених мали масу більше 2.5 кг. Статистично значуща різниця ($p = 0.03$) виявлена між підгрупою накладеної преєклампсії та здоровим контролем для маси новонароджених 1.5–2.5 кг; а також для маси новонароджених понад 2.5 кг між накладеною преєклампсією та здоровими ($p = 0.003$), між накладеною преєклампсією та хронічною гіпертензією ($p = 0.009$), і між групою дослідження та здоровими ($p = 0.039$).

Маса новонароджених менше 10-го перцентилю виявлена у 12.0% у підгрупі хронічної гіпертензії, 26.7% у підгрупі накладеної преєклампсії, об'єднані дані для групи дослідження склали 16.2%, у підгрупі здорового контролю малюки були більше 10-го перцентилю. Статистично значуща різниця досягнута для маси новонароджених менше 10-го перцентилю між підгрупами накладеної преєклампсії та здорових ($p = 0.006$), а також між групою дослідження та здоровим контролем ($p = 0.013$).

Маловагові для терміну новонароджені (3–10-тий перцентиль) виявилася у 9.3% підгрупи хронічної гіпертензії, у 13.3% при накладеній преєклампсії, у 10.5% в групі дослідження та не була констатована в підгрупі здорових; статистично значущої різниці під час відповідних порівнянь не виявлено. Маса новонароджених менше 3-го перцентилю (СЗРП) зустрічалася у 2.7% підгрупі

хронічної гіпертензії, 10.0% при накладеній преєклампсії, 4.8% у групі дослідження загалом та не була зафіксована в підгрупі здорових. При порівнянні кількості СЗРП для трьох підгруп тест Фішера продемонстрував статистично значущу різницю ($p=0.04$), але при подальших попарних порівняннях її не було.

Плід масою більше 4 кг виявився у 12.0% випадків у підгрупі хронічної гіпертензії, 6.7% при накладеній преєклампсії, 10.5% у групі дослідження, 16.1% у підгрупі здорового контролю; значущої різниці під час відповідних порівнянь не виявлено. Плід крупний для терміну (>90-го перцентилу) спостерігався у 14.7% у підгрупі хронічної гіпертензії, 13.3% у підгрупі накладеної преєклампсії, 14.3% у групі дослідження, 16.1% у підгрупі здорових; без досягнення статистично значущої різниці при відповідних порівняннях.

Перинатальна смерть констатована у 6.7% лише у підгрупі накладеної преєклампсії (антенатальна загибель 3.3%, рання перинатальна смерть 3.3%). Оцінка за шкалою Апгар на 1 або 5 хвилині після народження 6 балів або менше спостерігалася в 2.7% випадків у підгрупі хронічної гіпертензії, 30.0% у підгрупі накладеної преєклампсії, у підгрупі здорового контролю оцінка за Апгар була 7 балів або вище. Статистично значуща різниця виявлена між підгрупою накладеної преєклампсії та здоровим контролем ($p=0.002$) та між підгрупами накладеної преєклампсії та хронічної гіпертензії ($p<0.001$).

Госпіталізація новонароджених у відділення інтенсивної терапії відбулася у 2.7% випадків у підгрупі хронічної гіпертензії, 30.0% у підгрупі накладеної преєклампсії, у підгрупі здорового контролю діти не потребували вказаного лікування. Статистично значуща різниця виявлена між підгрупою накладеної преєклампсії та здоровим контролем ($p=0.002$) та між підгрупами накладеної преєклампсії та хронічної гіпертензії ($p<0.001$).

Виписка новонароджених додому відбулася пізніше 7 діб у 8.1% випадків у підгрупі хронічної гіпертензії, у 30.0% у підгрупі накладеної преєклампсії, у підгрупі здорових затримки виписки малюків не було. Статистично значуща різниця виявлена між підгрупою накладеної преєклампсії та здоровим контролем

($p=0.003$) та між підгрупами накладеної преєклампсії та хронічної гіпертензії ($p=0.03$), між групою дослідження та здоровим контролем ($p=0.02$).

Шляхом кесаревого розтину народилося 61,3% новонароджених у підгрупі хронічної гіпертензії, 63,3% — у підгрупі накладеної преєклампсії та 22,5% — у підгрупі здорових. Статистично значущу різницю виявлено між кожною з підгруп групи дослідження та здоровими ($p=0,002$ та $p=0,006$ відповідно), проте відмінності між накладеною преєклампсією та хронічною гіпертензією були статистично незначущими.

За допомогою вакуум-екстракції народилося 2,7% немовлят у підгрупі хронічної гіпертензії, 6,7% — у підгрупі накладеної преєклампсії, 6,5% — у підгрупі здорових; статистично значущих відмінностей між підгрупами не виявлено.

У підгрупі здорових шляхом самовільних пологів народилося 71,0% немовлят. У підгрупі хронічної гіпертензії їх частка становила 36,0%, у підгрупі накладеної преєклампсії — 30,0%. Обидва показники мали статистично значущу різницю порівняно із здоровими ($p=0,004$ та $p=0,006$ відповідно), однак відмінності між хронічною гіпертензією та накладеною преєклампсією не знайдено.

В підгрупі хронічної гіпертензії народилося 49.3% малюків чоловічої статі та 50.7% жіночої статі, в підгрупі накладеної преєклампсії 50.0% чоловічої статі та 50.0% жіночої статі, в підгрупі здорових ці показники склали 61.3% та 38.7%. У групі дослідження народилось 49.5% хлопчиків, 50.5% дівчат. Статистично значущої різниці під час відповідних порівнянь не виявлено.

Резюме

У поточному дослідженні вагітні з хронічною гіпертензією та накладеною преєклампсією мають вищий ІМТ і виявилися старшими за віком порівняно зі здоровими вагітними. Накладена преєклампсія асоціюється з більшою тривалістю захворювання на хронічну гіпертензію (4 роки і більше) та недостатньою корекцією артеріального тиску в першій половині вагітності, з розвитком ГЦД та надмірною прибавкою маси тіла під час вагітності. Пологи у

вагітних із накладеною прееклампсією відбулися раніше, ніж у вагітних із хронічною гіпертензією та здорових вагітних. Накладена прееклампсія підвищила ризик передчасних пологів, дистресу плода, кесаревого розтину. Проведення комплексу профілактичних заходів знизило частоту післяпологових кровотеч у роділь із хронічною гіпертензією та накладеною прееклампсією.

Накладена прееклампсія асоційована з більш раннім терміном народження немовля, з меншою масою новонароджених, в тому числі масою 1.5 – 2.5 кг, з підвищенням кількості недоношених новонароджених, більшим ризиком розродження шляхом операції кесаревого розтину, з нижчою оцінкою за шкалою Апгар під час народження, з підвищенням частоти лікування новонароджених у відділенні інтенсивної терапії та більш пізньою випискою додому.

Хронічна гіпертензія є незалежним фактором ризику накладеної прееклампсії. Додаткові фактори також можуть сприяти її виникненню. Для прогнозування накладеної прееклампсії має сенс оцінити розмір впливу віку, ІМТ, недостатньої корекції артеріального тиску на початку вагітності та тривалість захворювання на хронічну гіпертензію 4 роки та більше.

Для попередження ускладнень при хронічній гіпертензії доцільно розглянути заходи з нормалізації ІМТ перед вагітністю, виявлення та корекції порушень обміну вуглеводів, контролю артеріального тиску та адекватного підбору гіпотензивної терапії, контролю гестаційного набору маси тіла, готовності закладу до профілактики, діагностики та лікування відповідних станів під час вагітності та пологів.

Основні положення даного розділу висвітлені в публікаціях автора [321, 322].

РОЗДІЛ V

ПЛАЦЕНТИ ПРИ ХРОНІЧНІЙ ГІПЕРТЕНЗІЇ ТА НАКЛАДЕНІЙ ПРЕЕКЛАМПСІЇ

У розділі V приведені результати морфологічного дослідження плацент групи дослідження та контролю з розподілом за підгрупами. Результати дослідження плацент наведені в таблиці 5. Маса плацент представлена в грамах. Статистично значущі рівні p наведені жирним шрифтом.

У підгрупі хронічної гіпертензії маса плацент склала 477 г (IQR 435 – 508), у підгрупі накладеної прееклампсії 425 г (IQR 370 – 510), у підгрупі здорових 510 г (IQR 490 – 535); для групи дослідження маса плацент склала 462 г (IQR 420 – 510). Маси плацент при хронічній гіпертензії виявилися менше, ніж у здорових ($p < 0.003$), при накладеній прееклампсії менше, ніж у здорових ($p < 0.002$), а також у групі дослідження в цілому меншою в порівнянні зі здоровим контролем ($p < 0.0002$).

Оцінені маси плацент відносно термінів гестації, порівняні із еталонними [313]. Маса плацент менше 10-го перцентилю зафіксована у 6.7% у підгрупі хронічної гіпертензії, у 23.3% у підгрупі накладеної прееклампсії та у 3.2% у підгрупі здорових, 11.4% у групі дослідження. При порівнянні плацент менше 10-го перцентилю для трьох підгруп тест Фішера виявив статистично значущу різницю ($p < 0.02$), проте при подальших попарних порівняннях її не було.

Плаценти з масою в діапазоні 25–75 перцентилю в підгрупі хронічної гіпертензії становили 69.3%, у підгрупі накладеної прееклампсії — 53.3%, у підгрупі здорових — 87.1%; у групі дослідження цей показник склав 64.8%. Статистично значуща різниця зафіксована між накладеною прееклампсією та здоровими вагітними ($p = 0.015$), а також між групою дослідження та здоровим контролем ($p < 0.03$).

Плаценти, масою більше 90-го перцентилю, виявлені у 8.0% у підгрупі хронічної гіпертензії, у 6.5% у підгрупі здорових, у підгрупі накладеної прееклампсії не зафіксовані, в групі дослідження загалом — 5.7%; без статистично значущих відмінностей.

Таблиця 5 – Характеристика плацент в групах дослідження (підгрупа хронічної гіпертензії та накладеної преєклампсії) та контролю (підгрупа здорових та підгрупа преєклампсії)

| Підгрупи | Група дослідження – 105 | | Група дослідження, об'єднані данні n=105 | Контрольна група – 34 | | Верхнє значення p | | | |
|--|-------------------------------------|---------------------------------------|--|------------------------|---------------------------|-------------------|-------------------|------------------|-------------------|
| | Підгрупа хронічної гіпертензії n=75 | Підгрупа накладеної преєклампсії n=30 | | Підгрупа здорових n=31 | Підгрупа преєклампсії n=3 | a | b | c | d |
| Маса плаценти (г) * | 477 (435-508) | 425 (370-510) | 462 (420-510) | 510 (490-535) | | <0.003 | <0.002 | NS | <0.0002 |
| <10 перцентиль | 5 (6.7%) | 7 (23.3%) | 12 (11.4%) | 1 (3.2%) | - | NS | NS | NS | NS |
| >90 перцентиль | 6 (8%) | 0 | 6 (5.7%) | 2 (6.5%) | - | NS | NS | NS | NS |
| <25 перцентиль | 14 (18.7%) | 10 (33.3%) | 24 (22.8%) | 1 (3.2%) | - | NS | 0.032 | NS | 0.04 |
| 25 - 75 перцентиль | 52 (69.3%) | 16 (53.3%) | 68 (64.8%) | 27 (87.1%) | 3 | NS | 0.015 | NS | <0.03 |
| >75 перцентиль | 9 (12.0%) | 4 (13.3%) | 13 (12.4%) | 3 (9.7%) | - | NS | NS | NS | NS |
| Маса новонародженого/маса плаценти 6.0 – 7.9 | 74 (98.7%) | 27 (90.0%) | 101 (96.2%) | 30 (96.8%) | 3 | NS | NS | NS | NS |
| ≥8.0 | 1 (1.3%) | 1 (3.3%) | 2 (1.9%) | 1 (3.2%) | - | NS | NS | NS | NS |
| <6.0 | 0 | 2 (6.7%) | 2 (1.9%) | 0 | - | NS | NS | NS | NS |
| Морфологічне дослідження* | 75 (100.0%) | 30 (100.0%) | 105 (100.0%) | 31 (100.0%) | 3 (100.0%) | NS | NS | NS | NS |
| Материнська мальперфузія | 21 (28.0%) | 16 (53.3%) | 37 (35.2%) | 4 (13.0%) | 3 | 0.024 | <0.0001 | <0.001 | <0.001 |
| Фетальна мальперфузія | 11 (14.7%) | 6 (20.0%) | 17 (16.2%) | 3 (9.7%) | 1 | NS | NS | NS | NS |
| Гострий хоріоамніоніт | 9 (12.0%) | 3 (10.0%) | 12 (11.4%) | 7 (22.6%) | - | NS | NS | NS | NS |
| Хронічний віліт | 8 (10.7%) | 5 (16.7%) | 13 (12.4%) | 2 (6.5%) | 1 | NS | 0.042 | NS | NS |
| Відшарування плаценти | 2 (2.7%) | 2 (6.7%) | 4 (3.8%) | 1 (3.2%) | 0 | NS | NS | NS | NS |
| Тромбоз судин пуповини | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| Ворсинчасті стромально-судинні порушення | 6 (8%) | 4 (13.3%) | 10 (9.5%) | 3 (9.7%) | 1 | NS | NS | NS | NS |
| Інші | 5 (6.7%) | 3 (10.0%) | 8 (7.6%) | 3 (9.7%) | 1 | NS | NS | NS | NS |

*медіана, Q1 – Q3; NS, not significant.

*частина плацент містить комбінацію уражень

Статистично значущі рівні p наведені жирним шрифтом

a Статистично значуща різниця між підгрупою здорових та підгрупою хронічної гіпертензії

b Статистично значуща різниця між підгрупою здорових та підгрупою накладеної преєклампсії

c Статистично значуща різниця між підгрупою хронічної гіпертензії та накладеної преєклампсії

d Статистично значуща різниця між групою дослідження та підгрупою здорових

Кількість плацент, маса яких менша за 25-й перцентиль (від 1 до 25-го перцентилу), склала 18.7% у підгрупі хронічної гіпертензії, 33.3% у підгрупі накладеної преєклампсії та 3.2% у підгрупі здорових; об'єднаний показник для групи дослідження — 22.8%. Статистично значуща різниця наявна між накладеною преєклампсією та здоровими ($p=0.032$), а також між групою дослідження та здоровим контролем ($p=0.04$).

Плаценти з масою більше 75-го перцентилу (від 75 до 100 перцентилу) спостерігалися у 12.0% випадків у підгрупі хронічної гіпертензії, 13.3% у підгрупі накладеної преєклампсії та 9.7% у підгрупі здорових; у групі дослідження цей показник склав 12.4%. Статистично значущих відмінностей під час відповідних порівнянь не виявлено.

Відношення маси новонародженого до маси плаценти (fetal-placental ratio, FPR) у діапазоні 6–7.9 спостерігалось в переважній більшості випадків: 98.7% у підгрупі хронічної гіпертензії, 90.0% у підгрупі накладеної преєклампсії, 96.8% у підгрупі здорових, і 96.2% у групі дослідження загалом. $FPR \geq 8$ було виявлено у 1.3% у підгрупі хронічної гіпертензії, 3.3% у підгрупі накладеної преєклампсії, 3.2% у здорових, і 1.9% у групі дослідження. $FPR < 6$ було зафіксовано лише у підгрупі накладеної преєклампсії (6.7%). Статистично значущих відмінностей при порівнянні FPR між усіма категоріями не виявлено.

Результати гістологічного дослідження плацент оброблені та представлені відповідно консенсусу конференції в Амстердамі по дослідженню та опису плаценти 2016 року (Amsterdam Placenta Working Group) [340]. Виділені ознаки чотирьох основних пошкоджень плаценти: материнської мальперфузії (MVM), фетальної мальперфузії (FVM), гострого хоріоамніоніту (ACA), віліту неясної етіології (VUE) [340]. Також наведені інші стани плаценти: гостре відшарування плаценти, тромбоз судин пуповини, ворсинчасті судинно-стромальні порушення та інші (наявність макрофагів, навантажених меконієм) [192, 340]. Частина плацент мали комбінації уражень.

Материнська мальперфузія у підгрупі хронічної гіпертензії спостерігалася у 28.0% випадків, у підгрупі накладеної преєклампсії — у 53.3%, у підгрупі

здорових — у 13.0%, а загалом у групі дослідження — у 35.2%. Статистично значуща різниця була виявлена між підгрупою хронічної гіпертензії та здоровими ($p=0.024$), між накладеною преєклампсією та здоровими ($p<0.0001$), а також між хронічною гіпертензією та накладеною преєклампсією ($p<0.001$).

Ознаки плодової мальперфузії зафіксовані у 14.7% випадків у підгрупі хронічної гіпертензії, у 20.0% — у підгрупі накладеної преєклампсії, у 9.7% — у підгрупі здорових, а загалом у групі дослідження — у 16.2%. Статистично значущої різниці під час відповідних порівнянь виявлено не було.

Гострий хоріоамніоніт діагностовано у 12.0% випадків хронічної гіпертензії, 10.0% накладеної преєклампсії та 22.6% у здорових; у групі дослідження цей показник становив 11.4%. Статистично значущої різниці під час відповідних порівнянь не виявлено. Практично всі випадки АСА асоційовані з пологами через природні пологові шляхи.

Ідіопатичний віліт (стара назва вілузіт) у підгрупі хронічної гіпертензії був виявлений у 10.7% випадків, у підгрупі накладеної преєклампсії — у 16.7%, у підгрупі здорових — у 6.5%, у групі дослідження загалом — у 12.4%. Статистично значуща різниця встановлена між накладеною преєклампсією та здоровим контролем ($p=0.042$).

Інші гістологічні плацентарні ураження (відшарування плаценти, тромбоз судин пуповини, ворсинчасті стромально-судинні порушення, інші) не показали статистично значущої різниці.

Резюме

Плаценти при накладеній преєклампсії мають меншу масу, ніж при хронічній гіпертензії та у здорових; під час гістологічного дослідження плацент частіше зустрічаються ознаки материнської мальперфузії та ідіопатичного віліту, що свідчить про внесок плаценти в патогенез накладеної преєклампсії.

РОЗДІЛ VI

СИРОВАТКОВИЙ HSP70 ПРИ ХРОНІЧНІЙ ГІПЕРТЕНЗІЇ ТА НАКАЛАДЕНІЙ ПРЕЕКЛАМПСІЇ

Сироватковий HSP70 визначено в обох точках дослідження. HSP70 виявлений у всіх учасниць із рівнем вище межі чутливості лабораторного тесту.

Рівні HSP70 у першій точці дослідження для хронічної гіпертензії становили 0.347 нг/мл (IQR 0.293–0.382), для накладеної преекламписії — 0.390 нг/мл (IQR 0.355–0.455), а в підгрупі здорових — 0.213 нг/мл (IQR 0.194–0.295). Статистично значуща різниця виявлена між усіма трьома підгрупами: при хронічній гіпертензії в порівнянні зі здоровими ($p < 0.0001$), при накладеній преекламписії в порівнянні зі здоровими ($p < 0.0001$), при хронічній гіпертензії в порівнянні з накладеною преекламписією ($p < 0.01$).

У другій точці дослідження концентрації HSP70 склали 0.367 нг/мл (IQR 0.316–0.410) при хронічній гіпертензії, 0.429 нг/мл (IQR 0.392–0.518) при накладеній преекламписії та 0.236 нг/мл (IQR 0.192–0.313) у здорових. Відмінності також виявлені на статистично значущому рівні: при хронічній гіпертензії в порівнянні зі здоровими ($p < 0.0001$), при накладеній преекламписії в порівнянні зі здоровими ($p < 0.0001$), при хронічній гіпертензії в порівнянні з накладеною преекламписією ($p < 0.001$).

Результати сироваткового HSP70 разом з основними клінічними характеристиками підгруп дослідження та контролю представлені в таблиці 6.1. Концентрації HSP70 подано у нг/мл. Статистично значущі рівні p виділені жирним шрифтом.

Для порівнянь пов'язаних вибірок був використаний критерій Вілкоксона. У підгрупі здорових рівні HSP70 не показали різниці між 28 і 36 тижнями ($p = 0.0502$). У підгрупі хронічної гіпертензії рівні HSP70 значно зросли на 36-му тижні порівняно з 28-м тижнем ($p < 0.0001$). Ще більш виражене підвищення HSP70 було зафіксовано при приєднанні преекламписії до хронічної гіпертензії ($p < 0.0001$).

Таблиця 6.1 – Сироваткові рівні HSP70 в першій та другій точках дослідження та основні клінічні характеристики в групах дослідження та контролю та їх підгрупах

| Підгрупи | Група дослідження – 105 | | Контрольна група - 34 | | Верхнє значення p | | |
|--|-------------------------------------|---------------------------------------|------------------------|---------------------------|-------------------|-------------------|------------------|
| | Підгрупа хронічної гіпертензії n=75 | Підгрупа накладеної преєклампсії n=30 | Підгрупа здорових n=31 | Підгрупа преєклампсії n=3 | a | b | c |
| Відносна кількість роділь в групі | 71.4% | 28.6% | 91.2% | 8.8% | | | |
| Вік (роки) * | 35.0 (31.0–38.0) | 33.0 (31.0–38.8) | 30.0 (26.0–34.0) | 35.0 (34.0–36.5) | <0.01 | =0.03 | NS |
| ІМТ (кг/м ²) * | 33.0 (29.3–35.9) | 33.7 (30.5–37.0) | 25.5 (23.4–27.1) | 26.6 (25.7–26.9) | <0.0001 | <0.0001 | NS |
| Першороділлі | 36 (48%) | 15 (50%) | 23 (74.2%) | 3 (100%) | NS | NS | NS |
| Курці | 3 (4.0%) | 5 (16.7%) | 1 (3.3%) | 0 (0%) | NS | NS | NS |
| Гестаційний термін під час пологів (тижні) * | 39.0 (38.0–39.0) | 37.5 (36.0–38.8) | 40.0 (39.0–40.0) | 39.0 (35.0–39.5) | <0.01 | <0.0001 | <0.01 |
| Маса новонародженого (г) * | 3400 (3025–3650) | 3170 (2340–3645) | 3540 (3195–3705) | 2960 (2220–3205) | NS | =0.046 | NS |
| HSP70, перша точка (нг/мл) * | 0.347 (0.293–0.382) | 0.390 (0.355–0.455) | 0.213 (0.194–0.295) | 0.366 (0.327–0.394) | <0.0001 | <0.0001 | <0.01 |
| HSP70, друга точка (нг/мл) * | 0.367 (0.316–0.410) | 0.429 (0.392–0.518) | 0.236 (0.192–0.313) | 0.467 (0.407–0.496) | <0.0001 | <0.0001 | <0.001 |

*медіана, Q1 – Q3, IQR

NS, not significant.

Notes: статистично значущі рівні p виділені жирним шрифтом

a Статистично значуща різниця в показниках між підгрупою хронічної гіпертензії та підгрупою здорових

b Статистично значуща різниця в показниках між підгрупою накладеної преєклампсії та підгрупою здорових

c Статистично значуща різниця в показниках між підгрупою хронічної гіпертензії та підгрупою накладеної преєклампсії

Графічне зображення рівнів HSP70 в трьох підгрупах для першої та другої точок дослідження представлено на рисунку 6.1. На рисунку вказані медіани сироваткового HSP70 (нг/мл) (середня лінія), 25-й та 75-й перцентилі (Q1 та Q3, IQR) (коробка), вуса (whiskers), які дорівнюють $1.5 \times \text{IQR}$ і задають область, де дані не вважаються викидами, та окремо позначені викиди. Для підгруп здорових та хронічної гіпертензії концентрації HSP70 вказані для термінів 28 та 36 тижнів. Для підгрупи накладеної преєклампсії наведені значення HSP70 в терміні 28 тижнів та в період 29–35 тижнів, якщо в цьому проміжку з'явилися ознаки преєклампсії, або в терміні 36 тижнів, якщо ознаки преєклампсії з'явилися в 36 тижнів або пізніше.

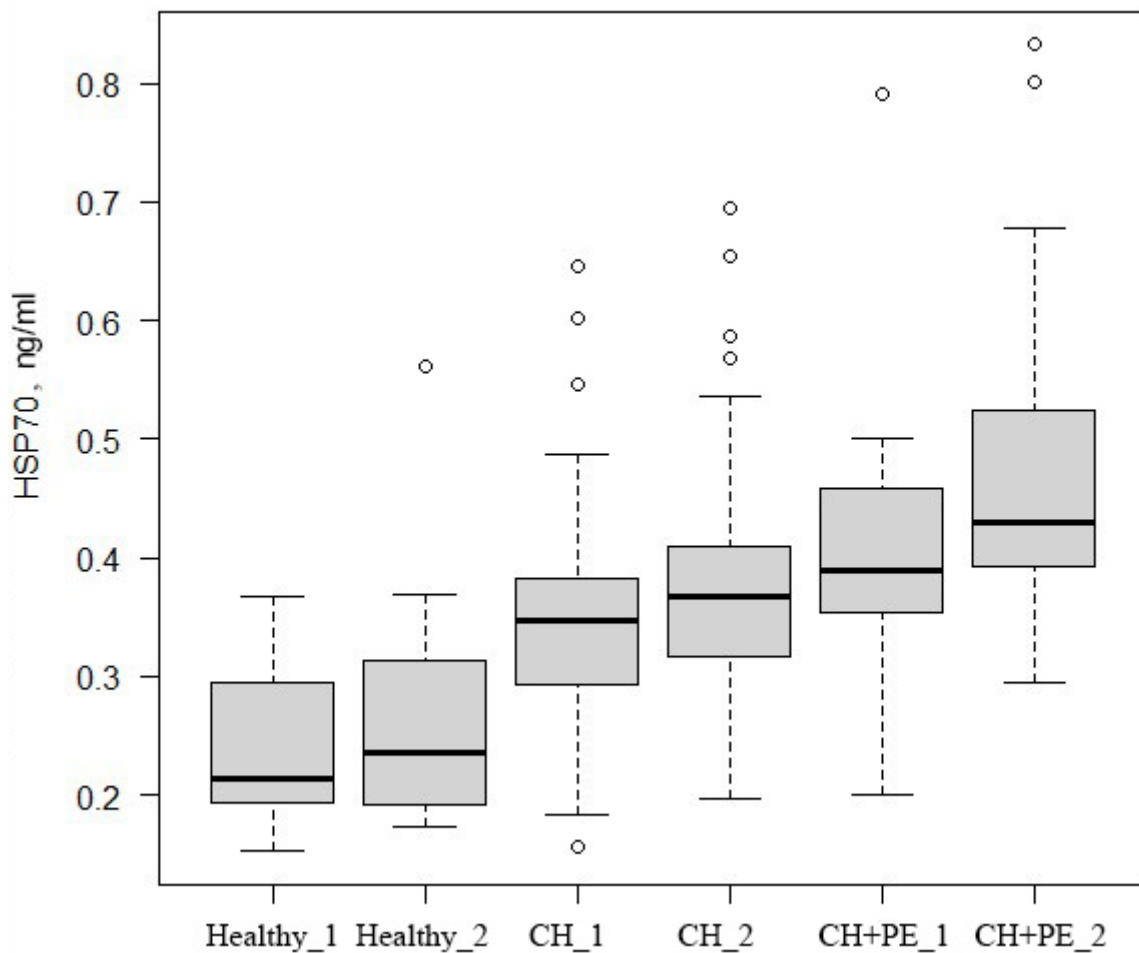


Рисунок 6.1 – Рівні HSP70, нг/мл в підгрупах здорових (Healthy_1 в першій точці дослідження, Healthy_2 в другій точці), хронічної гіпертензії (CH_1 в першій точці дослідження, CH_2 в другій), накладеної преєклампсії (CH+PE_1 в першій точці дослідження, CH+PE_2 в другій)

Далі побудована ROC-крива для прогнозування розвитку накладеної преєклампсії у вагітних із хронічною гіпертензією на основі рівня HSP70 на 28 тижні (рисунок 6.2). Площа під кривою (AUC) склала 0.696 (95% ДІ 0.587–0.806), а найкращий рівень відсічення – 0.354 нг/мл. Такий поріг дає чутливість 76.7% та специфічність 57.3%. При перевищенні HSP70 порогу 0.354 нг/мл ймовірність розвитку накладеної преєклампсії у вагітних із хронічною гіпертензією збільшується в 2.3 рази. Діагностична здатність порогу перевірена критерієм Хі-квадрат для категорій із наявністю/відсутністю преєклампсії, категорій зі значеннями вище/нижче порогу, виявилась статистично значущою ($p < 0.01$).

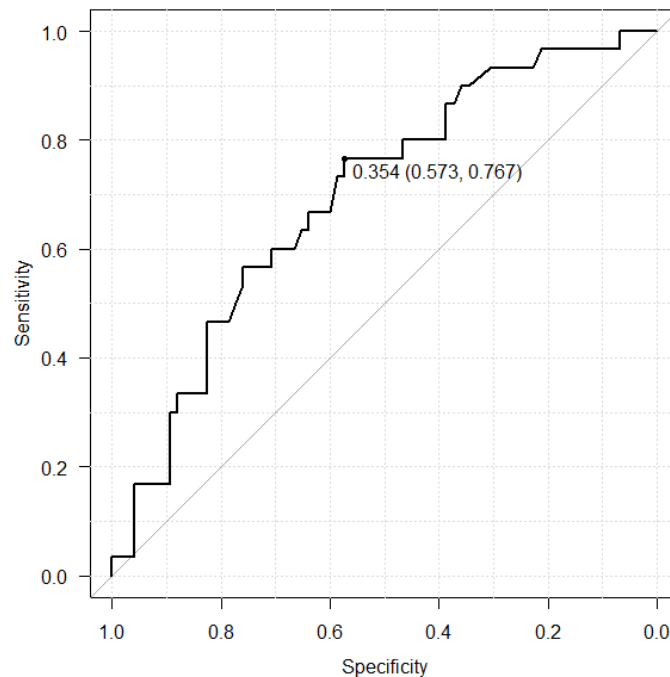


Рисунок 6.2 – ROC-крива прогнозування розвитку накладеної преєклампсії у вагітних із хронічною гіпертензією за рівнем HSP70 на 28 тижнях

Якщо побудувати ROC-криву для прогнозування розвитку накладеної преєклампсії у вагітних із хронічною гіпертензією на підставі рівня HSP70 у термінах 29–36 тижнів (рисунок 6.3), оптимальний рівень відсічення становить 0.389 нг/мл, з чутливістю 80% та специфічністю 66.7%. Площа під кривою для цієї моделі складає 0.757 (95% ДІ 0.658–0.856). При перевищенні рівня HSP70 понад 0.389 нг/мл після 28 тижнів у вагітних із хронічною гіпертензією

імовірність приєднання преєклампсії зростає в 4.2 рази. Діагностична здатність перевірена критерієм Хі-квадрат, статистично значуща ($p < 0.0001$).

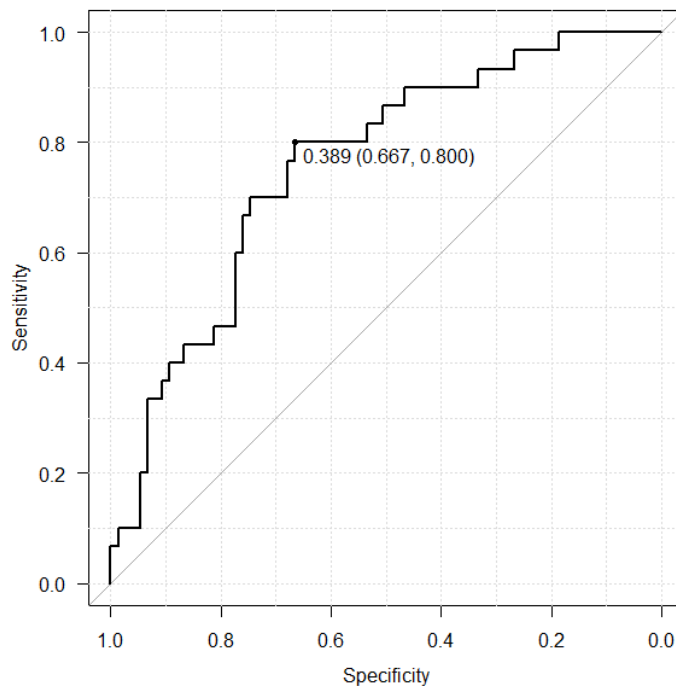


Рисунок 6.3 – ROC-крива прогнозування розвитку накладеної преєклампсії у вагітних із хронічною гіпертензією за рівнем HSP70, визначеним у термінах 29–36 тижнів

Для перевірки наявності зв'язку між сироватковими рівнями HSP70 з основними клінічними характеристиками підгруп дослідження та контролю в першій та другій точці дослідження розраховані коефіцієнти кореляції Пірсона та перевірена їхня статистична значущість (таблиця 6.2). Концентрації сироваткових HSP70 не продемонстрували лінійного зв'язку із віком роділь, ІМТ, паритетом, палінням, гестаційним віком на момент пологів, масою новонароджених у всіх підгрупах.

Резюме

Отримані дані свідчать про підвищення рівня HSP70 у вагітних із накладеною преєклампсією порівняно з вагітними із хронічною гіпертензією того ж гестаційного терміну.

Таблиця 6.2 – Коефіцієнти кореляції Пірсона (r) між сироватковими рівнями HSP70 та основними клінічними характеристиками підгруп в першій та другій точках дослідження та рівні їх статистичної значущості (p)

| | Група дослідження | | | | | | | | Група контролю | | | |
|-----------------------------------|--------------------------------|-------|---------------------|-------|----------------------------------|-------|---------------------|-------|---------------------|-------|---------------------|-------|
| | Підгрупа хронічної гіпертензії | | | | Підгрупа накладеної прееклампсії | | | | Підгрупа здорових | | | |
| | HSP70 (перша точка) | | HSP70 (друга точка) | | HSP70 (перша точка) | | HSP70 (друга точка) | | HSP70 (перша точка) | | HSP70 (друга точка) | |
| | r | p | r | p | r | p | r | p | r | p | r | p |
| Вік | -0.114 | 0.329 | -0.117 | 0.316 | -0.044 | 0.818 | -0.008 | 0.968 | -0.011 | 0.955 | 0.088 | 0.639 |
| ІМТ | -0.053 | 0.654 | -0.131 | 0.264 | -0.047 | 0.807 | -0.029 | 0.878 | 0.013 | 0.945 | -0.063 | 0.737 |
| Першороділлі | -0.049 | 0.676 | -0.064 | 0.584 | -0.305 | 0.101 | -0.386 | 0.055 | -0.063 | 0.737 | 0.099 | 0.597 |
| Паління | -0.052 | 0.659 | 0.125 | 0.286 | -0.239 | 0.202 | -0.279 | 0.136 | -0.126 | 0.500 | -0.154 | 0.407 |
| Гестаційний вік на момент пологів | -0.086 | 0.462 | -0.102 | 0.382 | 0.062 | 0.745 | 0.062 | 0.743 | 0.083 | 0.656 | 0.136 | 0.467 |
| Маса новонародженого | 0.077 | 0.511 | 0.031 | 0.789 | 0.120 | 0.529 | 0.008 | 0.965 | 0.206 | 0.267 | -0.015 | 0.936 |

Крім того, було виявлено зростання рівня HSP70 у вагітних із хронічною гіпертензією в порівнянні зі здоровими вагітними. Це дає підстави припустити участь HSP70 у патогенезі накладеної преєклампсії та його можливу роль у перебігу хронічної гіпертензії під час вагітності.

У здорових вагітних не зафіксовано зростання сироваткового рівня HSP70 зі збільшенням терміну гестації. Підвищення HSP70 у вагітних із хронічною гіпертензією, ймовірно, пов'язане з прогресуванням гіпертензивних розладів або станів, що з ними асоціюються. Найбільш значне збільшення рівня HSP70 спостерігалось при приєднанні преєклампсії у вагітних із хронічною гіпертензією.

Концентрації сироваткового HSP70 не показали лінійного зв'язку з віком роділь, ІМТ, паритетом, палінням, гестаційним віком на момент пологів та масою новонароджених у всіх підгрупах.

Використання HSP70 як єдиного предиктора накладеної преєклампсії не є ефективним, враховуючи його неспецифічність, проте його потенціал у поєднанні з іншими маркерами вимагає подальшого дослідження.

Основні положення даного розділу висвітлені в публікації автора [321].

РОЗДІЛ VII

АНТИТІЛА ДО БІЛКІВ ТЕПЛОВОГО ШОКУ ЛЮДИНИ ТА БАКТЕРІЙ МОЛЕКУЛЯРНОЮ МАСОЮ 60 КДА У ВАГІТНИХ ІЗ ХРОНІЧНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ ТА НАКЛАДЕНОЮ ПРЕЕКЛАМПСІЄЮ

В обох точках дослідження визначалися анти-HSP60 та анти-GroEL антитіла; отримані результати перевищували межу чутливості лабораторного тесту у всіх учасниць. Результати визначення анти-HSP60 та анти-GroEL антитіл, сироваткового HSP70, а також основні клінічні характеристики підгруп, що входять до складу груп дослідження та контролю, наведені в таблиці 7.1. Концентрації анти-HSP60 та анти-GroEL антитіл подано в нг/мл.

В першій точці дослідження сироваткові концентрації анти-HSP60 антитіл склали 102.9 нг/мл (IQR 87.0–119.1) в підгрупі хронічної гіпертензії, 108.1 нг/мл (IQR 99.5–116.6) в підгрупі накладеної преекламписії, 89.0 нг/мл (IQR 79.4–101.9) в підгрупі здорових; виявлено статистично значуще збільшення сироваткових концентрацій анти-HSP60 антитіл при хронічної гіпертензії та накладеної преекламписії порівняно зі здоровим контролем ($p < 0.01$ та $p < 0.001$ відповідно). Не виявлено статистично значущої різниці між рівнями анти-HSP60 антитіл при хронічній гіпертензії та накладеній преекламписії.

Рівні анти-GroEL антитіл у першій точці дослідження в підгрупі хронічної гіпертензії 72.0 нг/мл (IQR 56.5–85.0), у підгрупі накладеної преекламписії 80.2 нг/мл (IQR 62.7–94.1), у підгрупі здорових 52.8 нг/мл (IQR 42.7–59.9); у підгрупі хронічної гіпертензії та накладеної преекламписії концентрації анти-GroEL антитіл виявилися вищими ніж у підгрупі здорових ($p < 0.0001$ в обох випадках), але статистично значущої різниці між підгрупами хронічної гіпертензії на накладеної преекламписії не було. Графічне зображення рівнів анти-HSP60 та анти-GroEL антитіл у трьох підгрупах для першої точки дослідження представлено на рисунку 7.1. Вказані медіани анти-HSP60 та анти-GroEL антитіл у нг/мл, 25 та 75 центилі (Q1 та Q3, IQR), вуса (whiskers), що дорівнюють $1.5 \times \text{IQR}$ та задають область, дані в якій не вважаються викидами, та викиди.

Таблиця 7.1 – Сироваткові рівні анти-HSP60 антитіл, анти-GroEL антитіл, HSP70 в першій та другій точках дослідження та основні клінічні характеристики груп дослідження та контролю та в їх підгрупах

| Підгрупи | Група дослідження – 105 | | Контрольна група - 34 | | Верхнє значення p | | |
|---|-------------------------------------|---------------------------------------|------------------------|---------------------------|-------------------|-------------------|------------------|
| | Підгрупа хронічної гіпертензії n=75 | Підгрупа накладеної преєклампсії n=30 | Підгрупа здорових n=31 | Підгрупа преєклампсії n=3 | a | b | c |
| Відносна кількість роділь в групі | 71.4% | 28.6% | 91.2% | 8.8% | | | |
| Вік (роки) * | 35.0 (31.0–38.0) | 33.0 (31.0–38.8) | 30.0 (26.0–34.0) | 35.0 (34.0–36.5) | <0.01 | =0.03 | NS |
| ІМТ (кг/м ²) * | 33.0 (29.3–35.9) | 33.7 (30.5–37.0) | 25.5 (23.4–27.1) | 26.6 (25.7–26.9) | <0.0001 | <0.0001 | NS |
| Першороділлі | 36 (48%) | 15 (50%) | 23 (74.2%) | 3 (100%) | NS | NS | NS |
| Курці | 3 (4.0%) | 5 (16.7%) | 1 (3.3%) | 0 (0%) | NS | NS | NS |
| Гестаційний термін пологів (тижні) * | 39.0 (38.0–39.0) | 37.5 (36.0–38.8) | 40.0 (39.0–40.0) | 39.0 (35.0–39.5) | <0.01 | <0.0001 | <0.01 |
| Маса новонародженого (г) * | 3400 (3025–3650) | 3170 (2340–3645) | 3540 (3195–3705) | 2960 (2220–3205) | NS | =0.046 | NS |
| HSP70, перша точка (нг/мл) * | 0.347 (0.293–0.382) | 0.390 (0.355–0.455) | 0.213 (0.194–0.295) | 0.366 (0.327–0.394) | <0.0001 | <0.0001 | <0.01 |
| HSP70, друга точка (нг/мл) * | 0.367 (0.316–0.410) | 0.429 (0.392–0.518) | 0.236 (0.192–0.313) | 0.467 (0.407–0.496) | <0.0001 | <0.0001 | <0.001 |
| Анти-HSP-60 антитіла, перша точка (нг/мл) * | 102.9 (87.0–119.1) | 108.1 (99.5–116.6) | 89.0 (79.4–101.9) | 94.1 (83.0–100.6) | <0.01 | <0.001 | NS |
| Анти-HSP-60 антитіла, друга точка (нг/мл) * | 107.8 (94.5–120.9) | 124.9 (110.3–143.9) | 93.2 (80.3–110.2) | 80.7 (65.9–106.6) | <0.01 | <0.0001 | <0.01 |
| Анти-GroEL антитіла, перша точка (нг/мл) * | 72.0 (56.5–85.0) | 80.2 (62.7–94.1) | 52.8 (42.7–59.9) | 52.5 (48.7–58.8) | <0.0001 | <0.0001 | NS |
| Анти-GroEL антитіла, друга точка (нг/мл) * | 73.2 (58.5–87.7) | 84.1 (69.7–92.4) | 57.0 (41.8–72.8) | 57.8 (50.3–65.8) | <0.001 | <0.0001 | NS |

*медіана, Q1 – Q3, IQR; NS, not significant.

Notes: статистично значущі рівні p виділені жирним шрифтом.

a Статистично значуща різниця в показниках між підгрупою хронічної гіпертензії та підгрупою здорових

b Статистично значуща різниця в показниках між підгрупою накладеної преєклампсії та підгрупою здорових

c Статистично значуща різниця в показниках між підгрупою хронічної гіпертензії та підгрупою накладеної преєклампсії

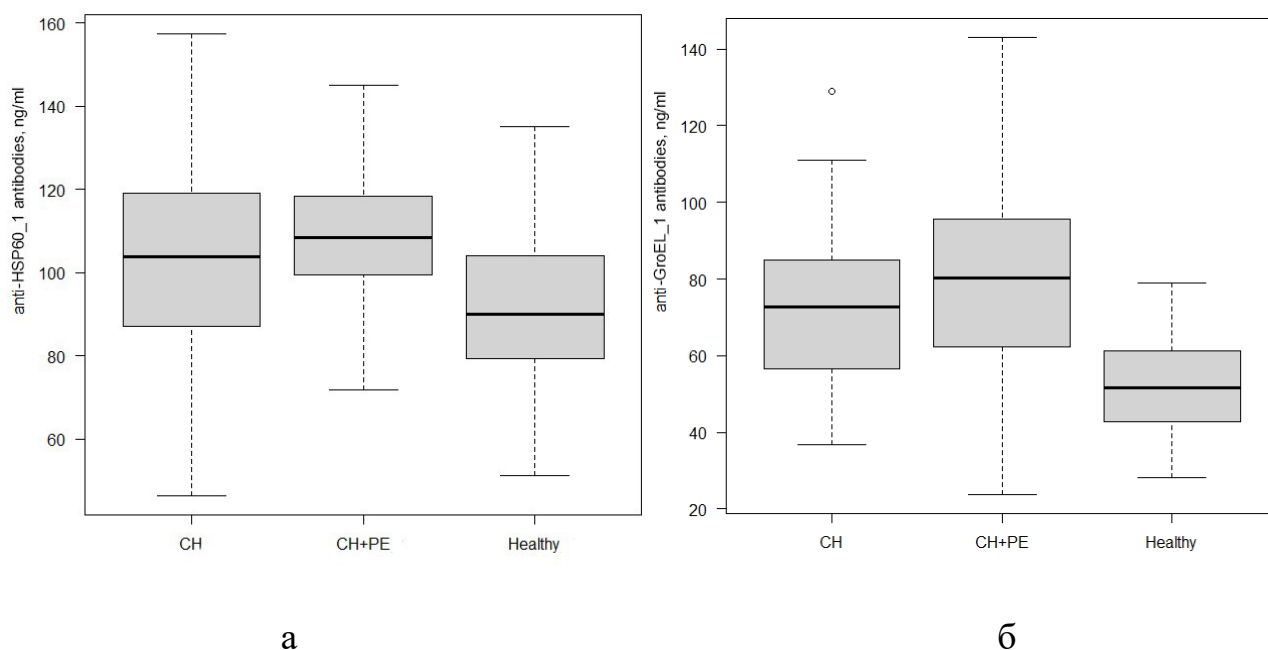


Рисунок 7.1 – Рівні анти-HSP60 антитіл (а) та анти-GroEL антитіл (б) у першій точці дослідження в підгрупах хронічної гіпертензії (CH), накладеної преєклампсії (CH+PE) та здорових (Healthy).

У другій точці дослідження рівні анти-HSP60 антитіл склали 107.8 нг/мл (IQR 94.5–120.9) при хронічній гіпертензії, 124.9 нг/мл (IQR 110.3–143.9) при накладеній преєклампсії, 93.2 нг/мл (IQR 80.3–110.2) у здорових. Рівні анти-HSP60 антитіл були підвищені при хронічній гіпертензії та накладеній преєклампсії порівняно зі здоровим контролем ($p < 0.01$ та $p < 0.0001$ відповідно). Виявлена статистично значуща різниця між хронічною гіпертензією та накладеною преєклампсією ($p < 0.01$).

Концентрації анти-GroEL антитіл у другій точці дослідження склали 73.2 нг/мл (IQR 58.5–87.7) у підгрупі хронічної гіпертензії, 84.1 нг/мл (IQR 69.7–92.4) у підгрупі накладеної преєклампсії, 57.0 нг/мл (IQR 41.8–72.8) у підгрупі здорових. Рівні анти-GroEL антитіл були підвищені при хронічній гіпертензії та накладеній преєклампсії порівняно зі здоровим контролем ($p < 0.001$ та $p < 0.0001$), проте статистично значущої різниці між підгрупами хронічної гіпертензії та накладеної преєклампсії не виявлено.

Графічне зображення рівнів анти-HSP60 та анти-GroEL антитіл у трьох підгрупах для другої точки дослідження представлено на рисунку 7.2. Вказані медіани анти-HSP60 та анти-GroEL антитіл в нг/мл, 25 та 75 процентилі (Q1 та Q3, IQR), вуса (whiskers), що дорівнюють $1.5 \times \text{IQR}$ та задають область, дані в якій не вважаються викидами, та викиди. Для підгруп здорових та хронічної гіпертензії концентрації вказані для терміну 36 тижнів. Для підгрупи накладеної преєклампсії наведені значення на терміні 29–35 тижнів, якщо в цьому терміні з'явилися ознаки преєклампсії, або в 36 тиж, якщо преєклампсія приєдналася пізніше.

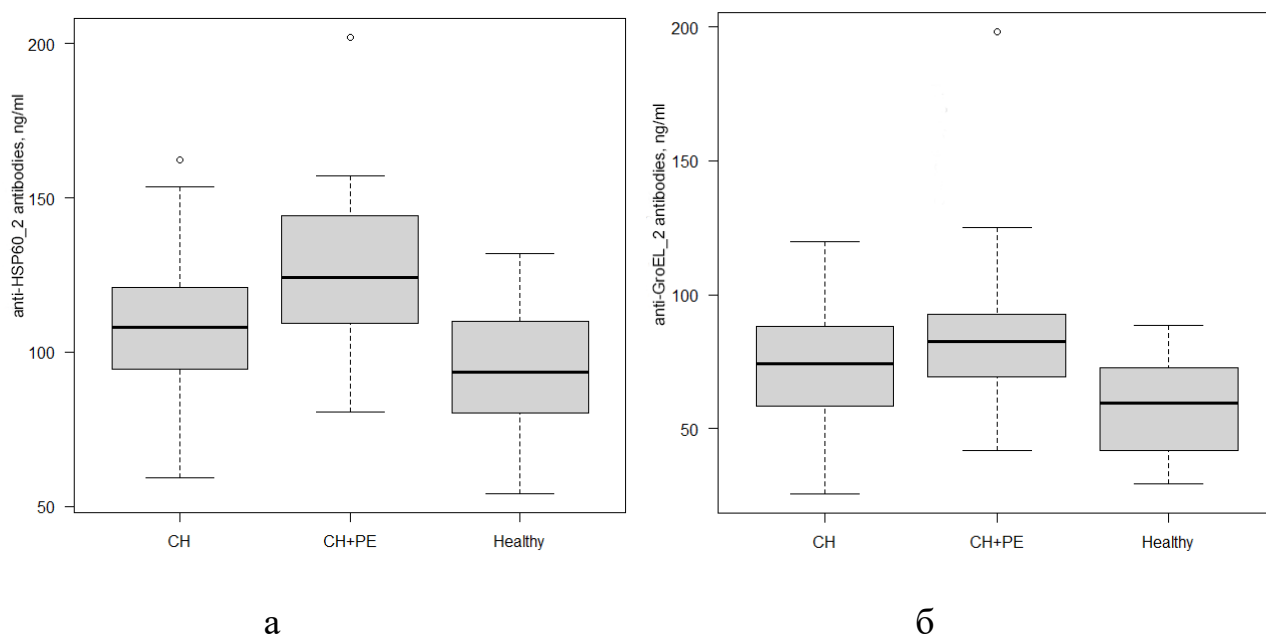


Рисунок 7.2 – Рівні анти-HSP60 антитіл (а) та анти-GroEL антитіл (б) у другій точці дослідження в підгрупах хронічної гіпертензії (CH), накладеної преєклампсії (CH+PE) та здорових (Healthy).

Для порівнянь пов'язаних вибірок використаний критерій Вілкоксона. Анти-HSP60 антитіла в першій та другій точках дослідження продемонстрували статистично значущу різницю в підгрупі хронічної гіпертензії ($p < 0.001$), в підгрупі накладеної преєклампсії ($p < 0.001$), але в підгрупі здорових статистично значущої різниці не виявлено (рисунок 7.3). При порівняннях анти-GroEL антитіл в першій та другій точках дослідження не отримано статистично значущої різниці між показниками в кожній із підгруп (рисунок 7.4).

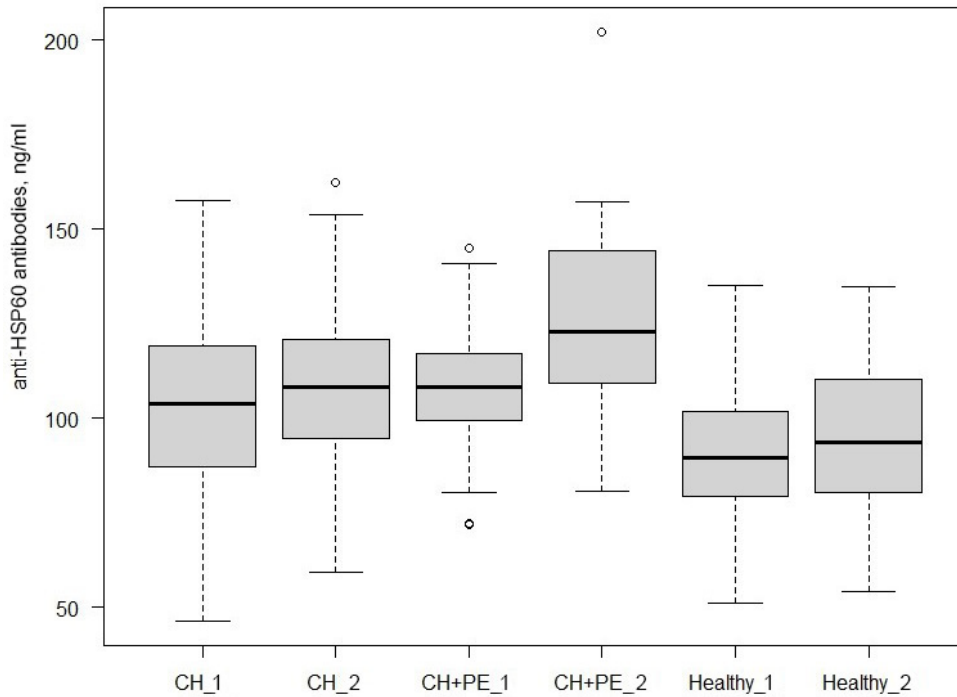


Рисунок 7.3 – Рівні анти-HSP60 антитіл у першій точці дослідження в підгрупах хронічної гіпертензії (CH_1), накладеної преєклампсії (CH+PE_1) та здорових (Healthy_1) та другій точці дослідження в підгрупах хронічної гіпертензії (CH_2), накладеної преєклампсії (CH+PE_2,) та здорових (Healthy_2)

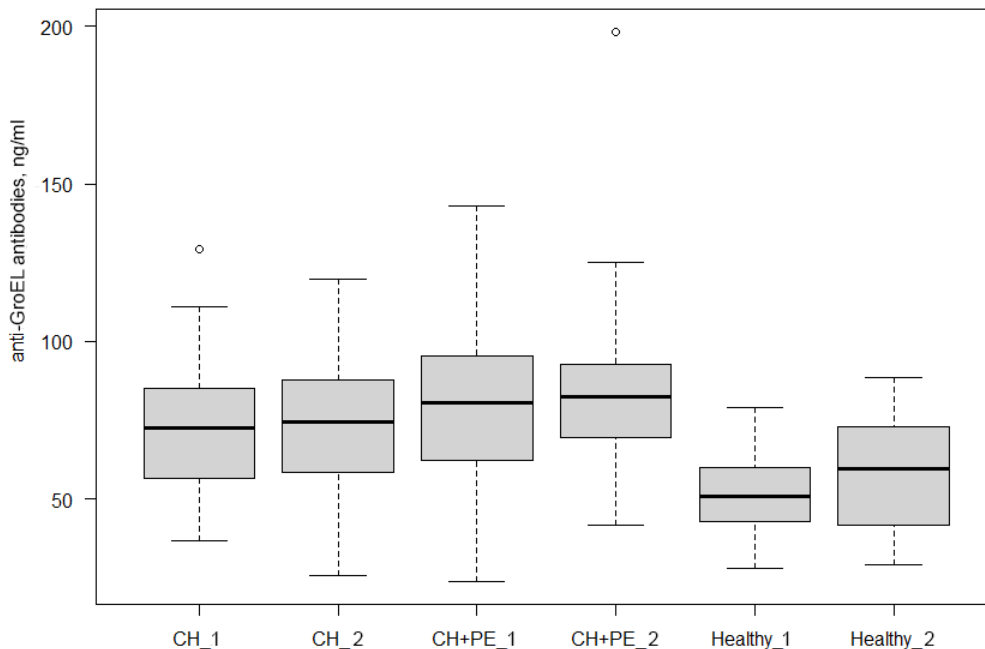


Рисунок 7.4 – Рівні анти-GroEL антитіл в другій точці дослідження в підгрупах хронічної гіпертензії (CH_1), накладеної преєклампсії (CH+PE_1) та здорових (Healthy_1) та другій точці дослідження в підгрупах хронічної гіпертензії (CH_2), накладеної преєклампсії (CH+PE_2,) та здорових (Healthy_2)

Для перевірки зв'язку між анти-HSP60 та анти-GroEL антитілами з клінічними характеристиками підгруп дослідження та контролю, рівнями HSP70 в першій та другій точці дослідження розраховані коефіцієнти кореляції Пірсона та перевірена їхня статистична значущість (таблиця 7.2, таблиця 7.3). Анти-HSP60 та анти-GroEL антитіла не показали лінійного зв'язку з віком роділь, ІМТ, паритетом, палінням, гестаційним терміном пологів, масою новонародженого, рівнем HSP70 в усіх підгрупах в обох точках дослідження. Наявний лінійний зв'язок анти-HSP60 антитіл з анти-GroEL антитілами во всіх підгрупах в першій точці дослідження; в підгрупах здорових та хронічної гіпертензії в другій точці дослідження. Відсутній лінійний зв'язок між показниками анти-HSP60 та анти-GroEL антитіл в підгрупі накладеної прееклампсії в другій точці дослідження (мінімальне перевищення рівня статистичної значущості $p=0.059$).

Далі побудовано ROC-криву для прогнозування накладеної прееклампсії на основі рівня анти-HSP60 антитіл у першій точці дослідження. Модель досягає високої чутливості (86.7%) при дуже низькій специфічності (37.3%) і площі під кривою 0.565 (95% ДІ 0.451–0.68), що показано на рисунку 4.5 (а). При перевищенні порогу анти-HSP60 антитіл у 94.7 нг/мл імовірність розвитку прееклампсії зростає в 2.9 рази. Діагностична здатність порогу перевірена точним тестом Фішера для категорій із наявністю/відсутністю прееклампсії, категорій зі значеннями вище/нижче порогу, та виявилася статистично значущою ($p<0.02$).

Модель прогнозування накладеної прееклампсії від рівня анти-GroEL антитіл в першій точці дослідження здатна досягти чутливості 53.3% при специфічності 70.7% з площею під кривою 0.608 (95%ДІ 0.486–0.729), представлена на рисунку 7.5 (б). При перевищенні порогу анти-GroEL антитіл в 79.8 нг/мл ризик приєднання прееклампсії зростає в 1.8 разів. Діагностична здатність перевірена критерієм Хі-квадрат, але виявилася статистично незначущою ($p>0.05$).

Таблиця 7.2 – Коефіцієнти кореляції Пірсона (r) між сироватковими рівнями анти-HSP60 та анти-GroEL антитіл, білком HSP70, основними клінічними характеристиками підгруп в першій точці дослідження та рівні їх статистичної значущості (p)

| | Група дослідження | | | | | | | | Група контролю | | | |
|-------------------------------------|--------------------------------|------------------|-----------------------|------------------|----------------------------------|--------------|-----------------------|--------------|-----------------------|--------------|-----------------------|--------------|
| | Підгрупа хронічної гіпертензії | | | | Підгрупа накладеної преєклампсії | | | | Підгрупа здорових | | | |
| | Анти-HSP60_1 антитіла | | Анти-GroEL_1 антитіла | | Анти-HSP60_1 антитіла | | Анти-GroEL_1 антитіла | | Анти-HSP60_1 антитіла | | Анти-GroEL_1 антитіла | |
| | г | р | г | р | г | р | г | р | г | р | г | р |
| Вік | 0.009 | 0.938 | 0.122 | 0.296 | 0.080 | 0.674 | -0.200 | 0.289 | -0.096 | 0.607 | 0.069 | 0.712 |
| ІМТ | 0.014 | 0.903 | -0.007 | 0.953 | -0.045 | 0.812 | 0.065 | 0.734 | 0.186 | 0.316 | 0.164 | 0.379 |
| Першороділлі | 0.002 | 0.985 | -0.047 | 0.688 | -0.068 | 0.721 | -0.100 | 0.598 | -0.107 | 0.565 | -0.087 | 0.642 |
| Паління | -0.072 | 0.540 | 0.088 | 0.454 | -0.192 | 0.309 | -0.010 | 0.960 | -0.097 | 0.606 | -0.099 | 0.594 |
| Гестаційний вік пологів | -0.216 | 0.062 | -0.078 | 0.508 | -0.261 | 0.163 | 0.193 | 0.308 | 0.280 | 0.127 | 0.146 | 0.433 |
| Маса новонародженого | -0.126 | 0.282 | -0.079 | 0.503 | -0.234 | 0.213 | 0.344 | 0.063 | 0.192 | 0.301 | -0.135 | 0.470 |
| HSP70 (перша точка) | 0.227 | 0.051 | 0.166 | 0.155 | 0.106 | 0.576 | 0.107 | 0.572 | 0.347 | 0.056 | 0.104 | 0.576 |
| Анти-HSP60_1 антитіла (перша точка) | - | - | 0.487 | <0.001 | - | - | 0.399 | 0.029 | - | - | 0.365 | 0.043 |
| Анти-GroEL_1 антитіла (перша точка) | 0.487 | <0.001 | - | - | 0.399 | 0.029 | - | - | 0.365 | 0.043 | - | - |

Notes: статистично значущі коефіцієнти кореляції виділені жирним шрифтом.

Таблиця 7.3 – Коефіцієнти кореляції Пірсона (r) між сироватковими рівнями анти-HSP60 та анти-GroEL антитіл, білком HSP70, основними клінічними характеристиками підгруп в другій точці дослідження та рівні їх статистичної значущості (p)

| | Група дослідження | | | | | | | | Група контролю | | | |
|-------------------------------------|--------------------------------|--------------|-----------------------|--------------|----------------------------------|-------|-----------------------|-------|-----------------------|---------------|-----------------------|---------------|
| | Підгрупа хронічної гіпертензії | | | | Підгрупа накладеної прееклампсії | | | | Підгрупа здорових | | | |
| | анти-HSP60_2 антитіла | | анти-GroEL-2 антитіла | | анти-HSP60_2 антитіла | | анти-GroEL-2 антитіла | | анти-HSP60_2 антитіла | | анти-GroEL-2 антитіла | |
| | г | р | г | р | г | р | г | р | г | р | г | р |
| Вік | -0.055 | 0.641 | 0.117 | 0.316 | 0.130 | 0.493 | 0.017 | 0.928 | 0.085 | 0.648 | 0.081 | 0.665 |
| ІМТ | 0.052 | 0.659 | -0.037 | 0.750 | -0.099 | 0.604 | -0.172 | 0.363 | 0.063 | 0.735 | 0.099 | 0.597 |
| Першороділлі | 0.025 | 0.832 | -0.036 | 0.761 | 0.016 | 0.931 | -0.124 | 0.513 | -0.031 | 0.867 | 0.040 | 0.830 |
| Паління | -0.036 | 0.76 | -0.001 | 0.996 | -0.295 | 0.114 | -0.089 | 0.643 | -0.020 | 0.916 | 0.028 | 0.882 |
| Гестаційний термін пологів | -0.214 | 0.066 | -0.102 | 0.386 | -0.325 | 0.080 | 0.189 | 0.316 | 0.085 | 0.648 | 0.081 | 0.665 |
| Маса новонародженого | -0.107 | 0.359 | -0.219 | 0.059 | -0.302 | 0.105 | 0.302 | 0.105 | -0.142 | 0.445 | -0.193 | 0.299 |
| HSP70_2 (друга точка) | 0.183 | 0.117 | 0.198 | 0.089 | 0.286 | 0.126 | -0.062 | 0.745 | 0.191 | 0.302 | 0.353 | 0.051 |
| Анти-HSP60_2 антитіла (друга точка) | - | - | 0.301 | 0.009 | - | - | 0.100 | 0.059 | - | - | 0.662 | 0.0001 |
| Анти-GroEL_2 антитіла (друга точка) | 0.301 | 0.009 | - | - | 0.100 | 0.059 | - | - | 0.662 | 0.0001 | - | - |

Notes: статистично значущі коефіцієнти кореляції виділені жирним шрифтом.

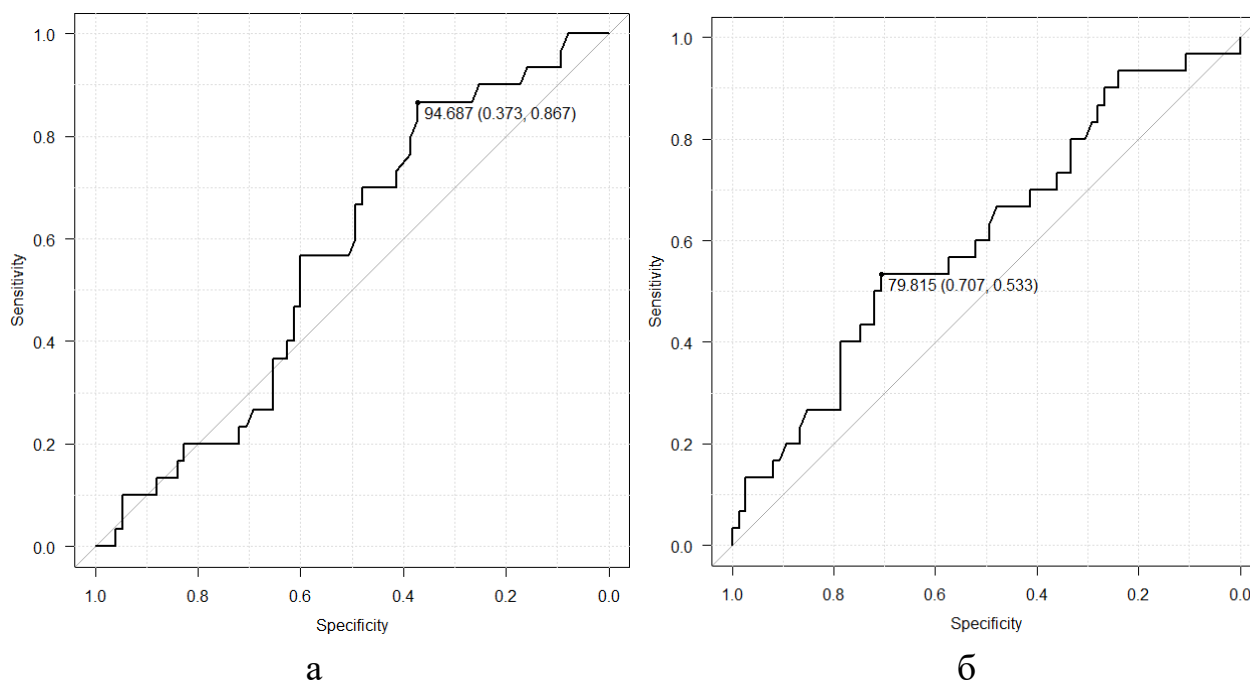


Рисунок 7.5 – ROC-крива прогнозування розвитку накладеної преєклампсії у вагітних із хронічною гіпертензією на 28 тижні залежно від рівня анти-HSP60 антитіл (а) та анти-GroEL антитіл (б).

Дале побудована ROC-крива прогнозування накладеної преєклампсії на основі рівня анти-HSP60 антитіл в другій точці дослідження (рисунок 7.6 (а)). Отримано чутливість 73% та специфічність 60% моделі з AUS 0.692 (95% ДІ 0.575–0.809). При перевищенні анти-HSP60 антитілами порогу 113.1 нг/мл на 29–36 тижнів у вагітних із хронічною гіпертензією імовірність приєднання преєклампсії зростає в 2.5 разів. Діагностична здатність перевірена критерієм Хі-квадрат, виявилася статистично значуща ($p < 0.02$).

Наступним кроком була побудова ROC-кривої прогнозування накладеної преєклампсії на основі анти-GroEL антитіл в другій точці дослідження (рисунок 7.6 (б)). Модель здатна досягти чутливості 56.7% та специфічності 66.7% при AUS 0.617 (95% ДІ 0.499–0.734). При перевищенні анти-GroEL антитілами порогу 80.2 нг/мл на терміні 29–36 тижнів у вагітних із хронічною гіпертензією вірогідність приєднання преєклампсії зростає в 2.0 рази. Діагностична здатність перевірена критерієм Хі-квадрат, є статистично значущою ($p < 0.05$).

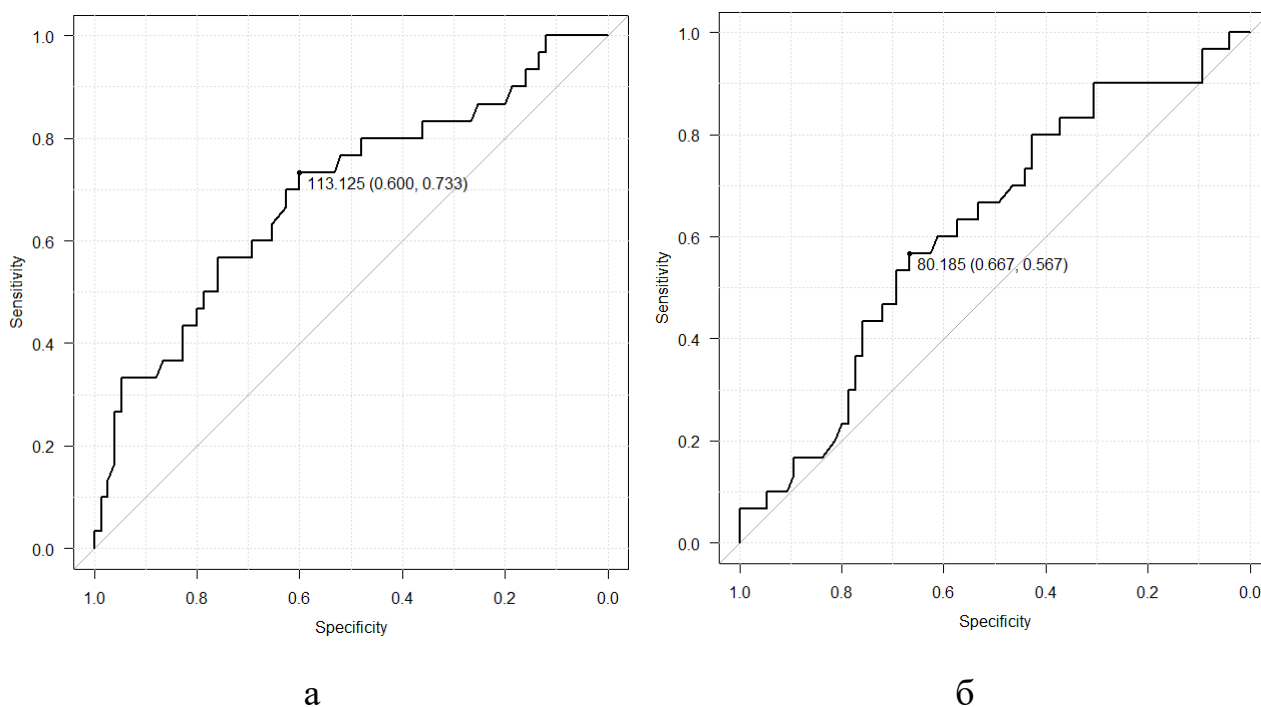


Рисунок 7.6 – ROC-крива прогнозування розвитку накладеної преєклампсії у вагітних із хронічною гіпертензією на 29–36 тижні залежно від рівня анти-HSP60 антитіл (а) та анти-GroEL антитіл (б)

Отже, в поточному дослідженні виявлено збільшення рівнів анти-HSP60 та анти-GroEL антитіл у вагітних як із хронічною гіпертензією, так і із накладеною преєклампсією порівняно зі здоровими вагітними в обох точках дослідження. Таким чином, ймовірно, анти-HSP60 та анти-GroEL антитіла грають роль в перебігу хронічної гіпертензії при вагітності та патогенезі накладеної преєклампсії.

Анти-HSP60 та анти-GroEL антитіла в усіх підгрупах не показали лінійного зв'язку з віком вагітних, індексом маси тіла, паритетом, палінням, гестаційним терміном пологів, масою новонародженого.

Виявлена різниця між рівнями анти-HSP60 антитіл між підгрупами накладеної преєклампсії та хронічної гіпертензії в другій точці дослідження, таким чином можна припустити різну роль анти-HSP60 та анти-GroEL антитіл в розвитку накладеної преєклампсії. Також концентрації анти-HSP60 антитіл продемонстрували стійку кореляцію з анти-GroEL антитілами у всіх підгрупах в

обох точках дослідження, за винятком підгрупи накладеної прееклампсії в другій точці. Відсутність кореляції між анти-HSP60 та анти-GroEL антитілами в другій точці дослідження у підгрупі накладеної прееклампсії на фоні статистично значущого зростання анти-HSP60 антитіл порівняно з 28 тижнями може свідчити про більш вагомий внесок анти-HSP60 антитіл у розвиток прееклампсії у вагітних із хронічною гіпертензією.

В підгрупі здорових вагітних залежності від гестаційного терміну не зафіксовано, як для анти-HSP60 антитіл, так і для анти-GroEL антитіл. Не було підвищення анти-GroEL антитіл в підгрупі хронічної гіпертензії зі збільшенням терміну гестації. Статистично значущим виявилось зростання анти-HSP60 антитіл в підгрупі хронічної гіпертензії та підгрупі накладеної прееклампсії в другій точці дослідження порівняно з концентраціями в 28 тижнів. Таким чином, існують аргументи на користь того, що активізація аутореактивності до HSP60 є невід'ємною частиною перебігу хронічної гіпертензії та патогенезу накладеної прееклампсії.

ROC-криві на основі анти-HSP60 та анти-GroEL антитіл продемонстрували їх потенціал в прогнозуванні прееклампсії при хронічній гіпертензії.

Резюме

Результати дослідження дозволяють припустити, що втрата імунологічної толерантності до HSP60 та загострення імунологічної реактивності проти GroEL є факторами, що сприяють прогресуванню гіпертонічних розладів під час вагітності. Є підстави вважати, що анти-HSP60 антитіла відіграють більш значну роль в розвитку накладеної прееклампсії.

Використання як предикторів накладеної прееклампсії анти-HSP60 та анти-GroEL антитіл є обмеженим через їхню низьку специфічність. Прогнозування накладеної прееклампсії залежно від рівнів анти-HSP60 та анти-GroEL антитіл разом з іншими факторами потребують подальшого вивчення.

Результати цього розділу висвітлені в публікації автора [322].

РОЗДІЛ VIII

sFlt-1, PlGF, sFlt-1/PlGF У ВАГІТНИХ ІЗ ХРОНІЧНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ ТА НАКЛАДЕНОЮ ПРЕЕКЛАМПСІЄЮ

У першій та другій точках дослідження виміряні сироваткові концентрації sFlt-1, PlGF та розраховано відношення sFlt-1/PlGF. У таблиці 8.1 наведені рівні sFlt-1, PlGF, sFlt-1/PlGF у першій та другій точках дослідження за підгрупами груп дослідження та контролю. Додатково відображені сироваткові рівні HSP70, анти-HSP60 і анти-GroEL антитіл, основні клінічні характеристики підгруп. Вказано статистично значущі відмінності при порівнянні даних або їх відсутність. Статистично значущі значення p наведені жирним шрифтом для наочності. sFlt-1 та PlGF представлені у вигляді пг/мл.

У першій точці дослідження рівні sFlt-1 виявилися 4276.0 пг/мл (IQR 3279.5–5306.0) у підгрупі хронічної гіпертензії, 5686.5 пг/мл (IQR 4673.5–7398.5) у підгрупі накладеної преєклампсії, 3300.0 пг/мл (IQR 2691.5–3712.5) у здорових вагітних (рисунок 5.1(а)); концентрації sFlt-1 продемонстрували статистично значущу різницю між підгрупами хронічної гіпертензії та здоровими ($p < 0.0001$), між підгрупами накладеної преєклампсії та здоровими ($p < 0.0001$) та між підгрупами хронічної гіпертензії та накладеної преєклампсії ($p = 0.004$).

У другій точці дослідження концентрації sFlt-1 становили 4609.0 пг/мл (IQR 3866.0–5629.0) при хронічній гіпертензії, 5762.0 пг/мл (IQR 4848.3–7793.0) при накладеної преєклампсії, 3607.0 пг/мл (IQR 3192.0–4108.0) у здорових вагітних (рисунок 5.1(б)); рівні sFlt-1 мали статистично значущу різницю між підгрупами хронічної гіпертензії та здоровими ($p < 0.001$), між підгрупами накладеної преєклампсії та здоровими ($p < 0.0001$), між підгрупами хронічної гіпертензії та накладеної преєклампсії ($p < 0.0001$).

Під час графічного зображення на рисунку 8.1 вказані медіани в пг/мл, 25 та 75 процентилі (Q1 та Q3, IQR), вуса (whiskers), що дорівнюють $1.5 \times \text{IQR}$ та задають область, де дані не вважаються викидами, та викиди.

Таблиця 8.1 – Клінічна характеристика груп дослідження (підгрупа хронічної гіпертензії та підгрупа накладеної прееклампсії) та контролю (підгрупа здорових та підгрупа прееклампсії), сироваткові рівні HSP70, анти-HSP60 антитіл, анти-GroEL антитіл, sFlt-1, PlGF, sFlt-1/PlGF в 1 та 2 точках дослідження

| Підгрупи | Група дослідження – 105 | | Контрольна група - 34 | | Верхнє значення p | | |
|--|-------------------------------------|---------------------------------------|---------------------------|---------------------------|-------------------|-------------------|-------------------|
| | Підгрупа хронічної гіпертензії n=75 | Підгрупа накладеної прееклампсії n=30 | Підгрупа здорових n=31 | Підгрупа прееклампсії n=3 | a | b | c |
| Відносна кількість роділь в групі | 71.4% | 28.6% | 91.2% | 8.8% | | | |
| Вік (роки) * | 35.0 (31.0–38.0) | 33.0 (31.0–38.8) | 30.0 (26.0–34.0) | 35.0 (34.0–36.5) | <0.01 | =0.03 | NS |
| ІМТ (кг/м ²) * | 33.0 (29.3–35.9) | 33.7 (30.5–37.0) | 25.5 (23.4–27.1) | 26.6 (25.7–26.9) | <0.0001 | <0.0001 | NS |
| Першороділлі | 36 (48%) | 15 (50%) | 23 (74.2%) | 3 (100%) | NS | NS | NS |
| Курці | 3 (4.0%) | 5 (16.7%) | 1 (3.3%) | 0 (0%) | NS | NS | NS |
| Гестаційний термін під час пологів (тижні) * | 39.0 (38.0–39.0) | 37.5 (36.0–38.8) | 40.0 (39.0–40.0) | 39.0 (35.0–39.5) | <0.01 | <0.0001 | <0.01 |
| Маса новонародженого (г) * | 3400 (3025–3650) | 3170 (2340–3645) | 3540 (3195–3705) | 2960 (2220–3205) | NS | =0.046 | NS |
| HSP70, перша точка (нг/мл) * | 0.347 (0.293–0.382) | 0.390 (0.355–0.455) | 0.213 (0.194–0.295) | 0.366 (0.327–0.394) | <0.0001 | <0.0001 | <0.01 |
| HSP70, друга точка (нг/мл) * | 0.367 (0.316–0.410) | 0.429 (0.392–0.518) | 0.236 (0.192–0.313) | 0.467 (0.407–0.496) | <0.0001 | <0.0001 | <0.001 |
| Анти-HSP-60 антитіла, перша точка (нг/мл) * | 102.9 (87.0–119.1) | 108.1 (99.5–116.6) | 89.0 (79.4–101.9) | 94.1 (83.0–100.6) | <0.01 | <0.001 | NS |
| Анти-HSP-60 антитіла, друга точка (нг/мл) * | 107.8 (94.5–120.9) | 124.9 (110.3–143.9) | 93.2 (80.3–110.2) | 80.7 (65.9–106.6) | <0.01 | <0.0001 | <0.01 |
| Анти-GroEL антитіла, перша точка (нг/мл) * | 72.0 (56.5–85.0) | 80.2 (62.7–94.1) | 52.8 (42.7–59.9) | 52.5 (48.7–58.8) | <0.0001 | <0.0001 | NS |
| Анти-GroEL антитіла, друга точка (нг/мл) * | 73.2 (58.5–87.7) | 84.1 (69.7–92.4) | 57.0 (41.8–72.8) | 57.8 (50.3–65.8) | <0.001 | <0.0001 | NS |
| sFlt-1, перша точка (пг/мл)* | 4276.0 (3279.5–5306.0) | 5686.5 (4673.5–7398.5) | 3300.0 (2691.5–3712.5) | 9102.0 (8251.0-9560.0) | 0.004 | <0.0001 | <0.0001 |
| sFlt-1, друга точка (пг/мл)* | 4609.0 (3866.0–5629.0) | 5762.0 (4848.3–7793.0) | 3607.0 (3192.0–4108.0) | 9332.0 (8468.0-9900.0) | 0.001 | <0.0001 | 0.004 |
| PlGF, перша точка (пг/мл)* | 244.3 (195.8–311.6) | 118.4 (103.4–172.1) | 348.4 (258.4–398.9) | 110.0 (97.0-123.4) | 0.001 | <0.0001 | <0.0001 |
| PlGF, друга точка (пг/мл)* | 213.6 (170.6–253.7) | 110.7 (80.1–141.0) | 304.9 (232.1–350.3) | 68.0 (55.0-71.6) | <0.0001 | <0.0001 | <0.0001 |
| sFlt-1/PlGF, перша точка* | 15.6 (11.5–21.4) | 44.0 (35.7–52.3) | 9.4 (7.0–13.3) | 153.9 (128.6-137.2) | <0.0001 | <0.0001 | <0.0001 |
| sFlt-1/PlGF, друга точка* | 19.2 (15.6–27.0) | 56.2 (46.8–68.0) | 11.8 (9.7–18.4) | 82.7 (85.0 – 77.0) | <0.0001 | <0.0001 | <0.0001 |

*медіана, Q1 – Q3, IQR; NS, not significant; статистично значущі значення p наведені жирним шрифтом

a Статистично значуща різниця в показниках між підгрупою хронічної гіпертензії та підгрупою здорових

b Статистично значуща різниця в показниках між підгрупою накладеної прееклампсії та підгрупою здорових

c Статистично значуща різниця в показниках між підгрупою хронічної гіпертензії та підгрупою накладеної прееклампсії

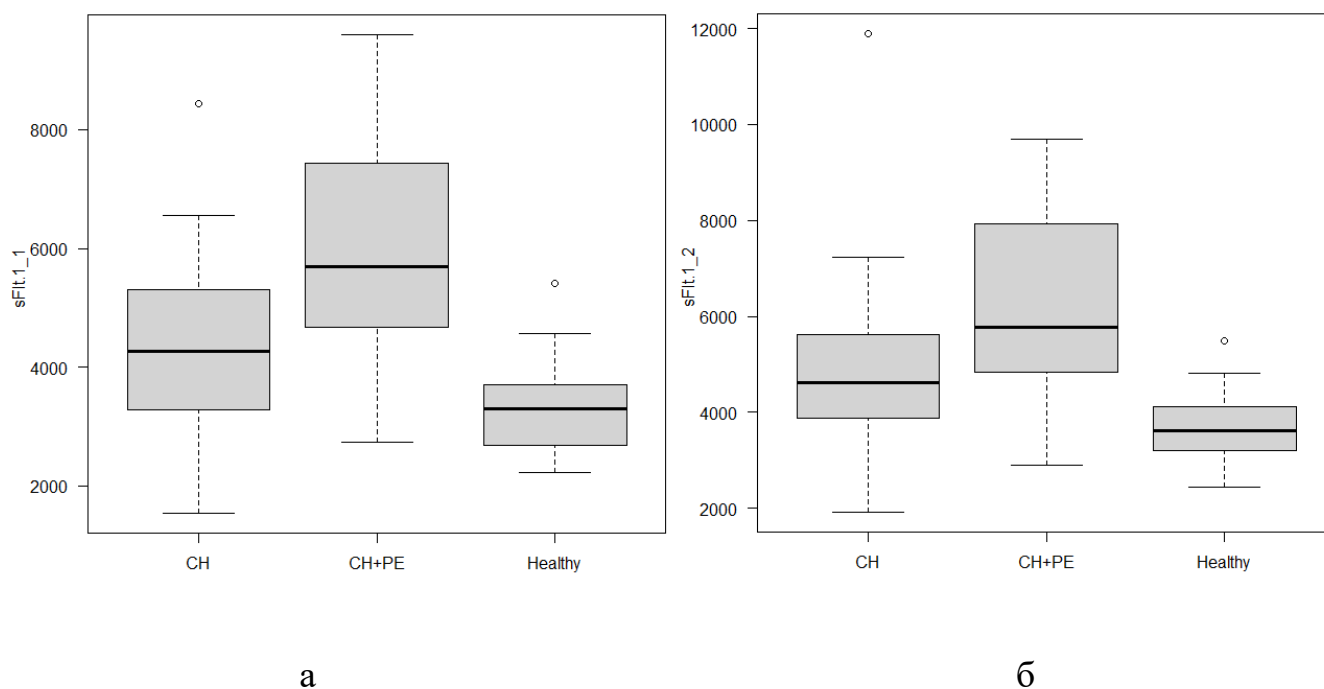


Рисунок 8.1 – Рівні sFlt-1 у першій точці дослідження (а) та у другій точці дослідження (б) в підгрупах хронічної гіпертензії (CH), накладеної прееклампсії (CH+PE) та здорових (Healthy)

Концентрацій PlGF у першій точці дослідження склали 244.3 пг/мл (IQR 195.8–311.6) при хронічній гіпертензії, 118.4 пг/мл (IQR 103.4–172.1) при накладеній прееклампсії, 348.4 пг/мл (IQR 258.4–398.9) у здорових вагітних. Виявлена статистично значуща різниця між підгрупами накладеної прееклампсії та хронічної гіпертензії ($p < 0.0001$), накладеної прееклампсії та здорових вагітних ($p < 0.0001$), між підгрупами хронічної гіпертензії та здорових вагітних ($p = 0.001$) (рисунок 8.2 (а)).

У другій точці дослідження рівні PlGF виявилися 213.6 пг/мл (IQR 170.6–253.7) при хронічній гіпертензії, 110.7 пг/мл (IQR 80.1–141.0) при накладеній прееклампсії, 304.9 пг/мл (IQR 232.1–350.3) зі статистично значущою різницею між підгрупами накладеної прееклампсії та хронічної гіпертензії ($p < 0.0001$), накладеної прееклампсії та здорових вагітних ($p < 0.0001$), між підгрупами хронічної гіпертензії та здорових вагітних ($p < 0.0001$) (рисунок 6.2(б)). На рисунку 8.2 вказані медіани в пг/мл, 25 та 75 центилі (Q1 та Q3, IQR), вуса (whiskers), які задають область, де дані не вважаються викидами, та викиди.

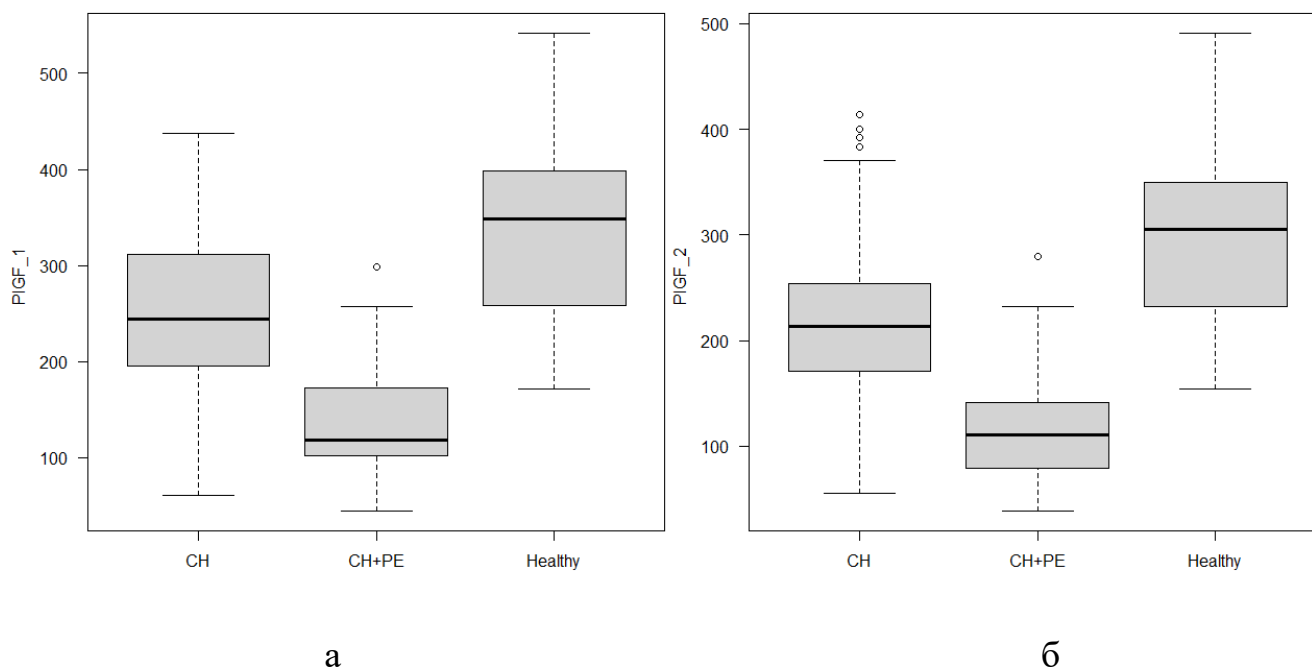


Рисунок 8.2 – Рівні PIGF у першій точці дослідження (а) та у другій точці дослідження (б) в підгрупах хронічної гіпертензії (CH), накладеної преєклампсії (CH+PE) та здорових (Healthy)

Розраховане відношення sFlt-1/PIGF у першій точці дослідження склало 15.6 (IQR 11.5–21.4) при хронічній гіпертензії, 44.0 (IQR 35.7–52.3) при накладеної преєклампсії, 9.4 (IQR 7.0–13.3) у здорових вагітних зі статистично значущою різницею між всіма підгрупами ($p < 0.0001$), що відображено на рисунку 8.3 (а).

Відношення sFlt-1/PIGF в другій точці до слідження виявилось 19.2 (IQR 15.6–27.0) при хронічній гіпертензії, 56.2 (IQR 46.8–68.0) при накладеної преєклампсії, 11.8 (IQR 9.7–18.4) у здорових вагітних зі статистично значущою різницею ($p < 0.0001$) між всіма підгрупами (рисунку 8.3 (б)).

На рисунку 8.3 вказані медіани sFlt-1/PIGF, 25 та 75 перцентилі (Q1 та Q3, IQR), вуса (whiskers), які задають область, дані в якій не вважаються викидами, та викиди.

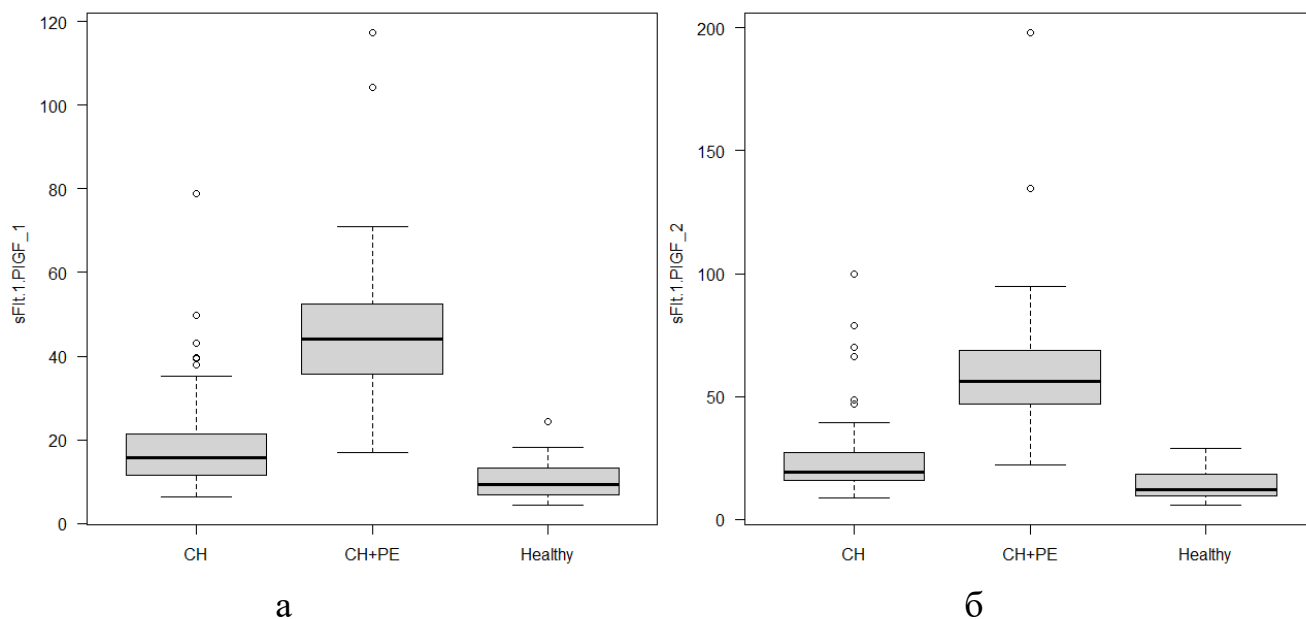


Рисунок 8.3. Рівні sFlt-1/PlGF у першій точці дослідження (а) та у другій точці дослідження (б) в підгрупах хронічної гіпертензії (CH), накладеної преєклампсії (CH+PE) та здорових (Healthy)

Для попарних порівнянь пов'язаних вибірок було використано критерій Вілкоксона. Рівні sFlt-1 у підгрупах хронічної гіпертензії та здорових показали статистично значущу різницю між першою та другою точками дослідження ($p < 0.0001$ в обох випадках). У підгрупі накладеної преєклампсії на 28 тижні рівень sFlt-1 вже був вищим порівняно з підгрупою хронічної гіпертензії ($p < 0.0001$), однак подальше зростання sFlt-1 при приєднанні преєклампсії не досягло статистично значущого рівня ($p = 0.124$). Рівні PlGF та співвідношення sFlt-1/PlGF змінювалися на статистично значущому рівні зі збільшенням терміну гестації в кожній із підгруп ($p < 0.0001$).

Для оцінки зв'язку між сироватковими рівнями sFlt-1, PlGF та співвідношенням sFlt-1/PlGF з клінічними характеристиками підгруп дослідження й контролю, а також сироватковими концентраціями HSP70, анти-HSP60 та анти-GroEL антитіл були розраховані коефіцієнти кореляції Пірсона й перевірена їхня статистична значущість (таблиця 8.2, таблиця 8.3).

Не виявлено лінійного зв'язку між віком роділь та паритетом із концентраціями sFlt-1, PlGF та співвідношенням sFlt-1/PlGF у всіх підгрупах в обох точках дослідження. Виявлено слабку кореляцію між ІМТ та рівнями sFlt-1 у підгрупі хронічної гіпертензії ($r=-0.129$, $p=0.011$ у першій точці дослідження; $r=-0.242$, $p=0.037$ у другій точці дослідження) та помірну кореляцію у підгрупі накладеної преєклампсії ($r=-0.411$, $p<0.024$ у першій точці дослідження; $r=-0.483$, $p=0.007$ у другій точці). Зв'язку між ІМТ та PlGF, sFlt-1/PlGF у групі дослідження не знайдено. У підгрупі здорових зв'язку між ІМТ та маркерами ангиогенезу також не встановлено.

У другій точці дослідження виявлено помірну кореляцію між палінням та рівнем sFlt-1 у підгрупі накладеної преєклампсії ($r=-0.362$; $p=0.049$), тоді як в інших випадках паління не виявило жодної кореляції.

Встановлено лінійний зв'язок між гестаційним віком на момент пологів та відношенням sFlt-1/PlGF у підгрупі хронічної гіпертензії ($r=-0.266$, $p=0.021$ у першій точці дослідження; $r=-0.441$, $p<0.001$ у другій точці) та підгрупі накладеної преєклампсії ($r=-0.629$, $p<0.001$ у першій точці дослідження; $r=-0.692$, $p<0.001$ у другій точці). Слід відмітити, що у підгрупі накладеної преєклампсії зв'язок між гестаційним віком на момент пологів та sFlt-1/PlGF є достатньо вираженим. Також у підгрупі накладеної преєклампсії спостерігається помірна кореляція між масою новонароджених і відношенням sFlt-1/PlGF в обох точках дослідження ($r=-0.517$, $p=0.003$ та $r=-0.657$, $p<0.001$ відповідно).

Між рівнями HSP70 та sFlt-1 простежується помірна кореляція в обох точках дослідження у підгрупі хронічної гіпертензії ($r=0.386$, $p<0.001$ у першій точці; $r=0.343$, $p=0.003$ у другій точці) та у підгрупі накладеної преєклампсії ($r=0.445$, $p=0.014$ у першій точці; $r=0.422$, $p=0.020$ у другій точці). Також HSP70 продемонстрував помірний лінійний зв'язок із PlGF у підгрупі накладеної преєклампсії ($r=0.441$, $p=0.015$ у першій точці; $r=0.485$, $p=0.007$ у другій точці). Ще слід відмітити кореляцію між HSP70 sFlt-1/PlGF в підгрупі хронічної гіпертензії в 28 тижнів ($r=0.326$, $p=0.004$).

Таблиця 8.2 – Коефіцієнти кореляції Пірсона (r) між сироватковими рівнями sFlt-1, PlGF, відношенням sFlt-1/PlGF та клінічними характеристиками підгруп, сироватковими рівнями HSP70, анти-HSP60 та анти-GroEL антитіл в першій точці дослідження; рівні їх статистичної значущості (p)

| | Група дослідження | | | | | | | | | | | | Група контролю | | | | | |
|--|--------------------------------|------------------|---------------------------|-------|--------------------------|--------------|----------------------------------|--------------|---------------------------|--------------|--------------------------|------------------|-----------------------------|--------|---------------------------|-------|--------------------------|-------|
| | Підгрупа хронічної гіпертензії | | | | | | Підгрупа накладеної преєклампсії | | | | | | Підгрупа здорових | | | | | |
| | sFlt-1, перша точка (пг/мл) | | PlGF, перша точка (пг/мл) | | sFlt-1/PlGF, перша точка | | sFlt-1, перша точка (пг/мл) | | PlGF, перша точка (пг/мл) | | sFlt-1/PlGF, перша точка | | sFlt-1, перша точка (пг/мл) | | PlGF, перша точка (пг/мл) | | sFlt-1/PlGF, перша точка | |
| | г | р | г | р | г | р | г | р | г | р | г | р | г | р | г | р | г | р |
| Вік, роки | -0.139 | 0.233 | -0.016 | 0.323 | -0.071 | 0.544 | -0.043 | 0.822 | 0.014 | 0.944 | 0.084 | 0.659 | 0.200 | 0.281 | -0.080 | 0.668 | 0.251 | 0.173 |
| ІМТ, кг/м ² | -0.129 | 0.011 | -0.007 | 0.955 | -0.152 | 0.192 | -0.411 | 0.024 | -0.292 | 0.117 | -0.082 | 0.668 | -0.279 | 0.128 | -0.060 | 0.749 | -0.098 | 0.600 |
| Першороділлі | -0.019 | 0.871 | -0.181 | 0.120 | -0.029 | 0.802 | -0.013 | 0.946 | -0.155 | 0.414 | 0.037 | 0.845 | 0.056 | 0.766 | -0.133 | 0.475 | 0.140 | 0.454 |
| Паління | -0.065 | 0.582 | 0.018 | 0.877 | -0.082 | 0.484 | -0.342 | 0.060 | -0.289 | 0.121 | -0.062 | 0.743 | -0.097 | -0.295 | 0.107 | 0.295 | 0.252 | 0.171 |
| Гестаційний вік на момент пологів, тиж | -0.269 | 0.019 | 0.197 | 0.091 | -0.266 | 0.021 | -0.239 | 0.171 | 0.366 | 0.366 | -0.629 | <0.001 | -0.179 | 0.308 | -0.100 | 0.591 | 0.016 | 0.930 |
| Маса новонародженого, г | -0.173 | 0.138 | -0.017 | 0.886 | -0.216 | 0.062 | -0.421 | 0.067 | 0.067 | 0.727 | -0.517 | 0.003 | -0.177 | 0.340 | -0.060 | 0.749 | -0.065 | 0.727 |
| HSP70, перша точка (нг/мл) | 0.386 | <0.001 | -0.090 | 0.443 | 0.326 | 0.004 | 0.445 | 0.014 | 0.441 | 0.015 | -0.082 | 0.667 | 0.056 | 0.765 | 0.207 | 0.265 | -0.184 | 0.323 |
| Анти-HSP60 антитіла, перша точка (нг/мл) | -0.172 | 0.140 | -0.112 | 0.339 | -0.071 | 0.544 | 0.114 | 0.550 | 0.114 | 0.550 | 0.296 | 0.112 | -0.245 | 0.183 | -0.173 | 0.352 | -0.091 | 0.624 |
| Анти-GroEL антитіла, перша точка (нг/мл) | 0.060 | 0.607 | 0.149 | 0.201 | -0.051 | 0.661 | 0.190 | 0.314 | 0.119 | 0.314 | -0.111 | 0.559 | 0.139 | 0.455 | 0.086 | 0.646 | -0.128 | 0.494 |
| sFlt-1, перша точка (пг/мл) | - | - | 0.114 | 0.332 | - | - | - | - | 0.519 | 0.003 | - | - | - | - | -0.016 | 0.932 | - | - |
| PlGF, перша точка (пг/мл) | 0.114 | 0.332 | - | - | - | - | 0.519 | 0.003 | - | - | - | - | -0.016 | 0.932 | - | - | - | - |

Notes: статистично значущі коефіцієнти кореляції виділені жирним шрифтом.

Таблиця 8.3 – Коефіцієнти кореляції Пірсона (r) між сироватковими рівнями sFlt-1, PIGF, відношенням sFlt-1/PIGF та клінічними характеристиками підгруп, сироватковими рівнями HSP70, анти-HSP60 та анти-GroEL антитіл в другій точці дослідження; рівні їх статистичної значущості (p)

| | Група дослідження | | | | | | | | | | | | Група контролю | | | | | |
|--|--------------------------------|--------------|---------------------------|--------------|--------------------------|------------------|----------------------------------|--------------|---------------------------|--------------|---------------------------|------------------|-----------------------------|-------|---------------------------|-------|--------------------------|-------|
| | Підгрупа хронічної гіпертензії | | | | | | Підгрупа накладеної прееклампсії | | | | | | Підгрупа здорових | | | | | |
| | sFlt-1, друга точка (пг/мл) | | PIGF, друга точка (пг/мл) | | sFlt-1/PIGF, друга точка | | sFlt-1, друга точка (пг/мл) | | PIGF, друга точка (пг/мл) | | sFlt-1/PIGF (друга точка) | | sFlt-1, друга точка (пг/мл) | | PIGF, друга точка (пг/мл) | | sFlt-1/PIGF, друга точка | |
| | r | p | r | p | r | p | r | p | r | p | r | p | r | p | r | p | r | p |
| Вік | -0.211 | 0.068 | -0.150 | 0.199 | -0.099 | 0.396 | 0.029 | 0.879 | -0.148 | 0.436 | 0.145 | 0.443 | 0.175 | 0.345 | -0.014 | 0.542 | 0.164 | 0.152 |
| ІМТ | -0.242 | 0.037 | -0.041 | 0.728 | -0.113 | 0.334 | -0.483 | 0.007 | -0.253 | 0.178 | -0.144 | 0.447 | -0.308 | 0.092 | 0.090 | 0.629 | -0.259 | 0.159 |
| Першороділлі | -0.066 | 0.576 | -0.218 | 0.061 | -0.042 | 0.721 | -0.016 | 0.932 | -0.223 | 0.237 | 0.146 | 0.442 | 0.086 | 0.645 | 0.022 | 0.908 | -0.041 | 0.826 |
| Паління | -0.040 | 0.737 | -0.104 | 0.375 | -0.024 | 0.840 | -0.362 | 0.049 | -0.245 | 0.191 | -0.088 | 0.643 | -0.106 | 0.571 | -0.264 | 0.151 | 0.204 | 0.272 |
| Гестаційний вік на момент пологів | -0.284 | 0.014 | 0.278 | 0.016 | -0.441 | <0.001 | -0.345 | 0.062 | 0.287 | 0.124 | -0.692 | <0.001 | -0.166 | 0.373 | -0.089 | 0.636 | 0.052 | 0.781 |
| Маса новонародженого | -0.185 | 0.133 | -0.056 | 0.641 | -0.246 | 0.034 | -0.360 | 0.051 | 0.235 | 0.212 | -0.657 | <0.001 | -0.185 | 0.319 | 0.102 | 0.586 | -0.086 | 0.647 |
| HSP70, друга точка (нг/мл) | 0.343 | 0.003 | 0.060 | 0.608 | 0.208 | 0.073 | 0.422 | 0.020 | 0.485 | 0.007 | -0.203 | 0.281 | 0.078 | 0.675 | 0.193 | 0.298 | -0.167 | 0.368 |
| Анти-HSP60 антитіла, друга точка (нг/мл) | 0.316 | 0.006 | -0.082 | 0.483 | 0.190 | 0.102 | 0.456 | 0.011 | 0.145 | 0.443 | 0.409 | 0.025 | 0.115 | 0.538 | -0.240 | 0.194 | 0.142 | 0.445 |
| Анти-GroEL антитіла, друга точка (нг/мл) | 0.048 | 0.686 | 0.235 | 0.051 | -0.135 | 0.247 | 0.162 | 0.391 | 0.149 | 0.433 | -0.125 | 0.512 | 0.230 | 0.214 | 0.047 | 0.800 | -0.007 | 0.968 |
| sFlt-1, друга точка (пг/мл) | - | - | 0.149 | 0.204 | - | - | - | - | 0.465 | 0.01 | - | - | - | - | -0.149 | 0.424 | - | - |
| PIGF, друга точка (пг/мл) | 0.149 | 0.204 | - | - | - | - | 0.465 | 0.01 | - | - | - | - | -0.149 | 0.424 | - | - | - | - |

Notes: статистично значущі коефіцієнти кореляції виділені жирним шрифтом.

Відсутній зв'язок між концентраціями анти-HSP60 та анти-GroEL антитіл і маркерами ангиогенезу у всіх підгрупах дослідження, за винятком слабкої кореляції між анти-HSP60 антитілами та sFlt-1 на 36 тижні ($r=0.316$, $p=0.006$) у підгрупі хронічної гіпертензії. PlGF та sFlt-1 продемонстрували помірну кореляцію між собою в підгрупі накладеної преєклампсії в обох точках дослідження ($r=0.519$, $p=0.003$ та 0.465 , $p=0.01$ відповідно).

Ще раз треба звернути увагу, що в поточному дослідженні виявлено лінійну кореляцію між IMT та sFlt-1 в підгрупах хронічної гіпертензії та накладеної преєклампсії, проте не зафіксовано лінійної залежності між IMT та PlGF в обох підгрупах групи дослідження. За результатами метааналізу (підрозділ 2.2) розмір ефекту PlGF між групами хронічної гіпертензії та накладеної преєклампсії залежить від IMT, тому проведено пошук інших форм зв'язку зазначених параметрів. Вагітних у підгрупах із хронічною гіпертензією, накладеною преєклампсією та здорових було розподілено на підгрупи з ожирінням ($IMT \geq 30$ kg/m^2) та без ожиріння ($IMT < 30$ kg/m^2) (таблиця 8.4). У кожній з підгруп наведені показники sFlt-1, PlGF, sFlt-1/PlGF у вигляді медіани та міжквартильного інтервалу (Q1-Q3, IQR), які порівнювалися між собою за допомогою критерію Манна-Уїтні. Вказана кількість учасниць (n) та їх відносна частка (%) у кожній підгрупі.

У підгрупі накладеної преєклампсії вагітні з ожирінням становили 25 (83%) учасниць, без ожиріння — 5 (17%). У підгрупі хронічної гіпертензії було 56 (67%) вагітних з ожирінням і 19 (33%) — без. У підгрупі здорових 5 (16%) вагітних мали ожиріння, а 26 (84%) — ні. Таким чином, більшість учасниць групи дослідження становили жінки з ожирінням.

Медіани PlGF та sFlt-1 у жінок із ожирінням у всіх підгрупах демонстрували тенденцію бути нижчими, ніж у жінок без ожиріння. Статистично значуща різниця була досягнута в обох точках дослідження: для PlGF у підгрупі хронічної гіпертензії ($p<0.05$) та для sFlt-1 у підгрупі накладеної преєклампсії ($p<0.05$). Закономірностей у рівнях sFlt-1/PlGF між жінками з ожирінням та без нього не зафіксовано.

Таблиця 8.4 – Вагітні з ожирінням ($IMT \geq 30 \text{ кг/м}^2$) та без ожиріння ($IMT < 30 \text{ кг/м}^2$) в підгрупах хронічної гіпертензії, накладеної прееклампсії, здорових; сироваткові концентрації sFlt-1, PlGF, sFlt-1/PlGF, рівні значущості (p) під час порівняння за допомогою критерію Манна-Уїтні

| | Група дослідження | | | | | | Група контролю | | |
|------------------------------|--|---------------------------|----------------|--|---------------------------|----------------|----------------------------|----------------------------|----------------|
| | Підгрупа хронічної гіпертензії n=75 | | | Підгрупа накладеної прееклампсії n=30 | | | Підгрупа здорових n=31 | | |
| | з ожирінням | без ожиріння | p ^d | з ожирінням | без ожиріння | p ^e | з ожирінням | без ожиріння | p ^f |
| | n=56 (67%) | n=19 (33%) | | n=25 (83%) | n=5 (17%) | | n=5 (16%) | n=26 (84%) | |
| sFlt-1, перша точка (пг/мл)* | 3840.5 (2823.5-5142.5) | 4777.0 (3608.0-8441.5) | NS | 5455.0 (4631.0-6692.0) | 9420.0 (7289.0-9604.0) | 0.027 | 2924.0 (2709.0- 3325.0) | 3319.5 (2717.5- 3827.5) | NS |
| PlGF, перша точка (пг/мл)* | 234.5 (187.3-297.4) | 300.1 (233.7-356.1) | 0.049 | 116.6 (102.5-171.3) | 151.4 (139.2-182.7) | NS | 301.8 (204.6-321.6) | 357.7 (269.4- 423.9) | NS |
| sFlt-1/PlGF, перша точка* | 16.0 (10.9-22.6) | 14.5 (12.5-19.6) | NS | 43.3 (35.8-52.1) | 48.1 (39.5-69.0) | NS | 10.6 (9.0- 16.3) | 9.4 (6.7- 12.7) | NS |
| sFlt-1, друга точка (пг/мл)* | 4346.5 (3535.8-5541.3) | 5390.0 (4128.0-6270.0) | NS | 5374 (4677.0-6872.0) | 8897.0 (7366.0-9690.0) | 0.023 | 3395.0 (3281.0- 3607.0) | 3662.5 (3162.5- 4207.0) | NS |
| PlGF, друга точка (пг/мл)* | 204.5 (165.1-244.0) | 242.3 (181.2-413.6) | 0.019 | 107.6 (79.5 - 141.1) | 136.4 (99.2 - 140.7) | NS | 294.9 (233.8- 304.9) | 315.3 (232.0-351.2) | NS |
| sFlt-1/PlGF, друга точка* | 19.8 (16.0-27.5) | 17.1 (15.3-26.1) | NS | 56.5 (46.9-66.2) | 55.9 (41.6-94.7) | NS | 10.6 (9.6-16.3) | 9.4 (6.7-12.7) | NS |

*медіана, Q1 – Q3, IQR

NS, not significant, не має статистично значущої різниці

d Статистично значуща різниця в рівнях ангіогенних маркерів між вагітними з ожирінням та без ожиріння у підгрупі із хронічною гіпертензією

e Статистично значуща різниця в рівнях ангіогенних маркерів між вагітними з ожирінням та без ожиріння у підгрупі із накладеною прееклампсією

f Статистично значуща різниця в рівнях ангіогенних маркерів між вагітними з ожирінням та без ожиріння у підгрупі здорових

Також в поточному дослідженні спостерігалася відсутність лінійної кореляції між віком учасниць та факторами ангиогенезу. За висновками метааналізу (підрозділ 2.2) розмір ефекту PlGF між хронічною гіпертензією та накладеною преєклампсією залежить від віку вагітних. Тому проведено розподіл відповідних підгруп за віком (<35 років, ≥35 років) (таблиця 8.5). У кожній з підгруп наведені sFlt-1, PlGF, sFlt-1/PlGF у вигляді медіани та міжквартильного інтервалу (Q1-Q3, IQR) та порівняні між собою за допомогою критерію Манна-Уїтні. Вказана кількість учасниць (n) та їх відносна частка (%).

У підгрупі накладеної преєклампсії кількість вагітних 35 років та старше склала 14 (47%), молодше 35 років – 16 (53%). У підгрупі хронічної гіпертензії 35 років та старше – 36 учасниць (48%), молодше 35 років – 39 (52%). У підгрупі здорових 8 вагітних (26%) були віком 35 років та старше, 23 вагітних (74%) – молодше 35 років. Статистично значущої різниці в кожній із підгруп між учасницями молодше 35 років та 35 років і старше в рівнях маркерів ангиогенезу виявлено не було ($p>0.05$), проте в групі дослідження вагітні 35 років та старше мали тенденцію до нижчих рівнів sFlt-1 і PlGF і вищих рівнів sFlt-1/PlGF.

Аналогічно в дослідженні перевірено інші форми зв'язку маркерів ангиогенезу з палінням. Підгрупи груп дослідження та контролю поділені на курців та вагітних, що не палять (таблиця 8.6). Підгрупа хронічної гіпертензії містить 3 вагітних, що палять (4% від підгрупи), накладеної преєклампсії – 5 вагітних, що палять (17% від підгрупи), здорових – 1 вагітну (3%). Статистично значущої різниці в рівнях маркерів ангиогенезу між вагітними-курцями та вагітними, що не палять в кожній із підгруп не знайдено ($p>0.05$). Проте слід зазначити, що внаслідок невеликої кількості учасниць, що палять, об'єктивна оцінка зав'язків ангиогенних маркерів з палінням в дослідженні утруднена.

Підгрупи груп дослідження та контролю також поділені за паритетом (перші та повторні пологи) (таблиця 8.7). Статистично значущої різниці в кожній із підгруп між учасницями в рівнях маркерів ангиогенезу виявлено не було ($p>0.05$), але в обох підгрупах групи дослідження простежувалась тенденція до більш високих sFlt-1 при перших вагітностях.

Таблиця 8.5 – Вагітні ≥ 35 років та < 35 років в підгрупах хронічної гіпертензії, накладеної преєклампсії, здорових; сироваткові рівні sFlt-1, PlGF, sFlt-1/PlGF, рівні значущості (p) при порівнянні критерієм Манна-Уїтні

| | Група дослідження | | | | | | Група контролю | | |
|------------------------------|--|---------------------------|----------------|--|---------------------------|----------------|---------------------------|---------------------------|----------------|
| | Підгрупа хронічної гіпертензії n=75 | | | Підгрупа накладеної преєклампсії n=30 | | | Підгрупа здорових n=31 | | |
| | ≥ 35 років | < 35 років | P ^g | ≥ 35 років | < 35 років | P ^h | ≥ 35 років | < 35 років | p ⁱ |
| | n=36 (48%) | n=39 (52%) | | n=14 (47%) | n=16 (53%) | | n=8 (26%) | n=23 (74%) | |
| sFlt-1, перша точка (пг/мл)* | 3818.0 (2732.3-5154.5) | 4619.0 (3425.0-5619.5) | NS | 5388.0 (4643.5-7398.5) | 5686.5 (5069.0-7444.8) | NS | 3428 (3041.8-3836.3) | 3300 (2668.0-3603.0) | NS |
| PlGF, перша точка (пг/мл)* | 228.4 (184.3-285.6) | 265.4 (218.6-353.6) | NS | 117.1 (81.9-148.4) | 132.3 (110.3-190.2) | NS | 357.5 (269.9-427.1) | 341.0 (258.4-386.6) | NS |
| sFlt-1/PlGF, перша точка* | 16.0 (11.9-22.0) | 14.5 (10.5-20.4) | NS | 43.9 (35.4-49.9) | 45.7 (37.5-67.6) | NS | 10.5 (8.8-13.4) | 9.3 (7.0-13.3) | NS |
| sFlt-1, друга точка (пг/мл)* | 4356.0 (2980.7-65491.0) | 5292.0 (3879.5-6180.0) | NS | 5933.0 5229.0-7887.0 | 6025.5 5292.5-7510.5 | NS | 3896.5 (3326.8-4242.8) | 3607.0 (3063.0-3945.5) | NS |
| PlGF, друга точка (пг/мл)* | 185.6 (160.5-235.6) | 235.1 (177.9-277.2) | NS | 92.9 (67.3-128.3) | 115.7 (98.8-174.9) | NS | 315.4 (218.6-340.2) | 301.4 (232.3-350.3) | NS |
| sFlt-1/PlGF, друга точка* | 21.3 (15.8-30.7) | 18.9 (15.3-28.1) | NS | 57.5 (50.8-76.7) | 54.6 (46.1-65.2) | NS | 13.5 (11.1-18.6) | 11.8 (9.7-17.8) | NS |

*медіана, Q1 – Q3, IQR

NS, not significant, не має статистично значущої різниці

^g Статистично значуща різниця у рівнях ангіогенних маркерів між вагітними ≥ 35 років та < 35 років у підгрупі з хронічною гіпертензією

^f Статистично значуща різниця у рівнях ангіогенних маркерів між вагітними ≥ 35 років та < 35 років у підгрупі з накладеною преєклампсією

^j Статистично значуща різниця у рівнях ангіогенних маркерів між вагітними ≥ 35 років та < 35 років у підгрупі здорових

Таблиця 8.6 – Вагітні-курці та вагітні, що не палять у підгрупах хронічної гіпертензії, накладеної преєклампсії, здорових; сироваткові рівні sFlt-1, PlGF, sFlt-1/PlGF, рівні значущості (p) при порівнянні критерієм Манна-Уїтні

| | Група дослідження | | | | | | Група контролю | | |
|------------------------------|--|---------------------------|----------------|--|---------------------------|----------------|---------------------------|---------------------------|---|
| | Підгрупа хронічної гіпертензії n=75 | | | Підгрупа накладеної преєклампсії n=30 | | | Підгрупа здорових n=31 | | |
| | курці | не палять | P ⁱ | курці | не палять | P ^k | курці | не палять | |
| | n=3 (4%) | n=72 (96%) | | n=5 (17%) | n=25 (83%) | | n=1 (3%) | n=30 (97%) | |
| sFlt-1, перша точка (пг/мл)* | 4620.0 (3342.5-4652.5) | 4195.0 (3319.3-5384.5) | NS | 5054.0 (3657.0-5333.0) | 6280.0 (4681.0-7930.0) | NS | 2924.0 | 3312.5 (2682.8-3742.3) | - |
| PlGF, перша точка (пг/мл)* | 264.3 (220.3-310.9) | 243.7 (195.8-309.7) | NS | 102.5 (85.3-116.6) | 139.2 (107.4-182.7) | NS | 172.1 | 350.2 (269.4-402.7) | - |
| sFlt-1/PlGF, перша точка* | 23.0 (20.4-25.1) | 19.1 (15.4-29.9) | NS | 41.9 (34.4-52.4) | 45.9 (37.3-43.3) | NS | 17.0 | 9.4 (6.9-12.7) | - |
| sFlt-1, друга точка (пг/мл)* | 4807.0 (3681.5-5069.5) | 4393.5 (3869.0-5659.3) | NS | 4885.0 (4172.0-4974.0) | 6488.0 (5172.0-8290.0) | NS | 3281.0 | 3612.5 (3162.5-4151.5) | - |
| PlGF, друга точка (пг/мл)* | 175.2 (158.6-203.0) | 215.2 (170.8-257.4) | NS | 86.6 (81.8-104.5) | 117.6 (79.5-163.3) | NS | 163.6 | 307.5 (232.2-351.2) | - |
| sFlt-1/PlGF, друга точка* | 12.3 (12.3-15.3) | 11.2 (11.2-21.7) | NS | 52.8 (46.7-63.2) | 56.5 (46.9-68.6) | NS | 20.0 | 11.8 (9.6-17.8) | - |

*медіана, Q1 – Q3, IQR

NS, not significant, не має статистично значущої різниці

ⁱ Статистично значуща різниця у рівнях ангіогенних маркерів між вагітними-курцями та вагітними, що не палять у підгрупі з хронічною гіпертензією

^k Статистично значуща різниця у рівнях ангіогенних маркерів між вагітними-курцями та вагітними, що не палять у підгрупі з накладеною преєклампсією
Підгрупа здорових містить одну вагітну, що палить, тому порівняння не проводилось

Таблиця 8.7 – Вагітні з першими та повторними пологами у підгрупах хронічної гіпертензії, накладеної прееклампсії, здорових; сироваткові рівні sFlt-1, PlGF, sFlt-1/PlGF, рівні значущості (p) при порівнянні критерієм Манна-Уїтні

| | Група дослідження | | | | | | Група контролю | | |
|------------------------------|--|-----------------------------|----------------|--|---------------------------|----------------|---------------------------|---------------------------|----|
| | Підгрупа хронічної гіпертензії n=75 | | | Підгрупа накладеної прееклампсії n=30 | | | Підгрупа здорових n=31 | | |
| | перші пологи | повторні пологи | p ^l | перші пологи | повторні пологи | p ^m | перші пологи | повторні пологи | - |
| | n=37 (49%) | n=38 (51%) | | n=15 (50%) | n=15 (50%) | | n=8 (26%) | n=23 (74%) | |
| sFlt-1, перша точка (пг/мл)* | 4576.0 (2620.0 – 5354.0) | 4012.0 (3552.0 – 5191.0) | NS | 5794.0 (4916.5-7362.0) | 5579.0 (4672.0-7846.0) | NS | 3300.0 (2669.0-3712.5) | 3219.5 (2668.0-3712.5) | NS |
| PlGF, перша точка (пг/мл)* | 265.4 (215.2-356.5) | 238.1 (190.1-294.0) | NS | 127.3 (113.7-167.3) | 111.7 (93.9-177.0) | NS | 348.4 (275.6-418.2) | 316.6 (251.0-365.6) | NS |
| sFlt-1/PlGF, перша точка* | 14.3 (9.8-21.1) | 17.1 (14.0-21.4) | NS | 46.0 (34.7-54.3) | 43.3 (36.5-50.6) | NS | 9.4 (7.0-11.9) | 11.0 (7.9-16.6) | NS |
| sFlt-1, друга точка (пг/мл)* | 5067.0 (3089.0-5999.0) | 4478.5 (3950.0-5417.5) | NS | 6062.0 (4905.0-8203.0) | 5677.0 (4781.5-7380.0) | NS | 3257.0 (3063.0-3968.0) | 3542.5 (3326.8-4245.0) | NS |
| PlGF, друга точка (пг/мл)* | 233.3 (167.5 -235.7) | 199.8 (177.2 -291.5) | NS | 117.6 (84.8-183.1) | 104.5 (78.6 -133.9) | NS | 304.9 (232.3-350.3) | 283.6 (230.6-330.2) | NS |
| sFlt-1/PlGF, друга точка* | 17.9 (13.2-23.7) | 22.9 (17.8-27.5) | NS | 52.7 (46.7-67.4) | 59.0 (49.9-69.9) | NS | 11.8 (9.7-16.2) | 14.8 (9.6-18.8) | NS |

*медіана, Q1 – Q3, IQR

NS, not significant, не має статистично значущої різниці

^l Статистично значуща різниця у рівнях ангіогенних маркерів між вагітними з першими та повторними пологами у підгрупі з хронічною гіпертензією

^m Статистично значуща різниця у рівнях ангіогенних маркерів між вагітними з першими та повторними пологами у підгрупі з накладеною прееклампсією

Наступним кроком було побудовано ROC-криву для прогнозування розвитку накладеної преєклампсії у вагітних із хронічною гіпертензією на основі рівня sFlt-1 у першій точці дослідження (рисунок 8.4 (а)). Отримано чутливість 80.0% та специфічність 58.7% з AUC 0.763 (95% CI 0.660–0.865); при подоланні порогу sFlt-1 у 4631.0 пг/мл на 28 тижні ризик розвитку накладеної преєклампсії збільшується в 3.1 рази. Діагностична здатність порогу перевірена критерієм Хі-квадрат для категорій із наявністю/відсутністю преєклампсії, категорій зі значеннями вище/нижче порогу, і виявилась статистично значущою ($p < 0.003$).

ROC-крива для прогнозування розвитку накладеної преєклампсії у вагітних із хронічною гіпертензією на основі рівня sFlt-1 у другій точці дослідження (рисунок 8.4 (б)) показала чутливість 83.3% та відносно низьку специфічність 50.7%, з AUC 0.703 (95% CI 0.591–0.816). При рівні sFlt-1 у 4658.0 пг/мл на 29–36 тижнях ризик розвитку накладеної преєклампсії збільшується в 2.9 рази. Статистична значущість порогу була підтверджена критерієм Хі-квадрат ($p < 0.008$).

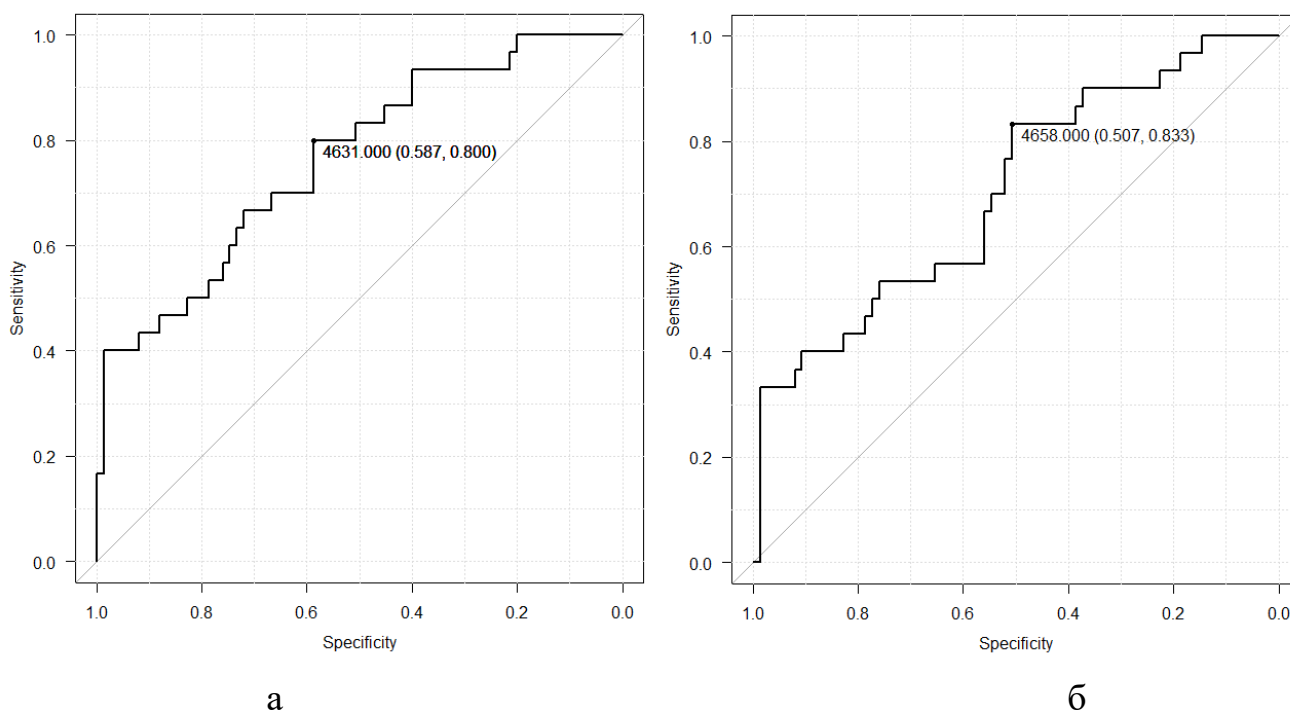
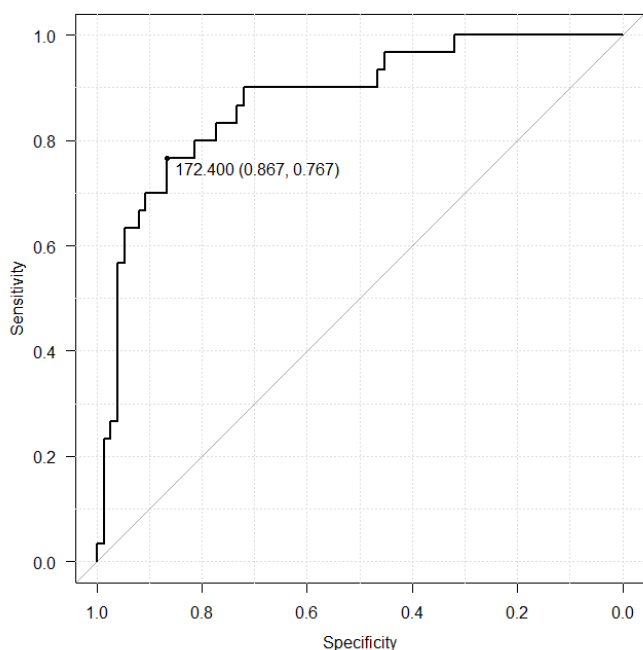


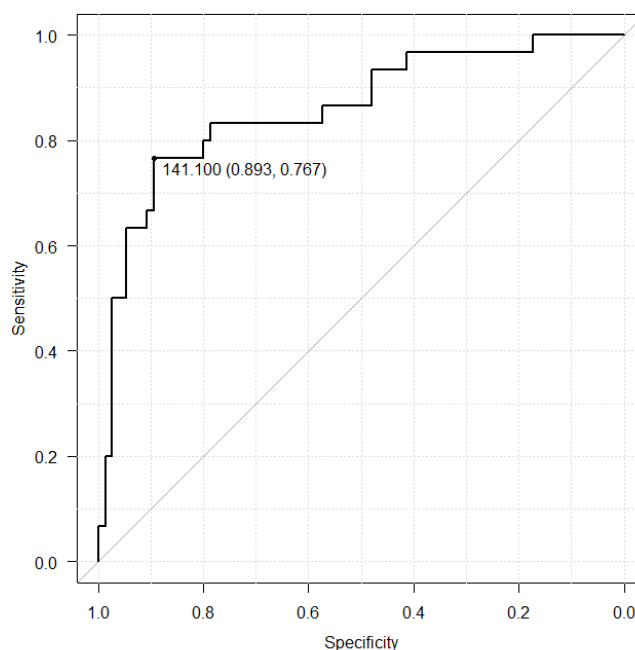
Рисунок 8.4 – ROC-крива прогнозування розвитку накладеної преєклампсії у вагітних із хронічною гіпертензією в залежності від рівня sFlt-1 в першій (а) та другій (б) точках дослідження

ROC-крива прогнозування накладеної преєклампсії у вагітних із хронічною гіпертензією від рівня PlGF в першій точці дослідження відображена на рисунку 8.5 (а). Отримано чутливість 76.7% та специфічність 86.7% моделі з AUC 0.876 (95% CI 0.801–0.950). При рівні PlGF менше, ніж 172.4 пг/мл на 28 тижні у вагітних із хронічною гіпертензією імовірність приєднання преєклампсії зростає у 6.3 рази. Статистична значущість порогу підтверджена критерієм Хі-квадрат ($p < 0.0001$)

ROC-криву прогнозування накладеної преєклампсії від рівня PlGF в другій точці дослідження можна побачити на рисунку 8.5 (б). Модель здатна продемонструвати чутливість 76.7% та специфічність 89.3% з AUC 0.860 (95% CI 0.775–0.944). При зменшенні PlGF нижче 141.1 пг/мл на 29–36 тижнях у вагітних із хронічною гіпертензією імовірність приєднання преєклампсії підвищується у 6.9 разів. Статистична значущість порогу підтверджена критерієм Хі-квадрат ($p < 0.0001$).



а



б

Рисунок 8.5 – ROC-крива прогнозування розвитку накладеної преєклампсії у вагітних із хронічною гіпертензією в залежності від рівня PlGF в першій (а) та другій (б) точках дослідження

ROC-крива прогнозування накладеної преєклампсії від рівня розрахованого відношення sFlt-1/PlGF в першій точці дослідження представлена на рисунку 8.6(а). Модель продемонструвала чутливість 93.3% та специфічність 89.3% моделі з площею під кривою 0.940 (95% CI 0.894 - 0.985). При досягненні sFlt-1/PlGF порогу 32.6 на 28 тижні у вагітних із хронічною гіпертензією імовірність приєднання преєклампсії зростала у 18 разів. Оцінка статистичної значущості порогу проведена за допомогою точного тесту Фішера ($p < 0.00001$).

ROC-крива прогнозування накладеної преєклампсії від рівня розрахованого відношення sFlt-1/PlGF в другій точці дослідження зображена на рисунку 8.6(б). Модель здатна досягти чутливості 93.3% та специфічності 89.3% моделі з площею під кривою 0.929 (95% CI 0.878 - 0.980). При досягненні sFlt-1/PlGF порогу в 36.2 на 29 - 36 тижнях у вагітних із хронічною гіпертензією імовірність приєднання преєклампсії зростала у 25.7 разів. Статистична значущість порогу перевірена точним тестом Фішера ($p < 0.00001$).

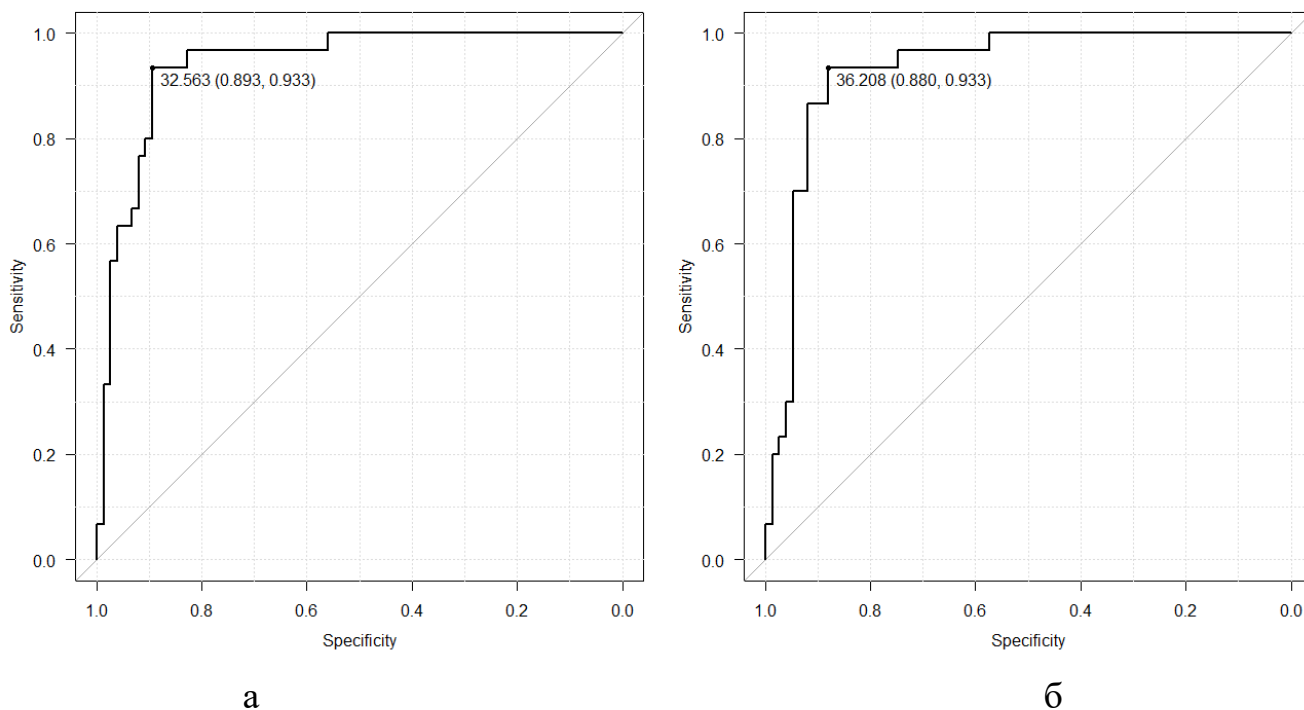


Рис. 8.6 – ROC-крива прогнозування розвитку накладеної преєклампсії у вагітних із хронічною гіпертензією в залежності від рівня розрахованого відношення sFlt-1/PlGF в першій (а) та другій (б) точках дослідження

Отже, після аналізу маркерів ангиогенезу в дослідженні можна підвести підсумок. Концентрації sFlt-1 виявилися відмінними ($p < 0.0001$) між підгрупами хронічної гіпертензії та накладеної преєклампсії в обох точках дослідження. Це підтверджує вагому роль цього проангіогенного фактора, а також ендотеліальної дисфункції у розвитку накладеної преєклампсії.

Рівні sFlt-1 у поточному дослідженні показали статистично значущу різницю ($p < 0.05$) між підгрупою хронічної гіпертензії та здоровим контролем в обох точках дослідження. За результатами метааналізу (підрозділ 2.2) не виявлено статистично значущих відмінностей між хронічною гіпертензією та здоровими, але висновки мета-аналізу свідчать, що не можливо виключити упередженість публікацій, тому наявних даних недостатньо для остаточних висновків. Виявлена у поточному дослідженні статистично значуща різниця в рівнях sFlt-1 між хронічною гіпертензією та здоровим контролем, а також зростання сироваткових концентрацій sFlt-1 на 36 тижні порівняно з 28 тижнями при хронічній гіпертензії вказують на вагомий внесок sFlt-1 у перебіг хронічної гіпертензії під час вагітності. Отримані результати прогнозування накладеної преєклампсії залежно від sFlt-1 (ROC-крива) демонструють обмежені можливості ізольованого використання sFlt-1 як маркера преєклампсії в обох точках дослідження.

PlGF продемонстрував у поточному дослідженні статистично значущу різницю в обох точках дослідження між підгрупами накладеної преєклампсії та хронічної гіпертензії ($p < 0.0001$). Ці дані підтверджуються висновками метааналізу (розділ I, підрозділ 4): існують статистично значущі відмінності в рівнях PlGF між хронічною гіпертензією та накладеною преєклампсією. Таким чином, є вагомими підстави стверджувати, що PlGF відіграє активну роль у розвитку накладеної преєклампсії. PlGF продемонстрував більшу інформативність, ніж sFlt-1, у прогнозуванні преєклампсії, що приєдналась до хронічної гіпертензії, за результатами аналізу ROC-кривих. Таким чином, можна стверджувати про значущий вклад плаценти в розвиток накладеної преєклампсії та підстави для

використання PlGF як предиктора преєклампсії у вагітних із хронічною гіпертензією.

У проведеному дослідженні виявлено статистично значущу різницю між концентраціями PlGF на 28 тижні при хронічній гіпертензії та у здорових вагітних ($p < 0.05$). Ці дані також вивчалися за допомогою мета-аналізу (підрозділ 2.2), проте не було достатньо інформації, щоб стверджувати про наявність або відсутність різниці в концентраціях PlGF між хронічною гіпертензією та здоровим контролем. Таким чином, не можна виключити, що під час перебігу вагітності на тлі хронічної гіпертензії порушується продукція PlGF.

sFlt-1/PlGF в дослідженні показав статистично значущі відмінності між усіма підгрупами та виявився найбільш інформативним маркером ангиогенезу для прогнозування накладеної преєклампсії. Це свідчить про наявність дисбалансу ангиогенних факторів як при хронічній гіпертензії, так і при накладеній преєклампсії, і вказує на його потенціал для прогнозування преєклампсії на фоні хронічної гіпертензії. Отримані підсумки узгоджуються з результатами мета-аналізу (підрозділ 2.2), де sFlt-1/PlGF визначений найбільш обґрунтованим предиктором накладеної преєклампсії серед ангиогенних маркерів.

Отже, при хронічній гіпертензії спостерігається дисбаланс маркерів ангиогенезу. Визначення, при яких саме значеннях sFlt-1/PlGF та PlGF зростає ризик накладеної преєклампсії при хронічній гіпертензії, потребує уточнення для кожного лабораторного методу окремо. Доступні публікації вказують, що порогові значення, визначені за допомогою Elecsys (Roche Diagnostics), не можуть бути безпосередньо перенесені на результати, отримані за допомогою Kryptor (RANMS), незважаючи на високу кореляцію між цими аналізами [210, 403]. Причиною є різна чутливість лабораторних систем до різних епітопів маркерів ангиогенезу. Дослідники закликають виробників вказувати норми для кожного набору окремо [210, 403]. Водночас NICE зазначає, що еталонних методів для визначення маркерів ангиогенезу не існує [210, 403]. Таким чином, в оригінальному дослідженні була можливість вивчити закономірності змін

маркерів ангіогенезу при хронічній гіпертензії та накладеній преєклампсії. Однак для визначення оптимальних порогових значень sFlt-1/PlGF та PlGF у вагітних із хронічною гіпертензією необхідні додаткові дослідження.

Вплив додаткових факторів на маркери ангіогенезу також заслуговує на увагу. За результатами проведеного метааналізу щодо факторів ангіогенезу у вагітних із хронічною гіпертензією та накладеною преєклампсією (розділ I, підрозділ 4), розмір ефекту sFlt-1 та sFlt-1/PlGF між групами накладеної преєклампсії та хронічної гіпертензії не залежить від ІМТ ($p > 0.05$). Натомість розмір ефекту PlGF між цими групами статистично значущо залежить від ІМТ (коефіцієнт 22.0 (95% ДІ 7.58 – 36.3), $p = 0.003$). Отже, метааналіз підтверджує, що концентрація PlGF пов'язана з ІМТ при накладеній преєклампсії.

Лінійної кореляції між ІМТ та PlGF при накладеній преєклампсії в поточному когортному дослідженні не виявлено. PlGF у вагітних із ожирінням був нижчим, ніж у вагітних без ожиріння в підгрупах хронічної гіпертензії та накладеної преєклампсії, проте ця різниця не досягла статистичної значущості. Оскільки більшість учасниць дослідження, особливо в підгрупі накладеної преєклампсії (83%), мали ожиріння, для досягнення статистично значущої різниці між вказаними показниками необхідна більша вибірка. Виявлена кореляція між ІМТ та рівнями sFlt-1 в підгрупах хронічної гіпертензії та накладеної преєклампсії ($p < 0.05$) в обох точках дослідження. Таким чином, для уточнення розміру впливу ІМТ на фактори ангіогенезу у жінок із хронічною гіпертензією потрібні подальші добре сплановані дослідження. При прогнозуванні накладеної преєклампсії доцільно враховувати фактор ожиріння.

Вплив віку на розмір ефекту PlGF між накладеною преєклампсією та хронічною гіпертензією під час проведення метааналізу (підрозділ 2.2) виявився статистично значущим (коефіцієнт -59.1 (95% ДІ -85.6 – -32.6), $p < 0.001$); вплив віку на розмір ефекту sFlt-1 та sFlt-1/PlGF між відповідними групами не виявлено ($p > 0.05$). В оригінальному дослідженні не виявлена лінійна залежність маркерів ангіогенезу в підгрупах від віку. Під час розподілу учасниць у підгрупах за віком статистично значущої різниці в рівнях маркерів ангіогенезу виявлено не було.

($p > 0.05$), але у групі дослідження вагітні 35 років та старше мали тенденцію до нижчих рівнів sFlt-1 та PlGF і вищих рівнів sFlt-1/PlGF. Причиною відсутності статистичної значущості може бути невеликий розмір ефекту та недостатня вибірка; необхідні подальші дослідження з цього приводу.

У дослідженні не виявлено статистично значущої різниці в рівнях маркерів ангіогенезу у вагітних із різним паритетом, але в обох підгрупах групи дослідження простежувалась тенденція до більш високих sFlt-1 при перших вагітностях. Для вивчення впливу паритету на маркери ангіогенезу необхідні подальші дослідження.

У дослідженні виявлено помірну кореляцію між палінням та sFlt-1 в підгрупі накладеної преєклампсії ($r = -0.362$; $p = 0.049$) в другій точці дослідження, в інших підгрупах цей зв'язок не спостерігався. Можна припустити, що первинний дисбаланс факторів ангіогенезу при хронічній гіпертензії погіршується в умовах паління та прогресування вагітності. Невелика кількість вагітних-курців в дослідженні (3 в підгрупі хронічної гіпертензії, 5 в підгрупі накладеної преєклампсії, 1 в підгрупі контролю) обмежує аналіз впливу паління на розвиток накладеної преєклампсії; необхідні подальші дослідження. Виключити вплив паління на розвиток накладеної преєклампсії наразі неможливо.

Резюме

У перебігу хронічної гіпертензії під час вагітності та розвитку накладеної преєклампсії значну роль відіграє як плацента з її дисфункцією (продукція PlGF), так і вихідний стан матері (функція ендотелію, рівні sFlt-1). sFlt-1/PlGF з маркерів ангіогенезу є найбільш ефективним предиктором накладеної преєклампсії. Ожиріння спричиняє додаткові зміни в рівнях PlGF та дисбаланс ангіогенних факторів. Для уточнення розміру впливу віку матері, паління, паритету на ангіогенез у жінок із хронічною гіпертензією потрібні подальші добре сплановані дослідження. Під час побудови моделі прогнозування накладеної преєклампсії доцільно враховувати показники sFlt-1/PlGF та ІМТ, а також розглядати такі фактори, як вік вагітної, паління та паритет.

РОЗДІЛ ІХ

УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ. ПРОГНОЗУВАННЯ НАКЛАДЕНОЇ ПРЕЕКЛАМПСІЇ

Прееклампсію називають «хворобою теорій», дослідження її патогенезу триває понад століття [254]. Загальноновизнаними причинами прееклампсії вважається недостатня інвазія цитотрофобласту у спіральні артерії матки, порушення ремоделювання спіральних артерій, розвиток атерозу та маніфестація плацентарної ішемії [334]. Ішемія плаценти призводить до дисбалансу про- та антиангіогенних факторів, дисфункції ендотелію, активації медіаторів запалення, прогресування окисного стресу та залучення вродженого і адаптивного імунітету; однак вивчення триває [174]. З'явилися спроби поділити прееклампсію на ранню (переважно пов'язану з дефектом плацентації) та пізню (перш за все асоційовану із станом матері) [174].

Накладена прееклампсія породжує ще більше загадок, аж до питання: «Чи є прееклампсія та накладена прееклампсія одним захворюванням?» [44, 80]. Якщо при прееклампсії провідна роль належить плаценті, то який внесок у розвиток накладеної прееклампсії робить вихідний стан жінки? Приєднання прееклампсії в третині випадків есенціальної хронічної гіпертензії під час вагітності [48], а у разі вторинного ураження органів або вторинної гіпертензії — у трьох чвертях [292], викликає питання: у жінок із хронічною гіпертензією часто виникає дефект плацентації? Чи можна використовувати маркери прееклампсії для прогнозування накладеної прееклампсії? За даними наукової літератури [135, 174, 176, 254] та проведеного дослідження можна вважати, що накладена прееклампсія має патогенез із великою кількістю складових. Ймовірно, неможливо виділити один процес, що призводить до розвитку прееклампсії у вагітних із хронічною гіпертензією. Напевно, не існує єдиного предиктора накладеної прееклампсії. Проте можна очікувати, що комбінація біомаркерів та факторів ризику накладеної прееклампсії здатна забезпечити більш впевнений прогноз. Отже, обговоримо результати дослідження.

9.1 Аналіз клінічних характеристик в групах дослідження та контролю

Вік. Учасниці групи дослідження виявилися старшими порівняно зі здоровим контролем; майже половина групи дослідження склали жінки ≥ 35 років. Ці результати узгоджуються з даними літератури. З віком у жінок зростає захворюваність на хронічну гіпертензію: за результатами дослідження ENNS (National Nutrition Health Survey) 2006–2007 років во Франції [208, 436] поширеність хронічної гіпертензії в 18–34 років склала 4.1%, в 35–44 років – 8.3%. Багато науковців відзначають збільшення віку вагітних із хронічною гіпертензією [14, 59, 73, 121, 212, 244, 475] і підвищення частоти прееклампсії у вагітних старшого віку [14, 59, 100, 159, 188, 212, 380, 428, 429, 452, 471]. Слід зазначити, що ці висновки базуються на великих вибірках, зокрема в дослідженні, що охоплювало 150 мільйонів пологів у США з 1970 по 2010 роки [14]. Таким чином, доцільно враховувати фактор віку під час прогнозування накладеної прееклампсії.

ІМТ. ІМТ в групі дослідження вище, ніж у здорового контролю. Фактично $\frac{3}{4}$ (76.2%) групи дослідження мали ІМТ більше 30 кг/м². Ожиріння є доведеним фактором ризику прееклампсії [184, 230, 302, 377, 431, 456]. Знамените Фремінгемське дослідження (США), що триває з 1948 року, визначило ожиріння як незалежний фактор ризику гіпертонічної хвороби та інших серцево-судинних захворювань [154]. Є також дані про підвищення ризику накладеної прееклампсії у вагітних із хронічною гіпертензією та ожирінням (відношення шансів OR 2.36 (ДІ 1.20–4.65)) в порівнянні з вагітними з хронічною гіпертензією та нормальною масою тіла (OR 0.85 (0.39–1.85)) [301]. Результати мета-аналізу (підрозділ 2.2) продемонстрували залежність розміру ефекту маркерів ангиогенезу від ІМТ при розвитку накладеної прееклампсії. Отже, ожиріння сприяє розвитку прееклампсії у вагітних з хронічною гіпертензією і фактор ожиріння необхідно взяти до уваги при побудові моделі прогнозування накладеної прееклампсії. Механізми зв'язку хронічної гіпертензії, ожиріння і прееклампсії пов'язані з ендотеліальною дисфункцією, системним запаленням та окислювальним стресом [173, 174]. Можна очікувати, що нормалізація ІМТ протягом прегравідарної підготовки

здатна покращити контроль артеріального тиску та знизити ризик прееклампсії у вагітних із хронічною гіпертензією [191, 277, 377, 417].

Гестаційний набір маси тіла. В підгрупі накладеної прееклампсії зафіксований більший гестаційний набір маси тіла порівняно з підгрупою хронічної гіпертензії. Згідно консенсусу Міжнародного інституту медицини (Institute of Medicine, IOM) рекомендоване гестаційне збільшення маси при дефіциті маси тіла становить 12.5–18 кг, при нормальній – 11.5–16 кг, при підвищеної – 7.5–11 кг, при ожирінні – 5–7 кг [291, 335, 391]. Надмірне гестаційне збільшення маси тіла, особливо в поєднанні із ожирінням, є фактором ризику несприятливих наслідків для матері, зокрема прееклампсії [24, 127, 128, 155, 184, 214, 325, 335, 358, 366, 377]. Існують свідчення, що регулювання гестаційного збільшення маси тіла сприяє кращому контролю артеріального тиску [24, 214, 273, 335, 366], а набір маси тіла, нижчий за рекомендований у жінок з ожирінням, не погіршує наслідків для матері та плода [275, 291]. Обмежена кількість робіт, що вивчали вплив гестаційного збільшення маси тіла саме у вагітних із хронічною гіпертензією. Ornaghi S. et al [301] продемонстрували зростання накладеної прееклампсії при надмірному гестаційному збільшенні маси тіла у жінок із хронічною гіпертензією, зокрема, більш виражене при нормальній масі тіла (OR 3.51 (ДІ 1.26–7.89)), ніж при ожирінні (OR 1.1 (ДІ 0.45–2.48)). Badon S. et al [24] повідомили, що надмірний набір маси тіла під час вагітності у жінок з $IMT < 30$ кг/м² обумовив підвищення ризику прееклампсії на 40–90%, у жінок з $IMT \geq 30$ кг/м² – на 64%; в той же час обмеження набору маси під час вагітності у жінок з $IMT \geq 30$ кг/м² знижувало ризик прееклампсії на 32%. Група Siegel A.M. [393] показала, що при гестаційному наборі маси тіла менше рекомендованого знижувався ризик накладеної прееклампсії (скореговане відношення шансів aOR 0.49 (ДІ 95%: 0.26–0.93)). Lynn M. You et al [470] виявили зв'язок між надмірним гестаційним збільшенням маси тіла та еклампсією у вагітних із хронічною гіпертензією (OR 1.93 (ДІ 1.54–2.42)). Отже, є підстави вважати, що гестаційний набір маси тіла у

вагітних із хронічною гіпертензією в межах норми здатний покращити контроль артеріального тиску та скоротити частоту прееклампсії.

Паритет. В поточному дослідженні не було досягнуто статистично значущої різниці між кількістю вагітних, що народжують вперше у підгрупах хронічної гіпертензії та накладеної прееклампсії. Але згідно даних літератури перша вагітність асоційована із більш частим розвитком прееклампсії [179, 186, 330]. Існує чимало гіпотез, що намагаються пояснити цей феномен. Називається недостатня імунологічна толерантність під час першої вагітності [253], підвищені рівні лептину [253] та його асоціація з більшим рівнями цитокінів, хемокінів, молекул адгезії, зростанням sFlt-1 [451] та, як наслідок, дисбалансом маркерів ангиогенезу [264, 344]. Пропонується гіпотеза «утрудненої» інвазії синцитіотрофобласту в міометрій, якій ще ніколи не знав гравідарних змін [92]. Причиною вказаного результату в поточному дослідженні може бути недостатня вибірка для даного показника. Таким чином, слід розглянути фактор перших пологів при прогнозуванні накладеної прееклампсії.

Курці. Паління є підтвердженим фактором ризику гіпертонічної хвороби поза вагітністю [404]. Парадоксально, але паління знижує ризик прееклампсії у вагітних із первинним нормальним артеріальним тиском, що неодноразово задокументовано [105, 122, 162, 181, 446, 450]. Однак, у вагітних із хронічною гіпертензією паління підвищує ризик прееклампсії [70, 292, 390]. Пояснення шукали через різні соціальні, етнічні характеристики груп, вживання побічних речовин, математичні ефекти, упередженість, а також можливі похибки методології досліджень [122, 356]. T.Jääskeläinen et al, 2017 [162] пов'язали цей феномен зі змінами ангиогенезу у курців, хоча не виключені інші шляхи впливу. В поточному дослідженні курців виявилось в підгрупі з накладеною прееклампсією 16.7%, в підгрупі з хронічною гіпертензією 4%, в підгрупі здорових 3%; досягнута статистично значуща різниця під час проведення точного тесту Фишера ($p=0.049$), але її не було вже під час подальших попарних порівнянь. Це свідчить про недостатню вибірку для впевненої оцінки впливу фактору паління на розвиток накладеної прееклампсії; необхідні подальші

дослідження. Таким чином, має сенс враховувати фактор паління під час побудови моделі прогнозування накладеної прееклампсії.

ЕКЗ. У поточному дослідженні зареєстрована невелика кількість учасниць із вагітностями внаслідок допоміжних репродуктивних технологій; всі вони були представлені різними протоколами ЕКЗ, в двох випадках з використанням донорських ооцитів. У підгрупі хронічної гіпертензії було 6 вагітних (8%), у підгрупі накладеної прееклампсії – 1 (3.3%), та у підгрупі здорових – 2 (6.5%); статистично значущої різниці під час порівняння підгруп досягнуто не було. ЕКЗ визнається багатьма науковцями фактором ризику прееклампсії (причому ризик підвищується при використанні донорських ооцитів [37, 71, 124, 206, 246], заморожених/підігрітих ембріонів FET [37, 71, 298], імплантації не в природньому циклі [57, 78, 395], інтрацитоплазматическому заплідненні сперматозоїдом ІКСІ [71] та інше) [78, 85, 107, 136, 221, 246, 268, 298, 384]. Але робот, де вивчали вплив ЕКЗ на перебіг вагітності у жінок з хронічною гіпертензією практично немає. Доступна лише одна публікація, що свідчить про збільшення накладеної прееклампсії у два рази у жінок із хронічною гіпертензією при імплантації саме кріоконсервованих/підігрітих ембріонів в порівнянні із свіжими при умові використання аутологічних яйцеклітин [397]. Більшість досліджень лише торкається питання, підкреслюючи, що жінки з хронічною гіпертензією часто старші за віком та частіше використовують ЕКЗ [73]. Отже, проблема впливу ЕКЗ та різних протоколів ЕКЗ на розвиток накладеної прееклампсії потребує подальшого вивчення.

Прееклампсія під час попередньої вагітності. Існує обмежена кількість робіт, присвячених вивченню рецидивуючої прееклампсії у жінок із хронічною гіпертензією, і їх висновки є суперечливими. Chappell L. et al [70] у 2008 році опублікували результати багатоцентрового (25 центрів в Великобританії та 1 в Нідерландах) проспективного дослідження, що охоплювало 822 вагітних з хронічною гіпертензією, де прееклампсія (включаючи HELLP) під час попередньої вагітності названа фактором ризику накладеної прееклампсії: відношення шансів OR 1.69 (ДІ 1.15 – 2.47). Sibai B. et al [208, 388], оприлюднили

у 2011 році вторинне дослідження на базі роботи 1991–1996 років, яке включало 369 вагітних із хронічною гіпертензією (104 з яких мали преєклампсію в анамнезі), і дійшли висновку, що преєклампсія в анамнезі не збільшує частоту накладеної преєклампсії у вагітних із хронічною гіпертензією. Водночас, публікація Lesarparentier E. et al 2013 року [208] повідомила про збільшення ризику накладеній преєклампсії у жінок з історією преєклампсії: відношення шансів OR 4.05 (ДІ 1.61–10.16). На підставі цієї роботи практичний бюлетень ACOG №203 [292] відносить преєклампсію в анамнезі до факторів ризику накладеної преєклампсії. У поточному дослідженні невелика кількість пацієнтів мали історію преєклампсії: 3 у підгрупі накладеної преєклампсії (10%), 2 у підгрупі хронічної гіпертензії (2.7%); фактично був зафіксований лише один яскравий випадок, коли впродовж всіх трьох вагітностей у жінки з хронічною гіпертензією розвивалась клініка важкої преєклампсії. Багатоцентрове (20 лікарень) дослідження Boghossian N.S. et al [43], що було проведено на великій вибірці 26 613 вагітних в 2002–2010 роках у США, пов'язало рецидивуючу преєклампсію з ожирінням: відносний ризик RR=1.60 (95% ДІ 1.06–2.42) [43]. Подібні висновки підтверджуються низкою інших науковців [272, 274, 413]. Таким чином, для вагітних з хронічною гіпертензією такий фактор ризику, як історія преєклампсії, особливо в поєднанні з високим ІМТ, потребує подальшого вивчення.

Захворювання на хронічну гіпертензію 4 роки та більше. У поточному дослідженні вагітних з вказаним анамнезом у підгрупі хронічної гіпертензії 14.7%, у підгрупі накладеної преєклампсії 36.7%, статистично значуща різниця між підгрупами на рівні $p=0.017$. Робота Sibai B. et al [390] свідчить про підвищення ризику накладеної преєклампсії у вагітних, що хворіють на хронічну гіпертензію 4 роки та більше. На підставі цієї роботи у практичному бюлетені ACOG № 203 [292] цей показник вказаний як фактор ризику накладеної преєклампсії. Рід науковців висловлюють схожу думку [285, 409]. Таким чином, тривале захворювання на хронічну гіпертензію є фактором ризику накладеної

пreekлампсії і доцільно буде дослідити його внесок в модель прогнозування накладеної пreekлампсії.

Артеріальний тиск під час першого візиту з приводу обліку по вагітності. У підгрупі накладеної пreekлампсії 53.0% мали під час першого візиту в жіночу консультацію артеріальний систолічний тиск (АТс) 140 мм рт. ст. або більше та/або артеріальний діастолічний тиск (АТд) 90 мм рт. ст. або більше, у підгрупі хронічної гіпертензії — 14.7%. Статистично значуща різниця між підгрупами накладеної пreekлампсії та хронічної гіпертензії досягнута на рівні $p < 0.001$. Низка досліджень [70, 208, 285] та практичний бюлетень АСОГ № 203 щодо хронічної гіпертензії під час вагітності [292] підкреслюють зв'язок накладеної пreekлампсії з недостатньо контрольованою гіпертензією на початку вагітності. За даними Lesarparentier E. et al 2013 року [208] середній діастолічний артеріальний тиск 95 мм рт. ст. на початку вагітності збільшує ризик приєднання пreekлампсії: відношення шансів OR 4.60 (ДІ 1.94–10.93). Група науковців Chappell L.C. et al 2008 року [70] вказала порогові значення артеріального тиску, що підвищують ризик накладеної пreekлампсії: АТс 130–139 мм рт ст, АТд 80–89 мм рт ст. Результати багатоцентрового дослідження в США, що повідомлені Sanusi A. et al в 2024 році [378] свідчать, що контроль артеріальної гіпертензії на рівні $< 140/90$ мм рт. ст. у вагітних із хронічною гіпертензією зменшує композитний ризик накладеної пreekлампсії, відшарування плаценти, пологів раніше 35 тижнів, мертвонародження. Також існує точка зору, що ретельний контроль артеріального тиску при хронічній гіпертензії не зменшує частоту накладеній пreekлампсії, але знижує кількість її важких форм [1, 228]. За даними публікації Magee L.A. et al 2020 року [234] задовільний контроль АТ вдвічі знижує частоту розвитку пreekлампсії з важкими ознаками, тромбоцитопенії та підвищення активності печінкових ферментів. Можна зробити висновок, що планування вагітності у жінок із хронічною гіпертензією, адекватний контроль артеріального тиску з малих термінів гестації покликані покращити перебіг хронічної гіпертензії при вагітності та зменшити обсяг ускладнень.

Ацетилсаліцилова кислота. Переважна більшість вагітних із групи дослідження (94.3%) отримала профілактично ацетилсаліцилову кислоту 75–150 мг на добу з 12–16 тижнів. Статистично значущої різниці між підгрупами хронічної гіпертензії (96.0%) та накладеної преєклампсії (96.7%) не зафіксовано. Високий відсоток прийому аспірину серед учасниць дослідження не дозволяє точно оцінити його вплив на розвиток накладеної преєклампсії в даній когорті. Настанова ACOG №743 [324] з 2016 року містить рекомендації щодо профілактичного прийому ацетилсаліцилової кислоти вагітним групи високого ризику. Мета прийому аспірину: інгібування циклооксигенази-1 у шляху арахідонової кислоти для зниження продукції тромбоксану A₂ [27, 36]. Профілактичний прийом ацетилсаліцилової кислоти знижує ризик розвитку преєклампсії у вагітних високою ступеню ризику, але ряд досліджень останнім часом не продемонстрував очікуваного ефекту саме для вагітних із хронічною гіпертензією [27, 234, 319, 359, 360]. Можливою причиною називались помірною прихильністю учасниць лікуванню (70%), низька доза (81 мг) ацетилсаліцилової кислоти для жінок переважно з ожирінням [27]. Водночас, французькі національні рекомендації не містять рекомендації прийому аспірину всім вагітним із хронічною гіпертензією [207]. Таким чином, щоб враховувати відсутність прийому ацетилсаліцилової кислоти як фактор ризику накладеної преєклампсії, необхідні подальші дослідження.

Передчасні пологи. У поточній роботі частота передчасних пологів у підгрупі накладеної преєклампсії становила 36.7%, у підгрупі хронічної гіпертензії – 8.0%, а в загальній групі дослідження – 16.2%. Збільшення передчасних пологів пов'язують із хронічною гіпертензією [48, 84, 131, 270, 304, 311, 412], з віком матері [73, 212, 267, 408, 440, 452, 471], з приєднанням преєклампсії [270, 304, 409, 440], а також ожирінням [184, 214, 330, 431, 440, 456, 485], ГЦД [330, 440, 456], ЕКЗ [37, 64]. Доступні дані, що демонструють зростання кількості передчасних пологів при надлишковому наборі маси тіла під час вагітності у жінок із ожирінням [245]. Отже, хронічна гіпертензія та накладена преєклампсія виступають факторами ризику передчасних пологів;

ризик передчасних пологів додатково посилюють старший вік матері, ожиріння, ГЦД, надмірний гестаційний набір маси, ЕКЗ.

ГЦД. У поточному дослідженні частота розвитку гестаційного цукрового діабету виявилася більшою у групі дослідження та її підгрупах в порівнянні зі здоровим контролем. У підгрупі накладеної преєклампсії ГЦД діагностовано у 23% вагітних, у підгрупі хронічної гіпертензії — у 17.5%, але статистично значущої різниці між підгрупами не досягнуто. Збільшення частоти ГЦД асоціюється із хронічною гіпертензією [84, 131, 301, 304, 437], з ожирінням [184, 214, 330, 377, 431, 437, 456, 485], надмірною гестаційною прибавкою маси тіла [155] та підвищенням віку вагітних [73, 100, 212, 242, 267, 408, 471]. У вагітних із хронічною гіпертензією ГЦД розвивається частіше при наявності ожиріння (відношення шансів OR 3.18 (ДІ 1.46–6.90)) порівняно з вагітними із хронічною гіпертензією та нормальною масою тіла (OR 2.19 (ДІ 1.05–5.03)) [301]. Ряд робіт демонструють кореляцію ГЦД з розвитком преєклампсії [62, 281, 302, 468], проте питання про незалежний зв'язок між ГЦД та преєклампсією залишається спірним [468]. Ймовірно, є спільні патогенетичні механізми у вигляді ендотеліальної дисфункції, системного запалення та окислювального стресу. Слід вважати, що покращення контролю за обміном глюкози може дати позитивний внесок у попередження преєклампсії.

Відшарування нормально розташованої плаценти. Це ускладнення зафіксовано у 2.7% в підгрупі хронічної гіпертензії, у 6.7% в підгрупі накладеної преєклампсії та у 3.8% в групі дослідження; статистично значущої різниці в даній когорті не виявлено, що, ймовірно, пов'язано з недостатнім розміром вибірки для цього показника. Відшарування плаценти при хронічній гіпертензії зустрічається у 2.0–5.4% [284], але у разі тяжкої артеріальної гіпертензії, вторинної артеріальної гіпертензії або гіпертонічної хвороби із вторинним ураженням органів частота відшарування плаценти зростає до 8–20% [292, 438], при накладеній преєклампсії ще додатково підвищується [125]. За даними літератури хронічна гіпертензія [125, 222, 408, 439, 475] та накладена преєклампсія [409] є факторами ризику відшарування нормально розташованої

плаценти. За результатами популяційного дослідження в Каліфорнії (США) 1991–2001 років, яке охоплювало 29 842 вагітних із хронічною гіпертензією, повідомленими Gilbert W.M., 2007 [125], відношення шансів виникнення цього ускладнення при хронічній гіпертензії склало OR 2.1 (95%ДІ 2.0–2.3). У роботі Li J. et al. 2023 року [212] вказується скореговане відношення шансів розвитку відшарування плаценти при накладеній прееклампсії aOR 3.4 (95% ДІ 1.5–8.0). Додатковий вклад в підвищення ризику вносить вік матері [212], надмірний гестаційний набір маси тіла [155], ЕКЗ [64]. Більш ретельний контроль артеріального тиску при хронічній гіпертензії здатний зменшити частоту цього ускладнення [382]. Питання щодо рівнів артеріального тиску, при яких необхідно починати терапію, та цільових значень під час лікування ще обговорюється [292].

Дистрес плода. З 1998 року ACOG пропонує не використовувати звичний у практиці лікаря термін дистрес плода [328, 329], хоча значна кількість сучасних досліджень в акушерстві все ще використовує це словосполучення. У поточному дослідженні ознаки внутрішньоутробної гіпоксії плода спостерігались у 20.0% вагітних із накладеною прееклампсією, 4.0% у підгрупі хронічної гіпертензії та 9.7% у загальній групі дослідження; ознак гіпоксії не було в підгрупі здорових. За даними літератури, частота цього стану під час вагітності та пологів підвищується при хронічній гіпертензії, накладеній прееклампсії [343], прееклампсії, а також частіше виникає при збільшенні віку матері [212, 267], ожирінні та ГЦД [479]. Дослідження Rezende G.P. 2020 року [343] показало, що частота дистресу плода у групі, що поєднала хронічну гіпертензію та накладену прееклампсію, становила 16.8%. Патогенез прееклампсії пов'язаний із аномальною плацентацією та порушенням кровообігу в системі «мати-плацента-плід». Дослідження вказують на паралелі між окислювальним стресом в організмі матері та подібними змінами у плода [149, 279, 331, 416, 421]. Окислювальний стрес являє собою дисбаланс між продукцією активних форм кисню та активністю ендогенної антиоксидантної системи [331], вважається маркером ішемії та пошкодження тканин [421]. Також у плодів матерів із

пreekламписією спостерігається підвищення рівнів маркерів системного запалення, зокрема прозапальних цитокінів [421]. Отже, більшість патогенетичних механізмів, що супроводжують пreekламписією, хронічну гіпертензію, ожиріння та ГЦД, впливають на стан плода. Таким чином, накладена пreekламписія підвищує ризик розвитку внутрішньоутробної гіпоксії плода.

Кесарів розтин. У поточному дослідженні частота кесаревого розтину виявилася надзвичайно високою: 62.0% у групі дослідження, 61.3% у підгрупі хронічної гіпертензії, 63.3% у підгрупі накладеної пreekламписії, та 22.5% у підгрупі здорових. Частота первинного кесаревого розтину також виявилася високою: 46.7% у загальній групі, 44.0% у підгрупі хронічної гіпертензії, 53.3% у підгрупі накладеної пreekламписії, та 12.9% у підгрупі здорових. За даними літератури кесарів розтин частіше зустрічався при хронічній гіпертензії [48, 304, 412, 440], пreekламписії [482], накладеній пreekламписії [70], зі збільшенням віку матері [73, 212, 242, 244, 267, 408, 440, 452, 471], ІМТ [65, 106, 184, 214, 330, 431, 440, 456, 482, 485], гестаційної прибавки маси тіла [13, 155, 214, 482, 485], а також у зв'язку із ГЦД [330, 456, 482]. Згідно даним багатоцентрового дослідження Chappell L. et al [70] 70.0% вагітних із накладеною пreekламписією народили шляхом кесаревого розтину, при хронічній гіпертензії – 44.0%. У публікації 2020 року, де йдеться про роботу Casagrande L. et al. [61], кесарів розтин у вагітних із накладеною пreekламписією проводився у 79.6%, а при хронічній гіпертензії — у 62.4%. Робота Rezende G.P. 2020 року [343] продемонструвала частоту кесаревих розтинів на рівні 69.1% у групі, що об'єднала хронічну гіпертензію та накладену пreekламписією, з яких 47.8% були первинними кесаревими розтинами. За результатами метааналізу 2014 року Bramham K. et al [48] частота кесарева розтину серед вагітних із хронічною гіпертензією в США склала 41.4% (ДІ 35.5–47.7%). Таким чином, хронічна гіпертензія та накладена пreekламписія є факторами ризику кесаревого розтину, зокрема первинного; цей ризик додатково посилюється ожирінням, ГЦД, старшим віком матері, надмірним гестаційним набором маси тіла та ЕКЗ.

Проблема зростання частоти кесаревих розтинів залишається актуальною в усьому світі. У 2014 році АСОГ разом із Товариством медицини матері та плоду (SMFM) [294] запропонували систему заходів для зниження кількості первинних кесаревих розтинів. Виважене управління такими захворюваннями та станами, як хронічна гіпертензія, ожиріння, ГЦД, надмірний гестаційний набір маси тіла та накладена преєклампсія, може сприяти зниженню кількості операцій кесаревого розтину.

Оперативні вагінальні пологи. Збільшення їхньої частоти пов'язують не лише з хронічною гіпертензією та накладеною преєклампсією [299, 466], але й з іншими материнськими факторами [299, 423], такими як вік [212, 267], ожиріння [65, 241, 341], ГЦД [466], а також надмірний гестаційний набір маси тіла [55]. У поточному дослідженні підгрупи накладеної преєклампсії та хронічної гіпертензії не продемонстрували статистично значущої різниці в кількості оперативних вагінальних пологів у порівнянні зі здоровим контролем. Ймовірною причиною є переважне застосування кесаревого розтину для цієї категорії вагітних у закладі.

Ранні післяпологові кровотечі. У групі дослідження не було виявлено статистично значущого підвищення кількості ранніх післяпологових кровотеч. Данні літератури вказують на збільшення цього показника серед роділь із хронічною гіпертензією та накладеною преєклампсією майже в 2 рази [60], а також у роділь з ожирінням [65, 431], більш старшого віку [212, 267, 408, 471], при вагітностях внаслідок ЕКЗ [206, 280, 405]. Всі роділі групи дослідження отримали комплекс заходів щодо профілактики кровотечі в пологах (окситоцин 10 ОД в пологах в/м або окситоцин 5 ОД в/в під час кесарева розтину, транексамова кислота 1.0 г в/в, пролонговану до 4 годин інфузію окситоцину 10 ОД в ранньому післяпологовому періоді, РЕНІС-2 повний під час кесарева розтину, заходи протягом вагітності для попередження/лікування анемії та/або залізодефіциту згідно маршруту пацієнта в пологовому будинку), дані представлені в таблиці I (додаток I). Це свідчить про визнання ризику кровотеч

у роділь з хронічною гіпертензією та накладеною прееклампсією та належну практику допомоги в закладі.

Накладена прееклампсія. Кількість «ранньої» накладеної прееклампсії склала 23.3%, «пізньої» — 76.7%. За іншими джерелами, частота приєднання «ранньої» прееклампсії може досягати 34–44% при хронічній гіпертензії [284]. Прееклампсія з важкими ознаками в цьому дослідженні зафіксована у 10.0% випадків, тоді як згідно з іншими дослідженнями цей показник може сягати 21.7%. Госпіталізація у відділення інтенсивної терапії в підгрупі накладеної прееклампсії становила 10.0%, що відповідає даним літератури [412].

У поточному дослідженні не спостерігалось таких важких ускладнень для матері, як інсульт, набряк легень, гостра ниркова недостатність або материнська смертність. Однак, попри те, що низка публікацій вказують на підвищений ризик цих наслідків для вагітних із хронічною гіпертензією та накладеною прееклампсією [32, 222, 409, 412], у нашій роботі вони не аналізувались.

9.2 Аналіз перинатальних наслідків в групах дослідження та контролю

За результатами поточного дослідження, малюки у підгрупі з накладеною прееклампсією народжувалися раніше, ніж у підгрупах з хронічною гіпертензією та у здорових ($p < 0.01$ або менше); в підгрупі накладеної прееклампсії 36.7% немовлят народилися передчасно. Отримані результати узгоджуються з даними літератури щодо кількості передчасно народжених немовля при хронічній гіпертензії та накладеній прееклампсії [48, 84, 131, 270, 304, 311, 412]. Додатковий вплив на збільшення частки передчасно народжених немовлят роблять старший вік матерів [73, 212, 267, 408, 440, 452, 471], наявності ожиріння [184, 214, 330, 431, 440, 456, 485], ГЦД [330, 440, 456], надлишковий гестаційний набір маси тіла у жінок з ожирінням [245], вагітність внаслідок ЕКЗ [37, 64], особливо в протоколах ICSI [63, 375, 405] та при використанні донорських ооцитів [280, 405]. Слід вказати зростання плацентарної дисфункції при хронічній гіпертензії [84, 93], ЕКЗ [64, 375], ожирінні [225, 276], ГЦД [166]. Таким чином, причини збільшення передчасно народжених немовля при

накладеній преєклампсії мультифакторні, в тому числі ятрогенні передчасні пологи внаслідок погіршення стану матері та/або плода.

Перинатальні втрати. У поточному дослідженні перинатальні втрати у підгрупі накладеної преєклампсії становили 6.7% (1 випадок антенатальної загибелі плоду та 1 випадок ранньої неонатальної смерті), у групі дослідження загалом цей показник складає 1.9%. За даними літератури, хронічна гіпертензія асоціюється з мертвонародженням [132, 304] та ранньою неонатальною смертністю [53, 132, 305]. Згідно з результатами загальнонаціонального дослідження, проведеного у Норвегії у 1986–2006 роках, при хронічній гіпертензії мертвонародження було зафіксовано в 1.8% випадків [3]. За результатами метааналізу Bramham K. et al. [48] перинатальні втрати при хронічній гіпертензії становлять 4.0% (ДІ 2.9%–5.4%). Таким чином, отримані в дослідженні дані узгоджуються з літературними джерелами.

Народження маловагових малюків та СЗРП. За результатами поточного дослідження маса новонароджених менше 10-го перцентилю виявлена в 12.0% в підгрупі хронічної гіпертензії, 26.7% в підгрупі накладеної преєклампсії, об'єднані дані для групи дослідження склали 16.2%, в підгрупі здорового контролю малюків менше 10-го перцентилю не було. Статистично значуща різниця у масі новонароджених менше 10-го перцентилю була виявлена між підгрупами накладеної преєклампсії та здорових ($p=0.006$), а також між групою дослідження та здоровим контролем ($p=0.013$). Отримані результати узгоджуються з даними інших досліджень.

Згідно з літературою, у роділь із хронічною гіпертензією без накладеної преєклампсії більше новонароджених з низькою для гестаційного терміну вагою (10.1%) порівняно із загальною популяцією (4.1%); відношення шансів OR 2.9 (95% ДІ 1.6-5.0) [251]. За іншими даними, у жінок з хронічною гіпертензією та накладеною преєклампсією народжується 10.5% маловагових новонароджених, тоді як у жінок лише з накладеною преєклампсією — 15.5%; у загальній популяції цей показник становить 6.3% [342]. За результатами багатьох досліджень хронічна гіпертензія асоційована зі зниженою вагою

новонароджених [84, 289, 304, 311, 412], а плацентарна дисфункція при хронічній гіпертензії [84] зустрічається частіше, навіть без накладеної преєклампсії [76].

Крупні для терміну немовля. У поточному дослідженні крупний для терміну плід (>90-го перцентилу) спостерігався у 14.7% випадків у підгрупі з хронічною гіпертензією, 13.3% у підгрупі з накладеною преєклампсією, 14.3% у групі дослідження та 16.1% у підгрупі здорових; статистично значущої різниці при відповідних порівняннях не виявлено. Плід масою понад 4 кг зафіксовано у 12.0% випадків у підгрупі хронічної гіпертензії, 6.7% — при накладеній преєклампсії, 10.5% — у групі дослідження та 16.1% — у підгрупі здорового контролю; також статистично значущої різниці не виявлено. За даними літератури хронічна гіпертензія може бути асоційована із народженням великовагової дитини [304], особливо в поєднанні із надмірною прибавкою маси тіла при вагітності [155, 392], ожирінням вагітної [13, 65, 241] та ГЦД [230, 377, 440, 485], але в дослідженій когорті статистично значущого зростання таких випадків не виявлено.

Більш низька оцінка за Апгар, госпіталізація новонароджених в ІТ, більш пізня виписка. Оцінка за шкалою Апгар на 1-й або 5-й хвилині після народження 6 балів або менше та госпіталізація новонародженого у відділення інтенсивної терапії спостерігались у 2.7% випадків у підгрупі з хронічною гіпертензією, у 30.0% у підгрупі з накладеною преєклампсією, у підгрупі здорового контролю таких випадків не було. Статистично значущу різницю виявлено між підгрупою накладеної преєклампсії та здоровим контролем ($p=0.002$) і між підгрупами накладеної преєклампсії та хронічної гіпертензії ($p<0.001$).

За даними літератури, хронічна гіпертензія асоційована з частішою госпіталізацією новонароджених у відділення інтенсивної терапії [131]. Згідно з результатами мета-аналізу, проведеного Bramham K. et al. [48], госпіталізація у відділення дитячої реанімації при хронічній гіпертензії без виділення накладеної преєклампсії складає 20.5% (ДІ 15.7-26.4%).

Виписка новонароджених додому відбулась пізніше 7 діб у 8.1% випадків у підгрупі з хронічною гіпертензією, у 30.0% у підгрупі з накладеною преєклампсією, у підгрупі здорових затримки виписки малюків не було. Статистично значущу різницю виявлено між підгрупою накладеної преєклампсії та здоровим контролем ($p=0.003$), між підгрупами накладеної преєклампсії та хронічної гіпертензії ($p=0.03$), а також між групою дослідження та здоровим контролем ($p=0.02$). Результати не протирічать даним літератури, згідно яких хронічна гіпертензія і преєклампсія асоційовані із більш пізньою випискою новонароджених додому [48].

9.3 Аналіз морфологічного дослідження плацент

Під час гістологічного дослідження плацент виділені ознаки чотирьох основних уражень плаценти: материнської мальперфузії (MVM), фетальної мальперфузії (FVM), гострого хоріоамніоніту (ACA), віліту неясної етіології (VUE) [340]. Синдром материнської мальперфузії відображає порушення материнського кровообігу та викликає стереотипні зміни в рості плаценти та морфології дистальних ворсин [338, 340]. Синдром фетальної мальперфузії являє собою утруднений кровотік в пуповині, пов'язаний зі змінами в хоріонічних та ворсинчатих судинах [337, 340]. Гострий хоріоамніоніт розвивається внаслідок інфекції та обмежується навколоплідними водами, мембранами, хоріонічною пластинкою і та пуповиною [339, 340]. Ідеопатичний віліт (автоімунний) вважається відповіддю Т-клітин матері на антигени в стромі ворсин плода, що призводить до запалення, яке концентрується на дистальних ворсинах із інфільтрацією лімфоцитами [336, 340].

В підгрупі накладеної преєклампсії виявилось на статистично значимому рівні збільшення плацент із ознаками материнської мальперфузії (MVM) та віліту неясної етіології (VUE) в порівнянні із здоровим контролем та підгрупою хронічної гіпертензії за класифікацією консенсуса в Амстердамі по дослідженню та опису плаценти 2016 року (Amsterdam Placenta Working Group) [340]. Що свідчить про патологічну плацентацию при накладеній преєклампсії та про

участь імунних пошкоджень. Близько чверті плацент при накладеній преєклампсії мали ознаки гострого хоріоамніоніту (АСА), що не мало статистично значущої різниці із підгрупами хронічної гіпертензії та здоровими.

9.4 Аналіз HSP70 у вагітних із хронічною гіпертензією та накладеною преєклампсією

У поточній роботі сироваткові концентрації HSP70 виявилася вище у пацієток із накладеною преєклампсією порівняно зі здоровими вагітними ($p < 0.0001$ в обох точках дослідження) та вагітними з хронічною гіпертензією ($p < 0.01$ у першій точці дослідження, $p < 0.001$ у другій точці дослідження). Публікацій, присвячених вивченню HSP70 у вагітних із хронічною гіпертензією та накладеною преєклампсією, практично немає; такі пацієнти згадуються лише в дослідженнях у складі груп із гіпертонічними розладами при вагітності [261]. Проте на підвищення HSP70 у вагітних із преєклампсією без попередніх гіпертензивних розладів науковці звертали увагу неодноразово [320]. Надмірну продукцію HSP70 при преєклампсії пояснюють реакцією на гемодинамічний стрес, а також участю у процесах генералізованої дисфункції ендотелію, надмірної запальної відповіді та окислювального стресу [169].

HSP70 виявлено як у внутрішньоклітинному, так і в позаклітинному просторі [169]. HSP70 діють всередині клітини як шаперони та працюють у складі інтегрованої мережі, яка підтримує стабільність протеостазу [151, 169, 365]. Під впливом різних факторів клітини виділяють HSP70 у позаклітинний простір [169]. Живі клітини, зокрема ендотеліальні клітини, лейкоцити, моноцити, нейтрофіли, вивільняють HSP70 через екзосоми [258]. Описані механізми екзоцитозу через збільшення внутрішньоклітинного Ca^{2+} або стимуляції адреналіном/норадреналіном [151]. HSP70 також виділяється з некротичних або апоптичних клітин [365]. Частина молекул HSP70 інтегрована в оболонку клітини, що забезпечує швидку реакцію HSP70 у разі необхідності; також ці молекули можуть діяти як мішені для автоімунітету [258, 365]. У

позаклітинному просторі HSP70 стимулює вроджену та адаптивну імунну систему та є активним медіатором запального процесу [26, 365].

У поточній роботі проведено метааналіз досліджень [320], де вивчався рівень HSP70 при преєклампсії, та продемонстровано зростання HSP70 при преєклампсії; в проспективному когортному дослідженні виявлено підвищення сироваткових HSP70 у вагітних із преєклампсією, що приєдналась до хронічної гіпертензії; це дозволяє підтвердити участь HSP70 як у патогенезі преєклампсії, так і в патогенезі накладеної преєклампсії.

Також у поточному дослідженні виявлено зростання рівня HSP70 у вагітних з гіпертензією, що існувала до вагітності, в порівнянні зі здоровими вагітними ($p < 0.0001$ в обох точках дослідження). Роль HSP70 при хронічній гіпертензії вивчається та обговорюється у науковій спільноті. Підвищення концентрації HSP70 було виявлено в сироватці та нирках пацієнтів з гіпертензією [352, 353, 355]. Є дані про підвищений ризик прогресування серцево-судинних ускладнень та атеросклерозу у хворих на артеріальну гіпертензію з вищими рівнями HSP70 [79, 81]. Існують роботи, результати яких дозволили пов'язати поліморфізм генів HSP70 з есенціальною гіпертензією [354]. При хронічній артеріальній гіпертензії мають місце гемодинамічні порушення, ендотеліальна дисфункція, проатерогенні, прозапальні та протромботичні реакції, що замикають коло та сприяють посиленню гіпертензії [327]. Таким чином, очікувана роль HSP70 у перебігу хронічної гіпертензії під час вагітності.

У поточному дослідженні не було виявлено статистично значущої залежності рівня HSP70 у здорових жінок від гестаційного терміну. Це узгоджується із результатами робіт попередніх авторів [320]. Наше дослідження виявило зростання HSP70 у вагітних із хронічною гіпертензією при збільшенні терміну гестації з 28 тижнів до 36 тижнів. Це обумовлено, скоріш за все, особливостями перебігу вагітності на фоні хронічних гіпертензивних розладів та станів, з ними пов'язаних. Під час нормальної вагітності мають місце зміни в функціонуванні серцево-судинної системи: збільшення частоти серцевих скорочень, збільшення об'єму крові, що циркулює, зростання серцевого викиду

та зменшення периферичного опору, зміни артеріального тиску [182, 271]. Ці зміни відбуваються не одночасно. Збільшення частоти серцевих скорочень має максимум в 34.1 тижня [231]. Середній артеріальний тиск спочатку знижується на 12–18 тижнях, а потім повертається до вихідних значень на 24–28 тижнях з послідовним зростанням його рівня до пологів [231]. Величини серцевого викиду, частоти серцевих скорочень, периферичного опору та середнього артеріального тиску показали зв'язок із наявністю у вагітної хронічної артеріальної гіпертензії [130, 140]. Ендотелій намагається підтримати бар'єрну функцію з селективною проникливістю, відповідним тонусом судин, рівним запальної відповіді та станом реологічних властивостей крові [308, 454]. На фоні низки універсальних порушень в ендотелії у вагітних із хронічною гіпертензією, ймовірно, відбувається прогресування гемодинамічного стресу з ростом терміну гестації, що посилює первинні зміни. Це може пояснити збільшення сироваткового HSP70 у вагітних із хронічною гіпертензією при зростанні терміну гестації. Схожість процесів в ендотелії при гіпертонічних розладах обумовлює відповідь у вигляді продукції HSP70. Найбільш виражений зріст HSP70 у вагітних із хронічною гіпертензією при приєднанні преєклампсії. Таким чином, має сенс розглянути внесок HSP70 в модель прогнозування накладеної преєклампсії.

На більшу інформативність в прогнозуванні преєклампсії при застосуванні комбінації показників (HSP70 та sFlt-1/PlGF) у порівнянні з їх окремим використанням звертала увагу група вчених A.Molvares et al. ще у 2011 році, причому було продемонстровано синергетичний ефект у розвитку преєклампсії при одночасному збільшенні HSP70 та відношення sFlt-1/PlGF [265].

У поточному дослідженні було виявлено лінійну залежність між HSP70 та sFlt-1 при хронічній гіпертензії та накладеної преєклампсії, та кореляцію між HSP70 та sFlt-1/PlGF при хронічній гіпертензії, але без відповідних змін у підгрупі здорового контролю. Ці кореляції асоційовані саме з перебігом хронічної гіпертензії при вагітності та розвитком накладеної преєклампсії; було б цікаво дослідити їх механізм. Група S.Futagami et al. (Японія)

продемонструвала зв'язок HSP70 та ангиогенезу в ендотелії через CD40 [118]. CD40 та його ліганд CD40L — представники сімейства факторів некрозу пухлин — виявляється на оболонках клітин та позаклітинно; CD40 є рецептором HSP70, одночасно CD40 бере участь у регуляції сигнального шляху VEGF–VEGFR та, можливо, інших факторів ангиогенезу [118]. Велика кількість робіт присвячена ролі CD40/CD40L в розвитку атеросклерозу [217, 227, 303], атеротромбозу [18], легеневої гіпертензії [86], артеріальної гіпертензії [463], хронічній хворобі нирок та ішемії нирок [142, 478], оксидантного стресу та запалення при серцево-судинних захворюваннях [143, 345]. Чимало науковців висвітлили участь CD40/CD40L в розвитку преєклампсії [23, 204, 226, 247]. Таким чином, універсальність патогенетичних реакцій в організмі на стрес, пошкодження, ішемію, запалення та інші фактори зумовлює схожі процеси й взаємозв'язок маркерів запалення та ангиогенезу при хронічній гіпертензії та накладеній преєклампсії. Отже, у моделі прогнозування накладеної преєклампсії доцільно проаналізувати внесок HSP70, а також комбінацію факторів HSP70 та sFlt-1, PlGF.

9.5 Аналіз анти-HSP60 та анти-GroEL антитіл у вагітних із хронічною гіпертензією та накладеною преєклампсією

У поточному дослідженні виявлено збільшення рівнів анти-HSP60 антитіл у вагітних із хронічною гіпертензією ($p < 0.01$ в обох точках дослідження), у вагітних із накладеною преєклампсією ($p < 0.001$ у першій точці дослідження, $p < 0.0001$ у другій точці дослідження) порівняно зі здоровими вагітними. Крім того, анти-GroEL антитіла при хронічній гіпертензії ($p < 0.0001$ та $p < 0.001$ у першій та другій точках відповідно) та накладеній преєклампсії ($p < 0.0001$ в обох точках) також продемонстрували зростання порівняно зі здоровими вагітними. Це не суперечить результатам проведених раніше досліджень та уявленням про універсальність реакцій організму на дію стресових факторів.

Дослідження J. Frostegard et al. [116] та A. Pockley et al. [316] зв'язали антитіла проти білків теплового шоку з молекулярною масою 60 кДа як з

початковою гіпертензією, так і з гіпертензією, що встановилась. У роботі L. Yakovenko et al. [460] продемонстровано збільшення рівня анти-HSP60 та анти-GroEL антитіл при артеріальній гіпертензії, причому найвищі концентрації спостерігались при розвитку ускладнень. Публікація H. Kervinen et al. [187] висвітлила підвищений ризик розвитку гострих коронарних подій при збільшенні рівня антитіл проти HSP60 на тлі артеріальної гіпертензії. Робота J. Peracoli et al. [309] не виявила відмінностей у концентраціях анти-HSP60 антитіл при ранній і пізній преєклампсії, але підтвердила їх підвищення при обох формах гестозу, що дозволило припустити участь цих антитіл у патогенезі преєклампсії. Дослідження R. Galovic et al [119] показало, що підвищений рівень анти-HSP60 антитіл свідчить про ураження ендотелію, атеросклероз. Оскільки ендотеліальна дисфункція спостерігається як при гіпертонічній хворобі, так і при преєклампсії, підвищення анти-HSP60 антитіл під час цих станів є очікуваним і підтверджено отриманими нами результатами.

Існують роботи, що описують внесок інфекційного фактора [287] в розвиток преєклампсії (зокрема, пародонтозу [205], інфекцій сечовивідних шляхів [99, 464], COVID [77, 165]) через розвиток запальної відповіді, автоімунних реакцій та ендотеліальної дисфункції. Пов'язують реактивність проти прокаріотних білків теплового шоку з есенціальною гіпертензією та гіпертензивними розладами при вагітності [137]. Наше дослідження також демонструє зв'язок антитіл до GroEL із хронічною гіпертензією та накладеною преєклампсією. Отже, інформація про роль антитіл проти бактеріальних білків теплового шоку при хронічній гіпертензії та преєклампсії накопичується.

Hromadnikova I et al. [150] повідомили про збільшення мРНК HSP60 у периферичному кровообігу пацієток з преєклампсією будь-якого ступеня важкості та/або затримкою росту плода, особливо за умови тривалого перебігу стану. Це свідчить про участь HSP60 у розвитку гіпертензивних розладів під час вагітності та порушенні внутрішньоутробного стану плода. У нашому дослідженні підвищення рівня антитіл проти HSP60 у підгрупі хронічної

гіпертензії, з більш вираженим збільшенням у підгрупі накладеної прееклампсії, також підтверджує цю гіпотезу.

У нашій роботі анти-HSP60 та анти-GroEL антитіла в усіх підгрупах не виявили зв'язку з віком роділь, індексом маси тіла, паритетом, палінням, гестаційним віком на момент пологів та масою новонародженого. Аналогічні висновки були зроблені A. Molvares et al. [259]. Також в поточному дослідженні анти-HSP60 антитіла продемонстрували стійку кореляцію з анти-GroEL антитілами в усіх підгрупах, крім підгрупи накладеної прееклампсії в другій точці дослідження. Результати A. Molvares et al. [259] також підтвердили кореляцію між антитілами до різних білків теплового шоку групи 60 кДа у здорових вагітних та у вагітних із прееклампсією. Відсутність кореляції між анти-HSP60 та анти-GroEL антитілами в другій точці дослідження у підгрупі накладеної прееклампсії на фоні статистично значущого зростання анти-HSP60 антитіл порівняно з 28 тижнями може свідчити про більш вагомий внесок анти-HSP60 антитіл у розвиток прееклампсії у вагітних із хронічною гіпертензією.

У підгрупі здорових вагітних залежності рівнів анти-HSP60 і анти-GroEL антитіл від гестаційного терміну не зафіксовано. Також не спостерігалось підвищення рівня анти-GroEL антитіл у підгрупі хронічної гіпертензії зі збільшенням терміну гестації. Однак значне зростання анти-HSP60 антитіл було виявлено в підгрупі хронічної гіпертензії ($p < 0.001$) та підгрупі накладеної прееклампсії ($p < 0.001$) у другій точці дослідження порівняно з концентраціями на 28 тижні. Таким чином, можна припустити, що активізація аутореактивності до HSP60 є характерною для вагітних із хронічною гіпертензією та є невід'ємною частиною патогенезу накладеної прееклампсії.

9.6 Аналіз sFlt-1, PlGF, sFlt-1/PlGF при хронічній гіпертензії та накладеній прееклампсії

sFlt-1. У поточній роботі концентрації sFlt-1 різнились ($p < 0.0001$) між підгрупами хронічної гіпертензії та накладеної прееклампсії в обох точках дослідження. Існує низка досліджень, які підтверджують статистично значущі

відмінності між рівнями sFlt-1 у вагітних із накладеною преєклампсією порівняно з тими, хто страждає на хронічну гіпертензію, серед яких роботи J. Woolcock et al., 2008 [453], S. Sunderji et al., 2010 [410], U. A. Nayeri et al., 2014 [278], K. Bramham et al., 2016 [49], R. Minhas et al., 2018 [257], J. Zhu et al., 2019 [484], J. Hernandez-Pachero et al., 2020 [147], J. Binder et al., 2021 [39]. Важливо зазначити дослідження, що демонструють різницю між накладеною преєклампсією та хронічною гіпертензією на окремих етапах вагітності. Робота В. М. Sibai et al., 2008 [389] показала відмінності на 27–28 тижнях, але не на 24–26 тижнях; публікація U. Perni et al., 2012 [312] висвітлила відмінності на 28 тижні для ранньої преєклампсії та на 36 тижні для пізньої, але не в 28 тижнів у вагітних, у яких потім розвинулась пізня преєклампсія. Протилежні результати оприлюднили R. W. Powers et al., 2010 [326], R. Costa et al., 2016 [80]. Ці данні узагальнені при проведенні метааналізу (розділ I, підрозділ 4) та дозволили стверджувати про підйом рівнів sFlt-1 при приєднанні преєклампсії у вагітних із хронічною гіпертензією. Результати поточного дослідження щодо sFlt-1 при накладеній преєклампсії узгоджуються із науковою літературою. Отже, можна підтвердити вагому роль sFlt-1, а відповідно й ендотеліальної дисфункції, у розвитку накладеної преєклампсії.

Рівні sFlt-1 в оригінальному дослідженні показали статистично значущу різницю ($p < 0.05$) між підгрупою хронічної гіпертензії та здоровим контролем в обох точках дослідження. Досліджень, що порівнюють концентрації sFlt-1 при хронічній гіпертензії та у здорових вагітних, небагато. J. Woolcock et al., 2008 [453], S. Sunderji et al., 2010 [410] не зафіксували різниці між вказаними групами; S. E. Maunard et al., 2012 [248] виявили відмінності на 28–31 тижні ($p = 0.048$), але не на 23–27 і 32–36 тижнях. Про статистично значущу різницю в рівнях sFlt-1 між хронічною гіпертензією та здоровими повідомили U. A. Nayeri et al., 2014 [278] та J. Zhu et al., 2019 [484]. За результатами мета-аналізу (розділ II, підрозділ 2) не виявлено статистично значущих відмінностей між хронічною гіпертензією та здоровими вагітними. Однак висновки метааналізу свідчать про можливість упередженості публікацій, тому даних для остаточних висновків недостатньо.

Поява в оригінальному дослідженні статистично значущої різниці в рівнях sFlt-1 між хронічною гіпертензією та здоровим контролем та зростання сироваткових концентрацій sFlt-1 на 36 тижні в порівнянні з 28 тижнями при хронічній гіпертензії вказують на відчутний внесок sFlt-1 у перебіг хронічної гіпертензії при вагітності.

PIGF. У оригінальному дослідженні в рівнях PIGF між підгрупами накладеної преєклампсії та хронічної гіпертензії виявлена статистично значуща різниця в обох точках дослідження ($p < 0.0001$). Ці результати підтверджуються численними публікаціями в науковій літературі, що також демонструють подібні висновки: B. M. Sibai et al., 2008 [389], S. Sunderji et al., 2010 [410], U. Perni et al., 2012 [312], U. A. Nayeri et al., 2014 [278], K. Bramham et al., 2016 [49], L. M. Webster et al., 2018 [444], J. Zhu et al., 2019 [484] на 28–32 тижнях, K. Bramham et al., 2020 [50], J. Hernandez-Pachero et al., 2020 [147], J. Binder et al., 2021 [39], J. Binder et al., 2022 [38], N. Sokratous et al., 2023 [398]. Протилежну точку зору містить публікація R. Costa et al., 2016 [80]. R. W. Powers et al., 2010 [326] виявив відмінності в рівнях PIGF між накладеною преєклампсією та хронічною гіпертензією за 7 днів та за 2–5 тижнів до приєднання преєклампсії, J. Zhu et al., 2019 [484] в терміні більше 34 тижнів показав різницю на межі статистичної значущості ($p = 0.0059$). Ці дані також були узагальнені у метааналізі (розділ I, підрозділ 4), який підтвердив наявність відмінностей у рівнях PIGF між хронічною гіпертензією та накладеною преєклампсією. Отже, PIGF відіграє активну роль у розвитку накладеної преєклампсії.

PIGF продемонстрував більшу інформативність, ніж sFlt-1, у прогнозуванні преєклампсії, що приєдналась до хронічної гіпертензії. Отже, можна стверджувати про значний внесок плаценти в розвиток накладеної преєклампсії, а також доцільність використання PIGF як предиктора преєклампсії у вагітних із хронічною гіпертензією.

У проведеному дослідженні виявлено статистично значущу різницю між концентраціями PIGF у вагітних із хронічною гіпертензією та здорових вагітних ($p = 0.001$ та $p < 0.0001$ на 28 тижні та 36 тижнях відповідно). Відомо небагато

робіт, у яких порівнювали рівні PlGF між хронічною гіпертензією та здоровим контролем. Статистично значуща різниця отримана S. E. Maynard et al., 2012 [248] на термінах 23–27 тижнів та 28–31 тижнів, U. A. Nayeri et al., 2014 [278] до 34 тижнів, але не виявлена S. Sunderji et al., 2010 [410], K. Bramham et al., 2016 [49], J. Zhu et al., 2019 [484], K. Bramham et al., 2020 [50]. Ці дані узагальнені засобами мета-аналізу (розділ I, підрозділ 4), фінальний розмір ефекту виявився - 122.39 (95% ДІ - 252.17–7.39). Таким чином, для вивчення PlGF при хронічній гіпертензії необхідні подальші дослідження.

sFlt-1/PlGF. sFlt-1/PlGF в оригінальному дослідженні продемонструвало статистично значущі відмінності між всіма підгрупами ($p < 0.0001$ у всіх випадках) та виявило найбільшу інформативність серед досліджених факторів ангиогенезу для прогнозування накладеної преєклампсії. Це добре узгоджується з даними літератури. Співвідношення sFlt-1/PlGF при накладеній преєклампсії показало чіткі статистично значущі відмінності від хронічної гіпертензії у ряді досліджень: В.М. Sibai et al., 2008 [389], U. Perni et al., 2012 [312] при ранній преєклампсії під час обстеження на 28 тижні та пізній преєклампсії при обстеженні на 36 тижні, U. A. Nayeri et al., 2014 [278], R. Costa et al., 2016 [80] при ранній преєклампсії на 32 тижні, K. Bramham et al., 2016 [49], R. Minhas et al., 2018 [257], J. Zhu et al., 2019 [484], J. Hernandez-Pachero et al., 2020 [147], J. Binder et al., 2021 [39], J. Binder et al., 2022 [38], N. Sokratous et al., 2023 [398].

Досліджень, де порівнювали sFlt-1/PlGF між хронічною гіпертензією та здоровими, набагато менше; статистично значуща різниця виявлена J. Zhu et al., 2019 [484], U. A. Nayeri et al., 2014 [278] до 34 тижнів, а також S. Verlohren et al., 2012 [434] на терміні >34 тижнів, але не на $24- <34$ тижнях,

Таким чином, дисбаланс ангиогенних факторів є як при хронічній гіпертензії, так і при накладеної преєклампсії, і має достатній потенціал для прогнозування преєклампсії на фоні хронічної гіпертензії. Ці підсумки підтверджені результатами мета-аналізу (розділ I, підрозділ 4), що вказують на те, що sFlt-1/PlGF є найбільш обґрунтованим предиктором накладеної преєклампсії серед маркерів ангиогенезу.

При яких саме значеннях sFlt-1/PlGF при хронічній гіпертензії зростає ризик накладеної прееклампсії, необхідно уточнювати для кожного лабораторного методу окремо. Існують публікації, які повідомляють, що порогові значення, визначені за допомогою системи Elecsys (Roche Diagnostics), не можуть бути безпосередньо перенесені на результати, отримані за допомогою системи Kryptor (BRAHMS), попри високу кореляцію між аналізами [210, 403]. Це пояснюється різною чутливістю лабораторних систем до епітопів маркерів ангиогенезу. Дослідники закликають виробників зазначати норми для тест-наборів [210, 403]. NICE зазначає, що еталонних методів для визначення маркерів ангиогенезу на зараз не існує [210, 403]. У нашому дослідженні для визначення sFlt-1 був використаний набір (IBL International GmbH, Hamburg, Germany, BE 59131), призначений для застосування виключно для дослідницьких цілей. Таким чином, в оригінальному дослідженні була можливість прослідкувати закономірності змін маркерів ангиогенезу при хронічній гіпертензії та накладеній прееклампсії. Однак, для точного визначення оптимальних рівнів відсічки sFlt-1/PlGF у вагітних із хронічною гіпертензією необхідні додаткові дослідження.

9.7 Аналіз факторів ангиогенезу в контексті факторів ризику накладеної прееклампсії

Слід ще раз звернути увагу на такі фактори ризику розвитку прееклампсії, як ожиріння, вік, паритет і паління, вже в контексті ангиогенних факторів.

ІМТ. Ожиріння – фактор, що підвищує ризик прееклампсії втричі [441] та, також, підвищує ризик накладеної прееклампсії [208, 292]. При ожирінні мають місце процеси, які нагадують гестоз: ендотеліальна дисфункція, окислювальний стрес, системне запалення [161, 333]. Ремодельовання жирової тканини при ожирінні, гіпертрофія адипоцитів індукують локальну гіпоксію в жировій тканині та зміну експресії ангиогенних генів [72, 161]. Слід очікувати зміни в ангиогенних маркерах у жінок з ожирінням.

За результатами проведеного метааналізу щодо факторів ангиогенезу у вагітних із хронічною гіпертензією та накладеною прееклампсією (розділ I,

підрозділ 4) розмір ефекту sFlt-1 та sFlt-1/PlGF між групами накладеної преєклампсії та хронічної гіпертензії від ІМТ не залежить. Однак, розмір ефекту PlGF між хронічною гіпертензією та накладеною преєклампсією має статистично значущу залежність від ІМТ (коефіцієнт 22.0 (95%ДІ 7.58 – 36.3), $p=0.003$). Отже, на основі метааналізу можна стверджувати, що концентрація PlGF має зв'язок із ІМТ у вагітних із накладеною преєклампсією.

В оригінальному дослідженні не виявлено лінійної кореляції між ІМТ та PlGF при накладеній преєклампсії. Медіани рівня PlGF у вагітних із ожирінням у підгрупі хронічної гіпертензії були значно нижчими порівняно з вагітними без ожиріння в цій же підгрупі ($p=0.049$ на 28 тижнях і $p=0.019$ на 36 тижнях). У підгрупі накладеної преєклампсії медіани PlGF у вагітних із ожирінням також продемонстрували нижчі рівні, ніж у вагітних без ожиріння, але різниця не досягла статистичної значущості. Враховуючи, що групу дослідження на 3/4 складають жінки з ожирінням, а в підгрупі накладеної преєклампсії цей показник становив 83%, можна припустити, що для досягнення статистично значущої різниці між вказаними показниками необхідна більша вибірка.

Кореляція між ІМТ та рівнями sFlt-1 була виявлена у підгрупах хронічної гіпертензії та накладеної преєклампсії ($p<0.05$) в обох точках дослідження. Рівні sFlt-1 у підгрупі накладеної преєклампсії були нижчими у вагітних з ожирінням порівняно з учасницями без ожиріння (в обох точках дослідження відповідно). У підгрупі хронічної гіпертензії рівні sFlt-1 продемонстрували нижчі значення у вагітних із ожирінням, ніж без ожиріння, але без досягнення статистично значущої різниці, що може свідчити про недостатню вибірку для виявлення вказаного ефекту.

Значний інтерес викликають публікації, які аналізують можливий вплив ожиріння на фактори ангиогенезу. S. E. Maynard et al., 2012 [248] повідомили про тенденцію до зниження концентрацій sFlt-1, PlGF у вагітних із ожирінням в порівнянні з контрольною групою з нормальною масою тіла, але без досягнення статистично значущої різниці. N. Suwaki et al., 2006 [411] не виявили відмінностей в рівнях sFlt-1 в групі контролю між жінками з ожирінням та

нормальною масою тіла; в групі ж із преєклампсією у жінок із ожирінням були зафіксовані менші рівні sFlt-1, ніж у жінок із нормальною вагою. Водночас група науковців J. M. Faupel-Badger et al., 2011 [110] повідомила про вищі рівні sFlt-1 та sFlt-1/PlGF при збільшенні ІМТ в першому та другому триместрах. C. Beck, et al. 2022 [33] оприлюднили данні про зв'язок ожиріння зі змінами ангіогенних факторів в I та II триместрах (нижчий PlGF та sFlt-1, вищий sFlt-1/PlGF), але дослідження було обмежено 22 тижнями і група дослідження містила вагітних з екстрагенітальною патологією (зокрема з діабетом), у яких згодом розвинулись акушерські ускладнення. Можливою причиною J. M. Faupel-Badger et al., 2011 [110] назвали зменшення вивільнення PlGF клітинами синцитіотрофобласту під впливом інсуліну та лептіну на основі дослідження W. Zeck et al., 2008 [473], а також порушення асоціацій sFlt-1 та лептіну у жінок із ожирінням (відмітили посилення на роботу J. K. Straughen, et al., 2013 [406]). Згідно публікації T. Jääskeläinen, et al., 2018 [161] у жінок з ожирінням преєклампсія виникала при менш вираженому дисбалансі ангіогенних факторів, ніж у вагітних з нормальною масою тіла, але ці зміни виявлялися лише в третьому триместрі. До схожих висновків прийшли A. Karge, 2022 [180]: співвідношення sFlt-1/PlGF менше 38 у жінок із ожирінням не виключало розвиток преєклампсії та негативних акушерських наслідків. Таким чином, вважається, що підвищення лептину, глюкози, інсуліну, ліпідів потенціюють як зміни ангіогенних факторів, так і запальні механізми судинної дисфункції [22, 357, 399]. Як сніжний ком прогресує ендотеліальна дисфункція, окислювальний стрес та активація системного запалення, які також є патофізіологічними складовими і метаболічного синдрому, і преєклампсії [22, 87, 349, 399, 462]. Ожиріння, імовірно, сприяє розвитку гіпертензії через збільшення експресії ангіотензиногену в жировій тканині, підвищення симпатичного тону, зниження доступності оксиду азоту в умовах окислювального стресу [87]. Імунні механізми, мітохондріальна дисфункція та вплив поліморфізму генів на розвиток цих симптомокомплексів також досліджуються [45, 46, 126, 372, 407].

Малоймовірно, що всі фактори діють незалежно, найімовірніше, має місце інтерактивний процес [348]. Таким чином, ІМТ слід враховувати при прогнозуванні накладеної прееклампсії. Для точного визначення впливу ІМТ на фактори ангіогенезу у жінок із хронічною гіпертензією потрібні подальші, добре сплановані дослідження.

Вік. Вік 35 років та старше [101, 207], за іншими даними — 40 років і більше [188] або 45 років і більше [59] є додатковим фактором ризику прееклампсії. У публікації А. С. Staff et al., 2009 [401] зазначено, що підвищення віку матері під час вагітності з нормальним артеріальним тиском пов'язано зі зменшенням рівня PlGF та ангіогенним дисбалансом (збільшенням співвідношення sFlt-1/PlGF). Згідно з дослідженням С. Saffer et al. [367] розподіл PlGF під час нормальної вагітності слабо залежить від віку та паритету, проте ці фактори можуть змінювати рівні PlGF в межах $\pm 15\%$. Роботи Е. Lecarpentier et al., 2013 [208], В. М. Sibai et al., 1998 [390], що стосуються накладеної прееклампсії, не продемонстрували зв'язку віку матері з розвитком прееклампсії [208]. Однак, Е. Rey et al., 1994 [342] повідомили протилежні дані.

Під час проведення метааналізу (розділ I, підрозділ 4) вплив віку на розмір ефекту PlGF між накладеною прееклампсією та хронічною гіпертензією виявився статистично значущим (коефіцієнт -59.1 (95% ДІ 85.6 – 32.6), $p < 0.001$); на розмір ефекту sFlt-1 та sFlt-1/PlGF між вказаними групами вік впливу не мав ($p > 0.05$). В оригінальному дослідженні не виявлено лінійної залежності маркерів ангіогенезу в підгрупах від віку. Під час розподілу учасниць в підгрупах за віком статистично значущої різниці в рівнях маркерів ангіогенезу виявлено не було, але в підгрупах групи дослідження вагітні 35 років та старше мали тенденцію до нижчих рівнів sFlt-1 та PlGF та вищих рівнів sFlt-1/PlGF. Причиною відсутності статистичної значущості може бути невеликий розмір ефекту і недостатня вибірка для виявлення або спростування відповідних змін в даній популяції; необхідні подальші дослідження з цього приводу.

Паритет. Перша вагітність асоційована із більш частим розвитком прееклампсії. Група J. М. Faupel-Badger et al., 2011 [110] продемонструвала

зв'язок першої вагітності зі збільшенням sFlt-1/PlGF в першому та другому триместрах. M. Wolf et al., 2005 [451] повідомили про активацію ангиогенезу під час перших вагітностей у вигляді зростання sFlt-1 на ранніх термінах гестації. T. Jääskeläinen et al., 2018 [160] показали, що sFlt-1 та sFlt-1/PlGF збільшуються у жінок, які народжують вперше, в другому та третьому триместрі.

В оригінальному дослідженні статистично значущої різниці в рівнях маркерів ангиогенезу у вагітних із різним паритетом виявлено не було. Ймовірно, відмінності у процесах ангиогенезу залежно від паритету, скоріше за все, не є однією з провідних причин збільшення ризику прееклампсії під час першої вагітності та не можуть продемонструвати великий розмір ефекту. Тім не менш, враховуючи дані літератури, доцільно враховувати вплив паритету під час прогнозування прееклампсії.

Паління. У поточному дослідженні у другій точці виявлено помірну кореляцію між палінням та рівнем sFlt-1 у підгрупі накладеної прееклампсії ($r=-0.362$; $p=0.049$), тоді як в інших випадках паління не виявило жодної кореляції. T. Jääskeläinen et al., 2017 [162] виявлено вищі рівні PlGF та нижчі рівні sFlt-1/PlGF у курців порівняно з тими, хто не палить; ефект був дозозалежним від кількості цигарок на добу та зберігався при палінні протягом усієї вагітності; науковці пов'язали попередження прееклампсії у первинно нормотензивних вагітних з впливом побічних продуктів паління (окис вуглецю, нікотин) на фактори ангиогенезу. Але у вагітних із хронічною гіпертензією паління навпаки є фактором ризику прееклампсії [292]. Можна припустити, що первинний дисбаланс факторів ангиогенезу при хронічній гіпертензії погіршується в умовах паління, прогресування вагітності та приєднання прееклампсії. Також можливо, що паління впливає на перебіг гіпертензивних розладів не лише через фактори ангиогенезу. Невелика кількість вагітних в оригінальному дослідженні (3 у підгрупі хронічної гіпертензії, 5 у підгрупі накладеної прееклампсії, 1 у контрольній підгрупі) обмежує аналіз впливу паління на розвиток накладеної прееклампсії; потрібні подальші дослідження. Виключити вплив паління на розвиток накладеної прееклампсії наразі неможливо.

9.8 Модель багатофакторної логістичної регресії прогнозування накладеної преєклампсії у вагітних із хронічною гіпертензією

У розвитку накладеної преєклампсії у вагітних із хронічною гіпертензією грає відчутну роль як плацента з її дисфункцією (зниження продукції PlGF), так і вихідний стан матері (ендотеліальна дисфункція, підвищені рівні sFlt-1). sFlt-1/PlGF з маркерів ангіогенезу є найбільш ефективним предиктором накладеної преєклампсії. Ймовірно, однією зі складових патогенезу накладеної преєклампсії є втрата імунологічної толерантності до HSP60 та загострення імунологічної реактивності проти GroEL. Крім того, багатофункціональний білок теплового шоку HSP70 робить свій внесок у перебіг накладеної преєклампсії, беручи участь у відповіді на гемодинамічний стрес, ендотеліальну дисфункцію, процеси запалення та імунні реакції.

Факторами ризику накладеної преєклампсії у вагітних із хронічною гіпертензією, внесок яких було підтверджено даними літератури, та прийнято рішення розглянути в моделі логістичної регресії, є ожиріння, підвищений вік жінки, паління, паритет та анамнез хронічної гіпертензії тривалістю ≥ 4 роки.

Отже, перелічені біомаркери та окреслені фактори ризику, обрані для моделі прогнозування накладеної преєклампсії. Далі побудована модель багатофакторної логістичної регресії залежності виникнення накладеної преєклампсії за даними, отриманими в 28 тижнів (рисунок 7.1 (а)): sFlt-1/PlGF, HSP70, анти-HSP60 та анти-GroEL антитіл з урахуванням віку, індексу маси тіла, паритету, статусу курця, тривалості захворювання на хронічну гіпертензію більше 4 роки та більше. Тоді площа під кривою становила 0.961 (95% ДІ 0.924 – 0.998) із досягненням чутливості 93.8% та специфічності 95.0%.

Далі побудована аналогічна модель для даних, отриманих в другій точці дослідження (рисунок 7.1 (б)). Площа під кривою – 0.954 (95% ДІ 0.914 – 0.994); чутливість 92.1% та специфічність 90.1%.

Деяке зниження чутливості та специфічності у другій точці дослідження можна пояснити фізіологічними змінами рівнів біомаркерів під час перебігу вагітності (зокрема, збільшенням sFlt-1, зниженням PlGF). Аналогічні зміни, але

більш виражені, відбуваються під час приєднання преєклампсії. Це розмиває межу між показниками у вагітних із хронічною гіпертензією та накладеною преєклампсією та знижує чутливість та специфічність моделі, для показників, що отримані в терміні 29–36 тиж. Площі під кривою в обох випадках перевищує 0.9, що вказує на добру здатність моделі прогнозувати розвиток преєклампсії у вагітних із хронічною гіпертензією. Крім того, площі під кривою в обох точках дослідження зіставні, що вказує на стабільність моделі. Чутливість та специфічність, що вищі за 80%, свідчить про валідність обраних незалежних змінних [41].

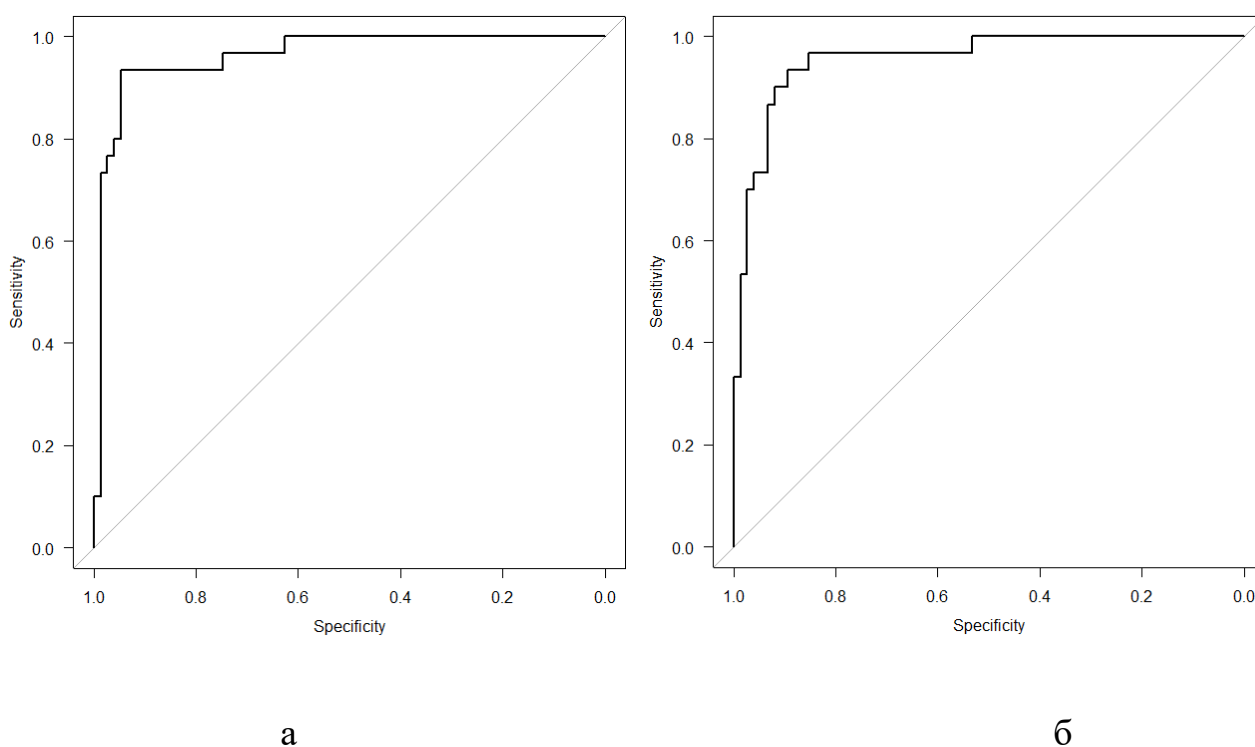


Рисунок 9.1 – Модель логістичної регресії розвитку накладеної преєклампсії в першій (а) та в другій точках дослідження (б) в залежності від sFlt-1/PlGF, HSP70, анти-HSP60 та анти-GroEL антитіл, з урахуванням віку, індексу маси тіла, паритету, статусу курця, тривалості захворювання на хронічну гіпертензію 4 роки та більше

Отже, ми запропонували скринінгове обстеження на 28–36 тижнях вагітності для жінок із хронічною гіпертензією з метою прогнозування розвитку

пreekлампсії. Прогнозування базується на аналізі ангіогенних факторів sFlt-1/PlGF, а також факторів стресу та імунної відповіді — HSP70, анти-HSP60 та анти-GroEL антитіл — з урахуванням ІМТ, віку, паритету, статусу курця та тривалості захворювання на хронічну гіпертензію понад 4 роки. Калькулятор ризиків доступний на сайті за електронною адресою <https://olgakpopel.wixstudio.io/superimposed-calc>.

У разі оцінки моделі за допомогою критерію AIC (Akaike Information Criterion) у другій точці дослідження (29–36 тижнів) найбільш значущим предиктором накладеної пreekлампсії виявилось відношення sFlt-1/PlGF ($p < 0.001$), яке чітко асоціюється з розвитком цього ускладнення: OR = 1.10 (95% ДІ 1.05–1.15).

HSP70 також продемонстрував дуже значущу асоціацію з ризиком розвитку пreekлампсії: $p < 0.05$, OR = 1270 (95% ДІ 3.01–536000), вказуючи на значне зростання ризику зі збільшенням його рівня. Антитіла до GroEL були статистично значущим фактором ($p < 0.05$); кожна одиниця їх збільшення підвищувала ризик накладеної пreekлампсії на 5%: OR = 1.05 (95% ДІ 1.00–1.09).

Паління мало тенденцію до асоціації з накладеною пreekлампсією ($p = 0.07$), хоча статистичної значущості досягнуто не було, OR = 6.60 (95% ДІ 0.85–51.40). ІМТ також демонстрував тенденцію до впливу на розвиток накладеної пreekлампсії: $p = 0.08$, OR = 1.13 (95% ДІ 0.98–1.30), але даних виявилось недостатньо для статистичної значущості.

Таким чином, модель показала, що у терміні 29–36 тижнів sFlt-1/PlGF і HSP70 є найбільш значущими предикторами розвитку накладеної пreekлампсії, тоді як антитіла до GroEL також відіграють важливу роль. ІМТ і статус курця вказують на можливий вплив, але їхній внесок залишається менш певним через більші значення p . Модель має високу точність прогнозування завдяки низькому AIC (66.25) і високому AUC (> 0.9).

У терміні 28 тижнів під час оцінки за допомогою критерію AIC модель логістичної регресії продемонструвала трохи іншу значущість факторів у прогнозуванні накладеної пreekлампсії. Відношення sFlt-1/PlGF ($p < 0.001$) було

найбільш значущим предиктором, кожна одиниця збільшення співвідношення підвищувала ризик розвитку преєклампсії на 15%: OR = 1.15 (95% ДІ 1.09–1.22), що підтверджує його важливість у ранньому прогнозуванні. Паління мало тенденцію до підвищення ризику преєклампсії: OR = 5.78 (95% ДІ 0.64–52.30), але статистично значущої асоціації не досягнуто ($p = 0.1$). Це може свідчити про недостатню кількість даних для підтвердження впливу. Антитіла до GroEL продемонстрували незначну асоціацію OR = 1.03 (95% ДІ 0.99–1.06), але їхній внесок також залишився на межі значущості ($p = 0.1$). Це потребує подальшого вивчення їх ролі. Модель загалом показала високу прогностичну точність із низьким значенням AIC (67.72). Таким чином, співвідношення sFlt-1/PlGF є ключовим маркером у прогнозуванні накладеної преєклампсії на 28 тижнях, тоді як вплив паління та антитіл до GroEL на цьому терміні потребує додаткових досліджень.

У першій точці дослідження (28 тижнів) анти-HSP60 антитіла не показали очікуваної статистичної значущості, незважаючи на попередні дані (результати ROC-аналізу, порівняння пов'язаних вибірок у двох точках дослідження, співставлення рівнів анти-HSP60 антитіл у підгрупі накладеної преєклампсії порівняно з підгрупами хронічної гіпертензії та здорового контролю). Цей результат може бути пояснений стійкою кореляцією анти-HSP60 антитіл з анти-GroEL антитілами, що спричиняє ефект зменшення рівня значущості (p) кожної змінної в моделі логістичної регресії через поділ внеску між цими факторами. Це підкреслює складність одночасного використання двох взаємопов'язаних змінних у прогностичних моделях.

Зі зміною гестаційного терміну спостерігається зміна впливу окремих факторів на розвиток накладеної преєклампсії. Тому базова модель наразі включає максимальну кількість змінних, що потребують подальшого вивчення для уточнення їх ролі. Цей підхід дозволяє зберегти потенційно значущі фактори для майбутніх досліджень та покращення моделі.

Тепер звернемось до практичного використання моделі. Допомога під час вагітності наразі базується на принципах, що запропоновані ще у 1929 році

Міністерством охорони здоров'я Великобританії (Меморандум про допологові клініки). Вони передбачали огляди на 16, 24, 28 тижнях вагітності, далі — раз на два тижні до 36 тижнів, а після цього — щотижневі візити до пологів [318]. Ці рекомендації були засновані лише на досвіді спостереження за вагітністю, але вони заклали основу для сучасної антенатальної допомоги [318]. Виявлення гіпертензивних ускладнень під час вагітності базувалося на вимірюванні артеріального тиску та виявленні протеїнурії під час кожного візиту. Наразі визначення груп ризику розвитку преєклампсії здійснюється на підставі клініко-анамнестичних факторів. Усі вагітні з хронічною гіпертензією належать до групи ризику розвитку преєклампсії та потребують не лише призначення аспірину з 12–16 тижнів, але й, що головне, більш ретельного спостереження лікарів, особливо у другій половині вагітності. Проте такий підхід є ресурсозатратним. Приблизно у третини вагітних із хронічною гіпертензією розвивається накладена преєклампсія, і традиційний підхід не завжди дозволяє звузити групу ризику, яка потребує більш ретельного спостереження. Це призводить до зростання витрат системи охорони здоров'я, підвищеного навантаження на лікарів і збільшення кількості додаткових обстежень вагітних.

Отже, необхідно шукати інструменти для прогнозування розвитку преєклампсії у вагітних із хронічною гіпертензією на термінах, коли існує найбільший ризик негативних акушерських і перинатальних наслідків. У період з 28 до 36 тижнів, у разі підозри на можливий розвиток преєклампсії, неможливості регулярного спостереження або за наявності попередніх незадовільних результатів вагітності, ми пропонуємо обстеження відповідно до нашої моделі.

Якщо за результатами обстеження вагітну ідентифіковано як таку, що належить до групи високого ризику, рекомендовано скласти індивідуальний план спостереження залежно від клінічної ситуації. Якщо вагітна виключена з групи ризику, пропонується ведення вагітності відповідно до загальних рекомендацій, викладених у наказі МОЗ №1437. Алгоритм дій наведено на рисунку 9.2.

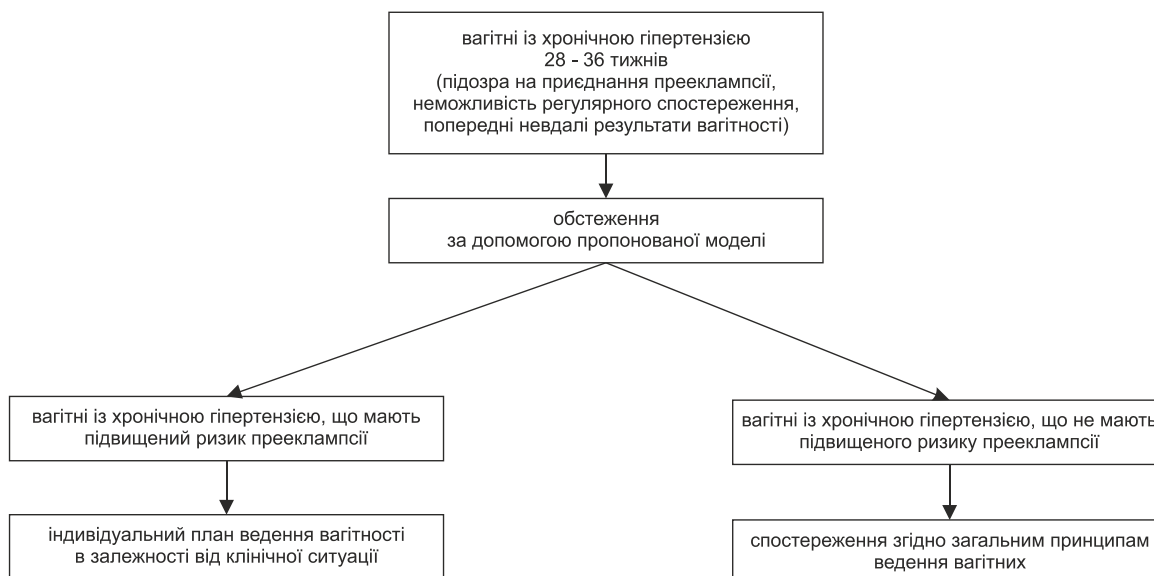


Рисунок 9.2 – Алгоритм обстеження вагітних із хронічною гіпертензією на терміні 28 – 36 тижнів

Виявлення вагітних із підвищеним ризиком розвитку накладеної преєклампсії дозволяє лікарю зосередити зусилля на більш ретельному спостереженні меншої кількості пацієнток, а також зменшити кількість додаткових обстежень і профілактичних госпіталізацій для інших вагітних із хронічною гіпертензією.

Наприкінці слід зазначити сильні сторони дослідження. Дослідження вагітних із хронічною гіпертензією та накладеною преєклампсією є досить рідкісним і важливим. До основних переваг роботи належить використання когортного проспективного дизайну дослідження, що забезпечує високу якість отриманих даних. Результати представлені з дотриманням міжнародних рекомендацій «Покращення звітності про спостережні дослідження в епідеміології» (Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology, STROBE). Важливою перевагою є виключення з дослідження учасниць із факторами, які могли б вплинути на рівні HSP70 та антитіл до HSP60 і GroEL. Крім того, усі твердження обґрунтовані статистично, використовуючи відповідні критерії в повному обсязі.

До обмежень дослідження можна віднести відносно невеликий обсяг вибірки, який не дозволив повною мірою оцінити вплив додаткових факторів, таких як вік, паритет, паління тощо.

Резюме

Таким чином, в перебігу хронічної гіпертензії під час вагітності та розвитку накладеної прееклампсії відіграють роль як маркери ангиогенезу, так і маркери імунної відповіді та запалення. Використання маркерів ангиогенезу, імунітету з урахуванням ІМТ, віку вагітної, паритету, статусу курця, тривалості захворювання на хронічну гіпертензію 4 роки та більше у моделі багатофакторної логістичної регресії дозволяє прогнозувати розвиток накладеної прееклампсії з чутливістю та специфічністю більше 90% на термінах 28—36 тижнів.

ВИСНОВКИ

У дисертації наведено теоретичне обґрунтування участі факторів ангиогенезу, таких як sFlt-1 та PlGF, а також факторів стресу та імунної відповіді, зокрема HSP70, анти-HSP60 та анти-GroEL антитіл, у патогенезі накладеної преєклампсії. Висновки ґрунтуються на аналізі даних літератури, а також на результатах проведених метааналізів і проспективного когортного одноцентрового обсерваційного дослідження.

Систематичний огляд і метааналіз встановили статистично значущі зміни sFlt-1, PlGF і співвідношення sFlt-1/PlGF при накладеній преєклампсії, з яких sFlt-1/PlGF є найбільш обґрунтованим предиктором. Систематичний огляд і метааналіз HSP70 при преєклампсії показали статистично значущий розмір ефекту, що дозволяє очікувати аналогічних результатів і при накладеній преєклампсії. Даних для проведення метааналізу анти-HSP60 та анти-GroEL антитіл виявилось недостатньо, але огляд літератури продемонстрував перспективність цих факторів як маркерів накладеної преєклампсії.

Результати оригінального дослідження виявили характерні клініко-анамнестичні ознаки у вагітних із хронічною гіпертензією, які підвищують ризик накладеної преєклампсії. Встановлено, що вагітні з хронічною гіпертензією та накладеною преєклампсією мають вищий ІМТ і є старшими за віком порівняно зі здоровими вагітними. Накладена преєклампсія асоціюється з більшою тривалістю захворювання на хронічну гіпертензію (≥ 4 років), недостатнім контролем артеріального тиску в першій половині вагітності, розвитком гестаційного цукрового діабету та надмірним набором маси тіла під час вагітності. У вагітних із накладеною преєклампсією пологи відбуваються раніше, ніж у вагітних із хронічною гіпертензією чи здорових жінок, що підвищує ризик передчасних пологів, дистресу плода, кесаревого розтину та госпіталізації матері до відділення інтенсивної терапії.

Накладена преєклампсія супроводжується народженням немовлят у більш ранні терміни, меншою масою новонароджених (включаючи частку дітей із масою 1.5–2.5 кг), збільшенням частоти недоношеності, нижчими оцінками за

шкалою Апгар при народженні, частішими госпіталізаціями новонароджених до відділення інтенсивної терапії та більш пізньою випискою додому.

Дані морфологічного дослідження плацент свідчать про роль аномальної плацентації та імунних чинників у патогенезі накладеної прееклампсії. Плаценти при накладеній прееклампсії мають меншу масу порівняно з плацентами у вагітних із хронічною гіпертензією та здорових вагітних контрольної групи. Під час гістологічного аналізу частіше виявляються ознаки материнської мальперфузії та ідіопатичного вілусіту, що підкреслює внесок порушень плацентації та імунної відповіді у розвиток цього ускладнення.

Встановлено, що підвищена експресія HSP70, втрата імунологічної толерантності до HSP60, посилення імунологічної реактивності до GroEL, а також ангіогенний дисбаланс супроводжують перебіг хронічної гіпертензії під час вагітності та сприяють розвитку накладеної прееклампсії.

Серед маркерів ангіогенезу співвідношення sFlt-1/PlGF виявилось найбільш перспективним предиктором накладеної прееклампсії. Однак використання маркерів стресу та імунної відповіді (HSP70, анти-HSP60 та анти-GroEL антитіл) як єдиних предикторів має обмеження через їхню участь у численних фізіологічних і патологічних процесах. Водночас їх включення до багатофакторної моделі підвищує точність прогнозування. Комбінація біомаркерів та клініко-анамнестичних характеристик (вік, індекс маси тіла, паритет, статус курця, тривалість хронічної гіпертензії 4 роки чи більше) може сприяти більш точному прогнозуванню ризику розвитку накладеної прееклампсії.

Додатково слід зазначити, що підвищений індекс маси тіла до настання вагітності, недостатній контроль артеріального тиску з ранніх термінів гестації та надмірний гестаційний набір маси тіла у вагітних із хронічною гіпертензією асоціюються зі збільшенням частоти акушерських ускладнень і ризиком накладеної прееклампсії.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

Запропоновано обстеження на 28–36 тижнях вагітності для жінок із хронічною гіпертензією з метою прогнозування розвитку прееклампсії. Прогнозування здійснюється на основі аналізу ангиогенних факторів sFlt-1/PlGF, а також факторів стресу та імунної відповіді — HSP70, анти-HSP60 та анти-GroEL антитіл — із врахуванням індексу маси тіла, віку, паритету, статусу курця та тривалості хронічної гіпертензії 4 роки або більше. Доступний калькулятор ризиків може бути використаний для практичного застосування в ситуаціях підозри на приєднання прееклампсії, у разі неможливості регулярного спостереження за вагітною або за наявності в анамнезі незадовільних результатів вагітності.

При ідентифікації вагітної як такої, що належить до високої групи ризику, рекомендовано скласти індивідуальний план спостереження з урахуванням клінічної ситуації. Якщо вагітну виключено з групи ризику, рекомендується проводити ведення вагітності відповідно до загальних рекомендацій, викладених у наказі МОЗ №1437 від 09.08.2022 р.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Abalos, E., Duley, L., Steyn, D.W., & Gialdini, C. (2018). Antihypertensive drug therapy for mild to moderate hypertension during pregnancy. *Cochrane database of systematic reviews*(10).
2. Advani, R., & Chandrasekaran, S. (2024). Chronic hypertension diagnosed by the American Heart Association and American College of Cardiology criteria is associated with increased risk of developing hypertensive disorders of pregnancy. *American journal of obstetrics & gynecology MFM*, 6(3), 101269.
3. Ahmad, A., & Samuelsen, S. (2012). Hypertensive disorders in pregnancy and fetal death at different gestational lengths: a population study of 2 121 371 pregnancies. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*, 119(12), 1521-1528.
4. Ahmed, A., Dunk, C., Ahmad, S., & Khaliq, A. (2000). Regulation of placental vascular endothelial growth factor (VEGF) and placenta growth factor (PIGF) and soluble Flt-1 by oxygen--a review. *Placenta*, 21 Suppl A, S16-24. <https://doi.org/10.1053/plac.1999.0524>
5. Ahmed, A., Li, X.F., Dunk, C., Whittle, M.J., Rushton, D.I., & Rollason, T. (1995). Colocalisation of vascular endothelial growth factor and its Flt-1 receptor in human placenta. *Growth Factors*, 12(3), 235-243. <https://doi.org/10.3109/08977199509036883>
6. Ai-ris, Y.C., Smith, L.A., & Karumanchi, S.A. (2021). Review of the immune mechanisms of preeclampsia and the potential of immune modulating therapy. *Human immunology*, 82(5), 362-370.
7. Akbari, R., Hantoushzadeh, S., Panahi, Z., Bahonar, S., & Ghaemi, M. (2023). A bibliometric review of 35 years of studies about preeclampsia. *Frontiers in Physiology*, 14, 1110399.
8. Akbarzadeh-Jahromi, M., Daneshyar, Z., Sari Aslani, F., Asadi, N., & Zare, H.R. (2015). Circulating Levels of Heat Shock Protein 70 in Women With

Preeclampsia and Healthy Controls [Research Article]. *Shiraz E-Med J*, 16(6), e27750. <https://doi.org/10.17795/semj27750>

9. Alahakoon, T.I., Zhang, W., Trudinger, B.J., & Lee, V.W. (2014). Discordant clinical presentations of preeclampsia and intrauterine fetal growth restriction with similar pro- and anti-angiogenic profiles. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 27(18), 1854-1859. <https://doi.org/10.3109/14767058.2014.880882>
10. Alvarez-Cabrera, M.C., Barrientos-Galeana, E., Barrera-Garcia, A., Osorio-Caballero, M., Acevedo, J.F., Flores-Herrera, O., Diaz, N.F., Molina-Hernandez, A., Garcia-Lopez, G., & Flores-Herrera, H. (2018). Secretion of heat shock -60, -70 kD protein, IL-1beta and TNFalpha levels in serum of a term normal pregnancy and patients with pre-eclampsia development. *J Cell Mol Med*, 22(11), 5748-5752. <https://doi.org/10.1111/jcmm.13824>
11. Ambia, A.M., Morgan, J.L., Wells, C.E., Roberts, S.W., Sanghavi, M., Nelson, D.B., & Cunningham, F.G. (2018). Perinatal outcomes associated with abnormal cardiac remodeling in women with treated chronic hypertension. *American journal of obstetrics and gynecology*, 218(5), 519. e511-519. e517.
12. Ambia, A.M., Morgan, J.L., Wilson, K.L., Roberts, S.W., Wells, C.E., McIntire, D.D., Sanghavi, M., Nelson, D.B., & Cunningham, F.G. (2017). Frequency and consequences of ventricular hypertrophy in pregnant women with treated chronic hypertension. *American journal of obstetrics and gynecology*, 217(4), 467. e461-467. e466.
13. Amyx, M., Zeitlin, J., Blondel, B., & Le Ray, C. (2023). Gestational weight gain adequacy and intrapartum oxytocin and cesarean section use: Observational population-based study in France. *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica*, 102(3), 301-312.
14. Ananth, C.V., Duzyj, C.M., Yadava, S., Schwebel, M., Tita, A.T., & Joseph, K. (2019). Changes in the prevalence of chronic hypertension in pregnancy, United States, 1970 to 2010. *Hypertension*, 74(5), 1089-1095.
15. Andrie, R.P., Bauriedel, G., Braun, P., Hopp, H.W., Nickenig, G., & Skowasch, D. (2011). Prevalence of intimal heat shock protein 60 homologues in unstable

- angina and correlation with anti-heat shock protein antibody titers. *Basic Res Cardiol*, 106(4), 657-665. <https://doi.org/10.1007/s00395-011-0171-2>
16. Androvitsanea, A., Stylianou, K., Drosataki, E., & Petrakis, I. (2021). The Pathophysiological Role of Heat Shock Response in Autoimmunity: A Literature Review. *Cells*, 10(10). <https://doi.org/10.3390/cells10102626>
 17. Ansari, M.Y., & Mande, S.C. (2018). A Glimpse Into the Structure and Function of Atypical Type I Chaperonins. *Front Mol Biosci*, 5, 31. <https://doi.org/10.3389/fmolb.2018.00031>
 18. Antoniadis, C., Bakogiannis, C., Tousoulis, D., Antonopoulos, A.S., & Stefanadis, C. (2009). The CD40/CD40 ligand system: linking inflammation with atherothrombosis. *Journal of the American College of Cardiology*, 54(8), 669-677.
 19. August, P., Helseth, G., Cook, E.F., & Sison, C. (2004). A prediction model for superimposed preeclampsia in women with chronic hypertension during pregnancy. *American journal of obstetrics and gynecology*, 191(5), 1666-1672.
 20. August, P., Lenz, T., Ales, K.L., Druzin, M.L., Edersheim, T.G., Hutson, J.M., Miiller, F.B., Laragh, J.H., & Sealey, J.E. (1990). Longitudinal study of the renin-angiotensin-aldosterone system in hypertensive pregnant women: deviations related to the development of superimposed preeclampsia. *American journal of obstetrics and gynecology*, 163(5), 1612-1621.
 21. Avendanha, R.A., Campos, G.F.C., Branco, B.C., Ishii, N.C., Gomes, L.H.N., de Castro, A.J., Leal, C.R.V., & Simoes, E.S.A.C. (2024). Potential urinary biomarkers in preeclampsia: a narrative review. *Mol Biol Rep*, 51(1), 172. <https://doi.org/10.1007/s11033-023-09053-5>
 22. Aye, I.L., Lager, S., Ramirez, V.I., Gaccioli, F., Dudley, D.J., Jansson, T., & Powell, T.L. (2014). Increasing maternal body mass index is associated with systemic inflammation in the mother and the activation of distinct placental inflammatory pathways. *Biology of reproduction*, 90(6), 129, 121-129.
 23. Azzam, H.A., Abousamra, N.K., Goda, H., El-Shouky, R., & El-Gilany, A.-H. (2013). The expression and concentration of CD40 ligand in normal pregnancy,

- preeclampsia, and hemolytic anemia, elevated liver enzymes and low platelet count (HELLP) syndrome. *Blood Coagulation & Fibrinolysis*, 24(1), 71-75.
24. Badon, S.E., Dublin, S., Nance, N., Hedderson, M.M., Neugebauer, R., Easterling, T., Cheetham, T.C., Chen, L., Holt, V.L., & Avalos, L.A. (2021). Gestational weight gain and adverse pregnancy outcomes by pre-pregnancy BMI category in women with chronic hypertension: a cohort study. *Pregnancy hypertension*, 23, 27-33.
 25. Bailey, A.P., Shparago, M., & Gu, J.W. (2006). Exercise increases soluble vascular endothelial growth factor receptor-1 (sFlt-1) in circulation of healthy volunteers. *Med Sci Monit*, 12(2), CR45-50. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16449946>
 26. Balogi, Z., Multhoff, G., Jensen, T.K., Lloyd-Evans, E., Yamashima, T., Jäättelä, M., Harwood, J.L., & Víg, L. (2019). Hsp70 interactions with membrane lipids regulate cellular functions in health and disease. *Progress in lipid research*, 74, 18-30.
 27. Banala, C., Moreno, S., Cruz, Y., Boelig, R.C., Saccone, G., Berghella, V., Schoen, C.N., & Roman, A. (2020). Impact of the ACOG guideline regarding low-dose aspirin for prevention of superimposed preeclampsia in women with chronic hypertension. *American journal of obstetrics and gynecology*, 223(3), 419. e411-419. e416.
 28. Banecka-Majkutewicz, Z., Grabowski, M., Kadzinski, L., Papkov, A., Wegrzyn, A., & Banecki, B. (2014). Increased levels of antibodies against heat shock proteins in stroke patients. *Acta Biochim Pol*, 61(2), 379-383. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24904931>
 29. Bangi, E.F., Yousuf, M.H., Upadhyay, S., Jain, P., & Jain, R. (2023). Comprehensive Review of Hypertensive Disorders Related to Pregnancy. *Southern medical journal*, 116(6), 482-489.
 30. Bartsch, E., Medcalf, K.E., Park, A.L., & Ray, J.G. (2016). Clinical risk factors for pre-eclampsia determined in early pregnancy: systematic review and meta-

analysis of large cohort studies. *Bmj*, 353, i1753.
<https://doi.org/10.1136/bmj.i1753>

31. Barut, F., Barut, A., Gun, B.D., Kandemir, N.O., Aktunc, E., Harma, M., Harma, M.I., & Ozdamar, S.O. (2010). Expression of heat shock protein 70 and endothelial nitric oxide synthase in placental tissue of preeclamptic and intrauterine growth-restricted pregnancies. *Pathology-Research and Practice*, 206(9), 651-656.
32. Bateman, B.T., Bansil, P., Hernandez-Diaz, S., Mhyre, J.M., Callaghan, W.M., & Kuklina, E.V. (2012). Prevalence, trends, and outcomes of chronic hypertension: a nationwide sample of delivery admissions. *American journal of obstetrics and gynecology*, 206(2), 134. e131-134. e138.
33. Beck, C., Allshouse, A., Silver, R.M., Grobman, W.A., Simhan, H., Haas, D., Reddy, U.M., & Blue, N.R. (2022). High early pregnancy body mass index is associated with alterations in first-and second-trimester angiogenic biomarkers. *American journal of obstetrics & gynecology MFM*, 4(3), 100614.
34. Belgore, F.M., Lip, G.Y., & Blann, A.D. (2000). Vascular endothelial growth factor and its receptor, Flt-1, in smokers and non-smokers. *Br J Biomed Sci*, 57(3), 207-213. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11050771>
35. Bello, N.A., Zhou, H., Cheetham, T.C., Miller, E., Getahun, D., Fassett, M.J., & Reynolds, K. (2021). Prevalence of hypertension among pregnant women when using the 2017 American College of Cardiology/American Heart Association blood pressure guidelines and association with maternal and fetal outcomes. *JAMA network open*, 4(3), e213808-e213808.
36. Benigni, A., Gregorini, G., Frusca, T., Chiabrando, C., Ballerini, S., Valcamonico, A., Orisio, S., Piccinelli, A., Pinciroli, V., & Fanelli, R. (1989). Effect of low-dose aspirin on fetal and maternal generation of thromboxane by platelets in women at risk for ppregnancy-induced hypertension. *New England Journal of Medicine*, 321(6), 357-362.
37. Berntsen, S., Söderström-Anttila, V., Wennerholm, U.-B., Laivuori, H., Loft, A., Oldereid, N.B., Romundstad, L.B., Bergh, C., & Pinborg, A. (2019). The health

of children conceived by ART: 'the chicken or the egg?'. *Human reproduction update*, 25(2), 137-158.

38. Binder, J., Kalafat, E., Palmrich, P., Pateisky, P., & Khalil, A. (2022). Should angiogenic markers be included in diagnostic criteria of superimposed pre-eclampsia in women with chronic hypertension? *Ultrasound Obstet Gynecol*, 59(2), 192-201. <https://doi.org/10.1002/uog.23711>
39. Binder, J., Palmrich, P., Kalafat, E., Pateisky, P., Ozturk, E., Mittelberger, J., & Khalil, A. (2021). Prognostic Value of Angiogenic Markers in Pregnant Women With Chronic Hypertension. *J Am Heart Assoc*, 10(17), e020631. <https://doi.org/10.1161/JAHA.120.020631>
40. Blake, M.J., Klevay, L.M., Halas, E.S., & Bode, A.M. (1995). Blood pressure and heat shock protein expression in response to acute and chronic stress. *Hypertension*, 25(4), 539-544.
41. Boateng, E.Y., & Abaye, D.A. (2019). A review of the logistic regression model with emphasis on medical research. *Journal of data analysis and information processing*, 7(04), 190.
42. Bodolay, E., Prohaszka, Z., Paragh, G., Csipo, I., Nagy, G., Laczik, R., Demeter, N., Zold, E., Nakken, B., Szegedi, G., & Szodoray, P. (2014). Increased levels of anti-heat-shock protein 60 (anti-Hsp60) indicate endothelial dysfunction, atherosclerosis and cardiovascular diseases in patients with mixed connective tissue disease. *Immunol Res*, 60(1), 50-59. <https://doi.org/10.1007/s12026-014-8552-x>
43. Boghossian, N.S., Yeung, E., Mendola, P., Hinkle, S.N., Laughon, S.K., Zhang, C., & Albert, P.S. (2014). Risk factors differ between recurrent and incident preeclampsia: a hospital-based cohort study. *Annals of epidemiology*, 24(12), 871-877. e873.
44. Boneh, H.R., Pariente, G., Baumfeld, Y., Yohay, D., Rotem, R., & Weintraub, A.Y. (2022). Superimposed versus de novo pre-eclampsia: Is there a difference? *International Journal of Gynecology & Obstetrics*, 159(2), 392-397.

45. Bonney, E.A. (2017). Alternative theories: pregnancy and immune tolerance. *Journal of reproductive immunology*, 123, 65-71.
46. Bonney, E.A. (2023). A framework for understanding maternal immunity. *Immunology and Allergy Clinics*, 43(1), e1-e20.
47. Boulanger, H., Bounan, S., Mahdhi, A., Drouin, D., Ahriz-Saksi, S., Guimiot, F., & Rouas-Freiss, N. (2024). Immunologic aspects of preeclampsia. *AJOG Global Reports*, 4(1), 100321.
48. Bramham, K., Parnell, B., Nelson-Piercy, C., Seed, P.T., Poston, L., & Chappell, L.C. (2014). Chronic hypertension and pregnancy outcomes: systematic review and meta-analysis. *Bmj*, 348.
49. Bramham, K., Seed, P.T., Lightstone, L., Nelson-Piercy, C., Gill, C., Webster, P., Poston, L., & Chappell, L.C. (2016). Diagnostic and predictive biomarkers for pre-eclampsia in patients with established hypertension and chronic kidney disease. *Kidney Int*, 89(4), 874-885. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2015.10.012>
50. Bramham, K., Villa, P.M., Joslin, J.R., Laivuori, H., Hamalainen, E., Kajantie, E., Raikkonen, K., Pesonen, A., Seed, P., Dalton, R.N., Turner, C., Wong, M., Von Dadelszen, P., Roberts, J.M., Poston, L., & Chappell, L.C. (2020). Predisposition to superimposed preeclampsia in women with chronic hypertension: endothelial, renal, cardiac, and placental factors in a prospective longitudinal cohort. *Hypertens Pregnancy*, 39(3), 326-335. <https://doi.org/10.1080/10641955.2020.1769643>
51. Brocchieri, L., Conway de Macario, E., & Macario, A.J. (2008). hsp70 genes in the human genome: Conservation and differentiation patterns predict a wide array of overlapping and specialized functions. *BMC Evol Biol*, 8, 19. <https://doi.org/10.1186/1471-2148-8-19>
52. Brown, M.A., Magee, L.A., Kenny, L.C., Karumanchi, S.A., McCarthy, F.P., Saito, S., Hall, D.R., Warren, C.E., Adayi, G., & Ishaku, S. (2018). Hypertensive disorders of pregnancy: ISSHP classification, diagnosis, and management recommendations for international practice. *Hypertension*, 72(1), 24-43.

53. Browne, J., Vissers, K., Antwi, E., Srofenyoh, E., Van der Linden, E., Agyepong, I., Grobbee, D., & Klipstein-Grobusch, K. (2015). Perinatal outcomes after hypertensive disorders in pregnancy in a low resource setting. *Tropical medicine & international health*, 20(12), 1778-1786.
54. Buhimschi, C.S., Norwitz, E.R., Funai, E., Richman, S., Guller, S., Lockwood, C.J., & Buhimschi, I.A. (2005). Urinary angiogenic factors cluster hypertensive disorders and identify women with severe preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*, 192(3), 734-741. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2004.12.052>
55. Bujold, L., Audibert, F., & Chaillet, N. (2022). Impact of gestational weight gain recommendations for obese women on neonatal morbidity. *American journal of perinatology*.
56. Burke, S.D., Zsengeller, Z.K., Khankin, E.V., Lo, A.S., Rajakumar, A., DuPont, J.J., McCurley, A., Moss, M.E., Zhang, D., Clark, C.D., Wang, A., Seely, E.W., Kang, P.M., Stillman, I.E., Jaffe, I.Z., & Karumanchi, S.A. (2016). Soluble fms-like tyrosine kinase 1 promotes angiotensin II sensitivity in preeclampsia. *J Clin Invest*, 126(7), 2561-2574. <https://doi.org/10.1172/JCI83918>
57. Busnelli, A., Schirripa, I., Fedele, F., Bulfoni, A., & Levi-Setti, P.E. (2022). Obstetric and perinatal outcomes following programmed compared to natural frozen-thawed embryo transfer cycles: a systematic review and meta-analysis. *Human reproduction*, 37(7), 1619-1641.
58. Caritis, S., Sibai, B., Hauth, J., Lindheimer, M.D., Klebanoff, M., Thom, E., VanDorsten, P., Landon, M., Paul, R., Miodovnik, M., Meis, P., & Thurnau, G. (1998). Low-dose aspirin to prevent preeclampsia in women at high risk. National Institute of Child Health and Human Development Network of Maternal-Fetal Medicine Units. *N Engl J Med*, 338(11), 701-705. <https://doi.org/10.1056/NEJM199803123381101>
59. Carolan, M. (2013). Maternal age \geq 45 years and maternal and perinatal outcomes: a review of the evidence. *Midwifery*, 29(5), 479-489.

60. Carrillo, L.A.G., de Aguiar, C.R., Muriel, J.M., & Zambrano, M.A.R. (2023). Design of a postpartum hemorrhage and transfusion risk calculator. *Heliyon*, 9(2).
61. Casagrande, L., Rezende, G.P., Guida, J.P., Costa, R.S., Parpinelli, M.A., Surita, F.G., & Costa, M.L. (2020). Maternal and perinatal outcomes related to superimposed pre-eclampsia in a Brazilian cohort of women with chronic hypertension. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*, 149(2), 148-153.
62. Catalano, P.M., McIntyre, H.D., Cruickshank, J.K., McCance, D.R., Dyer, A.R., Metzger, B.E., Lowe, L.P., Trimble, E.R., Coustan, D.R., & Hadden, D.R. (2012). The hyperglycemia and adverse pregnancy outcome study: associations of GDM and obesity with pregnancy outcomes. *Diabetes care*, 35(4), 780-786.
63. Cavoretto, P., Candiani, M., Giorgione, V., Inversetti, A., Abu-Saba, M., Tiberio, F., Sigismondi, C., & Farina, A. (2018). Risk of spontaneous preterm birth in singleton pregnancies conceived after IVF/ICSI treatment: meta-analysis of cohort studies. *Ultrasound in obstetrics & gynecology*, 51(1), 43-53.
64. Cavoretto, P.I., Giorgione, V., Sotiriadis, A., Vigano, P., Papaleo, E., Galdini, A., Gaeta, G., & Candiani, M. (2022). IVF/ICSI treatment and the risk of iatrogenic preterm birth in singleton pregnancies: systematic review and meta-analysis of cohort studies. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, 35(10), 1987-1996.
65. Cedergren, M.I. (2004). Maternal morbid obesity and the risk of adverse pregnancy outcome. *Obstetrics & Gynecology*, 103(2), 219-224.
66. Chaiworapongsa, T., Erez, O., Kusanovic, J.P., Vaisbuch, E., Mazaki-Tovi, S., Gotsch, F., Than, N.G., Mittal, P., Kim, Y.M., Camacho, N., Edwin, S., Gomez, R., Hassan, S.S., & Romero, R. (2008). Amniotic fluid heat shock protein 70 concentration in histologic chorioamnionitis, term and preterm parturition. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 21(7), 449-461. <https://doi.org/10.1080/14767050802054550>

67. Chan, C.T., Lieu, M., Toh, B.H., Kyaw, T.S., Bobik, A., Sobey, C.G., & Drummond, G.R. (2014). Antibodies in the pathogenesis of hypertension. *Biomed Res Int*, 2014, 504045. <https://doi.org/10.1155/2014/504045>
68. Chang, X., Shi, X., Zhang, X., Chen, J., Fan, X., Yang, Y., Wang, L., Wang, A., Deng, R., Zhou, E., & Zhang, G. (2020). miR-382-5p promotes porcine reproductive and respiratory syndrome virus (PRRSV) replication by negatively regulating the induction of type I interferon. *FASEB J*, 34(3), 4497-4511. <https://doi.org/10.1096/fj.201902031RRR>
69. Chappell, L.C., Duckworth, S., Seed, P.T., Griffin, M., Myers, J., Mackillop, L., Simpson, N., Waugh, J., Anumba, D., & Kenny, L.C. (2013). Diagnostic accuracy of placental growth factor in women with suspected preeclampsia: a prospective multicenter study. *Circulation*, 128(19), 2121-2131.
70. Chappell, L.C., Enye, S., Seed, P., Briley, A.L., Poston, L., & Shennan, A.H. (2008). Adverse perinatal outcomes and risk factors for preeclampsia in women with chronic hypertension: a prospective study. *Hypertension*, 51(4), 1002-1009.
71. Chih, H.J., Elias, F.T., Gaudet, L., & Velez, M.P. (2021). Assisted reproductive technology and hypertensive disorders of pregnancy: systematic review and meta-analyses. *BMC pregnancy and childbirth*, 21, 1-20.
72. Choe, S.S., Huh, J.Y., Hwang, I.J., Kim, J.I., & Kim, J.B. (2016). Adipose tissue remodeling: its role in energy metabolism and metabolic disorders. *Frontiers in endocrinology*, 7, 30.
73. Claramonte Nieto, M., Meler Barrabes, E., Garcia Martínez, S., Gutiérrez Prat, M., & Serra Zantop, B. (2019). Impact of aging on obstetric outcomes: defining advanced maternal age in Barcelona. *BMC pregnancy and childbirth*, 19, 1-10.
74. Clark, D.E., Smith, S.K., He, Y., Day, K.A., Licence, D.R., Corps, A.N., Lammoglia, R., & Charnock-Jones, D.S. (1998). A vascular endothelial growth factor antagonist is produced by the human placenta and released into the maternal circulation. *Biol Reprod*, 59(6), 1540-1548. <https://doi.org/10.1095/biolreprod59.6.1540>

75. Clark, D.E., Smith, S.K., Sharkey, A.M., & Charnock-Jones, D.S. (1996). Localization of VEGF and expression of its receptors flt and KDR in human placenta throughout pregnancy. *Hum Reprod*, *11*(5), 1090-1098. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.humrep.a019303>
76. Cohen, Y., Gutvirth, G., Avnon, T., & Sheiner, E. (2024). Chronic Hypertension in Pregnancy and Placenta-Mediated Complications Regardless of Preeclampsia. *Journal of Clinical Medicine*, *13*(4), 1111.
77. Conde-Agudelo, A., & Romero, R. (2022). SARS-CoV-2 infection during pregnancy and risk of preeclampsia: a systematic review and meta-analysis. *American journal of obstetrics and gynecology*, *226*(1), 68-89. e63.
78. Conrad, K.P., von Versen-Höynck, F., & Baker, V.L. (2024). Pathologic maternal and neonatal outcomes associated with programmed embryo transfer: potential etiologies and strategies for prevention. *Journal of assisted reproduction and genetics*, *41*(4), 843-859.
79. Costa-Beber, L.C., Hirsch, G.E., Heck, T.G., & Ludwig, M.S. (2022). Chaperone duality: the role of extracellular and intracellular HSP70 as a biomarker of endothelial dysfunction in the development of atherosclerosis. *Archives of Physiology and Biochemistry*, *128*(4), 1016-1023.
80. Costa, R.A., Hoshida, M.S., Alves, E.A., Zugaib, M., & Francisco, R.P. (2016). Preeclampsia and superimposed preeclampsia: The same disease? The role of angiogenic biomarkers. *Hypertens Pregnancy*, *35*(2), 139-149. <https://doi.org/10.3109/10641955.2015.1115063>
81. Costantino, V.V., Gil Lorenzo, A.F., Bocanegra, V., & Vallés, P.G. (2021). Molecular mechanisms of hypertensive nephropathy: renoprotective effect of losartan through Hsp70. *Cells*, *10*(11), 3146.
82. Creswell, L., O'Gorman, N., Palmer, K.R., da Silva Costa, F., & Rolnik, D.L. (2023). Perspectives on the Use of Placental Growth Factor (PlGF) in the Prediction and Diagnosis of Pre-Eclampsia: Recent Insights and Future Steps. *Int J Womens Health*, *15*, 255-271. <https://doi.org/10.2147/IJWH.S368454>

83. Cuschieri, S. (2019). The STROBE guidelines. *Saudi journal of anaesthesia*, *13*(Suppl 1), S31-S34.
84. Czeizel, A.E., & Banhidy, F. (2011). Chronic hypertension in pregnancy. *Current Opinion in Obstetrics and Gynecology*, *23*(2), 76-81.
85. Dai, F., Lan, Y., Pan, S., Wang, Y., Hua, Y., & Xiao, W. (2023). Pregnancy outcomes and disease phenotype of hypertensive disorders of pregnancy in singleton pregnancies after in vitro fertilization: a retrospective analysis of 1130 cases. *BMC pregnancy and childbirth*, *23*(1), 523.
86. Damås, J.K., Otterdal, K., Yndestad, A., Aass, H., Solum, N.O., Frøland, S.S., Simonsen, S., Aukrust, P.I., & Andreassen, A.K. (2004). Soluble CD40 ligand in pulmonary arterial hypertension: possible pathogenic role of the interaction between platelets and endothelial cells. *Circulation*, *110*(8), 999-1005.
87. Dandona, P., Aljada, A., Chaudhuri, A., Mohanty, P., & Garg, R. (2005). Metabolic syndrome: a comprehensive perspective based on interactions between obesity, diabetes, and inflammation. *Circulation*, *111*(11), 1448-1454.
88. Davis, S.M., Hariharan, V.N., Lo, A., Turanov, A.A., Echeverria, D., Sousa, J., McHugh, N., Biscans, A., Alterman, J.F., Karumanchi, S.A., Moore, M.J., & Khvorova, A. (2022). Chemical optimization of siRNA for safe and efficient silencing of placental sFLT1. *Mol Ther Nucleic Acids*, *29*, 135-149. <https://doi.org/10.1016/j.omtn.2022.06.009>
89. De Falco, S. (2012). The discovery of placenta growth factor and its biological activity. *Exp Mol Med*, *44*(1), 1-9. <https://doi.org/10.3858/emm.2012.44.1.025>
90. de Lima Filho, J.B., Freire, L., Nahas, E.A.P., Orsatti, F.L., & Orsatti, C.L. (2020). Heat Shock Protein 60 Antibodies Are Associated With a Risk Factor for Cardiovascular Disease in Bedridden Elderly Patients. *Front Mol Biosci*, *7*, 103. <https://doi.org/10.3389/fmolb.2020.00103>
91. Dewerchin, M., & Carmeliet, P. (2012). PlGF: a multitasking cytokine with disease-restricted activity. *Cold Spring Harb Perspect Med*, *2*(8). <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a011056>

92. Dimitriadis, E., Rolnik, D.L., Zhou, W., Estrada-Gutierrez, G., Koga, K., Francisco, R.P., Whitehead, C., Hyett, J., da Silva Costa, F., & Nicolaides, K. (2023). Preeclampsia. *Nature reviews Disease primers*, 9(1), 8.
93. dos Passos Junior, R.R., de Freitas, R.A., Dela Justina, V., San Martín, S., Lima, V.V., & Giachini, F.R. (2022). Protein O-GlcNAcylation as a nutrient sensor signaling placental dysfunction in hypertensive pregnancy. *Frontiers in endocrinology*, 13, 1032499.
94. Duan, Y., Tang, H., Mitchell-Silbaugh, K., Fang, X., Han, Z., & Ouyang, K. (2020). Heat Shock Protein 60 in Cardiovascular Physiology and Diseases. *Front Mol Biosci*, 7, 73. <https://doi.org/10.3389/fmolb.2020.00073>
95. Duncan, J.R., MacDonald, E.J., Dorsett, K.M., Nayyar, M., Bursac, Z., & Schenone, M.H. (2020). Does left ventricular hypertrophy by electrocardiogram predict adverse outcomes in pregnancies with chronic hypertension? *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, 33(10), 1638-1642.
96. Dvorakova, L., Ivankova, K., Krofta, L., & Hromadnikova, I. (2017). Expression profile of heat shock proteins in placental tissues of patients with preterm prelabor rupture of membranes and spontaneous preterm labor with intact membranes. *Am J Reprod Immunol*, 78(4). <https://doi.org/10.1111/aji.12698>
97. Dwyer, B.K., Krieg, S., Balise, R., Carroll, I.R., Chueh, J., Nayak, N., & Druzin, M. (2010). Variable expression of soluble fms-like tyrosine kinase 1 in patients at high risk for preeclampsia. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, 23(7), 705-711.
98. Dymara-Konopka, W., Laskowska, M., Grywalska, E., Hymos, A., Blazewicz, A., & Leszczynska-Gorzela, B. (2023). Similar Pro- and Antiangiogenic Profiles Close to Delivery in Different Clinical Presentations of Two Pregnancy Syndromes: Preeclampsia and Fetal Growth Restriction. *Int J Mol Sci*, 24(2). <https://doi.org/10.3390/ijms24020972>
99. Easter, S.R., Cantonwine, D.E., Zera, C.A., Lim, K.-H., Parry, S.I., & McElrath, T.F. (2016). Urinary tract infection during pregnancy, angiogenic factor profiles,

- and risk of preeclampsia. *American journal of obstetrics and gynecology*, 214(3), 387. e381-387. e387.
100. Ekblad, U., & Vilpa, T. (1994). Pregnancy in women over forty. *Annales Chirurgiae et gynaecologiae. Supplementum*,
 101. Elawad, T., Scott, G., Bone, J.N., Elwell, H., Lopez, C.E., Filippi, V., Green, M., Khalil, A., Kinshella, M.W., Mistry, H.D., Pickerill, K., Shanmugam, R., Singer, J., Townsend, R., Tsigas, E.Z., Vidler, M., Volvert, M.L., von Dadelszen, P., Magee, L.A., & Network, P. (2024). Risk factors for pre-eclampsia in clinical practice guidelines: Comparison with the evidence. *BJOG*, 131(1), 46-62. <https://doi.org/10.1111/1471-0528.17320>
 102. Eleftheriades, M., Papastefanou, I., Lambrinoudaki, I., Kappou, D., Lavranos, D., Akalestos, A., Souka, A.P., Pervanidou, P., Hassiakos, D., & Chrousos, G.P. (2014). Elevated placental growth factor concentrations at 11-14 weeks of gestation to predict gestational diabetes mellitus. *Metabolism*, 63(11), 1419-1425. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2014.07.016>
 103. Ellis, R.J., & Hemmingsen, S.M. (1989). Molecular chaperones: proteins essential for the biogenesis of some macromolecular structures. *Trends Biochem Sci*, 14(8), 339-342. [https://doi.org/10.1016/0968-0004\(89\)90168-0](https://doi.org/10.1016/0968-0004(89)90168-0)
 104. Ellis, R.J., van der Vies, S.M., & Hemmingsen, S.M. (1989). The molecular chaperone concept. *Biochem Soc Symp*, 55, 145-153. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2695089>
 105. England, L., & Zhang, J. (2007). Smoking and risk of preeclampsia: a systematic review. *Front Biosci*, 12(1), 2471-2483.
 106. Eriksen, J.L.K., Souter, V.L., Napolitano, P.G., & Chandrasekaran, S. (2020). Institutional prevalence of class III obesity modifies risk of adverse obstetrical outcomes. *American journal of obstetrics & gynecology MFM*, 2(1), 100058.
 107. Ernstad, E.G., Wennerholm, U.-B., Khatibi, A., Petzold, M., & Bergh, C. (2019). Neonatal and maternal outcome after frozen embryo transfer: increased risks in programmed cycles. *American journal of obstetrics and gynecology*, 221(2), 126. e121-126. e118.

108. Fadigas, C., Peeva, G., Mendez, O., Poon, L.C., & Nicolaides, K.H. (2015). Prediction of small-for-gestational-age neonates: screening by placental growth factor and soluble fms-like tyrosine kinase-1 at 35-37 weeks. *Ultrasound Obstet Gynecol*, *46*(2), 191-197. <https://doi.org/10.1002/uog.14862>
109. Fan, F., Duan, Y., Yang, F., Trexler, C., Wang, H., Huang, L., Li, Y., Tang, H., Wang, G., Fang, X., Liu, J., Jia, N., Chen, J., & Ouyang, K. (2020). Deletion of heat shock protein 60 in adult mouse cardiomyocytes perturbs mitochondrial protein homeostasis and causes heart failure. *Cell Death Differ*, *27*(2), 587-600. <https://doi.org/10.1038/s41418-019-0374-x>
110. Faupel-Badger, J.M., Staff, A.C., Thadhani, R., Powe, C.E., Potischman, N., Hoover, R.N., & Troisi, R. (2011). Maternal angiogenic profile in pregnancies that remain normotensive. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, *158*(2), 189-193.
111. Ferrer, R.L., Sibai, B.M., Mulrow, C.D., Chiquette, E., Stevens, K.R., & Cornell, J. (2000). Management of mild chronic hypertension during pregnancy: a review. *Obstetrics & Gynecology*, *96*(5), 849-860.
112. Flack, J.M., & Adekola, B. (2020). Blood pressure and the new ACC/AHA hypertension guidelines. *Trends in cardiovascular medicine*, *30*(3), 160-164.
113. Ford, N.D. (2022). Hypertensive disorders in pregnancy and mortality at delivery hospitalization—United States, 2017–2019. *MMWR. Morbidity and mortality weekly report*, *71*.
114. Forrest, M., Bourgeois, S., Pichette, É., Caughlin, S., Defo, A.K., Hales, L., Labos, C., & Daskalopoulou, S.S. (2022). Arterial stiffness measurements in pregnancy as a predictive tool for hypertensive disorders of pregnancy and preeclampsia: Protocol for a systematic review and meta-analysis. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology: X*, *13*, 100141.
115. Fratelli, N., Rampello, S., Guala, M., Platto, C., & Frusca, T. (2008). Transabdominal uterine artery Doppler between 11 and 14 weeks of gestation for the prediction of outcome in high-risk pregnancies. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, *21*(6), 403-406.

116. Frostegård, J., Lemne, C., Andersson, B., van der Zee, R., Kiessling, R., & de Faire, U. (1997). Association of serum antibodies to heat-shock protein 65 with borderline hypertension. *Hypertension*, 29(1), 40-44.
117. Fukushima, A., Kawahara, H., Isurugi, C., Syoji, T., Oyama, R., Sugiyama, T., & Horiuchi, S. (2005). Changes in serum levels of heat shock protein 70 in preterm delivery and pre-eclampsia. *J Obstet Gynaecol Res*, 31(1), 72-77. <https://doi.org/10.1111/j.1447-0756.2005.00244.x>
118. Futagami, S., Hiratsuka, T., Shindo, T., Hamamoto, T., Horie, A., Ueki, N., Kusunoki, M., Gudis, K., Miyake, K., & Tsukui, T. (2008). Extracellular HSP70 blocks CD40L-induced apoptosis and tubular formation in endothelial cells. *Journal of gastroenterology and hepatology*, 23, S222-S228.
119. Galović, R., Flegar-Meštrić, Z., Vidjak, V., Matokanović, M., & Barišić, K. (2016). Heat shock protein 70 and antibodies to heat shock protein 60 are associated with cerebrovascular atherosclerosis. *Clinical biochemistry*, 49(1-2), 66-69.
120. Garcia-Manau, P., Mendoza, M., Bonacina, E., Garrido-Gimenez, C., Fernandez-Oliva, A., Zanini, J., Catalan, M., Tur, H., Serrano, B., & Carreras, E. (2021). Soluble fms-like tyrosine kinase to placental growth factor ratio in different stages of early-onset fetal growth restriction and small for gestational age. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 100(1), 119-128. <https://doi.org/10.1111/aogs.13978>
121. Garovic, V.D., White, W.M., Vaughan, L., Saiki, M., Parashuram, S., Garcia-Valencia, O., Weissgerber, T.L., Milic, N., Weaver, A., & Mielke, M.M. (2020). Incidence and long-term outcomes of hypertensive disorders of pregnancy. *Journal of the American College of Cardiology*, 75(18), 2323-2334.
122. Garrison-Desany, H.M., Ladd-Acosta, C., Hong, X., Wang, G., Burd, I., van der Meer Sanchez, Z., Wang, X., & Surkan, P.J. (2023). Addressing the smoking-hypertension paradox in pregnancy: insight from a multiethnic US birth cohort. *Precision nutrition*, 2(2), e00035.
123. Genest, D.S., Falcao, S., Michel, C., Kajla, S., Germano, M.F., Lacasse, A.-A., Vaillancourt, C., Gutkowska, J., & Lavoie, J.L. (2013). Novel role of the renin-

- angiotensin system in preeclampsia superimposed on chronic hypertension and the effects of exercise in a mouse model. *Hypertension*, 62(6), 1055-1061.
124. Giannakou, K., Evangelou, E., & Papatheodorou, S.I. (2018). Genetic and non-genetic risk factors for pre-eclampsia: umbrella review of systematic reviews and meta-analyses of observational studies. *Ultrasound in obstetrics & gynecology*, 51(6), 720-730.
 125. Gilbert, W.M., Young, A.L., & Danielsen, B. (2007). Pregnancy outcomes in women with chronic hypertension: a population-based study. *The Journal of reproductive medicine*, 52(11), 1046-1051.
 126. Girardi, G., Yarilin, D., Thurman, J.M., Holers, V.M., & Salmon, J.E. (2006). Complement activation induces dysregulation of angiogenic factors and causes fetal rejection and growth restriction. *The Journal of experimental medicine*, 203(9), 2165-2175.
 127. Goldstein, R.F., Abell, S.K., Ranasinha, S., Misso, M., Boyle, J.A., Black, M.H., Li, N., Hu, G., Corrado, F., & Rode, L. (2017). Association of gestational weight gain with maternal and infant outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Jama*, 317(21), 2207-2225.
 128. Goldstein, R.F., Abell, S.K., Ranasinha, S., Misso, M.L., Boyle, J.A., Harrison, C.L., Black, M.H., Li, N., Hu, G., & Corrado, F. (2018). Gestational weight gain across continents and ethnicity: systematic review and meta-analysis of maternal and infant outcomes in more than one million women. *BMC medicine*, 16, 1-14.
 129. Gorkem, U., Togrul, C., & Arslan, E. (2020). Relationship between elevated serum level of placental growth factor and status of gestational diabetes mellitus. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 33(24), 4159-4163. <https://doi.org/10.1080/14767058.2019.1598361>
 130. Green, L.J., Mackillop, L.H., Salvi, D., Pullon, R., Loerup, L., Tarassenko, L., Mossop, J., Edwards, C., Gerry, S., & Birks, J. (2020). Gestation-specific vital sign reference ranges in pregnancy. *Obstetrics & Gynecology*, 135(3), 653-664.
 131. Greenberg, V.R., Silasi, M., Lundsberg, L.S., Culhane, J.F., Reddy, U.M., Partridge, C., & Lipkind, H.S. (2021). Perinatal outcomes in women with

- elevated blood pressure and stage 1 hypertension. *American journal of obstetrics and gynecology*, 224(5), 521. e521-521. e511.
132. Grover, S., Brandt, J., Reddy, U., & Ananth, C. (2022). Chronic hypertension, perinatal mortality and the impact of preterm delivery: a population-based study. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*, 129(4), 572-579.
 133. Grundtman, C., Kreutmayer, S.B., Almanzar, G., Wick, M.C., & Wick, G. (2011). Heat shock protein 60 and immune inflammatory responses in atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 31(5), 960-968. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.110.217877>
 134. Guedes-Martins, L. (2017). Chronic hypertension and pregnancy. *Hypertension: from basic research to clinical practice*, 395-407.
 135. Guedes-Martins, L. (2017). Superimposed preeclampsia. *Hypertension: from basic research to clinical practice*, 409-417.
 136. Gui, J., Ling, Z., Hou, X., Fan, Y., Xie, K., & Shen, R. (2020). In vitro fertilization is associated with the onset and progression of preeclampsia. *Placenta*, 89, 50-57.
 137. Gundagurti, B., Dasari, P., & Singh, R. (2021). Association of Chlamydomphila pneumoniae infection and hypertension during pregnancy - A case control study. *Clin Exp Hypertens*, 43(8), 793-799. <https://doi.org/10.1080/10641963.2021.1969661>
 138. Gupta, R.S., Ramachandra, N.B., Bowes, T., & Singh, B. (2008). Unusual cellular disposition of the mitochondrial molecular chaperones Hsp60, Hsp70 and Hsp10. *Novartis Found Symp*, 291, 59-68; discussion 69-73, 137-140. <https://doi.org/10.1002/9780470754030.ch5>
 139. Gurbuz, A., Karateke, A., Mengulluoglu, M., Gedikbasi, A., Ozturkmen, M., Kabaca, C., & Sahinoglu, Z. (2004). Can serum HCG values be used in the differential diagnosis of pregnancy complicated by hypertension? *Hypertension in pregnancy*, 23(1), 1-12.

140. Guy, G.P., Ling, H.Z., Garcia, P., Poon, L., & Nicolaides, K.H. (2017). Maternal cardiovascular function at 35–37 weeks' gestation: relation to maternal characteristics. *Ultrasound in obstetrics & gynecology*, *49*(1), 39-45.
141. Hagymasi, A.T., Dempsey, J.P., & Srivastava, P.K. (2022). Heat-Shock Proteins. *Curr Protoc*, *2*(11), e592. <https://doi.org/10.1002/cpz1.592>
142. Haller, S.T., Kumarasamy, S., Folt, D.A., Wuescher, L.M., Stepkowski, S., Karamchandani, M., Waghulde, H., Mell, B., Chaudhry, M., & Maxwell, K. (2017). Targeted disruption of Cd40 in a genetically hypertensive rat model attenuates renal fibrosis and proteinuria, independent of blood pressure. *Kidney international*, *91*(2), 365-374.
143. Hassan, G.S., Merhi, Y., & Mourad, W. (2012). CD40 ligand: a neo-inflammatory molecule in vascular diseases. *Immunobiology*, *217*(5), 521-532.
144. Hauser, S., & Weich, H.A. (1993). A heparin-binding form of placenta growth factor (PlGF-2) is expressed in human umbilical vein endothelial cells and in placenta. *Growth Factors*, *9*(4), 259-268. <https://doi.org/10.3109/08977199308991586>
145. Hebert-Schuster, M., Ranaweera, T., Fraichard, C., Gaudet-Chardonnet, A., Tsatsaris, V., Guibourdenche, J., & Lecarpentier, E. (2018). Urinary sFlt-1 and PlGF levels are strongly correlated to serum sFlt-1/PlGF ratio and serum PlGF in women with preeclampsia. *Pregnancy Hypertens*, *12*, 82-83. <https://doi.org/10.1016/j.preghy.2018.03.011>
146. Heimberger, S., Mueller, A., Ratnaparkhi, R., Perdigo, J.L., & Rana, S. (2020). Angiogenic factor abnormalities and risk of peripartum complications and prematurity among urban predominantly obese parturients with chronic hypertension. *Pregnancy Hypertens*, *20*, 124-130. <https://doi.org/10.1016/j.preghy.2020.04.004>
147. Hernandez-Pacheco, J.A., Rosales-Zamudio, C.I., Borboa-Olivares, H., Espejel-Nunez, A., Parra-Hernandez, S., Estrada-Gutierrez, G., Camargo-Marin, L., Medina-Bastidas, D., & Guzman-Huerta, M. (2020). The sFlt-1/PlGF ratio as a triage tool to identify superimposed preeclampsia in women with chronic

- hypertension in emergency rooms. *Pregnancy Hypertens*, 21, 38-42.
<https://doi.org/10.1016/j.preghy.2020.04.014>
148. Horvath, L., Cervenak, L., Oroszlan, M., Prohaszka, Z., Uray, K., Hudecz, F., Baranyi, E., Madacsy, L., Singh, M., Romics, L., Fust, G., & Panczel, P. (2002). Antibodies against different epitopes of heat-shock protein 60 in children with type 1 diabetes mellitus. *Immunol Lett*, 80(3), 155-162.
[https://doi.org/10.1016/s0165-2478\(01\)00336-4](https://doi.org/10.1016/s0165-2478(01)00336-4)
149. Howlader, M.Z.H., Parveen, S., Tamanna, S., Khan, T.A., & Begum, F. (2009). Oxidative stress and antioxidant status in neonates born to pre-eclamptic mother. *Journal of tropical pediatrics*, 55(6), 363-367.
150. Hromadnikova, I., Dvorakova, L., Kotlabova, K., Kestlerova, A., Hympanova, L., Novotna, V., Doucha, J., & Krofta, L. (2015). Assessment of placental and maternal stress responses in patients with pregnancy related complications via monitoring of heat shock protein mRNA levels. *Molecular biology reports*, 42, 625-637.
151. Hu, C., Yang, J., Qi, Z., Wu, H., Wang, B., Zou, F., Mei, H., Liu, J., Wang, W., & Liu, Q. (2022). Heat shock proteins: Biological functions, pathological roles, and therapeutic opportunities. *MedComm* (2020), 3(3), e161.
<https://doi.org/10.1002/mco2.161>
152. Hu, F.B., & Stampfer, M.J. (2005). Insulin resistance and hypertension: the chicken-egg question revisited. In (Vol. 112, pp. 1678-1680): Am Heart Assoc.
153. Huang, X., Jia, L., Jia, Y., Xu, X., Wang, R., Wei, M., Li, H., Peng, H., Wei, Y., He, Q., & Wang, K. (2023). sFlt-1-enriched exosomes induced endothelial cell dysfunction and a preeclampsia-like phenotype in mice. *Cytokine*, 166, 156190.
<https://doi.org/10.1016/j.cyto.2023.156190>
154. Hubert, H.B., Feinleib, M., McNamara, P.M., & Castelli, W.P. (1983). Obesity as an independent risk factor for cardiovascular disease: a 26-year follow-up of participants in the Framingham Heart Study. *Circulation*, 67(5), 968-977.
155. Hung, T.-H., Chen, S.-F., & Hsu, J.-J. (2015). Gestational weight gain and risks for adverse perinatal outcomes: a retrospective cohort study based on the 2009

Institute of Medicine guidelines. *Taiwanese Journal of Obstetrics and Gynecology*, 54(4), 421-425.

156. Hutton, B., Salanti, G., Caldwell, D.M., Chaimani, A., Schmid, C.H., Cameron, C., Ioannidis, J.P., Straus, S., Thorlund, K., Jansen, J.P., Mulrow, C., Catala-Lopez, F., Gotzsche, P.C., Dickersin, K., Boutron, I., Altman, D.G., & Moher, D. (2015). The PRISMA extension statement for reporting of systematic reviews incorporating network meta-analyses of health care interventions: checklist and explanations. *Ann Intern Med*, 162(11), 777-784. <https://doi.org/10.7326/M14-2385>
157. Hypertension in pregnancy: diagnosis and management. NICE guideline NG133, (2023). <https://www.nice.org.uk/guidance/ng133/resources/hypertension-in-pregnancy-diagnosis-and-management-pdf-66141717671365>
158. Ishida, R., Okamoto, T., Motojima, F., Kubota, H., Takahashi, H., Tanabe, M., Oka, T., Kitamura, A., Kinjo, M., Yoshida, M., Otaka, M., Grave, E., & Itoh, H. (2018). Physicochemical Properties of the Mammalian Molecular Chaperone HSP60. *Int J Mol Sci*, 19(2). <https://doi.org/10.3390/ijms19020489>
159. Islam, M.M., & Bakheit, C.S. (2015). Advanced maternal age and risks for adverse pregnancy outcomes: a population-based study in Oman. *Health care for women international*, 36(10), 1081-1103.
160. Jääskeläinen, T., Heinonen, S., Hämäläinen, E., Pulkki, K., Romppanen, J., & Laivuori, H. (2018). Angiogenic profile in the Finnish genetics of pre-eclampsia consortium (FINNPEC) cohort. *Pregnancy hypertension*, 14, 252-259.
161. Jääskeläinen, T., Heinonen, S., Hämäläinen, E., Pulkki, K., Romppanen, J., Laivuori, H., & 16 for the FINNPEC Pouta Anneli 13 17 for the FINNPEC, F.L.H.f.t.F.H.S.f.t.F.K.E.f.t.F.K.J.f.t.F.K.K. (2019). Impact of obesity on angiogenic and inflammatory markers in the Finnish Genetics of Pre-eclampsia Consortium (FINNPEC) cohort. *International Journal of Obesity*, 43(5), 1070-1081.
162. Jaaskelainen, T., Suomalainen-Konig, S., Hamalainen, E., Pulkki, K., Romppanen, J., Heinonen, S., Laivuori, H., & Finnpec. (2017). Angiogenic

- profile and smoking in the Finnish Genetics of Pre-Eclampsia Consortium (FINNPEC) cohort. *Ann Med*, 49(7), 593-602. <https://doi.org/10.1080/07853890.2017.1335427>
163. Jaatinen, N., Ekholm, E., Laivuori, F.H., & Jaaskelainen, T. (2024). Impact of physical activity on preeclampsia and angiogenic markers in the Finnish Genetics of Pre-eclampsia Consortium (FINNPEC) cohort. *Ann Med*, 56(1), 2325480. <https://doi.org/10.1080/07853890.2024.2325480>
164. Jafri, S., & Ormiston, M.L. (2017). Immune regulation of systemic hypertension, pulmonary arterial hypertension, and preeclampsia: shared disease mechanisms and translational opportunities. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, 313(6), R693-R705.
165. Jakovac, H. (2020). COVID-19 and hypertension: is the HSP60 culprit for the severe course and worse outcome? *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, 319(4), H793-H796.
166. Jarmuzek, P., Wielgos, M., & Bomba-Opon, D. (2015). Placental pathologic changes in gestational diabetes mellitus. *Neuroendocrinol Lett*, 36(2), 101-105.
167. Jebbink, J., Keijser, R., Veenboer, G., van der Post, J., Ris-Stalpers, C., & Afink, G. (2011). Expression of placental FLT1 transcript variants relates to both gestational hypertensive disease and fetal growth. *Hypertension*, 58(1), 70-76. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.110.164079>
168. Jee, B., Dhar, R., Singh, S., & Karmakar, S. (2021). Heat Shock Proteins and Their Role in Pregnancy: Redefining the Function of "Old Rum in a New Bottle". *Front Cell Dev Biol*, 9, 648463. <https://doi.org/10.3389/fcell.2021.648463>
169. Jee, B., Dhar, R., Singh, S., & Karmakar, S. (2021). Heat shock proteins and their role in pregnancy: Redefining the function of "Old Rum in a New Bottle". *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, 9, 648463.
170. Jia, J.J., Wang, Z.N., Luo, X., & Chen, X. (2006). [Expression of vascular endothelial growth factor in human placental trophoblasts and angiogenesis in the chorionic villi]. *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao*, 26(4), 505-508. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16624767>

171. Jiang, L., Tang, K., Magee, L.A., von Dadelszen, P., Ekeroma, A., Li, X., Zhang, E., & Bhutta, Z.A. (2022). A global view of hypertensive disorders and diabetes mellitus during pregnancy. *Nature Reviews Endocrinology*, *18*(12), 760-775.
172. Jirecek, S., Hohlagschwandtner, M., Tempfer, C., Knofler, M., Husslein, P., & Zeisler, H. (2002). Serum levels of heat shock protein 70 in patients with preeclampsia: a pilot-study. *Wien Klin Wochenschr*, *114*(15-16), 730-732. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12602119>
173. Jonk, A.M., Houben, A.J., De Jongh, R.T., Serne, E.H., Schaper, N.C., & Stehouwer, C.D. (2007). Microvascular dysfunction in obesity: a potential mechanism in the pathogenesis of obesity-associated insulin resistance and hypertension. *Physiology*, *22*(4), 252-260.
174. Jung, E., Romero, R., Yeo, L., Gomez-Lopez, N., Chaemsaihong, P., Jaovisidha, A., Gotsch, F., & Erez, O. (2022). The etiology of preeclampsia. *American journal of obstetrics and gynecology*, *226*(2), S844-S866.
175. Junho, C.V.C., Azevedo, C.A.B., da Cunha, R.S., de Yurre, A.R., Medei, E., Stinghen, A.E.M., & Carneiro-Ramos, M.S. (2021). Heat Shock Proteins: Connectors between Heart and Kidney. *Cells*, *10*(8). <https://doi.org/10.3390/cells10081939>
176. Kametas, N.A., Nzelu, D., & Nicolaides, K.H. (2022). Chronic hypertension and superimposed preeclampsia: screening and diagnosis. *American journal of obstetrics and gynecology*, *226*(2), S1182-S1195.
177. Kampinga, H.H., Hageman, J., Vos, M.J., Kubota, H., Tanguay, R.M., Bruford, E.A., Cheetham, M.E., Chen, B., & Hightower, L.E. (2009). Guidelines for the nomenclature of the human heat shock proteins. *Cell Stress Chaperones*, *14*(1), 105-111. <https://doi.org/10.1007/s12192-008-0068-7>
178. Kanda, Y. (2013). Investigation of the freely available easy-to-use software 'EZR' for medical statistics. *Bone marrow transplantation*, *48*(3), 452-458.
179. Kang, A., & Struben, H. (2008). Pre-eclampsia screening in first and second trimester. *Therapeutische Umschau. Revue thérapeutique*, *65*(11), 663-666.

180. Karge, A., Desing, L., Haller, B., Ortiz, J.U., Lobmaier, S.M., Kuschel, B., & Graupner, O. (2022). Performance of sFlt-1/PIGF Ratio for the Prediction of Perinatal Outcome in Obese Pre-Eclamptic Women. *Journal of Clinical Medicine*, *11*(11), 3023.
181. Karumanchi, S.A., & Levine, R.J. (2010). How does smoking reduce the risk of preeclampsia? In (Vol. 55, pp. 1100-1101): Am Heart Assoc.
182. Katoh, K. (2023). Effects of Mechanical Stress on Endothelial Cells In Situ and In Vitro. *International Journal of Molecular Sciences*, *24*(22), 16518.
183. Kaufmann, S.H. (1994). Heat shock proteins and autoimmunity: a critical appraisal. *Int Arch Allergy Immunol*, *103*(4), 317-322. <https://doi.org/10.1159/000236648>
184. Ke, J.-F., Liu, S., Ge, R.-L., Ma, L., & Li, M.-F. (2023). Associations of maternal pre-pregnancy BMI and gestational weight gain with the risks of adverse pregnancy outcomes in Chinese women with gestational diabetes mellitus. *BMC pregnancy and childbirth*, *23*(1), 414.
185. Kendall, R.L., Wang, G., & Thomas, K.A. (1996). Identification of a natural soluble form of the vascular endothelial growth factor receptor, FLT-1, and its heterodimerization with KDR. *Biochem Biophys Res Commun*, *226*(2), 324-328. <https://doi.org/10.1006/bbrc.1996.1355>
186. Kenny, L.C., Black, M.A., Poston, L., Taylor, R., Myers, J.E., Baker, P.N., McCowan, L.M., Simpson, N.A., Dekker, G.A., & Roberts, C.T. (2014). Early pregnancy prediction of preeclampsia in nulliparous women, combining clinical risk and biomarkers: the Screening for Pregnancy Endpoints (SCOPE) international cohort study. *Hypertension*, *64*(3), 644-652.
187. Kervinen, H., Huittinen, T., Vaarala, O., Leinonen, M., Saikku, P., Manninen, V., & Manttari, M. (2003). Antibodies to human heat shock protein 60, hypertension and dyslipidemia. A study of joint effects on coronary risk. *Atherosclerosis*, *169*(2), 339-344. [https://doi.org/10.1016/s0021-9150\(03\)00229-6](https://doi.org/10.1016/s0021-9150(03)00229-6)

188. Khalil, A., Syngelaki, A., Maiz, N., Zinevich, Y., & Nicolaides, K.H. (2013). Maternal age and adverse pregnancy outcome: a cohort study. *Ultrasound in obstetrics & gynecology*, *42*(6), 634-643.
189. Kim, Y.J., Lee, B.E., Lee, H.Y., Park, H.S., Ha, E.H., Jung, S.C., & Pang, M.G. (2010). Uterine artery notch is associated with increased placental endothelial nitric oxide synthase and heat shock protein. *J Matern Fetal Neonatal Med*, *23*(2), 153-157. <https://doi.org/10.3109/14767050903156676>
190. Kimura, T., Tse, K., Sette, A., & Ley, K. (2015). Vaccination to modulate atherosclerosis. *Autoimmunity*, *48*(3), 152-160. <https://doi.org/10.3109/08916934.2014.1003641>
191. Kotani, T., Tano, S., Ushida, T., Imai, K., & Kajiyama, H. (2024). Practical weight management to minimize pregnancy complications and promote women's health: the possibility of interpregnancy care. *Nagoya Journal of Medical Science*, *86*(2), 160.
192. Kovo, M., Bar, J., Schreiber, L., & Shargorodsky, M. (2017). The relationship between hypertensive disorders in pregnancy and placental maternal and fetal vascular circulation. *Journal of the American Society of Hypertension*, *11*(11), 724-729.
193. Krishnan-Sivadoss, I., Mijares-Rojas, I.A., Villarreal-Leal, R.A., Torre-Amione, G., Knowlton, A.A., & Guerrero-Beltran, C.E. (2021). Heat shock protein 60 and cardiovascular diseases: An intricate love-hate story. *Med Res Rev*, *41*(1), 29-71. <https://doi.org/10.1002/med.21723>
194. Kuber, R., Durgi, E.C., Jhala, N.A., Jainani, U.R., Mane, R., Shah, R.N., & Shukla, A. (2024). Assessing Placental Shear Wave Elastography as a Tool for Evaluating Preeclampsia. *Cureus*, *16*(9), e68553.
195. Kumar, S., O'Malley, J., Chaudhary, A.K., Inigo, J.R., Yadav, N., Kumar, R., & Chandra, D. (2019). Hsp60 and IL-8 axis promotes apoptosis resistance in cancer. *Br J Cancer*, *121*(11), 934-943. <https://doi.org/10.1038/s41416-019-0617-0>

196. Kumazaki, K., Nakayama, M., Suehara, N., & Wada, Y. (2002). Expression of vascular endothelial growth factor, placental growth factor, and their receptors Flt-1 and KDR in human placenta under pathologic conditions. *Hum Pathol*, 33(11), 1069-1077. <https://doi.org/10.1053/hupa.2002.129420>
197. Kuper, S.G., Tita, A.T., Youngstrom, M.L., Allen, S.E., Tang, Y., Biggio, J.R., & Harper, L.M. (2016). Baseline renal function tests and adverse outcomes in pregnant patients with chronic hypertension. *Obstetrics & Gynecology*, 128(1), 93-103.
198. Kurlak, L.O., Broughton Pipkin, F., Mohaupt, M.G., & Mistry, H.D. (2019). Responses of the renin–angiotensin–aldosterone system in pregnant chronic kidney disease patients with and without superimposed pre-eclampsia. *Clinical Kidney Journal*, 12(6), 847-854.
199. Kylhammar, D., Hesselstrand, R., Nielsen, S., Scheele, C., & Radegran, G. (2018). Angiogenic and inflammatory biomarkers for screening and follow-up in patients with pulmonary arterial hypertension. *Scand J Rheumatol*, 47(4), 319-324. <https://doi.org/10.1080/03009742.2017.1378714>
200. Lai, H., Nie, L., Zeng, X., Xin, S., Wu, M., Yang, B., Luo, Y., Liu, B., Zheng, J., & Liu, H. (2022). Enhancement of heat shock protein 70 attenuates inducible nitric oxide synthase in preeclampsia complicated with fetal growth restriction. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 35(13), 2555-2563. <https://doi.org/10.1080/14767058.2020.1789965>
201. Landstein, D., Ulmansky, R., & Naparstek, Y. (2015). HSP60: a double edge sword in autoimmunity. *Oncotarget*, 6(32), 32299-32300. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.5869>
202. Lanneau, D., Brunet, M., Frisan, E., Solary, E., Fontenay, M., & Garrido, C. (2008). Heat shock proteins: essential proteins for apoptosis regulation. *J Cell Mol Med*, 12(3), 743-761. <https://doi.org/10.1111/j.1582-4934.2008.00273.x>
203. Laresgoiti-Servitje, E. (2013). A leading role for the immune system in the pathophysiology of preeclampsia. *Journal of leukocyte biology*, 94(2), 247-257.

204. Laskowska, M., Laskowska, K., Leszczyńska-Gorzela, B., & Oleszczuk, J. (2007). sCD40 ligand determined in maternal and umbilical cord blood in pregnancies complicated by pre-eclampsia with and without intrauterine growth retardation. *Gynecologic and obstetric investigation*, *64*(1), 8-13.
205. Le, Q.-A., Akhter, R., Coulton, K.M., Vo, N.T.N., Duong, L.T.Y., Nong, H.V., Yaacoub, A., Condous, G., Eberhard, J., & Nanan, R. (2022). Periodontitis and preeclampsia in pregnancy: A systematic review and meta-analysis. *Maternal and Child Health Journal*, *26*(12), 2419-2443.
206. Le Ray, C., Pelage, L., Seco, A., Bouvier-Colle, M.H., Chantry, A.A., Deneux-Tharoux, C., Group, E.S., Langer, B., Dupont, C., & Rudigoz, R.C. (2019). Risk of severe maternal morbidity associated with in vitro fertilisation: a population-based study. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*, *126*(8), 1033-1041.
207. Lecarpentier, E., & Haddad, B. (2020). Aspirin for the prevention of placenta-mediated complications in pregnant women with chronic hypertension. *Journal of gynecology obstetrics and human reproduction*, *49*(9), 101845.
208. Lecarpentier, E., Tsatsaris, V., Goffinet, F., Cabrol, D., Sibai, B., & Haddad, B. (2013). Risk factors of superimposed preeclampsia in women with essential chronic hypertension treated before pregnancy. *PLoS One*, *8*(5), e62140.
209. Lecarpentier, E., Vieillefosse, S., Haddad, B., Fournier, T., Leguy, M.C., Guibourdenche, J., & Tsatsaris, V. (2016). Placental growth factor (PlGF) and sFlt-1 during pregnancy: physiology, assay and interest in preeclampsia. *Ann Biol Clin (Paris)*, *74*(3), 259-267. <https://doi.org/10.1684/abc.2016.1158> (Le facteur de croissance placentaire (PlGF) et son récepteur soluble (sFlt-1) au cours de la grossesse : physiologie, dosage et intérêt dans la prééclampsie.)
210. Lefèvre, G., Hertig, A., Guibourdenche, J., Lévy, P., Bailleul, S., Drouin, D., Batusanski, F., Guimiot, F., & Boulanger, H. (2021). Decision-making based on sFlt-1/PlGF ratios: are immunoassay results interchangeable for diagnosis or prognosis of preeclampsia? *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM)*, *59*(3), e87-e89.

211. Li, C., Raikwar, N.S., Santillan, M.K., Santillan, D.A., & Thomas, C.P. (2015). Aspirin inhibits expression of sFLT1 from human cytotrophoblasts induced by hypoxia, via cyclo-oxygenase 1. *Placenta*, 36(4), 446-453. <https://doi.org/10.1016/j.placenta.2015.01.004>
212. Li, J., Yan, J., & Jiang, W. (2023). The role of maternal age on adverse pregnancy outcomes among primiparous women with singleton birth: a retrospective cohort study in urban areas of China. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, 36(2), 2250894.
213. Li, L., Yang, H., Chen, P., Xin, T., Zhou, Q., Wei, D., Zhang, Y., & Wang, S. (2020). Trophoblast-Targeted Nanomedicine Modulates Placental sFLT1 for Preeclampsia Treatment. *Front Bioeng Biotechnol*, 8, 64. <https://doi.org/10.3389/fbioe.2020.00064>
214. Li, N., Liu, E., Guo, J., Pan, L., Li, B., Wang, P., Liu, J., Wang, Y., Liu, G., & Baccarelli, A.A. (2013). Maternal prepregnancy body mass index and gestational weight gain on pregnancy outcomes. *PLoS One*, 8(12), e82310.
215. Li, S., Wu, K., Zhou, S., Yin, B., Bai, X., & Zhu, B. (2024). Predictive value of maternal serum placental growth factor levels for discordant fetal growth in twins: a retrospective cohort study. *BMC Pregnancy Childbirth*, 24(1), 10. <https://doi.org/10.1186/s12884-023-06212-1>
216. LI, X.Z.L.X.H.X.X.W.J.T.X. (2019). Relationship among serum heat shock protein 70, suppressor of cytokine signaling-3 and immune factor in pregnant women with hypertension and its diagnostic value. *Clinical Medicine of China*, 12, 63-68. <https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.1008-6315.2019.01.015>
217. Lievens, D., Eijgelaar, W.J., Biessen, E.A., Daemen, M.J., & Lutgens, E. (2009). The multi-functionality of CD40L and its receptor CD40 in atherosclerosis. *Thrombosis and haemostasis*, 102(08), 206-214.
218. Lin, L., Li, G., Zhang, W., Wang, Y.L., & Yang, H. (2019). Low-dose aspirin reduces hypoxia-induced sFlt1 release via the JNK/AP-1 pathway in human trophoblast and endothelial cells. *J Cell Physiol*, 234(10), 18928-18941. <https://doi.org/10.1002/jcp.28533>

219. Liu, D., Han, X., Zhang, Z., Tse, G., Shao, Q., & Liu, T. (2022). Role of Heat Shock Proteins in Atrial Fibrillation: From Molecular Mechanisms to Diagnostic and Therapeutic Opportunities. *Cells*, 12(1). <https://doi.org/10.3390/cells12010151>
220. Liu, X., Li, L., Zhou, Y., Guo, J., & Xiong, R. (2002). [Expression and role of placental vascular endothelial growth factor in patients with pregnancy induced hypertension]. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi*, 37(1), 22-24. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11953059>
221. Liu, X., Wang, J., Fu, X., Li, J., Zhang, M., Yan, J., Gao, S., & Ma, J. (2021). Thin endometrium is associated with the risk of hypertensive disorders of pregnancy in fresh IVF/ICSI embryo transfer cycles: a retrospective cohort study of 9,266 singleton births. *Reproductive Biology and Endocrinology*, 19, 1-9.
222. Livingston, J., Maxwell, B., & Sibai, B. (2003). Chronic hypertension in pregnancy. *Minerva ginecologica*, 55(1), 1-13.
223. Livingston, J.C., Ahokas, R., Haddad, B., Sibai, B.M., & Awaads, R. (2002). Heat shock protein 70 is not increased in women with severe preeclampsia. *Hypertens Pregnancy*, 21(2), 123-126. <https://doi.org/10.1081/PRG-120004767>
224. Lopes Perdigao, J., Chinthala, S., Mueller, A., Minhas, R., Ramadan, H., Nasim, R., Naseem, H., Young, D., Shahul, S., Chan, S.L., Yeo, K.J., & Rana, S. (2019). Angiogenic Factor Estimation as a Warning Sign of Preeclampsia-Related Peripartum Morbidity Among Hospitalized Patients. *Hypertension*, 73(4), 868-877. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.12205>
225. Louwen, F., Kreis, N.-N., Ritter, A., & Yuan, J. (2024). Maternal obesity and placental function: impaired maternal–fetal axis. *Archives of Gynecology and Obstetrics*, 309(6), 2279-2288.
226. Lukanov, T.H., Bojinova, S.I., Emin, A.L., Veleva, G.L., Popova, V.S., & Konova, E.I. (2009). Upregulation of the CD40–CD40 ligand system in pre-eclampsia. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*, 105(3), 257-260.

227. Lutgens, E., Lievens, D., Beckers, L., Donners, M., & Daemen, M. (2007). CD40 and its ligand in atherosclerosis. *Trends in cardiovascular medicine*, 17(4), 118-123.
228. Lydakis, C., Beevers, M., Beevers, D.G., & Lip, G.Y. (2001). The prevalence of pre-eclampsia and obstetric outcome in pregnancies of normotensive and hypertensive women attending a hospital specialist clinic. *International journal of clinical practice*, 55(6), 361-367.
229. Ma, H., Wang, C., Jiang, M., Jin, K., Xu, T., Wang, Z., Xu, J., Ni, L., Shi, H., Shen, P., Chen, Y., Feng, X., & Zhang, W. (2024). Persistently elevated sFlt-1 and recovery of reduced ADAMTS13 activity in malignant hypertension. *J Hypertens*, 42(3), 410-419. <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000003601>
230. Ma, Z., Chu, L., Zhang, Z., Hu, Y., Zhu, Y., Wu, F., & Zhang, Y. (2024). Association of prepregnancy body mass index and gestational weight gain trajectory with adverse pregnancy outcomes—a prospective cohort study in Shanghai. *BMJ Open*, 14(4), e075269.
231. Macdonald-Wallis, C., Silverwood, R.J., Fraser, A., Nelson, S.M., Tilling, K., Lawlor, D.A., & De Stavola, B.L. (2015). Gestational-age-specific reference ranges for blood pressure in pregnancy: findings from a prospective cohort. *Journal of hypertension*, 33(1), 96-105.
232. Macejak, D., Rayfield, M., & Luftig, R. (1990). Isolation and characterization of human HSP70 expressed in Escherichia coli. *Arch Biochem Biophys*, 280(1), 53-60. [https://doi.org/10.1016/0003-9861\(90\)90517-3](https://doi.org/10.1016/0003-9861(90)90517-3)
233. Magee, L.A., Brown, M.A., Hall, D.R., Gupte, S., Hennessy, A., Karumanchi, S.A., Kenny, L.C., McCarthy, F., Myers, J., Poon, L.C., Rana, S., Saito, S., Staff, A.C., Tsigas, E., & von Dadelszen, P. (2022). The 2021 International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy classification, diagnosis & management recommendations for international practice. *Pregnancy Hypertens*, 27, 148-169. <https://doi.org/10.1016/j.preghy.2021.09.008>

234. Magee, L.A., Khalil, A., Kametas, N., & von Dadelszen, P. (2022). Toward personalized management of chronic hypertension in pregnancy. *American journal of obstetrics and gynecology*, 226(2), S1196-S1210.
235. Maglione, D., Guerriero, V., Viglietto, G., Delli-Bovi, P., & Persico, M.G. (1991). Isolation of a human placenta cDNA coding for a protein related to the vascular permeability factor. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 88(20), 9267-9271. <https://doi.org/10.1073/pnas.88.20.9267>
236. Maglione, D., Guerriero, V., Viglietto, G., Ferraro, M.G., Aprelikova, O., Alitalo, K., Del Vecchio, S., Lei, K.J., Chou, J.Y., & Persico, M.G. (1993). Two alternative mRNAs coding for the angiogenic factor, placenta growth factor (PlGF), are transcribed from a single gene of chromosome 14. *Oncogene*, 8(4), 925-931. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7681160>
237. Makey, K.L., Patterson, S.G., Robinson, J., Loftin, M., Waddell, D.E., Miele, L., Chinchar, E., Huang, M., Smith, A.D., Weber, M., & Gu, J.W. (2013). Increased plasma levels of soluble vascular endothelial growth factor receptor 1 (sFlt-1) in women by moderate exercise and increased plasma levels of vascular endothelial growth factor in overweight/obese women. *Eur J Cancer Prev*, 22(1), 83-89. <https://doi.org/10.1097/CEJ.0b013e328353ed81>
238. Malha, L., Sison, C.P., Helseth, G., Sealey, J.E., & August, P. (2018). Renin-angiotensin-aldosterone profiles in pregnant women with chronic hypertension. *Hypertension*, 72(2), 417-424.
239. Malhotra, R., Paskin-Flerlage, S., Zamanian, R.T., Zimmerman, P., Schmidt, J.W., Deng, D.Y., Southwood, M., Spencer, R., Lai, C.S., Parker, W., Channick, R.N., Morrell, N.W., Elliott, C.G., & Yu, P.B. (2013). Circulating angiogenic modulatory factors predict survival and functional class in pulmonary arterial hypertension. *Pulm Circ*, 3(2), 369-380. <https://doi.org/10.4103/2045-8932.110445>
240. Malik, J.A., & Lone, R. (2021). Heat shock proteins with an emphasis on HSP 60. *Mol Biol Rep*, 48(10), 6959-6969. <https://doi.org/10.1007/s11033-021-06676-4>

241. Mandal, D., Manda, S., Rakshi, A., Dey, R.P., Biswas, S.C., & Banerjee, A. (2011). Maternal obesity and pregnancy outcome: a prospective analysis. *The Journal of the Association of Physicians of India*, 59, 486-489.
242. Marozio, L., Picardo, E., Filippini, C., Mainolfi, E., Berchiolla, P., Cavallo, F., Tancredi, A., & Benedetto, C. (2019). Maternal age over 40 years and pregnancy outcome: a hospital-based survey. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, 32(10), 1602-1608.
243. Martin, J.A., Hamilton, B.E., Ventura, S.J., Menacker, F., Park, M.M., & Sutton, P.D. (2002). Births: Final data for 2001. *National vital statistics reports*, 51(2), n2.
244. Masembe, S., Migisha, R., Turyasingura, G., Aheisibwe, H., Nzabandora, E., & Lule, J.C. (2024). Adverse maternal outcomes and associated factors among mothers of advanced age delivering at a tertiary hospital, southwestern Uganda: a cross-sectional study. *BMC pregnancy and childbirth*, 24(1), 348.
245. Masho, S.W., Bishop, D.L., & Munn, M. (2013). Pre-pregnancy BMI and weight gain: where is the tipping point for preterm birth? *BMC pregnancy and childbirth*, 13, 1-10.
246. Masoudian, P., Nasr, A., de Nanassy, J., Fung-Kee-Fung, K., Bainbridge, S.A., & El Demellawy, D. (2016). Oocyte donation pregnancies and the risk of preeclampsia or gestational hypertension: a systematic review and metaanalysis. *American journal of obstetrics and gynecology*, 214(3), 328-339.
247. Matsubara, K., Matsubara, Y., Mori, M., Uchikura, Y., Hamada, K., Fujioka, T., Hashimoto, H., & Matsumoto, T. (2016). Immune activation during the implantation phase causes preeclampsia-like symptoms via the CD40-CD40 ligand pathway in pregnant mice. *Hypertension Research*, 39(6), 407-414.
248. Maynard, S.E., Crawford, S.L., Bathgate, S., Yan, J., Robidoux, L., Moore, M., & Moore Simas, T.A. (2013). Gestational angiogenic biomarker patterns in high risk preeclampsia groups. *Am J Obstet Gynecol*, 209(1), 53 e51-59. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2013.03.017>

249. McCarthy, F.P., Gill, C., Seed, P., Bramham, K., Chappell, L.C., & Shennan, A. (2019). Comparison of three commercially available placental growth factor-based tests in women with suspected preterm pre-eclampsia: the COMPARE study. *Ultrasound in obstetrics & gynecology*, *53*(1), 62.
250. McClung, D.M., Kalusche, W.J., Jones, K.E., Ryan, M.J., & Taylor, E.B. (2021). Hypertension and endothelial dysfunction in the pristane model of systemic lupus erythematosus. *Physiol Rep*, *9*(3), e14734. <https://doi.org/10.14814/phy2.14734>
251. McCowan, L.M., Buist, R.G., North, R.A., & Gamble, G. (1996). Perinatal morbidity in chronic hypertension. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*, *103*(2), 123-129.
252. McGrath, S., Zhao, X., Steele, R., Thombs, B.D., Benedetti, A., & Collaboration, D.E.S.D. (2020). Estimating the sample mean and standard deviation from commonly reported quantiles in meta-analysis. *Stat Methods Med Res*, *29*(9), 2520-2537. <https://doi.org/10.1177/0962280219889080>
253. Mealy, G., Brennan, K., Killeen, S.L., Kilbane, M., Yelverton, C., Saldova, R., Groeger, D., VanSinderen, D., Cotter, P.D., & Doyle, S.L. (2024). Impact of previous pregnancy and BMI on cellular and serum immune activity from early to late pregnancy. *Scientific Reports*, *14*(1), 16055.
254. Melchiorre, K., Giorgione, V., & Thilaganathan, B. (2022). The placenta and preeclampsia: villain or victim? *American journal of obstetrics and gynecology*, *226*(2), S954-S962.
255. Melincovici, C.S., Bosca, A.B., Susman, S., Marginean, M., Mihiu, C., Istrate, M., Moldovan, I.M., Roman, A.L., & Mihiu, C.M. (2018). Vascular endothelial growth factor (VEGF) - key factor in normal and pathological angiogenesis. *Rom J Morphol Embryol*, *59*(2), 455-467. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30173249>
256. Metz, T.D., Allshouse, A.A., Euser, A.G., & Heyborne, K.D. (2014). Preeclampsia in high risk women is characterized by risk group-specific abnormalities in

- serum biomarkers. *Am J Obstet Gynecol*, 211(5), 512 e511-516.
<https://doi.org/10.1016/j.ajog.2014.04.027>
257. Minhas, R., Young, D., Naseem, R., Mueller, A., Chinthala, S., Perdigao, J.L., Yeo, K.J., Chan, S.L., Tung, A., White, J.B., Shahul, S., & Rana, S. (2018). Association of antepartum blood pressure levels and angiogenic profile among women with chronic hypertension. *Pregnancy Hypertens*, 14, 110-114.
<https://doi.org/10.1016/j.preghy.2018.09.003>
258. Mo, Y.-Q., Nakamura, H., Tanaka, T., Odani, T., Perez, P., Ji, Y., French, B.N., Pranzatelli, T.J., Michael, D.G., & Yin, H. (2022). Lysosomal exocytosis of HSP70 stimulates monocytic BMP6 expression in Sjögren's syndrome. *The Journal of Clinical Investigation*, 132(6).
259. Molvarec, A., Derzsy, Z., Kocsis, J., Boze, T., Nagy, B., Balogh, K., Mako, V., Cervenak, L., Mezes, M., Karadi, I., Prohaszka, Z., & Rigo, J., Jr. (2009). Circulating anti-heat-shock-protein antibodies in normal pregnancy and preeclampsia. *Cell Stress Chaperones*, 14(5), 491-498.
<https://doi.org/10.1007/s12192-009-0102-4>
260. Molvarec, A., Prohaszka, Z., Nagy, B., Kalabay, L., Szalay, J., Fust, G., Karadi, I., & Rigo, J., Jr. (2007). Association of increased serum heat shock protein 70 and C-reactive protein concentrations and decreased serum alpha(2)-HS glycoprotein concentration with the syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count. *J Reprod Immunol*, 73(2), 172-179.
<https://doi.org/10.1016/j.jri.2006.07.002>
261. Molvarec, A., Prohaszka, Z., Nagy, B., Szalay, J., Fust, G., Karadi, I., & Rigo, J., Jr. (2006). Association of elevated serum heat-shock protein 70 concentration with transient hypertension of pregnancy, preeclampsia and superimposed preeclampsia: a case-control study. *J Hum Hypertens*, 20(10), 780-786.
<https://doi.org/10.1038/sj.jhh.1002060>
262. Molvarec, A., Rigo, J., Jr., Lazar, L., Balogh, K., Mako, V., Cervenak, L., Mezes, M., & Prohaszka, Z. (2009). Increased serum heat-shock protein 70 levels reflect systemic inflammation, oxidative stress and hepatocellular injury in

- preeclampsia. *Cell Stress Chaperones*, 14(2), 151-159.
<https://doi.org/10.1007/s12192-008-0067-8>
263. Molvarec, A., Rigo, J., Jr., Nagy, B., Walentin, S., Szalay, J., Fust, G., Karadi, I., & Prohaszka, Z. (2007). Serum heat shock protein 70 levels are decreased in normal human pregnancy. *J Reprod Immunol*, 74(1-2), 163-169.
<https://doi.org/10.1016/j.jri.2006.12.002>
264. Molvarec, A., Szarka, A., Walentin, S., Bekő, G., Karádi, I., Prohászka, Z., & Rigó, J. (2011). Serum leptin levels in relation to circulating cytokines, chemokines, adhesion molecules and angiogenic factors in normal pregnancy and preeclampsia. *Reproductive Biology and Endocrinology*, 9, 1-9.
265. Molvarec, A., Szarka, A., Walentin, S., Beko, G., Karadi, I., Prohaszka, Z., & Rigo, J., Jr. (2011). Serum heat shock protein 70 levels in relation to circulating cytokines, chemokines, adhesion molecules and angiogenic factors in women with preeclampsia. *Clin Chim Acta*, 412(21-22), 1957-1962.
<https://doi.org/10.1016/j.cca.2011.06.042>
266. Monreal-Flores, J., Espinosa-Garcia, M.T., Garcia-Regalado, A., Arechavaleta-Velasco, F., & Martinez, F. (2017). The heat shock protein 60 promotes progesterone synthesis in mitochondria of JEG-3 cells. *Reprod Biol*, 17(2), 154-161. <https://doi.org/10.1016/j.repbio.2017.04.001>
267. Montan, S. (2007). Increased risk in the elderly parturient. *Current Opinion in Obstetrics and Gynecology*, 19(2), 110-112.
268. Moramezi, F., Nikbakht, R., Saadati, N., Farhadi, E., & Raad, N. (2023). Comparing the occurrence rate of gestational hypertension during pregnancy with frozen embryo transfer and natural pregnancy. *Journal of Family Medicine and Primary Care*, 12(12), 3312-3318.
269. Morgan, J.L., Nelson, D.B., Roberts, S.W., Wells, C.E., McIntire, D.D., & Cunningham, F.G. (2016). Association of baseline proteinuria and adverse outcomes in pregnant women with treated chronic hypertension. *Obstetrics & Gynecology*, 128(2), 270-276.

270. Morisaki, N., Togoobaatar, G., Vogel, J., Souza, J., Rowland Hogue, C., Jayaratne, K., Ota, E., Mori, R., Maternal, W.M.S.o., & Network, N.H.R. (2014). Risk factors for spontaneous and provider-initiated preterm delivery in high and low Human Development Index countries: a secondary analysis of the World Health Organization Multicountry Survey on Maternal and Newborn Health. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*, *121*, 101-109.
271. Morton, A. (2021). Physiological changes and cardiovascular investigations in pregnancy. *Heart, Lung and Circulation*, *30*(1), e6-e15.
272. Mostello, D., Kallogjeri, D., Tungsiripat, R., & Leet, T. (2008). Recurrence of preeclampsia: effects of gestational age at delivery of the first pregnancy, body mass index, paternity, and interval between births. *American journal of obstetrics and gynecology*, *199*(1), 55. e51-55. e57.
273. Muktabhant, B., Lawrie, T.A., Lumbiganon, P., & Laopaiboon, M. (2015). Diet or exercise, or both, for preventing excessive weight gain in pregnancy. *Cochrane database of systematic reviews*(6).
274. Mulla, Z.D. (2009). Recurrence of preeclampsia: effects of paternity, birth interval, and choice of methodology. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*, *200*(3), e12.
275. Mustafa, H.J., Seif, K., Javinani, A., Aghajani, F., Orlinsky, R., Alvarez, M.V., Ryan, A., & Crimmins, S. (2022). Gestational weight gain below instead of within the guidelines per class of maternal obesity: a systematic review and meta-analysis of obstetrical and neonatal outcomes. *American journal of obstetrics & gynecology MFM*, *4*(5), 100682.
276. Myatt, L., & Maloyan, A. (2016). Obesity and placental function. *Seminars in reproductive medicine*,
277. Nagpal, T.S., Souza, S.C., Moffat, M., Hayes, L., Nuyts, T., Liu, R.H., Bogaerts, A., Dervis, S., Piccinini-Vallis, H., & Adamo, K.B. (2022). Does Prepregnancy weight change have an effect on subsequent pregnancy health outcomes? A systematic review and Meta-Analysis. *obesity reviews*, *23*(1), e13324.

278. Nayeri, U.A., Buhimschi, I.A., Laky, C.A., Cross, S.N., Duzyj, C.M., Ramma, W., Sibai, B.M., Funai, E.F., Ahmed, A., & Buhimschi, C.S. (2014). Antenatal corticosteroids impact the inflammatory rather than the antiangiogenic profile of women with preeclampsia. *Hypertension*, *63*(6), 1285-1292. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.03173>
279. Negi, R., Pande, D., Karki, K., Kumar, A., Khanna, R.S., & Khanna, H.D. (2012). Trace elements and antioxidant enzymes associated with oxidative stress in the pre-eclamptic/eclamptic mothers during fetal circulation. *Clinical nutrition*, *31*(6), 946-950.
280. Nejdet, S., Bergh, C., Källén, K., Wennerholm, U.B., & Thurin-Kjellberg, A. (2016). High risks of maternal and perinatal complications in singletons born after oocyte donation. *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica*, *95*(8), 879-886.
281. Nerenberg, K.A., Johnson, J.A., Leung, B., Savu, A., Ryan, E.A., Chik, C.L., & Kaul, P. (2013). Risks of gestational diabetes and preeclampsia over the last decade in a cohort of Alberta women. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada*, *35*(11), 986-994.
282. Ng, K.W., Chaturvedi, N., Coté, G.L., Fisher, S.A., & Mabbott, S. (2024). Biomarkers and point of care screening approaches for the management of preeclampsia. *Communications Medicine*, *4*(1), 208.
283. Nicolaides, K.H., Sarno, M., & Wright, A. (2022). Ophthalmic artery Doppler in the prediction of preeclampsia. *American journal of obstetrics and gynecology*, *226*(2), S1098-S1101.
284. Nie, Q., Liang, W., Xue, Y., Pan, L., Jiang, M., & He, F. (2024). Chronic hypertension diagnosed before or during pregnancy and its effects on pregnancy outcomes. *Journal of Human Hypertension*, 1-7.
285. Nie, X., Xu, Z., & Ren, H. (2024). Analysis of risk factors of preeclampsia in pregnant women with chronic hypertension and its impact on pregnancy outcomes. *BMC pregnancy and childbirth*, *24*(1), 307.

286. Noubiap, J.J., Bigna, J.J., Nyaga, U.F., Jingi, A.M., Kaze, A.D., Nansseu, J.R., & Fokom Domgue, J. (2019). The burden of hypertensive disorders of pregnancy in Africa: a systematic review and meta-analysis. *The Journal of Clinical Hypertension*, *21*(4), 479-488.
287. Nourollahpour Shiadeh, M., Behboodi Moghadam, Z., Adam, I., Saber, V., Bagheri, M., & Rostami, A. (2017). Human infectious diseases and risk of preeclampsia: an updated review of the literature. *Infection*, *45*, 589-600.
288. Nzelu, D., Biris, D., Karampitsakos, T., Nicolaides, K.K., & Kametas, N.A. (2020). First trimester serum angiogenic and anti-angiogenic factors in women with chronic hypertension for the prediction of preeclampsia. *American journal of obstetrics and gynecology*, *222*(4), 374. e371-374. e379.
289. Nzelu, D., Dumitrascu-Biris, D., Kay, P., Nicolaides, K.H., & Kametas, N.A. (2018). Severe hypertension, preeclampsia and small for gestational age in women with chronic hypertension diagnosed before and during pregnancy. *Pregnancy hypertension*, *14*, 200-204.
290. O’Gorman, N., Wright, D., Syngelaki, A., Akolekar, R., Wright, A., Poon, L.C., & Nicolaides, K.H. (2016). Competing risks model in screening for preeclampsia by maternal factors and biomarkers at 11-13 weeks gestation. *American journal of obstetrics and gynecology*, *214*(1), 103. e101-103. e112.
291. Obstetricians, A.C.o., & Gynecologists. (2013). ACOG Committee opinion no. 548: weight gain during pregnancy. *Obstetrics and gynecology*, *121*(1), 210-212.
292. Obstetricians, A.C.o., & Gynecologists. (2019). ACOG Practice Bulletin No. 203: chronic hypertension in pregnancy. *Obstetrics and gynecology*, *133*(1), e26-e50.
293. Obstetricians, A.C.o., & Gynecologists. (2020). Gestational hypertension and preeclampsia: ACOG practice bulletin, number 222. *Obstet Gynecol*, *135*(6), e237-e260.
294. Obstetricians, A.C.o., & Medicine, G.S.f.M.-F. (2014). Obstetric care consensus no 1: Safe prevention of the primary cesarean delivery. *Obstet Gynecol*, *123*, 693-711.

295. Olié, V., Moutengou, E., Grave, C., Deneux-Tharoux, C., Regnault, N., Kretz, S., Gabet, A., Mounier-Vehier, C., Tsatsaris, V., & Plu-Bureau, G. (2021). Prevalence of hypertensive disorders during pregnancy in France (2010-2018): the nationwide CONCEPTION study. *The Journal of Clinical Hypertension*, 23(7), 1344-1353.
296. Olvera-Sanchez, S., Espinosa-Garcia, M.T., Monreal, J., Flores-Herrera, O., & Martinez, F. (2011). Mitochondrial heat shock protein participates in placental steroidogenesis. *Placenta*, 32(3), 222-229. <https://doi.org/10.1016/j.placenta.2010.12.018>
297. Onishi, K., Seagraves, E., Baraki, D., Donaldson, T., Barake, C., Abuhamad, A., Huang, J.C., & Kawakita, T. (2024). Risk factors for early-and late-onset superimposed preeclampsia. *American journal of perinatology*, 41(S 01), e2073-e2080.
298. Opdahl, S., Henningsen, A., Tiitinen, A., Bergh, C., Pinborg, A., Romundstad, P., Wennerholm, U., Gissler, M., Skjærven, R., & Romundstad, L. (2015). Risk of hypertensive disorders in pregnancies following assisted reproductive technology: a cohort study from the CoNARTaS group. *Human reproduction*, 30(7), 1724-1731.
299. Operative Vaginal Birth: ACOG Practice Bulletin, Number 219. (2020). *Obstetrics & Gynecology*, 135(4), e149-e159. <https://doi.org/10.1097/aog.0000000000003764>
300. Orbach, H., Matok, I., Gorodischer, R., Sheiner, E., Daniel, S., Wiznitzer, A., Koren, G., & Levy, A. (2013). Hypertension and antihypertensive drugs in pregnancy and perinatal outcomes. *American journal of obstetrics and gynecology*, 208(4), 301. e301-301. e306.
301. Ornaghi, S., Algeri, P., Todyrenchuk, L., Vertemati, E., & Vergani, P. (2018). Impact of excessive pre-pregnancy body mass index and abnormal gestational weight gain on pregnancy outcomes in women with chronic hypertension. *Pregnancy hypertension*, 12, 90-95.

302. Östlund, I., Haglund, B., & Hanson, U. (2004). Gestational diabetes and preeclampsia. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, *113*(1), 12-16.
303. Pamukcu, B., Lip, G.Y., Snezhitskiy, V., & Shantsila, E. (2011). The CD40-CD40L system in cardiovascular disease. *Annals of medicine*, *43*(5), 331-340.
304. Panaitescu, A.M., Syngelaki, A., Prodan, N., Akolekar, R., & Nicolaides, K.H. (2017). Chronic hypertension and adverse pregnancy outcome: a cohort study. *Ultrasound in obstetrics & gynecology*, *50*(2), 228-235.
305. Papademetriou, V., Stavropoulos, K., Patoulis, D., Papadopoulos, C., Georgios, K., Toumpourleka, M., & Sachinidis, A. (2021). Hypertension in pregnancy: Unanswered questions. *Current Pharmaceutical Design*, *27*(36), 3795-3803.
306. Parcellier, A., Gurbuxani, S., Schmitt, E., Solary, E., & Garrido, C. (2003). Heat shock proteins, cellular chaperones that modulate mitochondrial cell death pathways. *Biochem Biophys Res Commun*, *304*(3), 505-512. [https://doi.org/10.1016/s0006-291x\(03\)00623-5](https://doi.org/10.1016/s0006-291x(03)00623-5)
307. Patnaik, S., Nathan, S., Kar, B., Gregoric, I.D., & Li, Y.P. (2023). The Role of Extracellular Heat Shock Proteins in Cardiovascular Diseases. *Biomedicines*, *11*(6). <https://doi.org/10.3390/biomedicines11061557>
308. Peng, Z., Shu, B., Zhang, Y., & Wang, M. (2019). Endothelial response to pathophysiological stress. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*, *39*(11), e233-e243.
309. Peracoli, J., Bannwart-Castro, C., Giorgi, V., Weel, I., Romao, M., Witkin, S., Borges, V., Rudge, M.V.C., & Peracoli, M. (2012). PP061. The role of heat shock protein 60 and 70 in early-and late-onset preeclampsia differentiation. *Pregnancy Hypertension: An International Journal of Women's Cardiovascular Health*, *2*(3), 275.
310. Peracoli, J.C., Bannwart-Castro, C.F., Romao, M., Weel, I.C., Ribeiro, V.R., Borges, V.T., Rudge, M.V., Witkin, S.S., & Peracoli, M.T. (2013). High levels of heat shock protein 70 are associated with pro-inflammatory cytokines and may

- differentiate early- from late-onset preeclampsia. *J Reprod Immunol*, *100*(2), 129-134. <https://doi.org/10.1016/j.jri.2013.08.003>
311. Perejón, D., Bardalet, A., Gascó, I., Siscart, J., Serna, M.C., & Orós, M. (2024). Hypertension subtypes and adverse maternal and perinatal outcomes-a retrospective population-based cohort study. *BMC pregnancy and childbirth*, *24*(1), 568.
312. Perni, U., Sison, C., Sharma, V., Helseth, G., Hawfield, A., Suthanthiran, M., & August, P. (2012). Angiogenic factors in superimposed preeclampsia: a longitudinal study of women with chronic hypertension during pregnancy. *Hypertension*, *59*(3), 740-746. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.181735>
313. Pinar, H., Sung, C., Oyer, C., & Singer, D. (1996). Reference values for singleton and twin placental weights. *Pediatric Pathology & Laboratory Medicine*, *16*(6), 901-907.
314. Pockley, A.G. (2002). Heat shock proteins, inflammation, and cardiovascular disease. *Circulation*, *105*(8), 1012-1017. <https://doi.org/10.1161/hc0802.103729>
315. Pockley, A.G., De Faire, U., Kiessling, R., Lemne, C., Thulin, T., & Frostegård, J. (2002). Circulating heat shock protein and heat shock protein antibody levels in established hypertension. *J Hypertens*, *20*(9), 1815-1820. <https://doi.org/10.1097/00004872-200209000-00027>
316. Pockley, A.G., De Faire, U., Kiessling, R., Lemne, C., Thulin, T., & Frostegård, J. (2002). Circulating heat shock protein and heat shock protein antibody levels in established hypertension. *Journal of hypertension*, *20*(9), 1815-1820.
317. Pockley, A.G., Shepherd, J., & Corton, J.M. (1998). Detection of heat shock protein 70 (Hsp70) and anti-Hsp70 antibodies in the serum of normal individuals. *Immunol Invest*, *27*(6), 367-377. <https://doi.org/10.3109/08820139809022710>
318. Poon, L.C., Magee, L.A., Verlohren, S., Shennan, A., von Dadelszen, P., Sheiner, E., Hadar, E., Visser, G., Da Silva Costa, F., & Kapur, A. (2021). A literature review and best practice advice for second and third trimester risk stratification,

monitoring, and management of pre-eclampsia: Compiled by the Pregnancy and Non-Communicable Diseases Committee of FIGO (the International Federation of Gynecology and Obstetrics). *International Journal of Gynecology & Obstetrics*, 154, 3-31.

319. Poon, L.C., Wright, D., Rolnik, D.L., Syngelaki, A., Delgado, J.L., Tsokaki, T., Leipold, G., Akolekar, R., Shearing, S., & De Stefani, L. (2017). Aspirin for Evidence-Based Preeclampsia Prevention trial: effect of aspirin in prevention of preterm preeclampsia in subgroups of women according to their characteristics and medical and obstetrical history. *American journal of obstetrics and gynecology*, 217(5), 585. e581-585. e585.
320. Popel, O., & Govsieiev, D. (2023). What is in common between preeclampsia, HPS70 and medieval headwear? Part I. Serum HPS70 in preeclampsia: systematic review and meta-analysis. *Reproductive Health of Woman*, 70(7).
321. Popel, O., & Govsieiev, D. (2024). What is in common between preeclampsia, HPS70 and medieval headwear? Part II. Serum HSP70 in superimposed preeclampsia: original study.
322. Popel, O., & Govsieiev, D. (2024). Антитіла до білків теплового шоку людини та бактерій із молекулярною масою 60кДа при накладеній преекламписії. *Ukrainian Journal «Health of Woman»*(1 (170)), 44-56.
323. Popescu, E.M. (2005). A few considerations on the heat shock proteins in immunity. *Rom J Intern Med*, 43(1-2), 35-47. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16739864>
324. Porter, T.F., Gyamfi-Bannerman, C., & Manuck, T. (2018). Low-dose aspirin use during pregnancy. *Obstetrics and gynecology*, 132(1), E44-E52.
325. Potti, S., Sliwinski, C.S., Jain, N.J., & Dandolu, V. (2010). Obstetric outcomes in normal weight and obese women in relation to gestational weight gain: comparison between Institute of Medicine guidelines and Cedergren criteria. *American journal of perinatology*, 27(05), 415-420.
326. Powers, R.W., Jeyabalan, A., Clifton, R.G., Van Dorsten, P., Hauth, J.C., Klebanoff, M.A., Lindheimer, M.D., Sibai, B., Landon, M., Miodovnik, M., &

- Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health Human Development Maternal-Fetal Medicine Units, N. (2010). Soluble fms-Like tyrosine kinase 1 (sFlt1), endoglin and placental growth factor (PlGF) in preeclampsia among high risk pregnancies. *PLoS One*, 5(10), e13263. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0013263>
327. Poznyak, A.V., Orekhova, V.A., Sukhorukov, V.N., Khotina, V.A., Popov, M.A., & Orekhov, A.N. (2023). Atheroprotective Aspects of Heat Shock Proteins. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(14), 11750.
328. Practice, C.o.O. (1998). ACOG committee opinion: inappropriate use of the terms fetal distress and birth asphyxia.
329. Practice, C.o.O. (2005). ACOG Committee Opinion. Number 326, December 2005. Inappropriate use of the terms fetal distress and birth asphyxia. *Obstetrics and gynecology*, 106(6), 1469-1470.
330. Rahman, M., Abe, S., Kanda, M., Narita, S., Rahman, M., Bilano, V., Ota, E., Gilmour, S., & Shibuya, K. (2015). Maternal body mass index and risk of birth and maternal health outcomes in low-and middle-income countries: a systematic review and meta-analysis. *obesity reviews*, 16(9), 758-770.
331. Raičević, S., Čubrilo, D., Arsenijević, S., Vukčević, G., Živković, V., Vuletić, M., Barudžić, N., Andjelković, N., Antonović, O., & Jakovljević, V. (2010). Oxidative stress in fetal distress: potential prospects for diagnosis. *Oxidative medicine and cellular longevity*, 3(3), 214-218.
332. Rajiv, P., Cade, T., Dean, J., Jones, G.D., & Brennecke, S.P. (2024). Maternal serum soluble fms-like tyrosine kinase-1-to-placental growth factor ratio distinguishes growth-restricted from non-growth-restricted small-for-gestational-age fetuses. *AJOG Glob Rep*, 4(1), 100302. <https://doi.org/10.1016/j.xagr.2023.100302>
333. Ramsay, J.E., Ferrell, W.R., Crawford, L., Wallace, A.M., Greer, I.A., & Sattar, N. (2002). Maternal obesity is associated with dysregulation of metabolic, vascular, and inflammatory pathways. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 87(9), 4231-4237.

334. Rana, S., Lemoine, E., Granger, J.P., & Karumanchi, S.A. (2019). Preeclampsia: pathophysiology, challenges, and perspectives. *Circulation research*, *124*(7), 1094-1112.
335. Rasmussen, K.M., & Yaktine, A. (2009). Institute of Medicine (US) and National Research Council (US) committee to reexamine IOM pregnancy weight guidelines. Weight gain during pregnancy: reexamining the guidelines. *Washington (DC).[Google Scholar]*.
336. Redline, R.W. (2007). Villitis of unknown etiology: noninfectious chronic villitis in the placenta. *Human pathology*, *38*(10), 1439-1446.
337. Redline, R.W., Ariel, I., Baergen, R.N., Desa, D.J., Kraus, F.T., Roberts, D.J., Sander, C.M., Committee, & the Society for Pediatric Pathology, P.S., Fetal Vascular Obstruction Nosology. (2004). Fetal vascular obstructive lesions: nosology and reproducibility of placental reaction patterns. *Pediatric and Developmental Pathology*, *7*(5), 443-452.
338. Redline, R.W., Boyd, T., Campbell, V., Hyde, S., Kaplan, C., Khong, T.Y., Prashner, H.R., Waters, B.L., & Society for Pediatric Pathology, P.S., Maternal Vascular Underperfusion Nosology Committee. (2004). Maternal vascular underperfusion: nosology and reproducibility of placental reaction patterns. *Pediatric and Developmental Pathology*, *7*(3), 237-249.
339. Redline, R.W., Faye-Petersen, O., Heller, D., Qureshi, F., Savell, V., Vogler, C., & Society for Pediatric Pathology, P.S., Amniotic Fluid Infection Nosology Committee. (2003). Amniotic infection syndrome: nosology and reproducibility of placental reaction patterns. *Pediatric and Developmental Pathology*, *6*(5), 435-448.
340. Redline, R.W., Ravishankar, S., Bagby, C.M., Saab, S.T., & Zarei, S. (2021). Four major patterns of placental injury: a stepwise guide for understanding and implementing the 2016 Amsterdam consensus. *Modern Pathology*, *34*(6), 1074-1092.
341. Reed, J., Case, S., & Rijhsinghani, A. (2023). Maternal obesity: perinatal implications. *SAGE Open Medicine*, *11*, 20503121231176128.

342. Rey, E., & Couturier, A. (1994). The prognosis of pregnancy in women with chronic hypertension. *American journal of obstetrics and gynecology*, *171*(2), 410-416.
343. Rezende, G.P., Casagrande, L., Guida, J.P.S., Parpinelli, M.A., Surita, F.G., & Costa, M.L. (2020). Maternal and perinatal outcomes of pregnancies complicated by chronic hypertension followed at a referral hospital. *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia*, *42*, 248-254.
344. Rigó Jr, J., Szarka, A., & Molvarec, A. (2013). PP037. Relationship of serum leptin levels to circulating cytokines, chemokines, adhesion molecules and angiogenic factors in women with preeclampsia. *Pregnancy Hypertension: An International Journal of Women's Cardiovascular Health*, *3*(2), 80.
345. Rizvi, M., Pathak, D., Freedman, J.E., & Chakrabarti, S. (2008). CD40–CD40 ligand interactions in oxidative stress, inflammation and vascular disease. *Trends in molecular medicine*, *14*(12), 530-538.
346. Robellada-Zarate, C.M., Luna-Palacios, J.E., Caballero, C.A.Z., Acuna-Gonzalez, J.P., Lara-Pereyra, I., Gonzalez-Azpeitia, D.I., Acuna-Gonzalez, R.J., Moreno-Verduzco, E.R., Flores-Herrera, H., & Osorio-Caballero, M. (2023). First-trimester plasma extracellular heat shock proteins levels and risk of preeclampsia. *J Cell Mol Med*, *27*(9), 1206-1213. <https://doi.org/10.1111/jcmm.17674>
347. Robert, J. (2003). Evolution of heat shock protein and immunity. *Dev Comp Immunol*, *27*(6-7), 449-464. [https://doi.org/10.1016/s0145-305x\(02\)00160-x](https://doi.org/10.1016/s0145-305x(02)00160-x)
348. Roberts, J.M., Bodnar, L.M., Patrick, T.E., & Powers, R.W. (2011). The role of obesity in preeclampsia. *Pregnancy Hypertension: An International Journal of Women's Cardiovascular Health*, *1*(1), 6-16.
349. Roberts, J.M., & Gammill, H.S. (2005). Preeclampsia: recent insights. *Hypertension*, *46*(6), 1243-1249.
350. Robertson, S.A. (2019). Preventing Preeclampsia by Silencing Soluble Flt-1? *N Engl J Med*, *380*(11), 1080-1082. <https://doi.org/10.1056/NEJMcibr1817501>

351. Rodríguez-Iturbe, B., & Johnson, R.J. (2018). Heat shock proteins and cardiovascular disease. *Physiol Int*, *105*(1), 19-37. <https://doi.org/10.1556/2060.105.2018.1.4>
352. Rodríguez-Iturbe, B., Johnson, R.J., Sanchez-Lozada, L.G., & Pons, H. (2023). HSP70 and primary arterial hypertension. *Biomolecules*, *13*(2), 272.
353. Rodríguez-Iturbe, B., Lanaspá, M.A., & Johnson, R.J. (2019). The role of autoimmune reactivity induced by heat shock protein 70 in the pathogenesis of essential hypertension. *Br J Pharmacol*, *176*(12), 1829-1838. <https://doi.org/10.1111/bph.14334>
354. Rodríguez-Iturbe, B., Pons, H., & Johnson, R.J. (2017). Role of the immune system in hypertension. *Physiological reviews*, *97*(3), 1127-1164.
355. Rodríguez-Iturbe, B., Pons, H., Quiroz, Y., Lanaspá, M.A., & Johnson, R.J. (2014). Autoimmunity in the pathogenesis of hypertension. *Nature Reviews Nephrology*, *10*(1), 56-62.
356. Rodríguez-Lopez, M., Escobar, M.F., Merlo, J., & Kaufman, J.S. (2023). Reevaluating the protective effect of smoking on preeclampsia risk through the lens of bias. *Journal of Human Hypertension*, *37*(5), 338-344.
357. Rogers, B.N., Stephens, J.M., & Sones, J.L. (2022). Inter-Organ Communication in Homeostasis and Disease: Linking inflammatory adipose tissue to placental abnormalities in obese preeclamptic pregnancies. *Physiological Genomics*, *54*(8), 319.
358. Rogozińska, E., Zamora, J., Marlin, N., Betrán, A.P., Astrup, A., Bogaerts, A., Cecatti, J.G., Dodd, J.M., Facchinetti, F., & Geiker, N.R. (2019). Gestational weight gain outside the Institute of Medicine recommendations and adverse pregnancy outcomes: analysis using individual participant data from randomised trials. *BMC pregnancy and childbirth*, *19*, 1-12.
359. Rolnik, D.L., Nicolaides, K.H., & Poon, L.C. (2022). Prevention of preeclampsia with aspirin. *American journal of obstetrics and gynecology*, *226*(2), S1108-S1119.

360. Rolnik, D.L., Wright, D., Poon, L.C., O’Gorman, N., Syngelaki, A., de Paco Matallana, C., Akolekar, R., Cicero, S., Janga, D., & Singh, M. (2017). Aspirin versus placebo in pregnancies at high risk for preterm preeclampsia. *New England Journal of Medicine*, *377*(7), 613-622.
361. Romao-Veiga, M., Bannwart-Castro, C.F., Borges, V.T.M., Golim, M.A., Peracoli, J.C., & Peracoli, M.T.S. (2020). Increased TLR4 pathway activation and cytokine imbalance led to lipopolysaccharide tolerance in monocytes from preeclamptic women. *Pregnancy Hypertens*, *21*, 159-165. <https://doi.org/10.1016/j.preghy.2020.06.002>
362. Romao-Veiga, M., Matias, M.L., Ribeiro, V.R., Nunes, P.R., VT, M.B., Peracoli, J.C., & Peracoli, M.T.S. (2018). Induction of systemic inflammation by hyaluronan and hsp70 in women with pre-eclampsia. *Cytokine*, *105*, 23-31. <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2018.02.007>
363. Romao-Veiga, M., Ribeiro, V.R., Matias, M.L., Nunes, P.R., Romagnoli, G.G., Peracoli, J.C., & Peracoli, M.T.S. (2022). DAMPs are able to skew CD4(+) T cell subsets and increase the inflammatory profile in pregnant women with preeclampsia. *J Reprod Immunol*, *149*, 103470. <https://doi.org/10.1016/j.jri.2021.103470>
364. Roncaglia, N., Crippa, I., Locatelli, A., Cameroni, I., Orsenigo, F., Vergani, P., & Ghidini, A. (2008). Prediction of superimposed preeclampsia using uterine artery Doppler velocimetry in women with chronic hypertension. *Prenatal diagnosis*, *28*(8), 710-714.
365. Rosenzweig, R., Nillegoda, N.B., Mayer, M.P., & Bukau, B. (2019). The Hsp70 chaperone network. *Nature reviews molecular cell biology*, *20*(11), 665-680.
366. Ruhstaller, K.E., Bastek, J.A., Thomas, A., Mcelrath, T.F., Parry, S.I., & Durnwald, C.P. (2016). The effect of early excessive weight gain on the development of hypertension in pregnancy. *American journal of perinatology*, *33*(12), 1205-1210.
367. Saffer, C., Olson, G., Boggess, K.A., Beyerlein, R., Eubank, C., Sibai, B.M., & Group, N.S. (2013). Determination of placental growth factor (PlGF) levels in

- healthy pregnant women without signs or symptoms of preeclampsia. *Pregnancy Hypertension: An International Journal of Women's Cardiovascular Health*, 3(2), 124-132.
368. Saghafi, N., Hoseini Hoshyar, A., Amel Jamedar, S., Ghazanfari, S.M., & Namani, H. (2013). Comparison of Serum Heat-Shock Protein 70 Levels in Pre-Eclampsia with Normal Pregnancy. *The Iranian Journal of Obstetrics, Gynecology and Infertility*, 16(70), 1-8. <https://doi.org/10.22038/ijogi.2013.1925>
369. Saghafi, N., Pourali, L., Ghanbarabadi, V.G., Mirzamarjani, F., & Mirteimouri, M. (2018). Serum heat shock protein 70 in preeclampsia and normal pregnancy: A systematic review and meta-analysis. *International journal of reproductive biomedicine*, 16(1), 1.
370. Saghafi, N., Pourali, L., Ghavami Ghanbarabadi, V., Mirzamarjani, F., & Mirteimouri, M. (2018). Serum heat shock protein 70 in preeclampsia and normal pregnancy: A systematic review and meta-analysis. *Int J Reprod Biomed*, 16(1), 1-8. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29707695>
371. Saha, A., & Ahmed, S. (2023). The Link Between Heat Shock Proteins, Renin-Angiotensin System, and the Coagulation Cascade in the Pathogenesis of the Coronavirus-19 Disease. *Adv Exp Med Biol*, 1409, 161-171. https://doi.org/10.1007/5584_2022_735
372. Sakowicz, A., Bralewska, M., Rybak-Krzyszowska, M., Grzesiak, M., & Pietrucha, T. (2023). New ideas for the prevention and treatment of preeclampsia and their molecular inspirations. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(15), 12100.
373. Salahuddin, S., Lee, Y., Vadnais, M., Sachs, B.P., Karumanchi, S.A., & Lim, K.H. (2007). Diagnostic utility of soluble fms-like tyrosine kinase 1 and soluble endoglin in hypertensive diseases of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*, 197(1), 28 e21-26. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2007.04.010>
374. Saleby, J., Bouzina, H., Lundgren, J., & Radegran, G. (2017). Angiogenic and inflammatory biomarkers in the differentiation of pulmonary hypertension.

Scand Cardiovasc J, 51(5), 261-270.
<https://doi.org/10.1080/14017431.2017.1359419>

375. Salmeri, N., Alteri, A., Farina, A., Pozzoni, M., Candiani, M., & Cavoretto, P.I. (2024). Preterm birth in singleton pregnancies conceived by in-vitro fertilization or intracytoplasmic sperm injection: an Overview of Systematic Reviews. *American journal of obstetrics and gynecology*.
376. Santos-Gomes, J., Gandra, I., Adao, R., Perros, F., & Bras-Silva, C. (2022). An Overview of Circulating Pulmonary Arterial Hypertension Biomarkers. *Front Cardiovasc Med*, 9, 924873. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2022.924873>
377. Santos, S., Voerman, E., Amiano, P., Barros, H., Beilin, L.J., Bergström, A., Charles, M.A., Chatzi, L., Chevrier, C., & Chrousos, G.P. (2019). Impact of maternal body mass index and gestational weight gain on pregnancy complications: an individual participant data meta-analysis of European, North American and Australian cohorts. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*, 126(8), 984-995.
378. Sanusi, A.A., Sinkey, R.G., & Tita, A.T. (2024). Clinical Trials That Have Changed Obstetric Practice: The Chronic Hypertension and Pregnancy (CHAP) Trial. *Clinical Obstetrics and Gynecology*, 67(2), 411-417.
379. Schmidt-Lucke, C., Belgore, F., Reinhold, D., Ansorge, S., Klein, H.U., Schmidt-Lucke, J.A., & Lip, G.Y. (2005). Soluble vascular endothelial growth factor, soluble VEGF receptor Flt-1 and endothelial function in healthy smokers. *Int J Cardiol*, 100(2), 207-212. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2004.05.046>
380. Schoen, C., & Rosen, T. (2009). Maternal and perinatal risks for women over 44—a review. *Maturitas*, 64(2), 109-113.
381. Schoofs, K., Grittner, U., Engels, T., Pape, J., Denk, B., Henrich, W., & Verlohren, S. (2014). The importance of repeated measurements of the sFlt-1/PlGF ratio for the prediction of preeclampsia and intrauterine growth restriction. *J Perinat Med*, 42(1), 61-68. <https://doi.org/10.1515/jpm-2013-0074>
382. Scott, G., Gillon, T.E., Pels, A., von Dadelszen, P., & Magee, L.A. (2022). Guidelines—similarities and dissimilarities: a systematic review of international

clinical practice guidelines for pregnancy hypertension. *American journal of obstetrics and gynecology*, 226(2), S1222-S1236.

383. Seagraves, E.A., Baraki, D.I., Donaldson, T.J., Barake, C., Brush, J.E., Abuhamad, A.Z., & Kawakita, T. (2023). Concentric Cardiac Remodeling and Hypertrophy in Pregnant Individuals with Chronic Hypertension. *American journal of perinatology*, 40(11), 1163-1170.
384. Sha, T., Yin, X., Cheng, W., & Massey, I.Y. (2018). Pregnancy-related complications and perinatal outcomes resulting from transfer of cryopreserved versus fresh embryos in vitro fertilization: a meta-analysis. *Fertility and sterility*, 109(2), 330-342. e339.
385. Shah, D.A., & Khalil, R.A. (2015). Bioactive factors in uteroplacental and systemic circulation link placental ischemia to generalized vascular dysfunction in hypertensive pregnancy and preeclampsia. *Biochemical pharmacology*, 95(4), 211-226.
386. Sherrell, H., Dunn, L., Clifton, V., & Kumar, S. (2018). Systematic review of maternal Placental Growth Factor levels in late pregnancy as a predictor of adverse intrapartum and perinatal outcomes. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 225, 26-34. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2018.03.059>
387. Sibai, B.M. (2002). Chronic hypertension in pregnancy. *Obstetrics & Gynecology*, 100(2), 369-377.
388. Sibai, B.M., Koch, M.A., Freire, S., e Silva, J.L.P., Rudge, M.V.C., Martins-Costa, S., Moore, J., de Barros Santos, C., Cecatti, J.G., & Costa, R. (2011). The impact of prior preeclampsia on the risk of superimposed preeclampsia and other adverse pregnancy outcomes in patients with chronic hypertension. *American journal of obstetrics and gynecology*, 204(4), 345. e341-345. e346.
389. Sibai, B.M., Koch, M.A., Freire, S., Pinto e Silva, J.L., Rudge, M.V., Martins-Costa, S., Bartz, J., de Barros Santos, C., Cecatti, J.G., Costa, R., Ramos, J.G., & Spinnato, J.A., 2nd. (2008). Serum inhibin A and angiogenic factor levels in pregnancies with previous preeclampsia and/or chronic hypertension: are they

useful markers for prediction of subsequent preeclampsia? *Am J Obstet Gynecol*, 199(3), 268 e261-269. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2008.06.071>

390. Sibai, B.M., Lindheimer, M., Hauth, J., Caritis, S., VanDorsten, P., Klebanoff, M., MacPherson, C., Landon, M., Miodovnik, M., & Paul, R. (1998). Risk factors for preeclampsia, abruptio placentae, and adverse neonatal outcomes among women with chronic hypertension. *New England Journal of Medicine*, 339(10), 667-671.
391. Siega-Riz, A.M., Viswanathan, M., Moos, M.-K., Deierlein, A., Mumford, S., Knaack, J., Thieda, P., Lux, L.J., & Lohr, K.N. (2009). A systematic review of outcomes of maternal weight gain according to the Institute of Medicine recommendations: birthweight, fetal growth, and postpartum weight retention. *American journal of obstetrics and gynecology*, 201(4), 339. e331-339. e314.
392. Siegel, A.M., Tita, A., Biggio, J.R., & Harper, L.M. (2015). Evaluating gestational weight gain recommendations in pregestational diabetes. *American journal of obstetrics and gynecology*, 213(4), 563. e561-563. e565.
393. Siegel, A.M., Tita, A.T., Machemehl, H., Biggio, J.R., & Harper, L.M. (2017). Evaluation of institute of medicine guidelines for gestational weight gain in women with chronic hypertension. *American Journal of Perinatology Reports*, 7(03), e145-e150.
394. Simon-Tillaux, N., Lecarpentier, E., Tsatsaris, V., & Hertig, A. (2019). Sildenafil for the treatment of preeclampsia, an update: should we still be enthusiastic? *Nephrol Dial Transplant*, 34(11), 1819-1826. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfy328>
395. Singh, B., Reschke, L., Segars, J., & Baker, V.L. (2020). Frozen-thawed embryo transfer: the potential importance of the corpus luteum in preventing obstetrical complications. *Fertility and sterility*, 113(2), 252-257.
396. Sisti, G., Fochesato, C., Elkafrawi, D., Marcus, B., & Schiattarella, A. (2023). Is blood pressure 120–139/80–89 mmHg before 20 weeks a risk factor for hypertensive disorders of pregnancy? A meta-analysis. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, 284, 66-75.

397. Sites, C.K., Wilson, D., Barsky, M., Bernson, D., Bernstein, I.M., Boulet, S., & Zhang, Y. (2017). Embryo cryopreservation and preeclampsia risk. *Fertility and sterility*, *108*(5), 784-790.
398. Sokratous, N., Bednorz, M., Syngelaki, A., Wright, A., Nicolaides, K.H., & Kametas, N.A. (2023). Prediction using serum glycosylated fibronectin and angiogenic factors of superimposed pre-eclampsia in women with chronic hypertension. *Ultrasound Obstet Gynecol*, *62*(6), 836-842. <https://doi.org/10.1002/uog.27475>
399. Spradley, F.T. (2017). Metabolic abnormalities and obesity's impact on the risk for developing preeclampsia. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, *312*(1), R5-R12.
400. Spradley, F.T., Tan, A.Y., Joo, W.S., Daniels, G., Kussie, P., Karumanchi, S.A., & Granger, J.P. (2016). Placental Growth Factor Administration Abolishes Placental Ischemia-Induced Hypertension. *Hypertension*, *67*(4), 740-747. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.06783>
401. Staff, A.C., Harsem, N.K., Braekke, K., Hyer, M., Hoover, R.N., & Troisi, R. (2009). Maternal, gestational and neonatal characteristics and maternal angiogenic factors in normotensive pregnancies. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, *143*(1), 29-33.
402. Stepan, H., Galindo, A., Hund, M., Schlembach, D., Sillman, J., Surbek, D., & Vatish, M. (2023). Clinical utility of sFlt-1 and PlGF in screening, prediction, diagnosis and monitoring of pre-eclampsia and fetal growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol*, *61*(2), 168-180. <https://doi.org/10.1002/uog.26032>
403. Stepan, H., Hund, M., Dilba, P., Sillman, J., & Schlembach, D. (2019). Elecsys® and Kryptor immunoassays for the measurement of sFlt-1 and PlGF to aid preeclampsia diagnosis: are they comparable? *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM)*, *57*(9), 1339-1348.
404. Stewart, J., Manmathan, G., & Wilkinson, P. (2017). Primary prevention of cardiovascular disease: A review of contemporary guidance and literature. *JRSM cardiovascular disease*, *6*, 2048004016687211.

405. Storgaard, M., Loft, A., Bergh, C., Wennerholm, U.-B., Söderström-Anttila, V., Romundstad, L.B., Aittomaki, K., Oldereid, N., Forman, J., & Pinborg, A. (2017). Obstetric and neonatal complications in pregnancies conceived after oocyte donation: a systematic review and meta-analysis. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*, *124*(4), 561-572.
406. Straughen, J.K., Misra, D.P., Kumar, P., & Misra, V.K. (2013). The influence of overweight and obesity on maternal soluble fms-like tyrosine kinase 1 and its relationship with leptin during pregnancy. *Reproductive Sciences*, *20*(3), 269-275.
407. Stupak, A., Kwaśniewski, W., Goździcka-Józefiak, A., & Kwaśniewska, A. (2021). The influence of maternal obesity on cell-free fetal DNA and blood pressure regulation in pregnancies with hypertensive disorders. *Medicina*, *57*(9), 962.
408. Sugai, S., Nishijima, K., Haino, K., & Yoshihara, K. (2023). Pregnancy outcomes at maternal age over 45 years: a systematic review and meta-analysis. *American journal of obstetrics & gynecology MFM*, *5*(4), 100885.
409. Sun, Y., Yang, Y.-l., & Yang, H.-x. (2007). Maternal and perinatal prognosis of pregnancy with chronic hypertension and analysis of associated factors. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi*, *42*(7), 434-437.
410. Sunderji, S., Gaziano, E., Wothe, D., Rogers, L.C., Sibai, B., Karumanchi, S.A., & Hodges-Savola, C. (2010). Automated assays for sVEGF R1 and PlGF as an aid in the diagnosis of preterm preeclampsia: a prospective clinical study. *Am J Obstet Gynecol*, *202*(1), 40 e41-47. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2009.07.025>
411. Suwaki, N., Masuyama, H., Nakatsukasa, H., Masumoto, A., Sumida, Y., Takamoto, N., & Hiramatsu, Y. (2006). Hypoadiponectinemia and circulating angiogenic factors in overweight patients complicated with pre-eclampsia. *American journal of obstetrics and gynecology*, *195*(6), 1687-1692.
412. Sweeney, L.C., Lundsberg, L.S., Culhane, J.F., Partridge, C., & Son, M. (2024). Co-existing chronic hypertension and hypertensive disorders of pregnancy and

- associated adverse pregnancy outcomes. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, 37(1), 2305675.
413. Tabet, M., Banna, S., Luong, L., Kirby, R., & Chang, J.J. (2021). Pregnancy outcomes after preeclampsia: the effects of Interpregnancy weight change. *American journal of perinatology*, 38(13), 1393-1402.
414. Tang, P., Xu, J., Xie, B.J., & Wang, Q.M. (2017). Use of serum and urinary soluble sFlt-1 and PLGF in the diagnosis of preeclampsia. *Hypertens Pregnancy*, 36(1), 48-52. <https://doi.org/10.1080/10641955.2016.1237642>
415. Tarca, A.L., Taran, A., Romero, R., Jung, E., Paredes, C., Bhatti, G., Ghita, C., Chaiworapongsa, T., Than, N.G., & Hsu, C.-D. (2022). Prediction of preeclampsia throughout gestation with maternal characteristics and biophysical and biochemical markers: a longitudinal study. *American journal of obstetrics and gynecology*, 226(1), 126. e121-126. e122.
416. Tastekin, A., Ors, R., Demircan, B., Saricam, Z., Ingec, M., & Akcay, F. (2005). Oxidative stress in infants born to preeclamptic mothers. *Pediatrics International*, 47(6), 658-662.
417. Teulings, N.E., Masconi, K.L., Ozanne, S.E., Aiken, C.E., & Wood, A.M. (2019). Effect of interpregnancy weight change on perinatal outcomes: systematic review and meta-analysis. *BMC pregnancy and childbirth*, 19, 1-15.
418. Thomas-Schoemann, A., Blanchet, B., Boudou-Rouquette, P., Golmard, J.L., Noe, G., Chenevier-Gobeaux, C., Lebbe, C., Pages, C., Durand, J.P., Alexandre, J., Goldwasser, F., Guibourdenche, J., & Vidal, M. (2015). Soluble VEGFR-1: a new biomarker of sorafenib-related hypertension (i.e., sorafenib-related is the compound adjective?). *J Clin Pharmacol*, 55(4), 478-479. <https://doi.org/10.1002/jcph.429>
419. Tiede, S.L., Gall, H., Dorr, O., dos Santos Guilherme, M., Troidl, C., Liebetrau, C., Voss, S., Voswinckel, R., Schermuly, R.T., Seeger, W., Grimminger, F., Zeiher, A.M., Dimmeler, S., Mollmann, H., Hamm, C.W., Ghofrani, H.A., & Nef, H.M. (2015). New potential diagnostic biomarkers for pulmonary

- hypertension. *Eur Respir J*, 46(5), 1390-1396.
<https://doi.org/10.1183/13993003.00187-2015>
420. Tjwa, M., Luttun, A., Autiero, M., & Carmeliet, P. (2003). VEGF and PlGF: two pleiotropic growth factors with distinct roles in development and homeostasis. *Cell Tissue Res*, 314(1), 5-14. <https://doi.org/10.1007/s00441-003-0776-3>
421. Torrance, H.L., Krediet, T.G., Vreman, H.J., Visser, G.H., & Van Bel, F. (2008). Oxidative stress and proinflammatory cytokine levels are increased in premature neonates of preeclamptic mothers with HELLP syndrome. *Neonatology*, 94(2), 138-142.
422. Torry, D.S., Hinrichs, M., & Torry, R.J. (2004). Determinants of placental vascularity. *Am J Reprod Immunol*, 51(4), 257-268.
<https://doi.org/10.1111/j.1600-0897.2004.00154.x>
423. Tsakiridis, I., Giouleka, S., Arvanitaki, A., Mamopoulos, A., Giannakoulas, G., Papazisis, G., Athanasiadis, A., & Dagklis, T. (2021). Chronic hypertension in pregnancy: synthesis of influential guidelines. *Journal of perinatal medicine*, 49(7), 859-872. <https://doi.org/doi:10.1515/jpm-2021-0015>
424. Turanov, A.A., Lo, A., Hassler, M.R., Makris, A., Ashar-Patel, A., Alterman, J.F., Coles, A.H., Haraszti, R.A., Roux, L., Godinho, B., Echeverria, D., Pears, S., Iliopoulos, J., Shanmugalingam, R., Ogle, R., Zsengeller, Z.K., Hennessy, A., Karumanchi, S.A., Moore, M.J., & Khvorova, A. (2018). RNAi modulation of placental sFLT1 for the treatment of preeclampsia. *Nat Biotechnol*.
<https://doi.org/10.1038/nbt.4297>
425. Tuuli, M.G., Rampersad, R., Stamilio, D., Macones, G., & Odibo, A.O. (2011). Perinatal outcomes in women with preeclampsia and superimposed preeclampsia: do they differ? *American journal of obstetrics and gynecology*, 204(6), 508. e501-508. e507.
426. Ueda, A., Hasegawa, M., Matsumura, N., Sato, H., Kosaka, K., Abiko, K., Yoshioka, S., Yoshida, T., Tatsumi, K., & Higuchi, T. (2022). Lower systolic blood pressure levels in early pregnancy are associated with a decreased risk of

- early-onset superimposed preeclampsia in women with chronic hypertension: a multicenter retrospective study. *Hypertension Research*, 45(1), 135-145.
427. Umesawa, M., & Kobashi, G. (2017). Epidemiology of hypertensive disorders in pregnancy: prevalence, risk factors, predictors and prognosis. *Hypertension Research*, 40(3), 213-220.
428. Usta, I.M., & Nassar, A.H. (2008). Advanced maternal age. Part I: obstetric complications. *American journal of perinatology*, 25(08), 521-534.
429. Vanya, M., Szili, K., Devosa, I., & Bártfai, G. (2015). Risk of maternal and fetal disease among women older than 40 years. *Orvosi Hetilap*, 156(49), 1987-1990.
430. Vasapollo, B., Novelli, G.P., Gagliardi, G., Farsetti, D., & Valensise, H. (2020). Pregnancy complications in chronic hypertensive patients are linked to pre-pregnancy maternal cardiac function and structure. *American journal of obstetrics and gynecology*, 223(3), 425. e421-425. e413.
431. Vats, H., Saxena, R., Sachdeva, M.P., Walia, G.K., & Gupta, V. (2021). Impact of maternal pre-pregnancy body mass index on maternal, fetal and neonatal adverse outcomes in the worldwide populations: a systematic review and meta-analysis. *Obesity Research & Clinical Practice*, 15(6), 536-545.
432. Veres, A., Szamosi, T., Ablonczy, M., Szamosi, T., Jr., Singh, M., Karadi, I., Romics, L., Fust, G., & Prohaszka, Z. (2002). Complement activating antibodies against the human 60 kDa heat shock protein as a new independent family risk factor of coronary heart disease. *Eur J Clin Invest*, 32(6), 405-410. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2362.2002.01007.x>
433. Verlohren, S., Galindo, A., Schlembach, D., Zeisler, H., Herraiz, I., Moertl, M.G., Pape, J., Dudenhausen, J.W., Denk, B., & Stepan, H. (2010). An automated method for the determination of the sFlt-1/PIGF ratio in the assessment of preeclampsia. *American journal of obstetrics and gynecology*, 202(2), 161. e161-161. e111.
434. Verlohren, S., Herraiz, I., Lapaire, O., Schlembach, D., Moertl, M., Zeisler, H., Calda, P., Holzgreve, W., Galindo, A., Engels, T., Denk, B., & Stepan, H. (2012). The sFlt-1/PIGF ratio in different types of hypertensive pregnancy disorders and

- its prognostic potential in preeclamptic patients. *Am J Obstet Gynecol*, 206(1), 58 e51-58. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2011.07.037>
435. Verlohren, S., Herraiz, I., Lapaire, O., Schlembach, D., Zeisler, H., Calda, P., Sabria, J., Markfeld-Erol, F., Galindo, A., Schoofs, K., Denk, B., & Stepan, H. (2014). New gestational phase-specific cutoff values for the use of the soluble fms-like tyrosine kinase-1/placental growth factor ratio as a diagnostic test for preeclampsia. *Hypertension*, 63(2), 346-352. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.01787>
436. Vernay, M., Aidara, M., Salanave, B., Deschamps, V., Malon, A., Oleko, A., Mallion, J.-M., Hercberg, S., & Castetbon, K. (2012). Diet and blood pressure in 18–74-year-old adults: the French Nutrition and Health Survey (ENNS, 2006–2007). *Journal of hypertension*, 30(10), 1920-1927.
437. Vézina-Im, L.-A., Nicklas, T.A., & Baranowski, T. (2018). Intergenerational effects of health issues among women of childbearing age: a review of the recent literature. *Current nutrition reports*, 7, 274-285.
438. Vigil-De Gracia, P., Lasso, M., & Montufar-Rueda, C. (2003). Perinatal outcome in women with severe chronic hypertension during the second half of pregnancy. *Obstetrics & Gynecology*, 101(4), 74S-75S.
439. Vinatier, D., Dufour, P., & Monnier, J. (1993). Les risques liés à l'hypertension artérielle chronique: stratégie avant la grossesse. *Contraception, fertilité, sexualité (1991)*, 21(11), 821-826.
440. Vince, K., Brkić, M., Poljičanin, T., & Matijević, R. (2021). Prevalence and impact of pre-pregnancy body mass index on pregnancy outcome: a cross-sectional study in Croatia. *Journal of obstetrics and gynaecology*, 41(1), 55-59.
441. Wang, Z., Wang, P., Liu, H., He, X., Zhang, J., Yan, H., Xu, D., & Wang, B. (2013). Maternal adiposity as an independent risk factor for pre-eclampsia: a meta-analysis of prospective cohort studies. *obesity reviews*, 14(6), 508-521.
442. Webster, L.M., Conti-Ramsden, F., Seed, P.T., Webb, A.J., Nelson-Piercy, C., & Chappell, L.C. (2017). Impact of antihypertensive treatment on maternal and perinatal outcomes in pregnancy complicated by chronic hypertension: a

- systematic review and meta-analysis. *Journal of the American Heart Association*, 6(5), e005526.
443. Webster, L.M., Gill, C., Seed, P.T., Bramham, K., Wiesender, C., Nelson-Piercy, C., Myers, J.E., & Chappell, L.C. (2018). Chronic hypertension in pregnancy: impact of ethnicity and superimposed preeclampsia on placental, endothelial, and renal biomarkers. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, 315(1), R36-R47.
444. Webster, L.M., Gill, C., Seed, P.T., Bramham, K., Wiesender, C., Nelson-Piercy, C., Myers, J.E., & Chappell, L.C. (2018). Chronic hypertension in pregnancy: impact of ethnicity and superimposed preeclampsia on placental, endothelial, and renal biomarkers. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 315(1), R36-R47. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.00139.2017>
445. Webster, L.M., Myers, J.E., Nelson-Piercy, C., Mills, C., Watt-Coote, I., Khalil, A., Seed, P.T., Cruickshank, J.K., & Chappell, L.C. (2019). Longitudinal changes in vascular function parameters in pregnant women with chronic hypertension and association with adverse outcome: a cohort study. *Ultrasound in obstetrics & gynecology*, 53(5), 638-648.
446. Wei, J., Liu, C.-X., Gong, T.-T., Wu, Q.-J., & Wu, L. (2015). Cigarette smoking during pregnancy and preeclampsia risk: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Oncotarget*, 6(41), 43667.
447. Whelton, P.K., Carey, R.M., Aronow, W.S., Casey, D.E., Collins, K.J., Dennison Himmelfarb, C., DePalma, S.M., Gidding, S., Jamerson, K.A., & Jones, D.W. (2018). 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA guideline for the prevention, detection, evaluation, and management of high blood pressure in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Journal of the American College of Cardiology*, 71(19), e127-e248.

448. Wick, C. (2016). Tolerization against atherosclerosis using heat shock protein 60. *Cell Stress Chaperones*, *21*(2), 201-211. <https://doi.org/10.1007/s12192-015-0659-z>
449. Wick, G., Jakic, B., Buszko, M., Wick, M.C., & Grundtman, C. (2014). The role of heat shock proteins in atherosclerosis. *Nat Rev Cardiol*, *11*(9), 516-529. <https://doi.org/10.1038/nrcardio.2014.91>
450. Wikström, A.-K., Stephansson, O., & Cnattingius, S. (2010). Tobacco use during pregnancy and preeclampsia risk: effects of cigarette smoking and snuff. *Hypertension*, *55*(5), 1254-1259.
451. Wolf, M., Shah, A., Lam, C., Martinez, A., Smirnakis, K.V., Epstein, F.H., Taylor, R.N., Ecker, J.L., Karumanchi, S.A., & Thadhani, R. (2005). Circulating levels of the antiangiogenic marker sFLT-1 are increased in first versus second pregnancies. *American journal of obstetrics and gynecology*, *193*(1), 16-22.
452. Wong-Taylor, L.-A., Lawrence, A., Cowen, S., Jones, H., Nauta, M., Ramsay-Marcelle, Z., & Yoong, W. (2012). Maternal and neonatal outcomes of spontaneously conceived pregnancies in mothers over 45 years: a review of the literature. *Archives of Gynecology and Obstetrics*, *285*, 1161-1166.
453. Woolcock, J., Hennessy, A., Xu, B., Thornton, C., Tooher, J., Makris, A., & Ogle, R. (2008). Soluble Flt-1 as a diagnostic marker of pre-eclampsia. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*, *48*(1), 64-70. <https://doi.org/10.1111/j.1479-828X.2007.00804.x>
454. Wright, A., Wright, D., Ispas, C.A., Poon, L., & Nicolaides, K. (2015). Mean arterial pressure in the three trimesters of pregnancy: effects of maternal characteristics and medical history. *Ultrasound in obstetrics & gynecology*, *45*(6), 698-706.
455. Wu, Y., Liu, Y., & Ding, Y. (2021). Predictive performance of placental protein 13 for screening preeclampsia in the first trimester: a systematic review and meta-analysis. *Frontiers in medicine*, *8*, 756383.

456. Xu, J.C., & Coelho, Â. (2022). Association between body mass Index and gestational weight gain with obstetric and neonatal complications in pregnant women with gestational diabetes. *Acta Médica Portuguesa*, 35(10), 718-728.
457. Xu, Q., Li, D.-g., Holbrook, N.J., & Udelsman, R. (1995). Acute hypertension induces heat-shock protein 70 gene expression in rat aorta. *Circulation*, 92(5), 1223-1229.
458. Xue, X., Guo, C., Fan, C., & Lei, D. (2024). The causal role of circulating immunity-inflammation in preeclampsia: A Mendelian randomization. *The Journal of Clinical Hypertension*, 26(5), 474-482.
459. Yagel, S., Cohen, S.M., & Goldman-Wohl, D. (2022). An integrated model of preeclampsia: a multifaceted syndrome of the maternal cardiovascular-placental-fetal array. *American journal of obstetrics and gynecology*, 226(2), S963-S972.
460. Yakovenko, L., Smalyuk, Y., Kapustyan, L., Chorny, S., Pogrebnaya, A., Granich, V., Dobrochod, A., Torbas, E., Radchenko, A., & Sirenko, Y.N. (2015). ANTI-Hsp60 ANTIBODIES IN ARTERIAL HYPERTENTION DIFERENT DEGREE OF SEVERITY. *Likars' ka Sprava*(3-4), 43-52.
461. Yakovenko, L.F., Smalyuk, Y.V., Kapustyan, L.M., Chorny, S.A., Pogrebnaya, A.P., Granich, V.N., Dobrochod, A.S., Torbas, E.A., Radchenko, A.D., Sirenko, Y.N., & Sidorik, L.L. (2015). [ANTI-Hsp60 ANTIBODIES IN ARTERIAL HYPERTENTION DIFERENT DEGREE OF SEVERITY]. *Lik Sprava*(3-4), 43-52. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26827438>
462. Yan, A. (2024). Application value of serum S100B combined with glucose metabolism indexes in predicting adverse pregnancy outcomes of patients with severe preeclampsia. *Journal of Human Hypertension*, 38(3), 232-237.
463. Yan, J.-C., Ma, G.-S., Wu, Z.-G., Kong, X.-T., Zong, R.-Q., & Zhan, L.-Z. (2005). Increased levels of CD40-CD40 ligand system in patients with essential hypertension. *Clinica chimica acta*, 355(1-2), 191-196.

464. Yan, L., Jin, Y., Hang, H., & Yan, B. (2018). The association between urinary tract infection during pregnancy and preeclampsia: A meta-analysis. *Medicine*, 97(36), e12192.
465. Yanachkova, V., Staynova, R., Stankova, T., & Kamenov, Z. (2023). Placental Growth Factor and Pregnancy-Associated Plasma Protein-A as Potential Early Predictors of Gestational Diabetes Mellitus. *Medicina (Kaunas)*, 59(2). <https://doi.org/10.3390/medicina59020398>
466. Yang, J., Armson, B.A., Attenborough, R., Carson, G.D., da Silva, O., Heaman, M., Janssen, P., Murphy, P.A., Pasquier, J.C., & Sauve, R. (2022). Survey of mode of delivery and maternal and perinatal outcomes in Canada. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada*, 44(9), 960-971.
467. Yang, W., Ahn, H., Hinrichs, M., Torry, R.J., & Torry, D.S. (2003). Evidence of a novel isoform of placenta growth factor (PlGF-4) expressed in human trophoblast and endothelial cells. *J Reprod Immunol*, 60(1), 53-60. [https://doi.org/10.1016/s0165-0378\(03\)00082-2](https://doi.org/10.1016/s0165-0378(03)00082-2)
468. Yang, Y., & Wu, N. (2022). Gestational diabetes mellitus and preeclampsia: correlation and influencing factors. *Frontiers in cardiovascular medicine*, 9, 831297.
469. Yao, Y.G., Yang, H.S., Cao, Z., Danielsson, J., & Duh, E.J. (2005). Upregulation of placental growth factor by vascular endothelial growth factor via a post-transcriptional mechanism. *FEBS Lett*, 579(5), 1227-1234. <https://doi.org/10.1016/j.febslet.2005.01.017>
470. Yee, L.M., Caughey, A.B., & Cheng, Y.W. (2017). Association between gestational weight gain and perinatal outcomes in women with chronic hypertension. *American journal of obstetrics and gynecology*, 217(3), 348. e341-348. e349.
471. Yogev, Y., Melamed, N., Bardin, R., Tenenbaum-Gavish, K., Ben-Shitrit, G., & Ben-Haroush, A. (2010). Pregnancy outcome at extremely advanced maternal age. *American journal of obstetrics and gynecology*, 203(6), 558. e551-558. e557.

472. Yoshimatsu, J., Matsumoto, H., Goto, K., Shimano, M., Narahara, H., & Miyakawa, I. (2006). Relationship between urinary albumin and serum soluble fms-like tyrosine kinase 1 (sFlt-1) in normal pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, *128*(1-2), 204-208. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2005.11.017>
473. Zeck, W., Widberg, C., Maylin, E., Desoye, G., Lang, U., McIntyre, D., Prins, J., & Russell, A. (2008). Regulation of placental growth hormone secretion in a human trophoblast model—The effects of hormones and adipokines. *Pediatric research*, *63*(4), 353-357.
474. Zeng, C., Liu, H., Wang, Z., & Li, J. (2024). Novel insights into the complex interplay of immune dysregulation and inflammatory biomarkers in preeclampsia and fetal growth restriction: A two-step Mendelian randomization analysis. *Journal of Translational Autoimmunity*, *8*, 100226.
475. Zetterström, K., Lindeberg, S.N., Haglund, B., & Hanson, U. (2005). Maternal complications in women with chronic hypertension: a population-based cohort study. *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica*, *84*(5), 419-424.
476. Zhai, Y., Liu, Y., Qi, Y., Long, X., Gao, J., Yao, X., Chen, Y., Wang, X., Lu, S., & Zhao, Z. (2020). The soluble VEGF receptor sFlt-1 contributes to endothelial dysfunction in IgA nephropathy. *PLoS One*, *15*(8), e0234492. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0234492>
477. Zhang, K., Zen, M., Popovic, N.L., Lee, V.W., & Alahakoon, T.I. (2019). Urinary placental growth factor in preeclampsia and fetal growth restriction: An alternative to circulating biomarkers? *J Obstet Gynaecol Res*, *45*(9), 1828-1836. <https://doi.org/10.1111/jog.14038>
478. Zhang, S., Breidenbach, J.D., Khalaf, F.K., Dube, P.R., Mohammed, C.J., Lad, A., Stepkowski, S., Hinds, T.D., Kumarasamy, S., & Kleinhenz, A. (2020). Renal fibrosis is significantly attenuated following targeted disruption of Cd40 in experimental renal ischemia. *Journal of the American Heart Association*, *9*(7), e014072.
479. Zhang, X., Wang, Y., Gao, S., Guo, L., Li, H., & Song, M. (2016). Relationship between gestational glucose, lipid metabolism parameters and fetal distress.

- Zhonghua liu Xing Bing xue za zhi= Zhonghua Liuxingbingxue Zazhi*, 37(6), 876-879.
480. Zhang, X., & Yu, W. (2022). Heat shock proteins and viral infection. *Front Immunol*, 13, 947789. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.947789>
481. Zhao, J., Duan, R., Sun, J., Chow, R.P., Lyons, T.J., & Yu, J.Y. (2024). An Examination of the Effect of Aspirin and Salicylic Acid on Soluble Fms-like Tyrosine Kinase-1 Release from Human Placental Trophoblasts. *Cells*, 13(2). <https://doi.org/10.3390/cells13020113>
482. Zhao, R., Zhang, W., & Zhou, L. (2017). Relationship between the risk of emergency cesarean section for nullipara with the prepregnancy body mass index or gestational weight gain. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi*, 52(11), 757-764.
483. Zhu, J., Li, M., & Li, L. (2014). [Expression and significance of heat shock protein 70 in maternal serum, umbilical cord blood and placenta of patients with hypertensive disorders complicating pregnancy]. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi*, 49(9), 676-680. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25487454>
484. Zhu, J., Zhang, J., Ng, M.J., Chern, B., Yeo, G.S., & Tan, K.H. (2019). Angiogenic factors during pregnancy in Asian women with elevated blood pressure in early pregnancy and the risk of preeclampsia: a longitudinal cohort study. *BMJ Open*, 9(11), e032237. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2019-032237>
485. Zhu, Y., Zheng, Q., Pan, Y., Jiang, X., Li, J., Liu, R., & Huang, L. (2024). Association between prepregnancy body mass index or gestational weight gain and adverse pregnancy outcomes among Chinese women with gestational diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*, 14(2), e075226.
486. Zininga, T., Ramatsui, L., & Shonhai, A. (2018). Heat Shock Proteins as Immunomodulants. *Molecules*, 23(11). <https://doi.org/10.3390/molecules23112846>
487. Zonnar, S., Saeedy, S.A.G., Nemati, F., Motamedi, M.J., Raeespour, H., & Amani, J. (2022). Decrescent role of recombinant HSP60 antibody against

- atherosclerosis in high-cholesterol diet immunized rabbits. *Iran J Basic Med Sci*, 25(1), 32-38. <https://doi.org/10.22038/IJBMS.2021.56382.12580>
488. Zsengeller, Z.K., Lo, A., Tavasoli, M., Pernicone, E., Karumanchi, S.A., & Rosen, S. (2019). Soluble fms-Like Tyrosine Kinase 1 Localization in Renal Biopsies of CKD. *Kidney Int Rep*, 4(12), 1735-1741. <https://doi.org/10.1016/j.ekir.2019.08.004>
489. ВМА (2008). Гельсінська декларація Всесвітньої медичної асоціації "Етичні принципи медичних досліджень за участю людини у якості об'єкта дослідження". 6.
490. МОЗ України (2024). Уніфікований клінічний протокол первинної та спеціалізованої медичної допомоги (УКПМД) «Гіпертонічна хвороба (Артеріальна гіпертензія)». Retrieved from https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2024/09/ukpmd_1581_12092024_dod.pdf

ДОДАТОК А

Акти впровадження результатів дисертаційної роботи



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва пропозиції для впровадження:** прогнозування преєклампсії у вагітних із хронічною артеріальною гіпертензією.
2. **Установа розробника:** кафедра Акушерства, гінекології та неонатології післядипломної освіти ІПО НМУ імені О.О. Богомольця (м.Київ, просп. Перемоги 34).
3. **Автори:** Попель О.К., аспірант кафедри Акушерства, гінекології та неонатології післядипломної освіти ІПО НМУ імені О.О. Богомольця, науковий керівник — Говсєєв Д. О., д. мед. н., проф., завідувач, кафедра акушерства і гінекології №1 Національного медичного університету імені О. О. Богомольця.
4. **Джерела інформації:**
 - Попель ОК, Говсєєв ДО. (2022). Перспективи використання sFlt-1, PlGF як біомаркерів преєклампсії, що приєдналася до хронічної гіпертензії. Український журнал Здоров'я жінки. 5(162): 28-34; doi 10.15574/HW.2022.162.28.
 - Popel O. & Govsiev D. (2023). What is in common between preeclampsia, HSP70 and medieval headwear? Part I. Serum HSP70 in preeclampsia: systematic review and meta-analysis. Reproductive health of woman, (7), 34–48. <https://doi.org/10.30841/2708-8731.7.2023.292599>.
 - Popel O. & Govsiev D. (2024). What is in common between preeclampsia, HSP70 and medieval headwear? Part II. Serum HSP70 in superimposed preeclampsia: original study. Reprod Health Woman. 2024;(1):32-41. doi: 10.30841/2708-8731.1.2024.301594.
 - Попель О.К., Говсєєв Д.О. (2024). Антитіла до білків теплового шоку людини та бактерій із молекулярною масою 60кДа при накладеній преєклампсії. Український журнал Здоров'я жінки. 1(170): 44-56; doi: 10.15574/HW.2024.170.44.
5. **Впроваджено:** КМЦРПМ (м.Київ просп. В. Івасюка, 6.16).
6. **Строки впровадження:** з 30.09.2023 р. по 30.09.2024 р.
7. **Загальна кількість спостережень:** 20.
8. **Результати використання методу:** позитивні (кількість спостережень) - 17; негативні (кількість спостережень) – 3.
9. **Ефективність впровадження:** близько 85%.
10. **Відмітки і пропозиції:** результати проведених досліджень можуть бути використані в подальшому для розробки практичних рекомендацій обстеження вагітних із хронічною гіпертензією.

«25» _____ 10 _____ 2024__ року
(дата)

Годікова О.С.
(підпис)



Акти впровадження результатів дисертаційної роботи



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції для впровадження: прогнозування преєклампсії у вагітних із хронічною артеріальною гіпертензією.

2. Установа розробника: кафедра Акушерства, гінекології та неонатології післядипломної освіти ІПО НМУ імені О.О. Богомольця (м. Київ, просп. Перемоги 34).

3. Автори: Попель О.К., аспірант кафедри Акушерства, гінекології та неонатології післядипломної освіти ІПО НМУ імені О.О. Богомольця, науковий керівник — Говсєєв Д.О., д. мед. н., проф., завідувач, кафедра акушерства і гінекології №1 Національного медичного університету імені О. О. Богомольця.

4. Джерела інформації:

- Попель ОК, Говсєєв ДО. (2022). Перспективи використання sFlt-1, PlGF як біомаркерів преєклампсії, що приєдналася до хронічної гіпертензії. Український журнал Здоров'я жінки. 5(162): 28-34; doi 10.15574/HW.2022.162.28.
- Popel O. & Govsieiev D. (2023). What is in common between preeclampsia, HSP70 and medieval headwear? Part I. Serum HSP70 in preeclampsia: systematic review and meta-analysis. Reproductive health of woman, (7), 34-48. <https://doi.org/10.30841/2708-8731.7.2023.292599>.
- Popel O. & Govsieiev D. (2024). What is in common between preeclampsia, HSP70 and medieval headwear? Part II. Serum HSP70 in superimposed preeclampsia: original study. Reprod Health Woman. 2024;(1):32-41. doi: 10.30841/2708-8731.1.2024.301594.
- Попель О.К., Говсєєв Д.О. (2024). Антитіла до білків теплового шоку людини та бактерій із молекулярною масою 60кДа при накладеній преєклампсії. Український журнал Здоров'я жінки. 1(170): 44-56; doi: 10.15574/HW.2024.170.44.

5. Впроваджено: КНП КМПБ № 2 (м. Київ, вул. Мостицька, 11).

6. Строки впровадження: з 30.09.2023 р. по 30.09.2024 р.

7. Загальна кількість спостережень: 21.

8. Результати використання методу: позитивні (кількість спостережень) - 17; негативні (кількість спостережень) - 4.

9. Ефективність впровадження: близько 81%.

10. Відмітки і пропозиції: результати проведених досліджень можуть бути використані в подальшому для розробки практичних рекомендацій обстеження вагітних із хронічною гіпертензією.

«25» _____ 10 _____ 2024__ року
(дата)



ДОДАТОК Б

Список публікацій здобувача за темою дисертації

1. Попель ОК, Говсєєв ДО. (2022). Перспективи використання sFlt-1, PlGF як біомаркерів преєклампсії, що приєдналася до хронічної гіпертензії. Український журнал Здоров'я жінки. 5(162): 28-34; doi 10.15574/HW.2022.162.28.
2. Popel O. & Govsiev D. (2023). What is in common between preeclampsia, HSP70 and medieval headwear? Part I. Serum HSP70 in preeclampsia: systematic review and meta-analysis. Reproductive health of woman, (7), 34–48. <https://doi.org/10.30841/2708-8731.7.2023.292599>.
3. Popel O. & Govsiev D. (2024). What is in common between preeclampsia, HSP70 and medieval headwear? Part II. Serum HSP70 in superimposed preeclampsia: original study. Reprod Health Woman. 2024;(1):32-41. doi: 10.30841/2708-8731.1.2024.301594.
4. Попель О.К., Говсєєв Д.О. (2024). Антитіла до білків теплового шоку людини та бактерій із молекулярною масою 60кДа при накладеній преєклампсії. Український журнал Здоров'я жінки. 1(170): 44-56; doi: 10.15574/HW.2024.170.44.

Апробація матеріалів дослідження

1. Попель О.К., Говсєєв Д.О. Жіноче здоров'я від А до Я з секцією Збереження фертильності у різні вікові періоди. Мультитематичний підхід. 2021.
2. Попель О.К., Говсєєв Д.О. Здоров'я жінки від А до Я. Сучасні гінекологічні та акушерські гайдлайни і протоколи. 2023.

ДОДАТОК В

Матеріал для підрозділу 1.4. Прогнозування накладеної прееклампсії за допомогою ангіогенних маркерів sFlt-1, PlGF

Таблиця В.1 – діагностика прееклампсії на підставі PlGF згідно керівництву DG23 NICE [249]з правками 2023 року

| Тест | Норма |
|--|---|
| Triage PlGF (Quidel Cardioglass Inc.) | >100 пг/мл (норма), 12-99 пг/мл (аномальний), <12 пг/мл (вкрай аномальний) |
| sFlt-1/PlGF Elecsys (Roshe) | <33 (виключення прееклампсії з 20 тиж до терміну пологів) 85 (діагностика прееклампсії з 20 тиж до 33 тиж 6 днів), 110 (діагностика прееклампсії з 34 тиж до терміну пологів), <38 (виключення прееклампсії протягом тижня 24-36 тиж 6 дн), >38 (вірогідність прееклампсії протягом 4 тижнів в терміні 24-36 тиж 6 дн). |
| Delfia Express PlGF 1-2-3 (PerkinElmer Life and Analytical Sciences) | <50 пг/мл (діагностика прееклампсії з 20 тиж до терміну пологів), ≥150 пг/мл (виключення прееклампсії на момент обстеження). |
| Delfia Express sFlt-1/PlGF | ≥70 (діагностика прееклампсії з 20 тиж до 33 тиж 6 днів), ≥90 (діагностика прееклампсії з 34 тиж до терміну пологів), <50 (короткострокове виключення прееклампсії). |
| BRAHMS sFlt-1 Kryptor/ BRAHMS PlGF Kryptor | 85 для діагностики прееклампсії та вагітності високого ризику, але потребують додаткових досліджень. |

Таблиця В.2 – Характеристика досліджень, що включені в огляд літератури

| Перший автор, рік | Місце планування дослідження | Місце проведення дослідження | Тести | Особливості груп дослідження | | | | | |
|--------------------------|---|--|--|------------------------------|---------------------|-----------------------------------|----------------------|-----------------------------------|--|
| | | | | I пологи | анамнез ПЕ | Цукровий діабет | Ожиріння | ХХН | Інше |
| S. Salahuddin 2007 [373] | США, Бостон | США, Бостон | ELISA (R&D Systems Minneapolis, MN) | - | - | - | - | - | Пілотне дослідження |
| B.M.Sibai 2008 [389] | США, Університет Цинцинатті | Бразилія, багатоцентрове (4 лікарні), проспективне дослідження | Beckman Coulter (Chaska, MN) | 9.6% | 62.5% | Критерій виключення з дослідження | - | Критерій виключення з дослідження | Об'єднанні данні для ХГ + вагітні з анамнезом ПЕ |
| J.Woolcock, 2008 [453] | Австралія, Університет Сідней | Австралія, Університетська лікарня, Сідней | ELISA from BD (San Jose, CA, USA) | - | - | - | - | - | - |
| S.Sunderji 2010 [410] | США, Лікарня Толдео | США, багатоцентрове (2 лікарні) проспективне дослідження | Beckman Coulter (Chaska, MN) | 31.1% | 5.3% | - | 25% | -- | НП не відокремлена від ПЕ |
| R.W.Powers 2010 [326] | США, Університет Піттсбург | США, багатоцентрове ретроспективне дослідження | ELISA (R&D Systems Minneapolis, MN) | 42% | Не включені в огляд | Не включені в огляд | - | Не включені в огляд | - |
| S.Verlohren 2012 [434] | Німеччина, Університет Шарите, Берлін | ЄС, багатоцентрове (7 центрів) | Roche (Penzberg, Germany) Elecsys system | - | 3.8% | - | - | - | - |
| U.Perni 2012 [312] | США, Медичний коледж, Нью-Йорк | США, Нью-Йорк, одноцентрове дослідження | ELISA (R&D Systems Inc, Minneapolis, MN) | 41% | 30% | 1 | Більшість | 2 | Вторинне дослідження |
| S.E.Maynard 2012 [248] | США, Університети Массачусетс та Д.Вашингтона | США, Університети Массачусетс та Д.Вашингтона | ELISA (R&D Systems Minneapolis, MN) | - | Не включені в огляд | Не включені в огляд | - | Не включені в огляд | Вторинне дослідження |
| U. A. Nayeri 2014 [278] | США, Університет Сіракузи, штат Нью-Йорк | США, одноцентрове, проспективне | ELISA (R&D Systems Minneapolis, MN) | - | - | - | 34%; всі з СН та SPE | - | До та після проведення профілактики РДС |

| Перший автор, рік | Місце планування дослідження | Місце проведення дослідження | Тести | Особливості груп дослідження | | | | | |
|--------------------------------|---|--|---|------------------------------|------------|--------------------------|-----------|----------------------------|--|
| | | | | I пологи | анамнез ПЕ | Цукровий діабет | Ожиріння | ХХН | Інше |
| R.Costa 2016 [80] | Бразилія, Університет Сан-Паулу | Бразилія, Сан-Паулу, проспективне | ELISA (R&D Systems, Inc. Minneapolis, MN) | 35% | 19% | - | -- | - | - |
| K.Bramham 2016 [49] | Великобританія, Королівський коледж Лондона | Великобританія, багатоцентрове | Triage PIGF test Luminex xMap (Alere) | 36.4% CH Longitudinal cohort | - | 1 CH Longitudinal cohort | - | 36% CH Longitudinal cohort | Вагітні з ХГ + ХХН |
| L.M.Webster 2018 [444] | Великобританія, | Великобританія, багатоцентрове (3 центра) | Triage PIGF Test (Alere, San Diego, CA) | 19% | - | 10% | - | - | 63% етнічні вихідці з Африки/Карибського басейну |
| R.Minhas 2018 [257] | США, Університет Чикаго | США, Університет Чикаго, вторинне ретроспективне | BRAHMS KRYPTOR | 64.5% | 24% | - | - | - | Неконтрольована АГ, 74.4% афроамериканці |
| J. Zhu 2019 [484] | Сінгапур | Сінгапур | Roche Diagnostics Elecsys | - | - | - | 36% | - | - |
| K.Bramham 2020 [50] | Великобританія, Королівський коледж Лондона | Фінляндія, багатоцентрове (10 лікарень) | Triage PIGF Test (Alere, San Diego CA) | 45.6% | - | - | - | - | 34.8% ГЦД |
| J.Hernández-Pacheco 2020 [147] | Мексика, Інститут Мехіко | Мексика, Мехіко, одноцентрове | BRAHMS KRYPTOR | - | - | - | -- | - | Неконтрольована АГ |
| S.Heimberger 2020 [146] | США, Університет Чикаго | США, Чикаго, вторинне ретроспективне | BRAHMS KRYPTOR | 31.3% | 21,7% | 26,1% | Більшість | - | Окремі данні для ХГ та НП не приведені |
| J.Binder 2022 [39] | Австрія, Вена | Німеччина, Веслінг, вторинне ретроспективне | Roche (Penzberg, Germany) Elecsys system | 41.1% | - | - | - | - | - |
| J.Bidner 2021 [38] | Австрія, Вена | Німеччина, Веслінг, вторинне ретроспективне | Roche (Penzberg, Germany) Elecsys system | 39.4% | - | - | - | - | 20% курці |
| N.Sokratous 2023 [398] | Великобританія, Королівський коледж Лондона | Великобританія, Королівський коледж Лондона | BRAHMS KRYPTOR | 36.5% | 10.6% | - | - | - | НП протягом 2 тиж |

Таблиця В.3 – Дослідження, що включені в огляд літератури; повідомлені результати sFlt-1, PlGF, sFlt-1/PlGF

| Перший автор | | кількість | | | sFlt-1/PlGF | | | sFlt-1 | | | PlGF | | | |
|--------------------------|-----------|-----------|-----|-----|----------------------------|------------------------------|--------------------|--|--|---------------------------------------|--|--|------------------------------------|---|
| | | CH | SPE | H | CH | SPE | H | CH | SPE | H | CH | SPE | H | |
| S. Salahuddin 2007 [373] | | 19 | - | 20 | - | - | - | 15400.0±12700.0 | - | 16600.0±11000.0 | - | - | - | |
| B.M.Sibai, 2008 [389] | 24–26 w | 249 | 41 | - | 6.5±38.3 2.3 (1.0-5.3)* | 64.0±222.4 2.3 (1.5-7.9)* | - | 2143.0 ± 4475.8 1402.0 (593.0-2479.0)* | 8186.6 ± 2275.4 1396.0 (692.0-3547.0)* | - | 620.6±373.5 531.0 (377.0-718.0)* | 460.6±285.8 354.0 (253.0-661.0)* | - | |
| | 27–28 w | 308 | 49 | - | 9.4±54.7 1.6 (0.6-3.8)* | 15.9±40.4 2.2 (1.1-8.9)* | - | 2375.8 ± 6359.1 1060.5 (511.5-2087.5)* | 3663.8 ± 6444.0 1509.0 (717.0-4082.0)* | - | 834.0±788.7 609.0 (425.0-998.0)* | 638.4±546.1 495.0 (247.0-787.0)* | - | |
| J.Woolcock, 2008 [453] | | 9 | 9 | 18 | - | - | - | 1050.0 (380.0–1830.0)* | 2770.0 (2450.0–3650.0)* | 470.0 (110.0-890.0)* | - | - | - | |
| S.Sunderji, 2010 [410] | | 18 | 9 | 388 | - | - | - | 2277.0 (95%-ДІ 1254.0–3662.0)** | 59533.0 (95%-ДІ 26 417–85 559)** | 2416.0 (95%-ДІ 1992.0–2632.0)** | 364.0 (95%-ДІ 197.0–587.0)** | 18.9 (95%-ДІ 12.1–42.1)** | 447.0 (95%-ДІ 396.0–520.0)** | |
| R.W.Powers, 2010 [326] | 26–30 w | 129 | 45 | - | - | - | - | 3072.2 (2081.5-4167.2)* | 4262.8 (2854.9-6348.5)* | - | 341.3 (215.7- 483.0)* | 347.7 (151.3- 656.8)* | - | |
| | 31–35 w | 108 | 40 | - | - | - | - | 5922.7 (4514.9-8842.8)* | 7269.8 (5288.3-10867.7)* | - | 283.4 (141.6- 627.9) | 264.0 (106.2- 521.6) | - | |
| | 36 w | 72 | 10 | - | - | - | - | 7417.5 (5383.9-11849.7)* | 10016.0 (4905.8-12362.4)* | - | 215.7 (135.2- 338.1)* | 363.9 (267.3- 476.5)* | - | |
| | SPE<7d | 14 | 14 | - | - | - | - | 4667.1 (2745.4-6188.5)* | 7863.2 (5140.8-9945.1)* | - | 283.9 (164.2-592.1)* | 267.6 (95.3-533.3)* | - | |
| | SPE 2-5w | 32 | 32 | - | - | - | - | 8176.8 (5614.5-10578.9)* | 8490.3 (5047.4-10812.5)* | - | 196.7 (117.6-379.2)* | 275.7 (105.4-484.6)* | - | |
| S.Verlohren, 2012 [434] | 24-<34w | 28 | - | 291 | 16.3±8.4 | - | 8.3±1.3 | - | - | - | - | - | - | |
| | ≥34w | 26 | - | 176 | 31.6±4.8 | - | 26.5±3.0 | - | - | - | - | - | - | |
| U.Perni, 2012 [312] | 28w | early | 65 | 8 | - | 5.5±6.2 | 496.7±670.2 | - | 2176.2±1998.3 | 13139.0±11848.0 | - | 525.2±243.4 | 247.6±368.9 | - |
| | | late | 65 | 25 | - | 5.5±6.2 | 9.3±13.1 | - | 2176.2±1998.3 | 2702.1±3546.2 | - | 525.2±243.4 | 422.3±272.5 | - |
| | 36w | late | 58 | 24 | - | 14.0±13.3 | 52.1±79.2 | - | 4423.0±2995.0 | 8341.0±6979.0 | - | 424.1±208.5 | 258.9±142.9 | - |
| S.E.Maynard 2012 [248] | 23-27 w | 16 | - | 55 | - | - | - | 2114.0 | - | 1857.0 | 411.0 | - | 452.8 | |
| | 28-31 w | 18 | - | 50 | - | - | - | 2115.0 | - | 2050.0 | 617.5 | - | 657.3 | |
| | 32-36 w | 17 | - | 46 | - | - | - | 3141.0 | - | 3343.0 | 458.8 | - | 523.1 | |
| U. A. Nayeri, 2014 [278] | До РДС | 6 | 7 | 25 | 39.0 (14.0-55.0)* | 279.0 (70.0-1079.0)* | 3.0 (2.0-5.0)* | 3675.0 (2572.0-9401.0)* | 12985.0 (6073.0-18332.0)* | 1710.0 (1101.0-2549.0)* | 198.0 (114.0-270.0)* | 39.0 (18.0-185.0)* | 608.0 (336.0-844.0)* | |
| | Після РДС | 6 | 7 | 25 | 55.0 (26.0-165.0)* | 454.0 (90.0-1139.0)* | 3.0 (1.0-4.0)* | 4170.0 (2925.0-13062.0)* | 26027.0 (4291.0-28623.0)* | 1885.0 (1252.0-3449.0)* | 208.0 (71.0-332.0)* | 38.0 (25.0-163.0)* | 703.0 (504.0-1141.0)* | |
| R.Costa, 2016 [80] | 32w | 46 | 13 | 26 | 2.5 (1.1-7.2)* | 10.0 (4.14-15.1)* | 2.6 (1.4-5.0)* | 2437.7 (1655.0-3895.0)* | 1458.9 (988.9-3148.5)* | 2242.0 (1511.2-3013.8)* | 551.7 (293.4-1000.5)* | 308.6 (152.0-427.7)* | 792.5 (635.7-1468.8)* | |
| | 36w | 44 | 10 | 27 | 9.0 (2.6-34.5)* | 7.3 (2.1-17.8)* | 7.3 (4.0-19.7)* | 2186.1 (1280.4-4080.7)* | 2914.9 (1631.1-5929.6)* | 4784.7 (2970.8-6287.1)* | 385.7 (178.4-762.6)* | 386.6 (187.2-620.7)* | 561.8 (304.6-904.2)* | |

| | | | | | | | | | | | | | |
|----------------------------------|-------------------|------|-----|------|--|---------------------------------|------------------------------|---|---|---------------------------------------|--|--|------------------------------------|
| K. Bramham, 2016 [49] | 29-32w | 41 | 13 | 15 | - | - | - | - | - | - | 443.9 (373.8-549.2)* | 77.1 (42.3-133.9)* | 388.2 (292.2-515.6)* |
| | 33-35w | 37 | 12 | 21 | - | - | - | - | - | - | 208.2 (175.0-283.2)* | 29.0 (18.9-43.7)* | 203.3 (147.2-255.6)* |
| | Validation cohort | 59 | 11 | 186 | 0.5 (0.1-8.0)* | 27.2 (10.0-58.4)* | 1.3 (0.3-11.1)* | 1100.0 (500.0-2300.0)* | 4500.0 (1200.0-6100.0)* | 1300.0 (700.0-3400.0)* | 214.0 (46.9-414.6)* | 12.9 (10.0-28.2)* | 97.2 (26.8-296.9)* |
| L.M. Webster, 2018 [444] | 24-27 w | 36 | 8 | - | - | - | - | - | - | - | 326.6 (287.2-373.0)* | 53.2 (31.5-88.8)* | - |
| | 28-31w | 34 | 11 | - | - | - | - | - | - | - | 359.2 (317.2-406.9)* | 67.3 (45.7-101.6)* | - |
| | 32-35w | 44 | 8 | - | - | - | - | - | - | - | 210.5 (178.1-253.1)* | 47.2 (31.8-60.4)* | - |
| R.Minhas, 2018 [257] | | 46 | 32 | - | 21.0 | 77.0 | - | 2712.0 | 6158.0 | - | 138.0 | 63.0 | - |
| | | 46 | 32 | - | 25.0 (6.0-80.0) SPE 32.1% 62.5 (21-215) SPE 63.6% | | | - | 3056.0 (1566.0-5437.0) SPE 32.1% 4218.5 (2712.0- 9762.0) SPE 63.6% | | | 111.0 (60.0-314.0) SPE 32.1% 82.0 (47.0 -147.0) SPE 63.6% | |
| J. Zhu, 2019 [484] | 28-32w | 70 | 8 | 730 | 3.8 (95%-ДІ 3.1-4.6)** | 12.6 (95%-ДІ 8.7-18.2)** | 2.7 (95%-ДІ 2.5-2.9)** | 2042.0 (95%-ДІ 1820.0-2291.0)** | 3090.0 (95%-ДІ 2570.0-3802.0)** | 1660.0 (95%-ДІ 1585.0-1698.0)** | 537.0 (95%-ДІ 457.0-631.0)** | 245.0 (95%-ДІ 186.0-331.0)** | 617.0 (95%-ДІ 589.0-646.0)** |
| | >34w | 57 | 12 | 659 | 9.8 (95%-ДІ 7.4-13.2)** | 28.2 (95%-ДІ 14.1-55.0)** | 6.9 (95%-ДІ 6.3-7.4)** | 3311.0 (95%-ДІ 2951.0-3802.0)** | 5370.0 (95%-ДІ 4074.0-7244.0)** | 2570.0 (95%-ДІ 2512.0-2692.0)** | 339.0 (95%-ДІ 275.0-427.0)** | 195.0 (95%-ДІ 117.0-324.0)** | 380.0 (95%-ДІ 355.0-398.0)** |
| K. Bramham, 2020 [50] | | 76 | 14 | 90 | - | - | - | - | - | - | 193.1 (176.2-211.6) | 67.9 (54.6-84.3) | 222.2 (204.2-241.8) |
| J. Hernández-Pacheco, 2020 [147] | <34w | - | 30 | - | - | 266.9 (121.9-739.5)* | - | - | 6282.0 (4689.0-8142.0)* | - | - | 29.4 (20.3-41.4)* | - |
| | >34w | - | 30 | - | - | 187.0 (124.0-276.0)* | - | - | 8265.0 (5675.0-12289.0)* | - | - | 58.3 (39.5-76.3) | - |
| | total | 12 | 30 | 25 | 9.7 (1-36.4)* | 215.5 (95.3-357.4)* | 3.7 (1.2-4.4)* | 1281.0 (366.0-4358.0)* | 7564.0 (4836.0-8872.0)* | 1195.0 (858.0-1546.0)* | 169.0 (40.0-349.0)* | 34.4 (20.0-68.2)* | 286.9 (200.4-533.9)* |
| S. Heimberger, 2020 [146] | | 78 | 37 | 306 | 18.0 (6.0 – 40.0) SPE 26.9% 241.0 (158.0 – 425.0) SPE 62.2% | | 14.0 (6.0-34.0)* | 2720.5 (1697.0 – 3795.0) SPE 26.9% 8348.0 (7487.0 – 12310.0) SPE 62.2% | | 2857.0 (1957.0-4588.0)* | 158.0 (94.0 – 309.0) SPE 26.9% 39.0 (19.0 – 61.0) SPE 62.2% | | 212.0 (109.0-422.0)* |
| J. Binder, 2022 [39] | Early SPE | 90 | 23 | - | 6.7 (2.5-15.4)* | 162.8 (95.0-325.2)* | - | - | - | - | 351.4 (190.6-480.9)* | 51.2 (24.8-69.7)* | - |
| | Late SPE | | 29 | - | | 63.5 (25.6-107.5)* | - | | - | 117.0 (84.7-159.7)* | | - | |
| J. Binder, 2021 [38] | Total SPE | 90 | 52 | - | 4.7 (2.13-10.6)* | 41.1 (11.2-119.3)* | - | 1707 (1042-2791)* | - | - | 366.6 (216.8-532.9)* | 92.2 (52.8-186.1)* | - |
| | SPE <7d | - | 25 | - | - | 114.5 (58.1-273.4)* | - | - | 6532.0 (5111.0 – 8558.0)* | - | - | 73.5 (39.2-98.4)* | - |
| N. Sokratous, 2023 [398] | | 78 | 26 | - | 3.77 (2.3-13.4)* | 15.71 (7.7-43.8)* | - | - | - | - | 374.4 (162.0-597.9)* | 202.0 (78.3-324.8)* | - |
| ВСЬОГО | | 2136 | 754 | 3179 | 1416 | 492 | 2476 | 1646 | 558 | 2586 | 2054 | 731 | 2674 |

$m \pm SD$ – значення наведено в середньому зі стандартним відхиленням

* – медіана (міжквартильний інтервал) ** – медіана (довірчий інтервал)

Для наочності: зеленим кольором виділено кожне друге дослідження для полегшення сприйняття, **жовтим** – дані, формат яких не дозволяє використати їх у розрахунках для метааналізу

Таблиця В.4 – Дослідження, що включені в огляд літератури; вказані кількість вагітних в дослідженнях та повідомлені рівні р під час порівнянь результатів sFlt-1, PIGF, sFlt-1/PIGF

| Перший автор | | кількість | | | р, sFlt-1/PIGF | | | р, sFlt-1 | | | р, PIGF | | |
|--------------------------|-----------|-----------|-----|-----|----------------|--------------|-------------|------------|--------------|-------------|------------|--------------|-------------|
| | | CH | SPE | H | CH проти H | SPE проти CH | H проти SPE | CH проти H | SPE проти CH | H проти SPE | CH проти H | SPE проти CH | H проти SPE |
| S. Salahuddin 2007 [373] | | 19 | - | 20 | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| B.M.Sibai, 2008 [389] | 24–26 w | 249 | 41 | - | - | 0.033 | - | - | NS (0.170) | - | - | 0.0022 | - |
| | 27–28 w | 308 | 49 | - | - | 0.014 | - | - | 0.038 | - | - | 0.0068 | - |
| J.Woolcock, 2008 [453] | | 9 | 9 | 18 | - | - | - | NS (0.11) | <0.001 | - | - | - | - |
| S.Sunderji, 2010 [410] | | 18 | 9 | 388 | - | - | - | NS (0.231) | <0.001 | - | NS (0.135) | <0.001 | - |
| R.W.Powers, 2010 [326] | 26–30 w | 129 | 45 | - | - | - | - | - | <0.001 | - | - | NS | - |
| | 31–35 w | 108 | 40 | - | - | - | - | - | NS | - | - | NS | - |
| | 36 w | 72 | 10 | - | - | - | - | - | NS | - | - | NS | - |
| | SPE<7d | 14 | 14 | - | - | - | - | - | NS | - | - | 0.01 | - |
| | SPE 2-5w | 32 | 32 | - | - | - | - | - | NS | - | - | 0.01 | - |
| S.Verlohren, 2012 [434] | 24-<34w | 28 | - | 291 | NS (0.440) | - | - | - | - | - | - | - | - |
| | ≥34w | 26 | - | 176 | 0.022 | - | - | - | - | - | - | - | - |
| U.Perni, 2012 [312] | 28w | early | 65 | 8 | - | 0.003 | - | - | 0.001 | - | - | 0.006 | - |
| | | late | | 25 | - | NS (0.368) | - | - | NS (0.466) | - | - | 0.024 | - |
| | 36w | late | 58 | 24 | - | 0.0001 | - | - | 0.014 | - | - | 0.0003 | - |
| S.E.Maynard 2012 [248] | 23-27 w | 16 | - | 55 | - | - | - | NS | - | - | 0.005 | - | - |
| | 28-31 w | 18 | - | 50 | - | - | - | 0.048 | - | - | 0.046 | - | - |
| | 32-36 w | 17 | - | 46 | - | - | - | NS | - | - | NS | - | - |
| U. A. Nayeri, 2014 [278] | До РДС | 6 | 7 | 25 | <0.001 | <0.001 | <0.001 | <0.001 | <0.001 | <0.001 | <0.001 | <0.001 | <0.001 |
| | Після РДС | 6 | 7 | 25 | <0.001 | <0.001 | <0.001 | <0.001 | <0.001 | <0.001 | <0.001 | <0.001 | <0.001 |
| R.Costa, 2016 [80] | 32w | 46 | 13 | 26 | - | 0.039 | - | - | NS (0.060) | - | - | NS (0.067) | - |
| | 36w | 44 | 10 | 27 | - | NS (0.841) | - | - | NS (0.350) | - | - | NS (0.876) | - |

| Перший автор | | | кількість | | | p, sFlt-1/PIGF | | | p, sFlt-1 | | | p, PIGF | | |
|---------------------------------|---------------------|--------|-----------|-----|------|----------------|--------------|-------------|------------|--------------|-------------|------------|--------------|-------------|
| | | | CH | SPE | H | CH проти H | SPE проти CH | H проти SPE | CH проти H | SPE проти CH | H проти SPE | CH проти H | SPE проти CH | H проти SPE |
| K.Bramham, 2016 [49] | Longitudinal cohort | 29-32w | 41 | 13 | 15 | - | - | - | - | - | - | - | <0.001 | - |
| | | 33-35w | 37 | 12 | 21 | - | - | - | - | - | - | - | <0.001 | - |
| | Validation cohort | 59 | 11 | 186 | - | <0.0001 | - | NS | <0.0001 | - | NS | <0.0001 | - | |
| L.M.Webster, 2018 [444] | 24-27 w | | 36 | 8 | - | - | - | - | - | - | - | - | <0.001 | - |
| | 28-31w | | 34 | 11 | - | - | - | - | - | - | - | - | <0.001 | - |
| | 32-35w | | 44 | 8 | - | - | - | - | - | - | - | - | <0.001 | - |
| R.Minhas, 2018 [257] | | | 46 | 32 | - | - | 0.001 | - | - | 0.002 | - | - | 0.003 | - |
| | | | 46 | 32 | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| J. Zhu, 2019 [484] | 28-32w | | 70 | 8 | 730 | 0.005 | <0.001 | - | 0.001 | <0.001 | - | NS (0.270) | <0.001 | - |
| | >34w | | 57 | 12 | 659 | 0.044 | 0.008 | - | 0.0001 | 0.005 | - | NS (0.585) | NS 0.059 | - |
| K.Bramham, 2020 [50] | | | 76 | 14 | 90 | - | - | - | - | - | - | NS | 0.002 | - |
| J.Hernández-Pacheco, 2020 [147] | <34w | | - | 30 | - | - | <0.001 | - | - | <0.001 | - | - | <0.001 | - |
| | >34w | | - | 30 | - | - | <0.001 | - | - | <0.001 | - | - | <0.001 | - |
| | total | | 12 | 30 | 25 | - | <0.001 | <0.001 | - | <0.001 | - | - | <0.001 | - |
| S.Heimberger, 2020 [146] | | | 78 | 37 | 306 | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| J.Binder, 09.2021 [39] | Early SPE | | 90 | 23 | - | - | <0.001 | - | - | - | - | - | <0.001 | - |
| | Late SPE | | | 29 | - | - | <0.001 | - | - | - | - | - | <0.001 | - |
| J.Binder, 06.2021 [38] | Total SPE | | 90 | 52 | - | - | <0.001 | - | - | <0.001 | - | - | <0.001 | - |
| | SPE <7d | | - | 25 | - | - | <0.001 | - | - | <0.001 | - | - | <0.001 | - |
| N.Sokratous, 2023 [398] | | | 78 | 26 | - | - | <0.0001 | - | - | - | - | - | 0.009 | - |
| ВСЬОГО | | | 2136 | 754 | 3179 | 1416 | 492 | 2476 | 1646 | 558 | 2586 | 2054 | 731 | 2674 |

Для наочності: зелена клітинка позначає статистично значущий рівень p, а помаранчева клітинка – статистично незначущий рівень p.

Таблиця В.5 – Дослідження, що включені в огляд літератури; клінічна характеристика груп

| Перший автор | Термін гестації під час пологів, тиж | | | Материнський вік, роки | | | ІМТ, кг/м ² | | | Маса новонародженого, г | | | |
|---------------------------------|--|-------------------------------------|---------------------|--|---------------------|--|--|--|---|---------------------------|---------------------------|---------------------------|---------------------------|
| | CH | SPE | H | CH | SPE | H | CH | SPE | H | CH | SPE | H | |
| S.Salahuddin 2007 [373] | - | - | - | 35.2 ± 6.3 | - | 33.7 ± 5.3 | 31.8 ± 10 | - | 26.9 ± 6.0 | - | - | - | |
| B.M.Sibai 2008 [389] | - | - | - | 29.2±6.2 | 30.4±6.0 | - | 28.6 ± 7.1 | 29.3 ± 6.8 | - | - | - | - | |
| J.Woolcock, 2008 [453] | 37.0 (36.0–40.0) | 36.0 (30.0–39.0) | 40.0 (39.0–40.0) | 32.0 (28.0–35.0) | 34.0 (30.0–36.0) | 32.0 (28.0–39.0) | - | - | - | 2828.0 (1568.0–3328.0) | 2500.0 (1111.0–3196.0) | 3463.0 (3131.0–3866.0) | |
| S.Sunderji 2010 [410] | - | 32.0±3.3 | 38.3±2.2 | - | 28.1±6.6 | 28.4±6.4 | - | 30.1 ± 8.0 | 26.4 ± 6.7 | - | 1740.6 ± 695.6 | 3261.7±534.6 | |
| R.W.Powers 2010 [326] | 38.0±2.0 | 36.0±3.0 | - | 29.0±7.0 | 30.0±6.0 | - | 33.0±9.0 | 34.0±9.0 | - | 3120.0±689.0 | 2797.0±907.0 | - | |
| S.Verlohren 2012 [434] | <34w | 37.1±0.4 | 30.6±0.38 | 37.4±0.21 | 32.5±0.86 | 31.3±0.69 | 30.6±0.35 | 30.5±1.75 | 26.2±0.85 | 23.9±0.3 | 2881.0±133.3 | 1372±76.4 | 3024±47.3 |
| | ≥34w | 38.7±0.2 | 37.4±0.2 | 39.2±0.15 | 31.4±1.13 | 29.5±0.68 | 31.2±0.41 | 33.7±1.96 | 26.2±0.64 | 23.4±0.33 | 3309.0±99.8 | 2834±78.4 | 3370±38.9 |
| U.Perni 2012 [312] | Early | 37.5±3.9 | 28.7±4.97 | - | 33.2±5.7 | 32.3±4.0 | - | 30.59±7.8 | 28.5±7.7 | - | 3031.4±739.0 | 1341.0±715.0 | - |
| | Late | | 36.4±3.3 | - | | 32.9±5.8 | - | | 35.0±9.2 | - | | 2759.2±638 | - |
| S.E.Maynard 2012 [248] | 37.9±2.5 | - | 39.3±1.7 | 33.3±4.9 | - | 30.7±5.5 | 30.3±6.3 | - | 24.8±2.2 | 2990.0±643.0 | - | 3316±529.0 | |
| U. A. Nayeri 2014 [278] | 36 (33-38) | 30 (29-30) | 36 (33-39) | 34 (31-36) | 31 (27-34) | 27 (22-32) | 43 (42-44) | 40 (39-43) | 28 (25-31) | - | - | - | |
| R.Costa 2016 [80] | 38.5 ± 1.4 | 36.4 ± 1.4 | 38.7 ± 3.0 | 33.9 ± 6.6 | 35.9 ± 6.1 | 29.7 ± 6.1 | 29.8 ± 5.7 | 29.9 ± 5.0 | 25.1 ± 3.7 | 3283.0 ± 464.0 | 2 584.0 ± 523.0 | 3177.0 ± 584.0 | |
| K.Bramham 2016 [49] | Longitudinal cohort | 38.4 (37.4–39.6) | 35.6 (33.3–38.4) | 40.1 (39.4–41.0) | 33.0 (29.0-37.0) | 33.5 (28.2-37.0) | 32.0 (28.0-36.0) | 26.3 (22.8–31.5) | 27.1 (23.8–32.3) | 22.4 (20.6–24.9) | 3010.0 (2552.0–3245.0) | 2300.0 (1580.0–2775.0) | 3460.0 (3160.0–3760.0) |
| | Validation cohort | 38.1 (36.2-40.0) | | 38.4 (36.9-39.7) | 33.5 (30.7-36.6) | | 31.2 (26.5-35.3) | 31.1 (26.7-36.8) | | 27.7 (23.6-31.6) | 3035.0 (2500.0-3398.0) | | 3053.0 (2303.0-3438.0) |
| L.M.Webster 2018 [444] | 38.3 (37.0–39.3) | 34.7 (30.3–37.9) | - | 36.0±5.0 | 33.0±6.0 | - | 31.0±6.3 | 31.0±5.8 | - | 3020.0 (2690.0–3440.0) | 2270.0 (1320.0–2840.0) | - | |
| R.Minhas 2018 [257] | - | - | - | 32.02 ± 5.8 | 32.1 ± 4.4 | - | 31.1 (27.3- 41.6) | 35.5 (29.2- 41.1) | - | - | - | - | |
| Jing Zhu 2019 [484] | 38.3 (37.6–39.1) | - | 39.0 (38.1–39.7) | 32.0 (29.0–35.0) | - | 30.0 (26.0–34.0) | <18.5 8.3% 18.5-24.9 63.5% 25.0-29.9 21.7% ≥30.0 6.6% | - | <18 0% 18.5-24.9 21.3% 25.0-29.0 42.7% ≥30.0 36.0% | 3100.0 (2800.0–3400.0) | - | 3100.0 (2900.0–3400.0) | |
| K.Bramham 2020 [50] | 39.9 (38.6-40.8) | 38.3 (36.7-39.6) | 40.4 (39.3-41.1) | 32.4 ± 4.9 | 31.0 ± 4.5 | 30.2 ± 4.2 | 29.9 ± 6.7 | 30.2 ± 8.0 | 22.5 ± 2.7 | 3510.0 (3021.0–3835.0) | 2889.0 (2470.0–3532.0) | 3435.0 (3240.0–3705.0) | |
| J.Hernández-Pacheco, 2020 [147] | 26.6 (21.6–37.4)+ 4 (0-108) дн | 31.2 (21.2–37.2)+ 3 (1-12) дн | - | 31.0 (23.0-43.0) | 31.0 (22.0-46.0) | 28.0 (18.0-38.0) | 30.3 (23.1–46) | 31.6 (22.6–38.7) | 28.14 (18.4–34.8) | 33.3%<10‰ | 39.9% <10‰ | - | |
| S.Heimberger 2020 [146] | 38.2 (37.0-39.1) SPE 26.92% 34.7 (31.1-37.1) SPE 62.16% | 38.6 (35.9–39.7) | 38.6 (35.9–39.7) | 33.0 (29.0–36.0) SPE 26.92% 33.0 (26.0–35.0) SPE 62.16% | 27.0 (23.0-31.0) | 38.27 (32.73–45.51) SPE 26.92% 32.73 (28.16–38.10) SPE 62.16% | 31.1 (27.25-35.52) | 3110.0 (2755.0-3470.0) SPE 26.92% 1940.0 (1560.0-2585.0) SPE 62.16% | 3027.0 (2415.0-3400.0) | | | | |
| J.Binder 2021 [39] | 31.2 (25.7 – 35.5) | 31.1 (25.1 – 35.4) | - | 33.3 ± 6.2 | 32.8 ± 5.3 | - | 31.7 (26.6–40.4) | 28.4 (23.5–31.6) | - | - | -- | - | |
| J.Binder 2022 [38] | Early | 38.6 (38.0-39.7) | 29.3 (27.0-33.0) | - | 33.5 (28.2-37.0) | 32.0 (29.0-37.0) | - | 30.8 (26.1-40.9) | 28.3 (25.8-31.4) | - | - | - | |
| | Late | | 37.4 (36.8-38.4) | - | | 32.0 (28.0-37.5) | - | | 26.1 (22.9-34.0) | - | - | | |
| N.Sokratous 2023 [398] | - | - | - | 35.0 (33.0–37.0) | 35.0 (33.0–38.0) | - | 32.1 (28.2–36.3) | 35.4 (31.8–38.6) | - | - | - | - | |

ДОДАТОК Г

Матеріал для підрозділу 2.1. Метааналіз HSP70 при преєклампсії

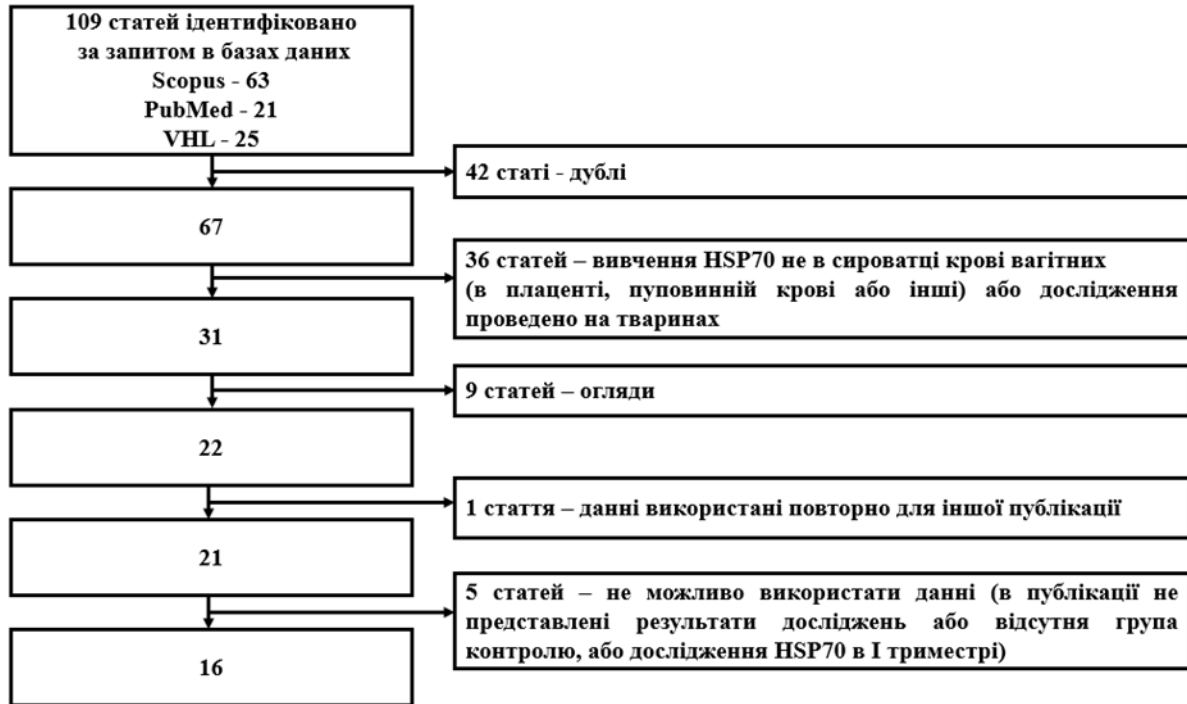


Рисунок Г.1 – Блок-схема відбору публікацій для метааналізу щодо рівнів сироваткового HSP70 при преєклампсії

Таблиця Г.1 – Публікації, що включені в метааналіз, повідомлені значення сироваткового HSP70 у здорових вагітних та вагітних з преєклампсією та інші характеристики груп

| Перший автор, рік | Вік матері (роки) | | Гестаційний вік (тижні) | | ІМТ (кг/м ²) | | АТс (мм рт. ст.) | | АТд (мм рт. ст.) | | Маса новонародженого(кг) | | HSP70, здорові | | HSP70, преєклампсія | | |
|-------------------------------|---------------------|-------------------|-------------------------|-----------------|--------------------------|---------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|--------------------------|-----------------------|------------------------------|----------------------|-----------------------------|-----------------------|----|
| | Здорові | ПЕ | Здорові | ПЕ | Здорові | ПЕ | Здорові | ПЕ | Здорові | ПЕ | Здорові | ПЕ | нг/мл | n | нг/мл | n | |
| S.Jirecek, 2002 [172] | 29.0±4.8 | 29.0±5.1 | - | - | - | - | 118 ± 21 | 167±21 | 75±14 | 105 ± 12 | 3.427± 0.62 | 2.985±0.814 | 1.01 ± 1.38 | 55 | 2.82 ± 8.33 | 55 | |
| J.Livingston, 2002 [223] | - | - | 35.2±6.0 | 34.3±5.6 | - | - | 127.0±23.4 | 174.7±17.2 | 79.7±13.8 | 110.0±12.1 | - | - | 30.1 ± 11.5 | 51 | 35.4 ± 96.7 | 47 | |
| A.Fukushima, 2005 [117] | 28.7±0.7 | 34.0±1.4 | 24.7±1.5 | 33.4±2.0 | - | - | - | - | - | - | - | - | 6.1 ± 0.6 | 46 | 24.4 ± 3.6 | 7 | |
| A.Molvarec, 2006 [261] | 28 (25-31) | 28 (25-32) | 35 (31-37) | 37 (35 - 39) | 26.0 (23.7-28.0) | 29.4 (26.3-32.0) | 110 (105-120) | 170 (160-180) | 70 (60-80) | 104 (100-115) | 3.3 (3.1-3.8) | 2.9 (1.98-3.45) | 0.31 (0.27-0.39)* | 127 | 0.55 (0.42 – 0.8)* | 93 | |
| A.Molvarec, 2007 [260] | 28.5 (26.0-32.0) | 27 (23.0-32.5) | 33 (30-35) | 33 (30-34) | 22 (19.7-24.2) | 21.5 (19.7-25.5) | 120 (110-120) | 180 (170-190) | 70 (70-80) | 120 (110-125) | 3.475 (3.1-3.65) | 1.665 (1.16-2.075) | 0.3 (0.27-0.33)* | 20 | 0.54 (0.47 – 0.79)* | 20 | |
| Molvarec A. et al. 2009 [262] | 30 (17-44) | 29 (19-42) | 35 (20-40) | 38 (30-41) | 25.9 (19.0-42.0) | 30 (20.6-38.3) | 110 (80-138) | 160 (135-220) | 70 (55-86) | 100 (90-131) | 3.5 (2.65-4.4) | 3.2 (1.4-4.2) | 0.28 (0.03-0.59)** | 70 | 0.58 (0.15-3.47)** | 67 | |
| A.Molvarec, 2011 [265] | 30 (28-32) | 29 (26-32) | 36 (36-37) | 37 (36-39) | 25.8 (24.3-27.9) | 29.9 (26.9-33.3) | 110 (107-120) | 162 (155-180) | 70 (60-80) | 100 (97-110) | 3.45 (3.15-3.7) | 3.125 (2.45-3.475) | 0.28 (0.21 – 0.31)* | 60 | 0.58 (0.39 – 0.81)* | 60 | |
| N.Saghafi, 2013 [368] | 26.3±5.6 | 25.2±4.9 | 38.8±2.3 | 37.8±5.2 | 24.1±0.4 | 25.6±3.5 | 113.9±10.5 | 153.9±16.2 | 69.6±8.3 | 105.7±10.8 | 3.083±0.541 | 2.722 ± 0.66 | 0 (0 - 4)* | 39 | 9 (0 – 23.5)* | 41 | |
| J.Zhu, 2014 [483] | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | 1.88 ± 0.79 | 30 | Mild PE | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | 2.61 ± 0.98 | 30 | |
| | | | | | | | | | | | | | | | Severe PE | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | 3.10 ± 1.18 | 30 | |
| M.Akbarzadeh-Jahromi 2015 [8] | 27.7±7.2 | 27.5±6.3 | 36.1±2.5 | 35.4±4.1 | - | - | 107.5±19.5 | 154.3±10.8 | 72.4±8.6 | 95.6±10.2 | - | - | 0.763 ± 0.091 | 31 | 0.504 ± 0.107 | 31 | |
| M.Romao-Veiga, 2018 [362] | 26 (14-41) | 25 (15-40) | 35 (24-39) | 34 (23-40) | - | - | 110 (90-112) | 160 (140-200) | 69 (63-70) | 110 (90-120) | - | - | 0.68023 (0.0075-1.0904)** | 20 | 0.9071 (0.4046-1.2728)** | 20 | |
| M.Álvarez-Cabrera, 2018 [10] | 28.3±8.0 | 29.9±7.3 | 34.0±4.4 | 34.0±3.9 | 25.84±5.5 | 28.86±6.3 | 106.5±9.8 | 149.9±15.3 | 67.07±6.6 | 93.14±9.7 | - | - | 1.6 ± 0.12 | 28 | 2.338±0.1127 | 62 | |
| X.Zhou, 2019 [216] | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | 0.36 ± 0.07 | 40 | 3.92 ± 0.35 | 86 | |
| L.Hua, 2020 [200] | 25.7±4.8 | 26.4±5.2 | 36 (36–37)* | 36 (36–38)* | 25.7±2.6 | 29.7±3.8 | - | - | - | - | - | - | 0.48 ± 0.22 | 50 | 3.23 ± 1.76 | 30 | |
| M.Romao-Veiga, 2020 [361] | < 34 weeks | 23 (17-42) | 23 (14-41) | 30 (24-33) | 31 (23-33) | - | - | 105 (95-110) | 160 (140-210) | 65 (60-70) | 110 (90-140) | - | - | 0.8 (0.5 – 0.9)** | 16 | 4.5 (0.8 – 6.0)** | 26 |
| | > 34 weeks | 22 (15-39) | 24 (15-43) | 37 (34-40) | 37 (34-41) | - | - | 100 (90-110) | 150 (140-200) | 60 (60-70) | 100 (90-130) | - | - | 0.7 (0.6 – 0.9)** | 16 | 0.6 (0.09 – 1.9)** | 26 |
| M.Romao-Veiga, 2022 [363] | 26 (17-39) | 25 (16-40) | 35 (27-39) | 34 (27-40) | - | - | 110 (90-112) | 160 (140-200) | 69 (63-70) | 110 (90-120) | - | - | 0.6735 (0.0075-1.0816)** | 20 | 0.9011 (0.4016-1.2638)** | 20 | |

Таблиця Г.2 – Дослідження, що включені в мета-аналіз, HSP70 при преєклампсії, вказані повідомлені результати HSP70 та переведені в формат середнього зі стандартним відхиленням, кількість вагітних в дослідженнях

| Публікація (перший автор, рік) | Група контроль | | | Група преєклампсії | | | |
|--------------------------------|---|-------------------------------------|-------------------|---|-------------------------------------|-------------------|----|
| | HSP70, нг/мл, представлені в публікації | HSP70, нг/мл, переведені $m \pm SD$ | Кількість | HSP70, нг/мл, представлені в публікації | HSP70, нг/мл, переведені $m \pm SD$ | Кількість | |
| S.Jirecek 2002 [172] | 1.010 \pm 1.380 | – | 55 | 2.820 \pm 8.330 | – | 55 | |
| J.Livingston 2002 [223] | 30.100 \pm 11.500 | – | 51 | 35.400 \pm 96.700 | – | 47 | |
| A.Fukushima 2005 [117] | 6.100 \pm 0.600 | – | 46 | 24.400 \pm 3.600 | – | 7 | |
| A.Molvarec 2006 [261] | 0.310 (0.270 – 0.390)* | 0.332 \pm 0.094 | 127 | 0.550 (0.420 – 0.800)* | 0.646 \pm 0.328 | 93 | |
| A.Molvarec 2007 [260] | 0.3 (0.270 – 0.330)* | 0.262 \pm 0.057 | 20 | 0.540 (0.470 – 0.790)* | 0.625 \pm 0.334 | 20 | |
| A.Molvarec 2009 [262] | 0.280 (0.030 – 0.590)** | 0.283 \pm 0.115 | 70 | 0.580 (0.150 – 3.470)** | 0.726 \pm 0.525 | 67 | |
| A.Molvarec 2011 [265] | 0.280 (0.210 – 0.310)* | 0.299 \pm 0.047 | 60 | 0.580 (0.390 – 0.810)* | 0.639 \pm 0.276 | 60 | |
| N.Saghafi 2013 [368] | 0 (0 – 4.000)* | 2.716 \pm 0.693 | 39 | 9.000 (0 – 23.500)* | 9.424 \pm 6.843 | 41 | |
| J.Zhu 2014 [483] | 1.880 \pm 0.790 | – | 30 | 2.610 \pm 0.980 | – | 30 | |
| | | | | 3.100 \pm 1.180 | – | 30 | |
| M.Akbarzadeh-Jahromi 2015 [8] | 0.763 \pm 0.091 | – | 31 | 0.504 \pm 0.107 | – | 31 | |
| M.Romao-Veiga 2018 [362] | 0.680 (0.008 – 1,090)** | 0.668 \pm 0.216 | 20 | 0.907 (0.405 – 1.273)** | 0.885 \pm 0.221 | 20 | |
| M.Álvarez-Cabrera 2018 [10] | 1.600 \pm 0.120 | – | 28 | 2.338 \pm 0.113 | – | 62 | |
| X.Zhou 2019 [216] | 36.000 \pm 0.070 | – | 40 | 3.920 \pm 0.350 | – | 86 | |
| H.Lai 2020 [200] | 0.480 \pm 0.220 | – | 50 | 3.230 \pm 1.760 | – | 30 | |
| M.Romao-Veiga 2020 [361] | <34 week | 0.800 (0.500 – 0.900)** | 0.774 \pm 0.102 | 16 | 4.500 (0.800 – 6.000)** | 4.360 \pm 0.930 | 26 |
| | >34 week | 0.700 (0.600 – 0.900)** | 0.717 \pm 0.082 | 16 | 0.600 (0.090 – 1.900)** | 0.693 \pm 0.471 | 26 |
| M.Romao-Veiga 2022 [363] | 0.674 (0,008 – 1,082)** | 0.664 \pm 0.227 | 20 | 0.901 (0.402 – 1.264)** | 0.889 \pm 0.212 | 20 | |
| Всього | | | 719 | | | 751 | |

$m \pm SD$ – значення наведено в середньому зі стандартним відхиленням

* – медіана (міжквартильний інтервал)

** – медіана (мінімум, максимум)

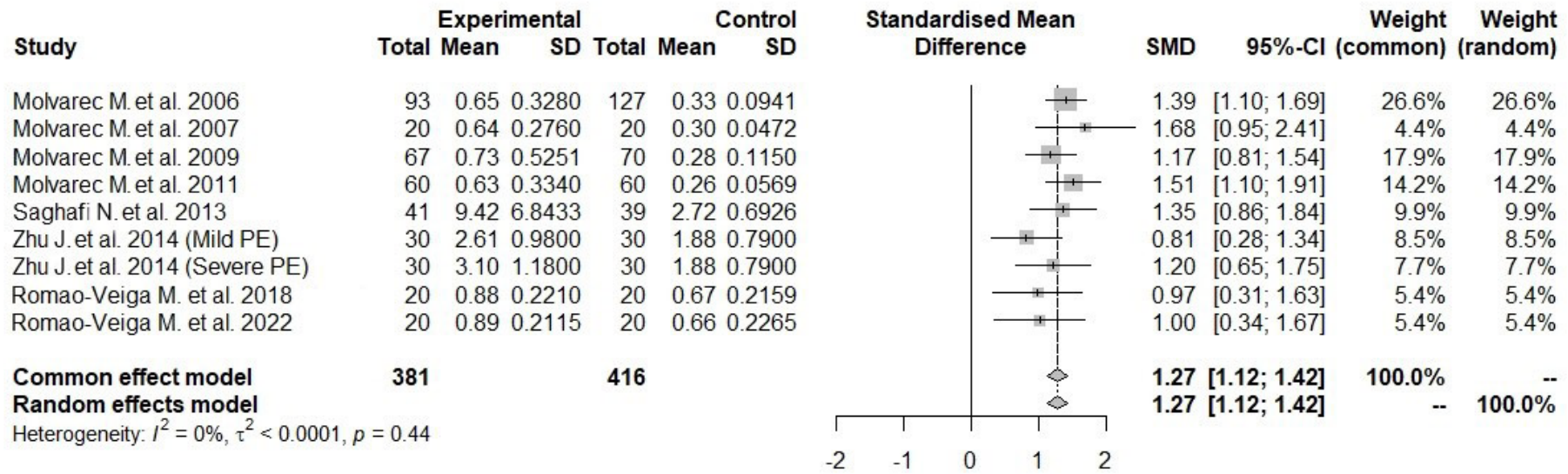


Рисунок Г.2 – Forest plot для группы А

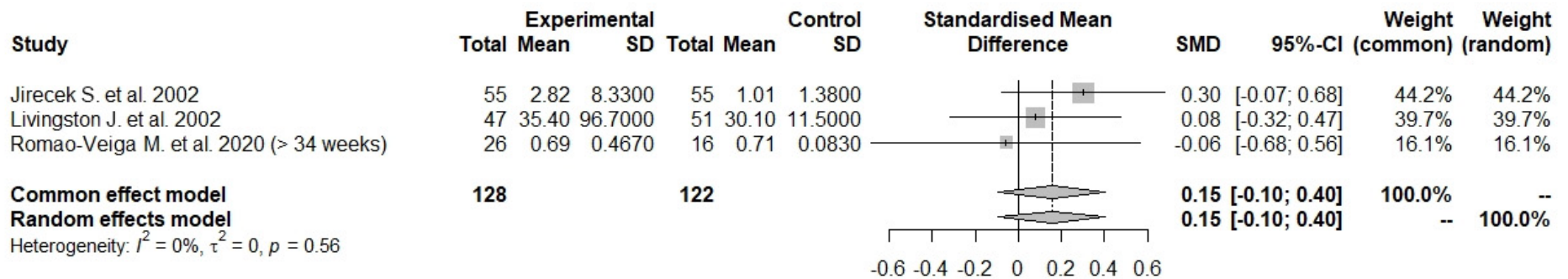


Рисунок Г.3 – Forest plot для группы В

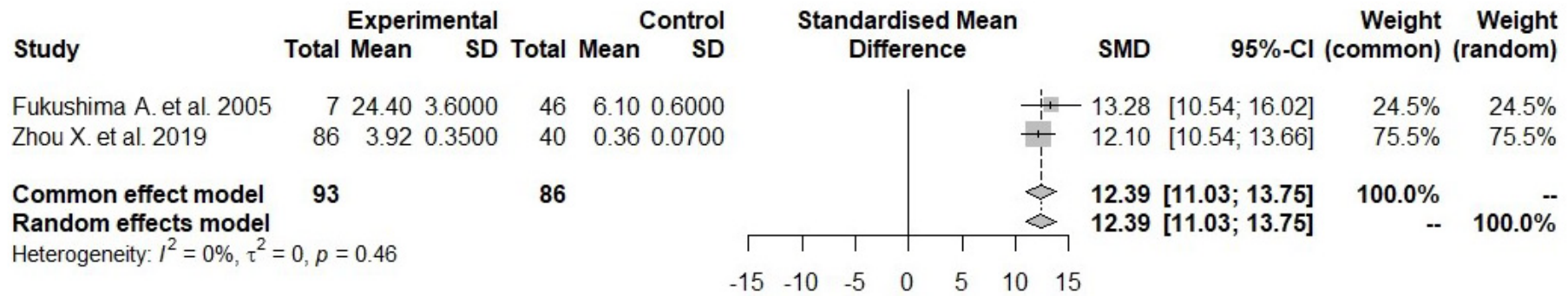


Рисунок Г.4 – Forest plot для группы С

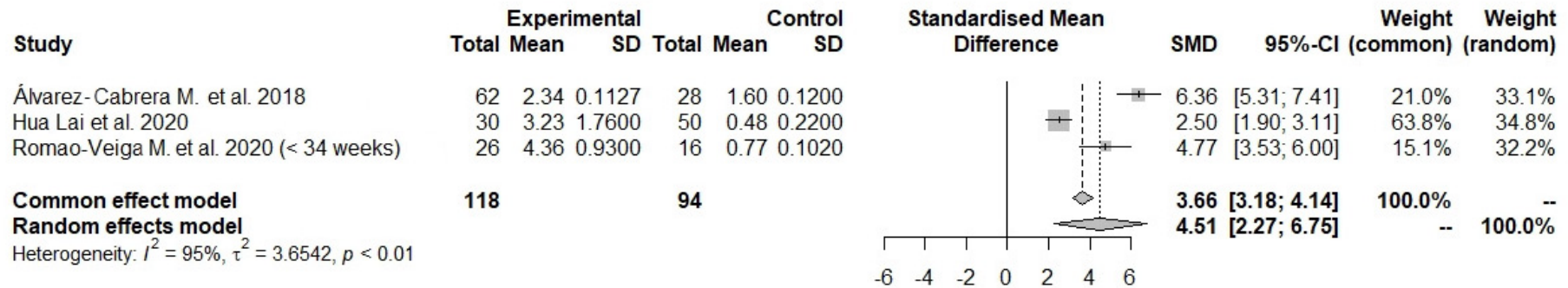


Рисунок Г.5 – Forest plot для группы D

ДОДАТОК Д

Матеріал для підрозділу 2.2. Метааналіз досліджень sFlt-1, PlGF, sFlt-1/PlGF при накладеній преєклампсії

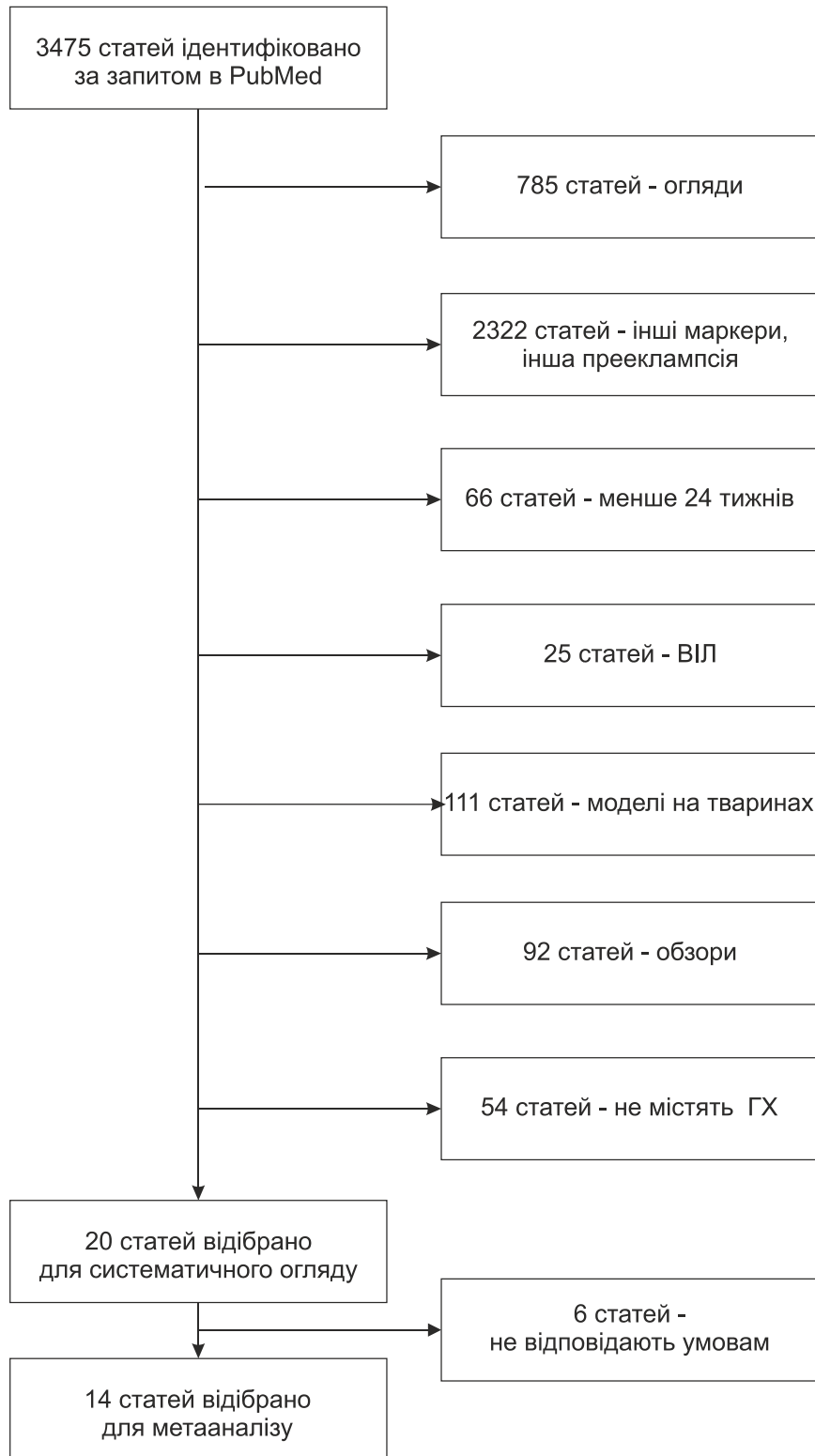


Рисунок Д.1 – Блок-схема відбору публікацій для метааналізу щодо рівнів sFlt-1, PlGF, sFlt-1/PlGF при накладеній преєклампсії

Таблиця Д.1 – Дослідження, що включені в мета-аналіз sFlt-1, PlGF, sFlt-1/PlGF при хронічній гіпертензії та накладеній преєклампсії; повідомлені в публікаціях результати sFlt-1, PlGF, sFlt-1/PlGF та переведені у разі необхідності

| Перший автор | | Кількість | | | sFlt-1/PlGF | | | sFlt-1 | | | PlGF | | | |
|--------------------------|---------------------|-----------|-----|-----|-------------|--------------|----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|---------------|---------------|----------------|
| | | CH | SPE | H | CH | SPE | H | CH | SPE | H | CH | SPE | H | |
| B.M.Sibai, 2008 [389] | 24–26 w | 249 | 41 | - | 6.5±38.3 | 64.0±222.4 | - | 2143.0 ± 4475.8 | 8186.6 ± 2275.4 | - | 620.6±373.5 | 460.6±285.8 | - | |
| | 27–28 w | 308 | 49 | - | 9.4±54.7 | 15.9±40.4 | - | 2375.8 ± 6359.1 | 3663.8 ± 6444.0 | - | 834.0±788.7 | 638.4±546.1 | - | |
| J.Woolcock, 2008 [453] | | 9 | 9 | 18 | - | - | - | 1634.0 ± 2539.4 | 3047.1 ± 882.3 | 1000.5 ± 2601.0 | - | - | - | |
| R.W.Powers, 2010 [326] | 26–30 w | 129 | 45 | - | - | - | - | 3421.7 ± 1890.9 | 5047 ± 3249.2 | - | 392.8 ± 257.9 | 587.6 ± 878.3 | - | |
| | 31–35 w | 108 | 40 | - | - | - | - | 6929.5 ± 3688.1 | 8326.8 ± 4528.9 | - | 527.0 ± 783.7 | 437.8 ± 722.7 | - | |
| | 36 w | 72 | 10 | - | - | - | - | 9012.6 ± 5612.2 | 9795.5 ± 6456.8 | - | 264.3 ± 196.5 | 378.6 ± 144.7 | - | |
| S.Verlohren, 2012 [434] | 24-<34w | 28 | - | 291 | 16.3±8.4 | - | 8.3±1.3 | - | - | - | - | - | - | |
| | ≥34w | 26 | - | 176 | 31.6±4.8 | - | 26.5±3.0 | - | - | - | - | - | - | |
| U.Perni, 2012 [312] | 28w | early | 65 | 8 | 5.5±6.2 | 496.7±670.2 | - | 2176.2±1998.3 | 13139.0±11848.0 | - | 525.2±243.4 | 247.6±368.9 | - | |
| | | late | | 25 | | - | 9.3±13.1 | | - | 2702.1±3546.2 | | - | 422.3±272.5 | - |
| | 36w | late | 58 | 24 | - | 14.0±13.3 | 52.1±79.2 | - | 4423.0±2995.0 | 8341.0±6979.0 | - | 424.1±208.5 | 258.9±142.9 | - |
| U. A. Nayeri, 2014 [278] | До РДС | | 6 | 7 | 25 | 40.4 ± 41.8 | 755.5 ± 1759.6 | 3.9 ± 2.9 | 5764.6 ± 5300.3 | 13406 ± 8620.4 | 2038.7 ± 1347.6 | 201.2 ± 109.0 | 113.9 ± 242.5 | 687.8 ± 520.9 |
| R.Costa, 2016 [80] | 32w | | 46 | 13 | 26 | 6.6 ± 15.4 | 13.2 ± 15.6 | 3.9 ± 4.4 | 3004.4 ± 1984.4 | 2379.3 ± 2443.2 | 2446.9 ± 1253.8 | 795.6 ± 842.9 | 350.4 ± 299.0 | 1071.0 ± 694.2 |
| | 36w | | 44 | 10 | 27 | 45.5 ± 169.8 | 15.3 ± 36.4 | 14.9 ± 21.7 | 3101.3 ± 3009.9 | 4165.7 ± 4184.9 | 5092.1 ± 2794.7 | 622.7 ± 918.5 | 458.7 ± 414.2 | 700.9 ± 573.9 |
| K.Bramham, 2016 [49] | Longitudinal cohort | 29-32w | 41 | 13 | 15 | - | - | - | - | - | - | 381.8 ± 158.9 | 75.3 ± 17.7 | 438.9 ± 71.4 |
| | | 33-35w | 37 | 12 | 21 | - | - | - | - | - | - | 204.1 ± 75.1 | 28.7 ± 14.4 | 211.3 ± 40.2 |
| L.M.Webster, 2018 [444] | 24-27 w | | 36 | 8 | - | - | - | - | - | - | - | 329.8 ± 61.6 | 56.9 ± 40.0 | - |
| | 28-31 w | | 34 | 11 | - | - | - | - | - | - | - | 364.2 ± 63.9 | 76.0 ± 37.8 | - |
| | 32-35w | | 44 | 8 | - | - | - | - | - | - | - | 217.1 ± 54.5 | 45.2 ± 19.1 | - |

| Перший автор | | Кількість | | | sFlt-1/PIGF | | | sFlt-1 | | | PIGF | | |
|---------------------------------|-----------|-----------|-----|-----|--------------|---------------|-----------|------------------|-----------------|----------------|---------------|---------------|---------------|
| | | CH | SPE | H | CH | SPE | H | CH | SPE | H | CH | SPE | H |
| K.Bramham, 2020 [50] | | 76 | 14 | 90 | - | - | - | - | - | - | 199.1 ± 237.4 | 66.5 ± 62.5 | 231.9 ± 241.4 |
| J.Hernández-Pacheco, 2020 [147] | total | 12 | 30 | 25 | 80.1 ± 670.5 | 296.3 ± 346.3 | 4.2 ± 4.9 | 3815.9 ± 11648.5 | 7508.7 ± 3426.7 | 1277.6 ± 571.0 | 296.5 ± 646.2 | 51.8 ± 55.1 | 412.8 ± 337.9 |
| J.Binder, 2021 [39] | Early SPE | 90 | 23 | - | 14.3 ± 26.9 | 261.7 ± 295.8 | - | - | - | - | 401.6 ± 313.6 | 58.8 ± 53.2 | - |
| | Late SPE | | 29 | - | | 88.1 ± 104.8 | - | | - | 126.2 ± 55.7 | | - | |
| J.Binder, 2022 [38] | Total SPE | 90 | 52 | - | 9.4 ± 15.1 | 148.6 ± 509.4 | - | 2217.8 ± 1800.6 | 5472.7 ± 5824.9 | - | 429.4 ± 312.9 | 142.4 ± 159.5 | - |
| N.Sokratous, 2023 [398] | | 78 | 26 | - | 11.3 ± 22.9 | 35.7 ± 70.4 | - | - | - | - | 505.1 ± 578.9 | 281.0 ± 384.4 | - |
| ВСЬОГО | | 1732 | 578 | 914 | 1046 | 362 | 368 | 1307 | 460 | 332 | 1734 | 647 | 458 |

$m \pm SD$ – значення наведено в середньому зі стандартним відхиленням

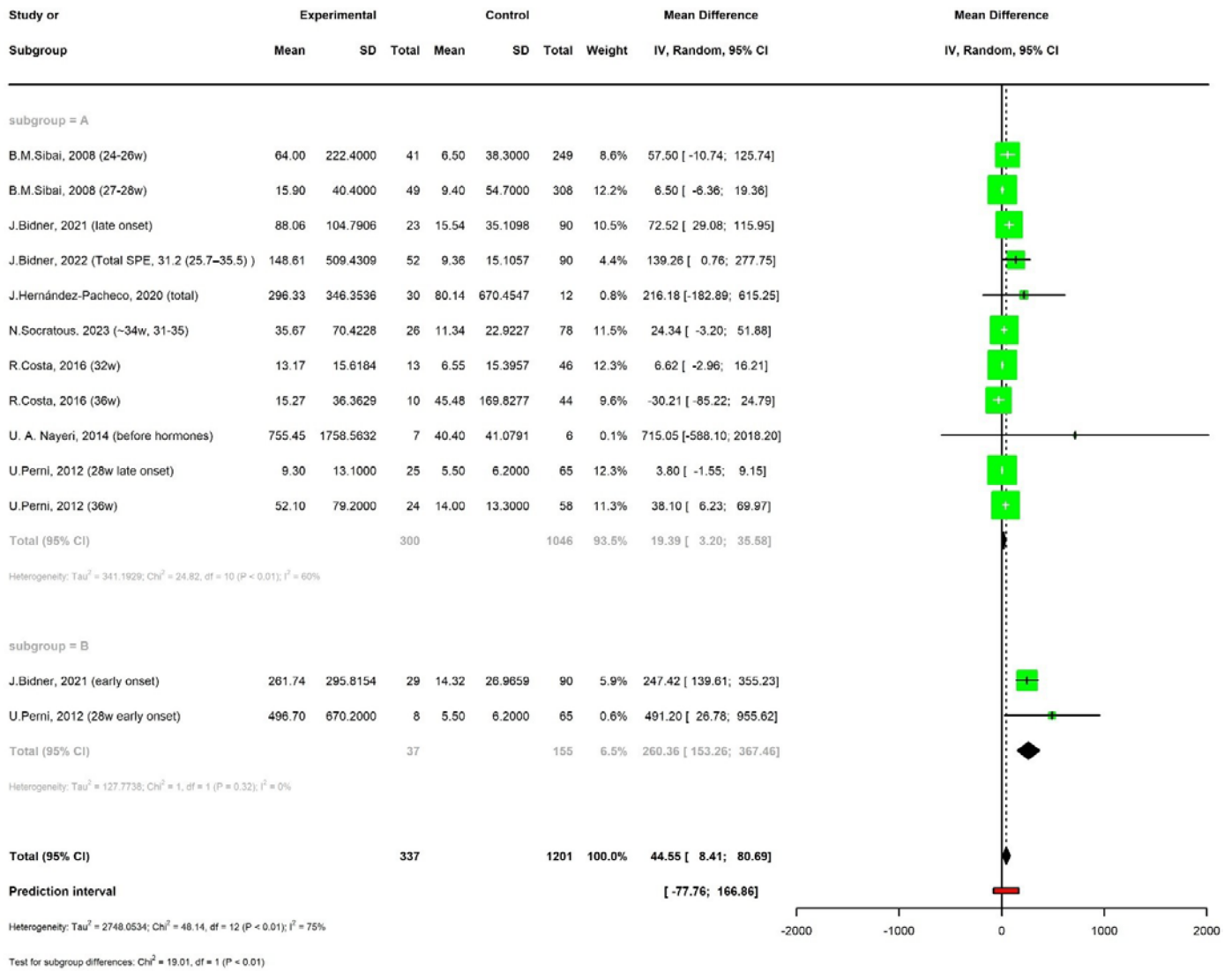


Рисунок Д.2 – Forest plot розміру ефекту sFlt-1/PlGF між групами хронічної гіпертензії та накладеної преєклампсії

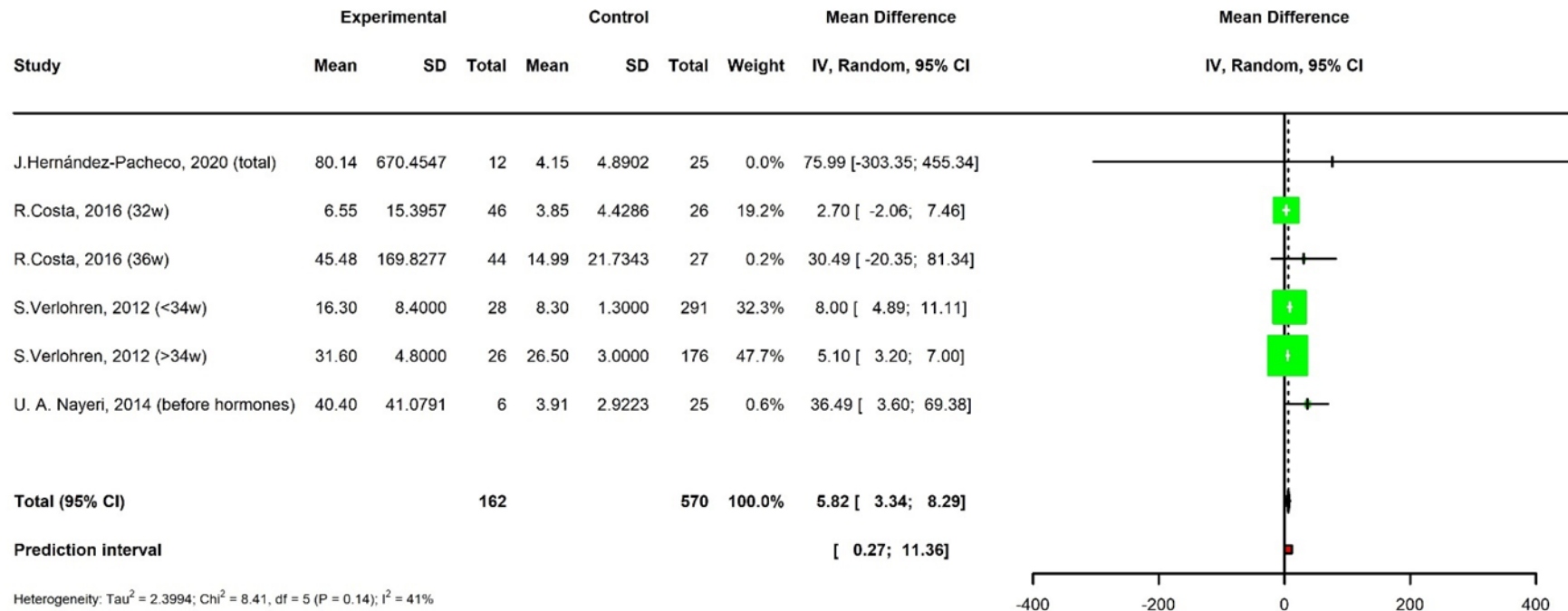


Рисунок Д.3 – Forest plot розміру ефекту sFlt-1/PlGF між групами із хронічною гіпертензією та здорових

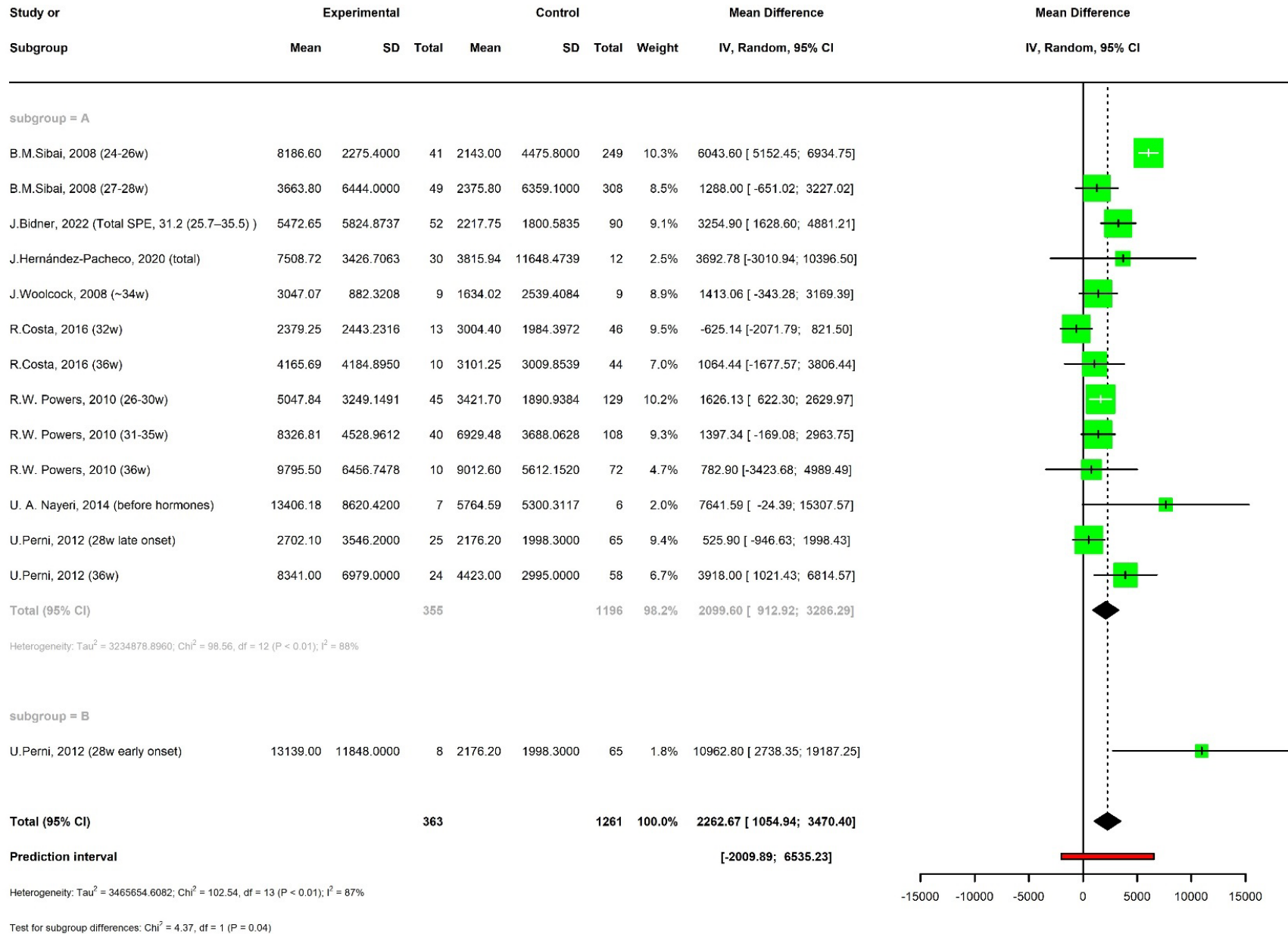


Рисунок Д.4 – Forest plot – розміру ефекту sFlt-1 між групами із хронічною гіпертензією та накладеною преєклампсією

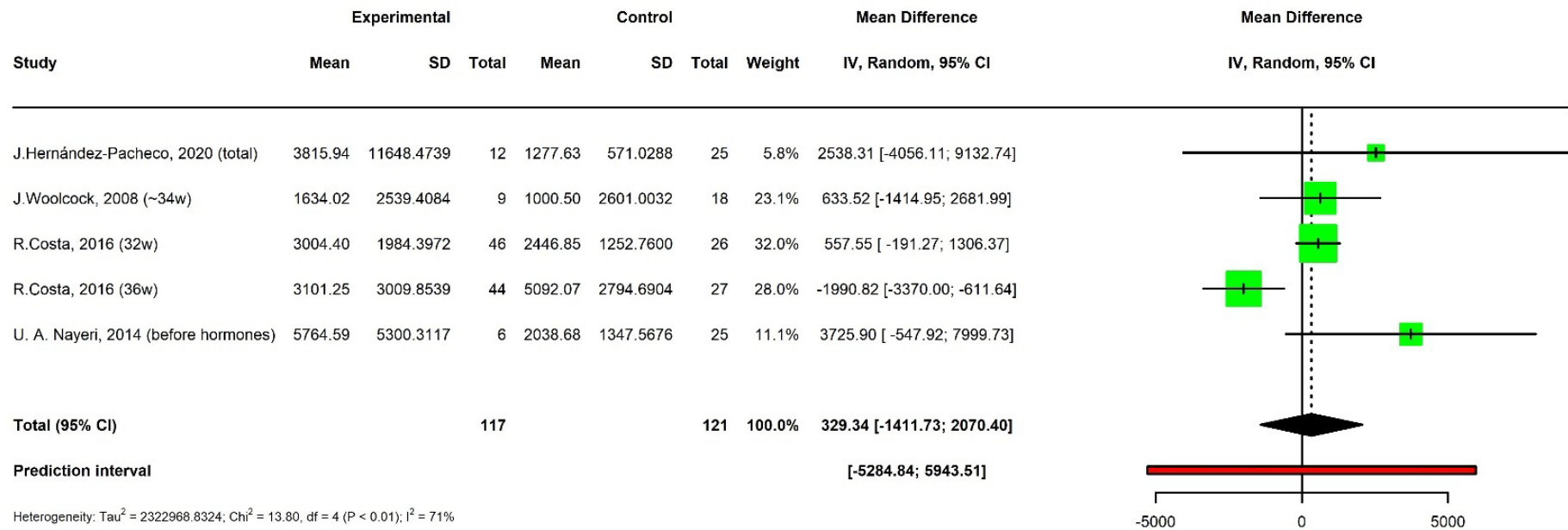


Рисунок Д.5. – Forest plot розміру ефекту sFlt-1 між групами із хронічною гіпертензією та здорових

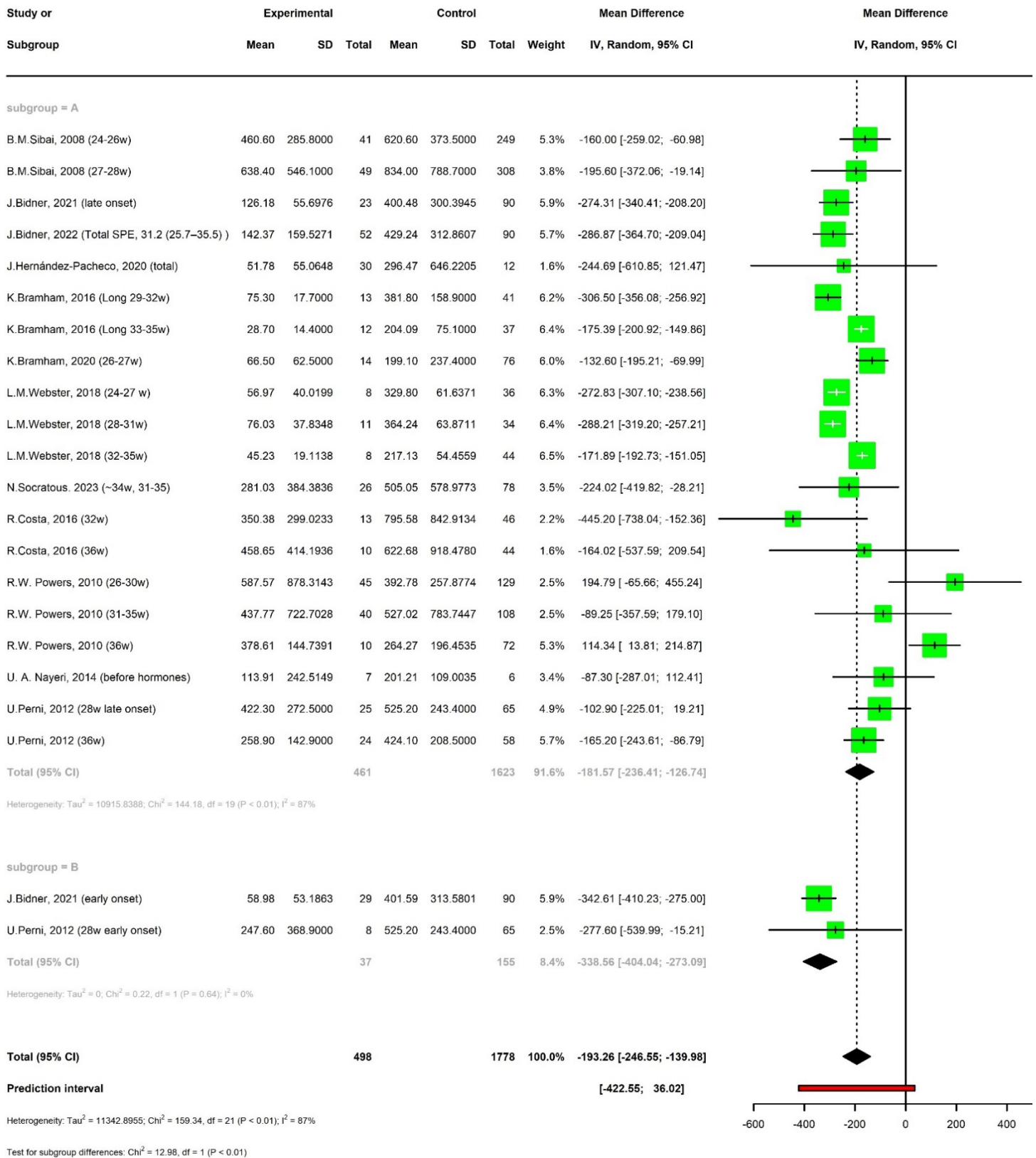


Рисунок Д.6. – Forest plot розміру ефекту PIGF між групами із хронічною гіпертензією та накладеною преєклампсією

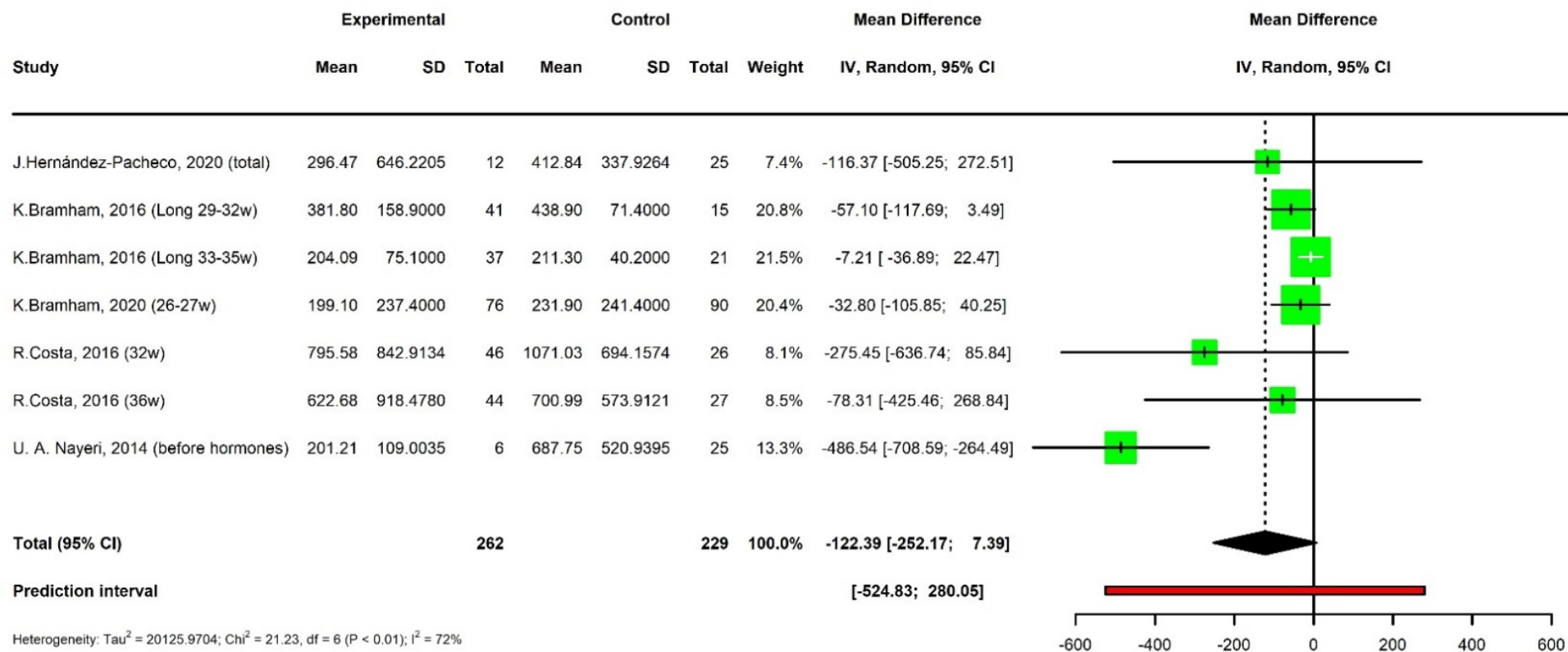


Рисунок Д.7 – Forest plot розміру ефекту PIGF між групами із хронічною гіпертензією та здоровими

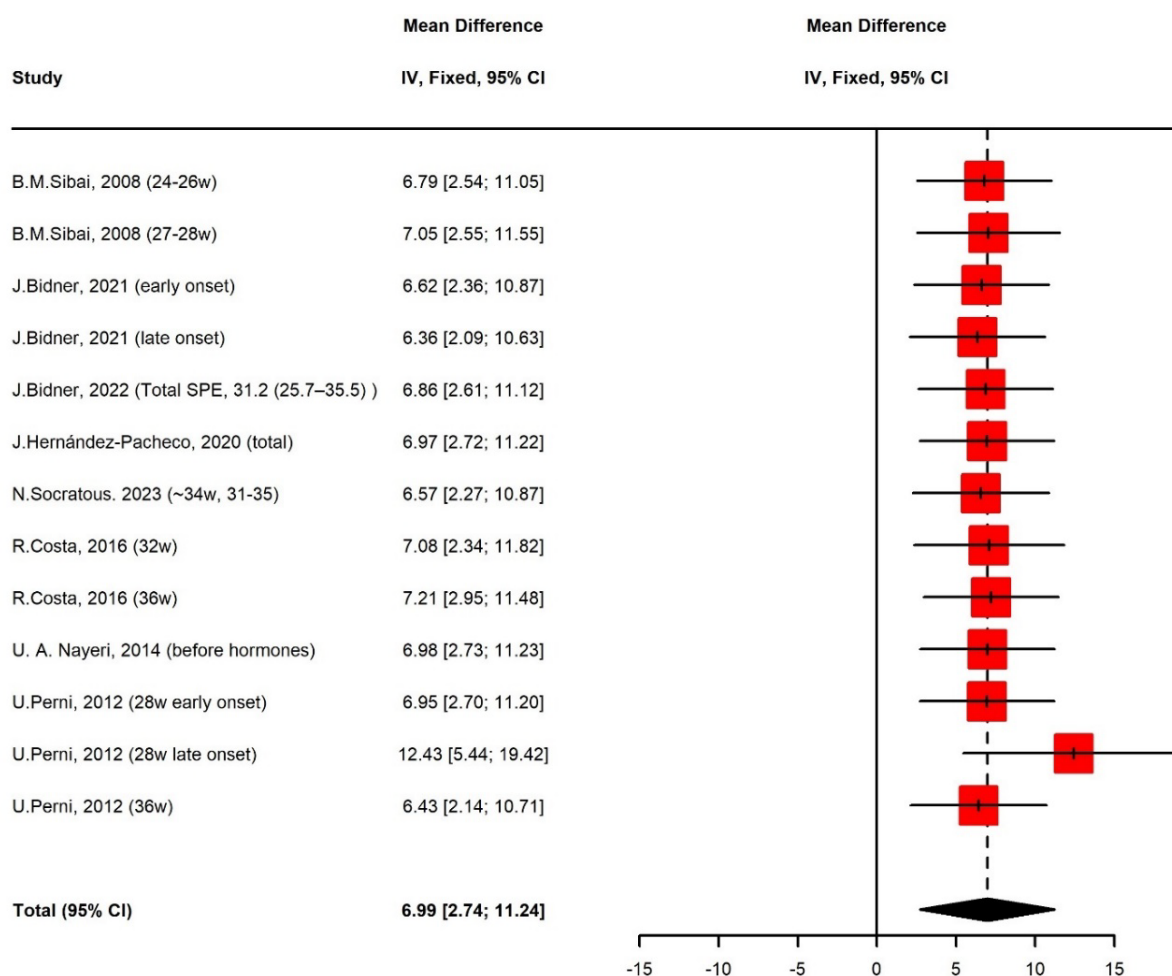


Рисунок Д.8 – Аналіз чутливості sFlt-1/PLGF при хронічній гіпертензії та накладеній преєклампсії

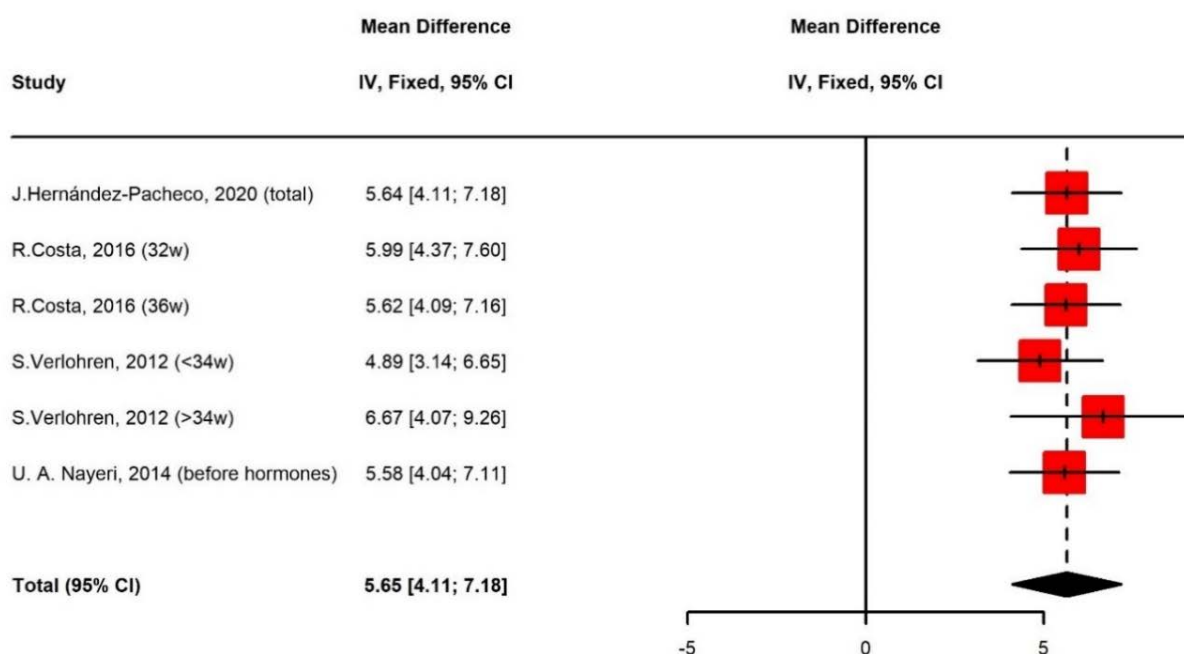


Рисунок Д.9 – Аналіз чутливості sFlt-1/PLGF при хронічній гіпертензії та у здорових вагітних

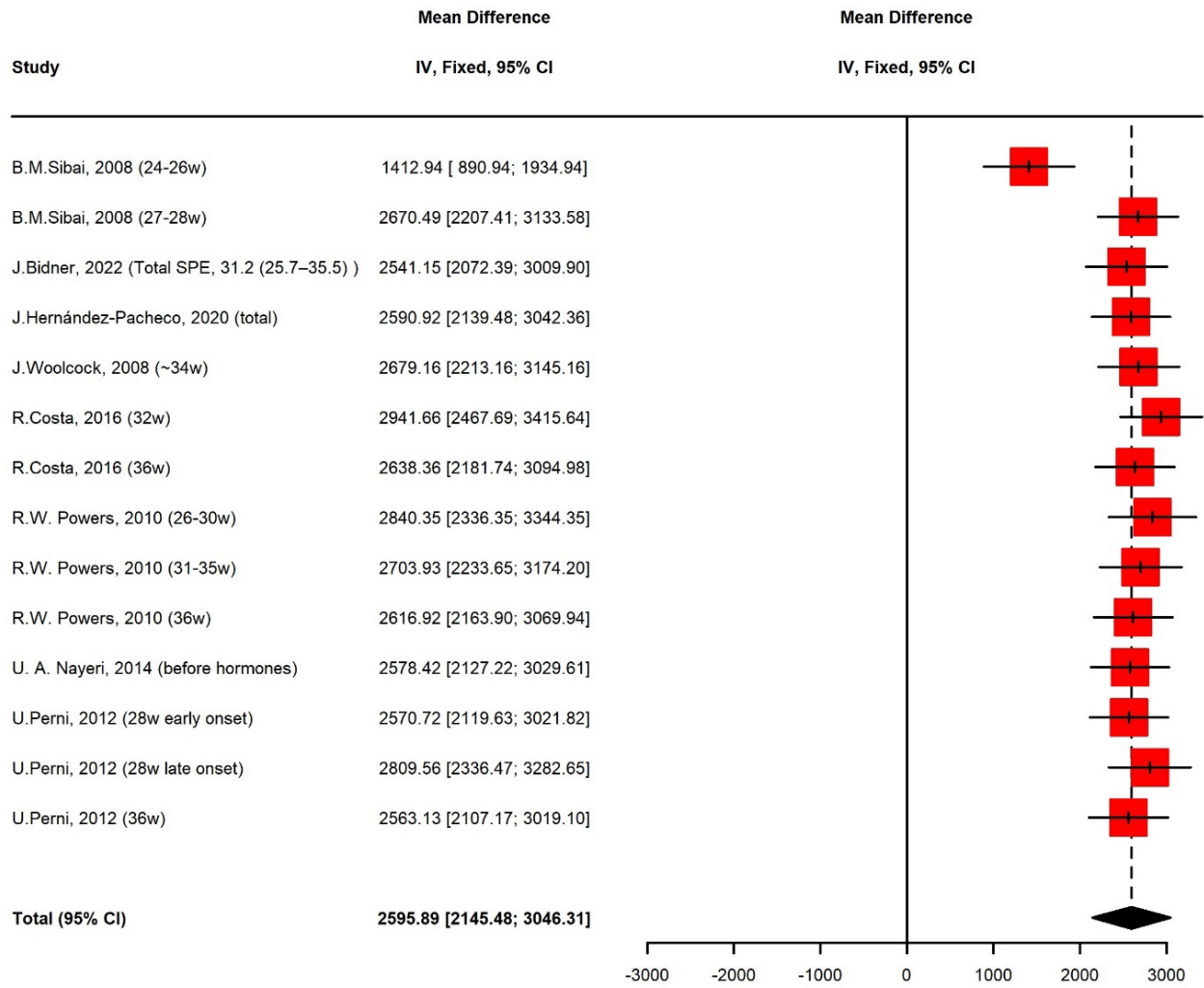


Рисунок Д.10 – Аналіз чутливості sFlt-1 при хронічній гіпертензії та накладеній преєклампсії

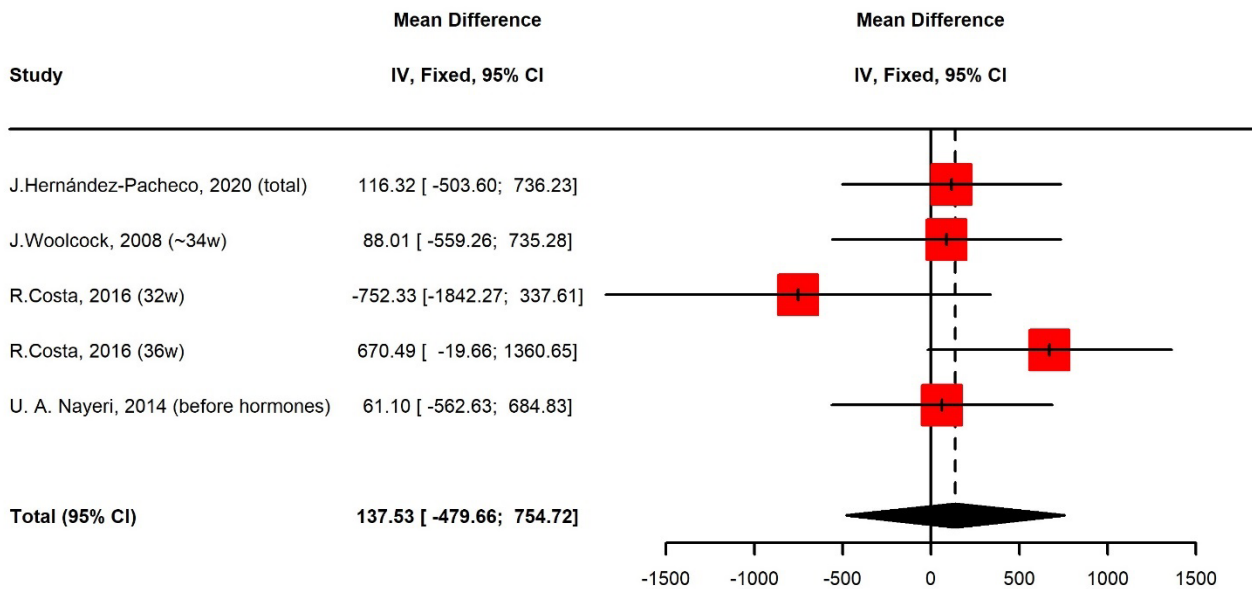


Рисунок Д.11 – Аналіз чутливості sFlt-1 при хронічній гіпертензії та у здорових



Рисунок Д.12 – Аналіз чутливості PIGF при хронічній гіпертензії та накладної прееклампсії

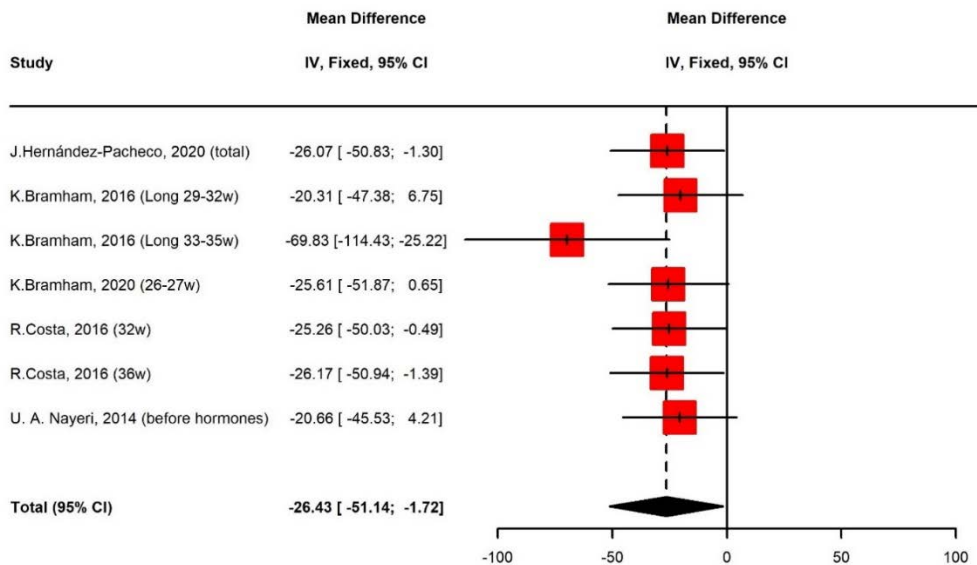
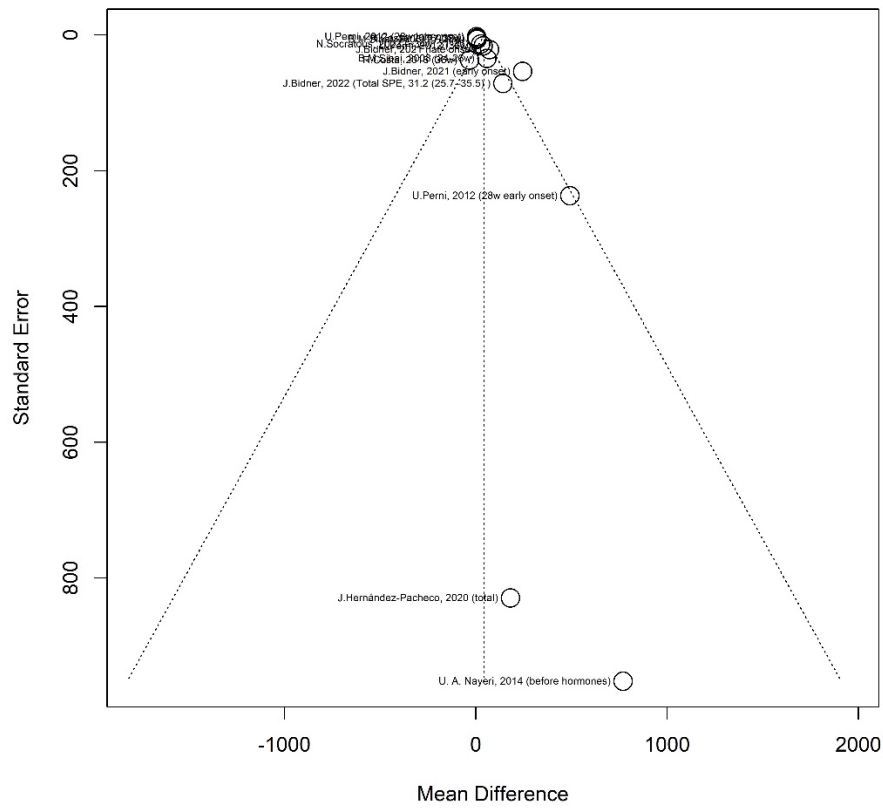
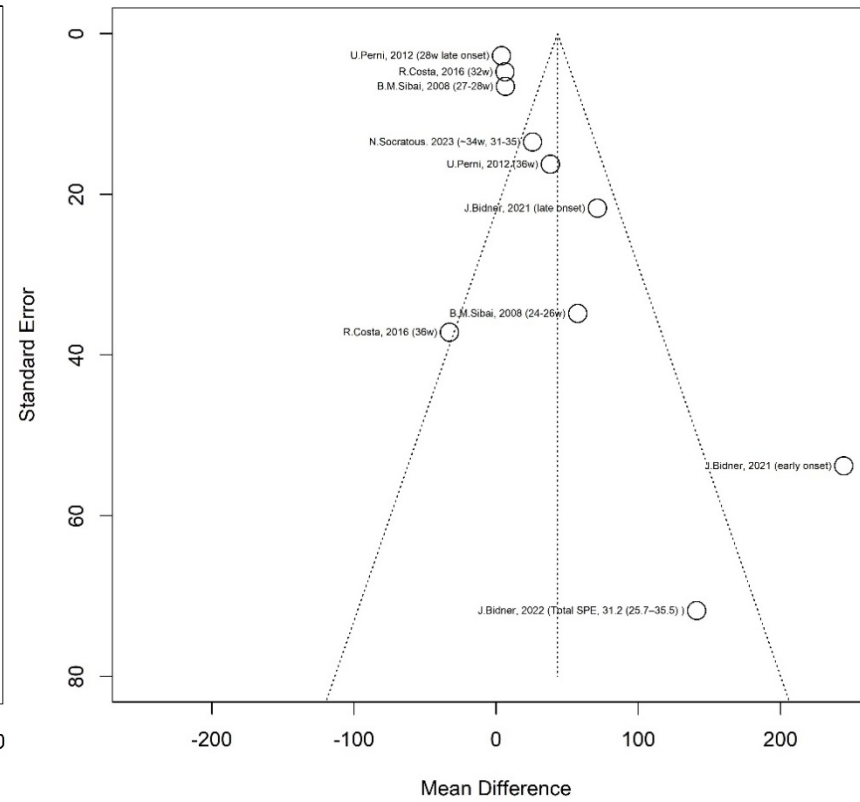


Рисунок Д.13 – Аналіз чутливості PIGF при хронічній гіпертензії та у здорових



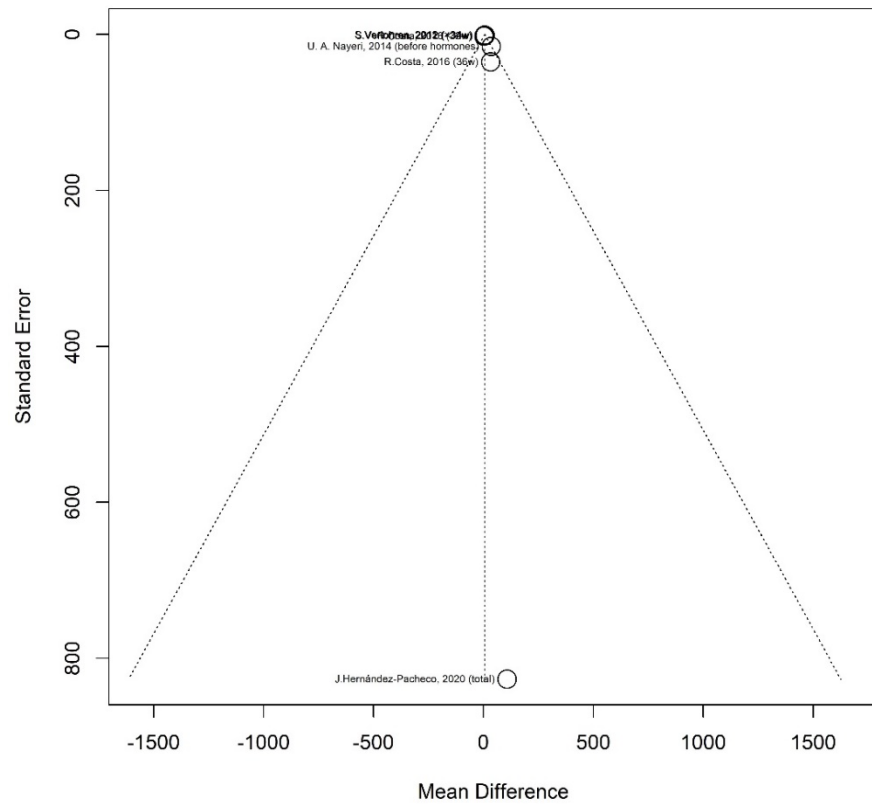
a



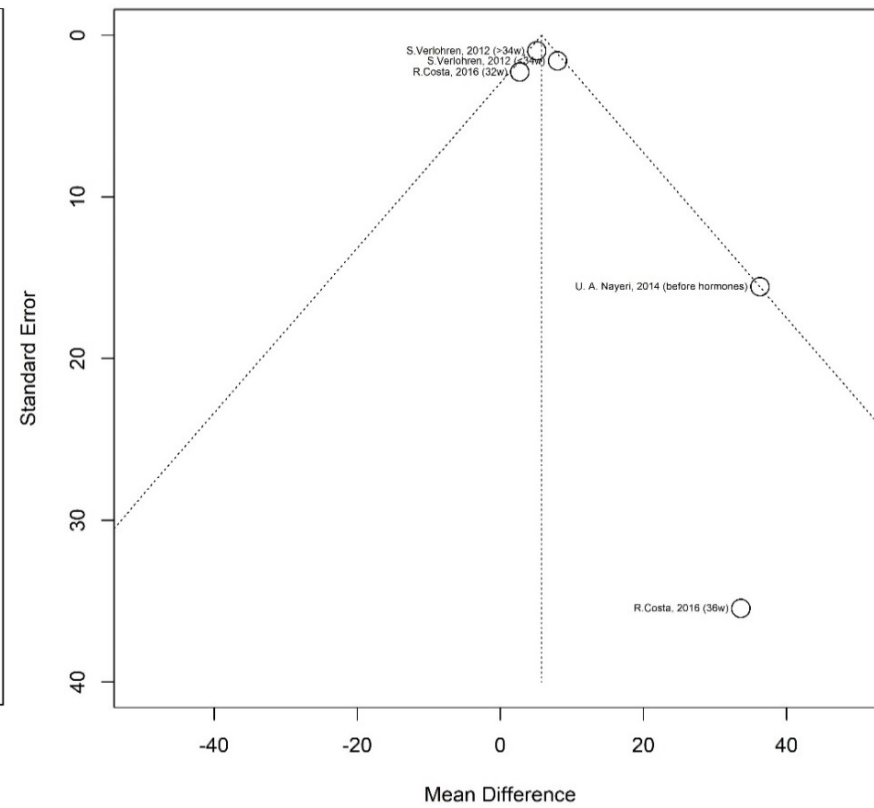
б

Рисунок Д.14 – Графік-воронка sFlt-1/PIGF в групах хронічної гіпертензії та накладеної преєклампсії, інтервал осі ординат від 0 до 1000 (всі роботи) (а)

Графік-воронка sFlt-1/PIGF в групах хронічної гіпертензії та накладеної преєклампсії, інтервал осі ординат від 0 до 80 (зображені лише найбільш «сильні дослідження») (б)

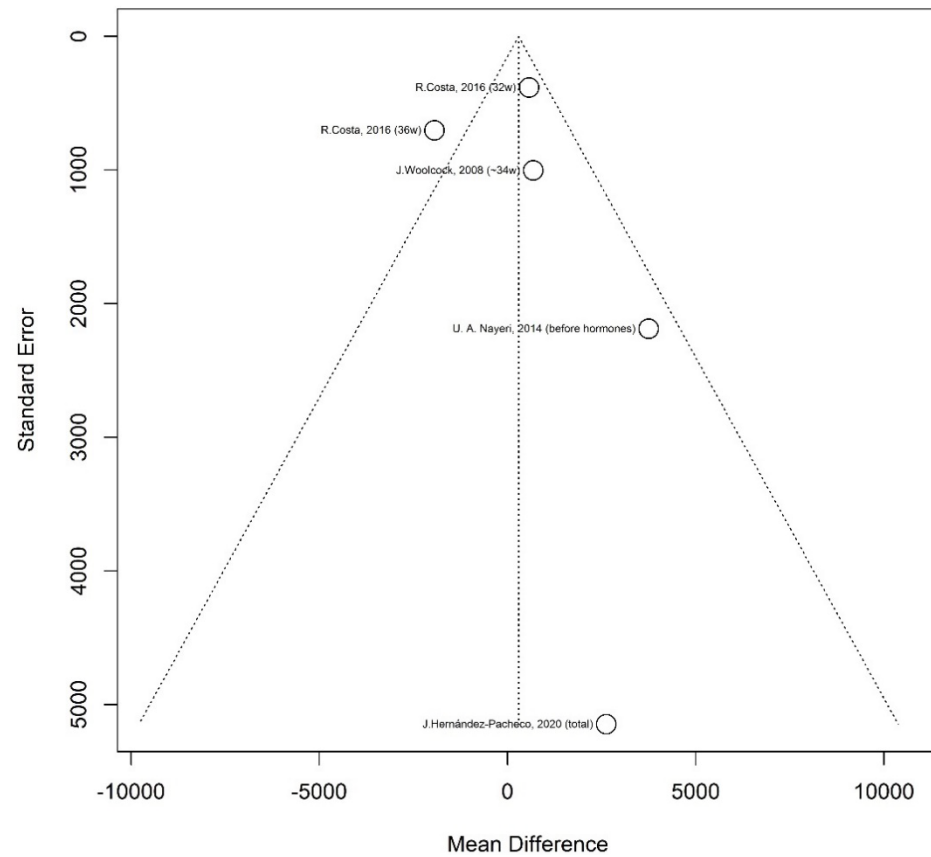


a

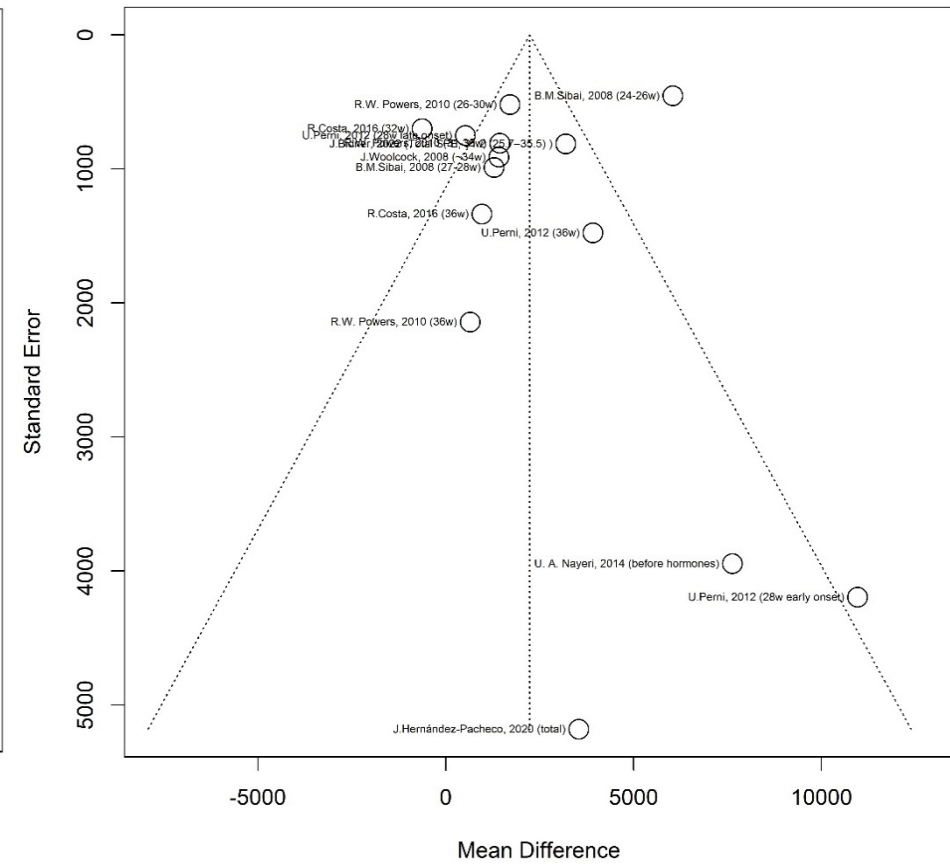


б

Рисунок Д.15 – Графік-воронка sFlt-1/PIGF в групах хронічної гіпертензії та здорових (всі роботи) (а)
 Графік-воронка sFlt-1/PIGF в групах хронічної гіпертензії та здорових вагітних, інтервал осі ординат від 0 до 40 (б)



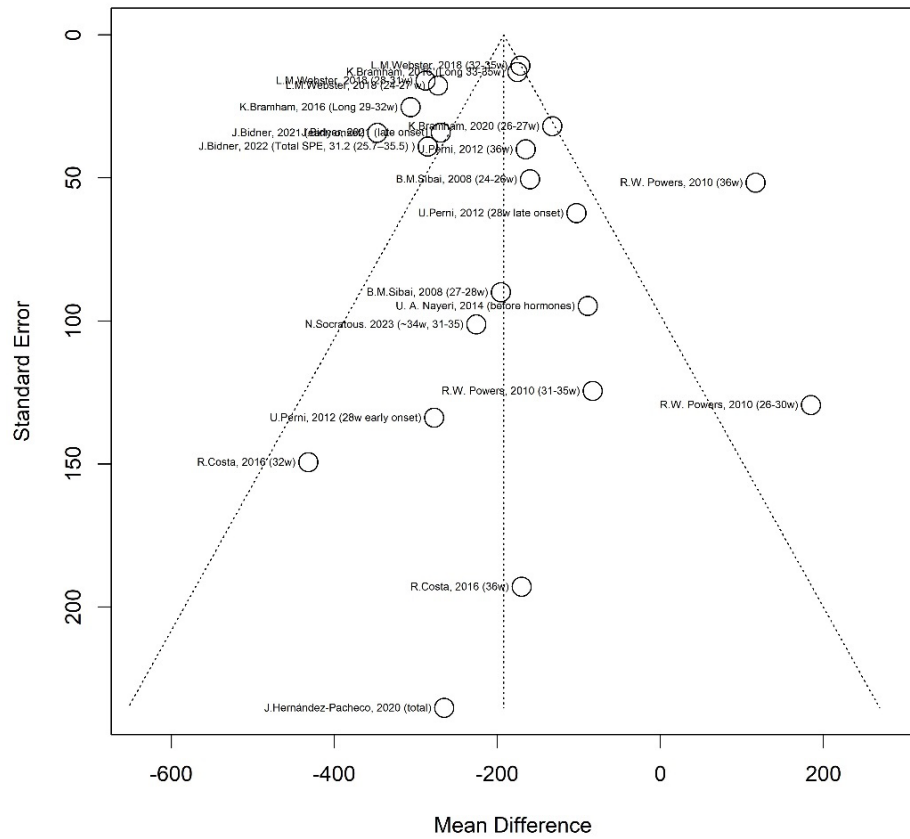
a



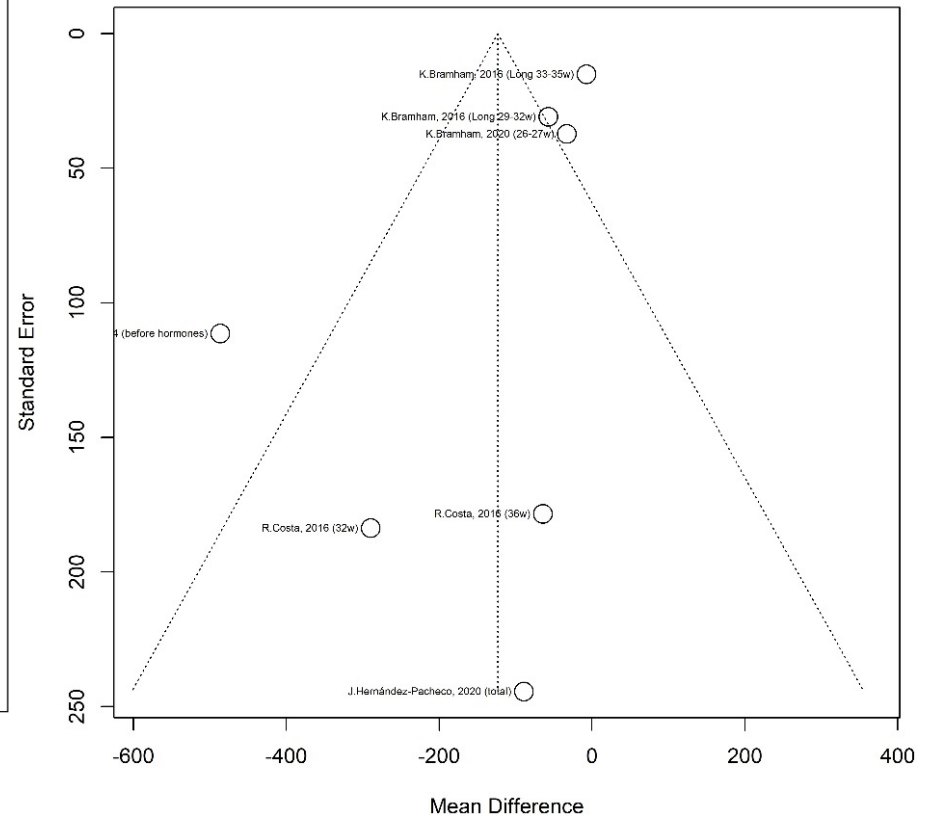
б

Рисунок Д.16 – Графік-воронка sFlt-1 в групах хронічної гіпертензії та накладеної преєклампсії (всі роботи) (а)

Графік-воронка sFlt-1 в групах хронічної гіпертензії та здорових вагітних (всі роботи) (б)



а



б

Рисунок Д.17 – Графік-воронка PLGF в групах хронічної гіпертензії та накладеній преєклампсії (всі роботи) (а)

Графік-воронка PLGF в групах ХГ та ЗД (всі роботи) (б)

Таблиця Д.2 – Результати побудови моделей накладеної преекламписії в дослідженнях

| Ангіогенний фактор | Публікація | ХГ | НП | TP | FP | FN | TN | Sensitivity, % | Specificity, % | PPV, % | NPV, % |
|--------------------|---|-----|----|----|-----|----|-----|----------------|----------------|--------|--------|
| sFlt-1/PLGF | B.M.Sibai 2008 (75% specificity) | 584 | 65 | 28 | 147 | 37 | 437 | 43,08 | 74,83 | 16,00 | 92,19 |
| | B.M.Sibai 2008 (90% specificity) | 584 | 65 | 19 | 55 | 46 | 530 | 29,23 | 90,60 | 25,68 | 92,01 |
| | J.Binder 2021* | 90 | 52 | 44 | 25 | 8 | 65 | 84,62 | 72,22 | 63,77 | 89,04 |
| | K.Bramham 2016 (Validation cohort) | 50 | 44 | 37 | 13 | 7 | 37 | 84,09 | 74,00 | 74,00 | 84,09 |
| | J.Hernández-Pacheco 2020 | 12 | 30 | 25 | 7 | 5 | 5 | 83,33 | 41,67 | 78,13 | 50,00 |
| | N.Sokratous 2023 | 78 | 26 | 20 | 1 | 6 | 77 | 76,92 | 98,72 | 95,24 | 92,77 |
| | S.Sunderji 2010 | 19 | 9 | 18 | 1 | 0 | 8 | 100,00 | 88,89 | 94,74 | 100,00 |
| | S.Heimberger 2020 (>85 pg/ml) | 71 | 44 | 23 | 14 | 21 | 57 | 52,27 | 80,28 | 62,16 | 73,08 |
| sFlt-1 | B.M.Sibai 2008 (75% specificity) | 584 | 65 | 26 | 147 | 39 | 437 | 40,00 | 74,83 | 15,03 | 91,81 |
| | B.M.Sibai 2008 (90% specificity) | 584 | 65 | 21 | 57 | 44 | 527 | 32,31 | 90,24 | 26,92 | 92,29 |
| | J.Binder 2021* | 90 | 52 | 43 | 36 | 9 | 54 | 82,69 | 60,00 | 54,43 | 85,71 |
| PLGF | B.M.Sibai 2008 (75% specificity) | 584 | 65 | 34 | 145 | 31 | 439 | 52,31 | 75,17 | 18,99 | 93,40 |
| | B.M.Sibai 2008 (90% specificity) | 584 | 65 | 23 | 51 | 42 | 533 | 35,38 | 91,27 | 31,08 | 92,70 |
| | J.Binder 2021* | 90 | 52 | 37 | 10 | 15 | 80 | 71,15 | 88,89 | 78,72 | 84,21 |
| | K.Bramham 2016 (Longitudinal cohort, fifth centile) | 124 | 39 | 27 | 23 | 12 | 101 | 69,23 | 81,45 | 54,00 | 89,38 |
| | K.Bramham 2016 (Longitudinal cohort, <12 pg/ml) | 124 | 39 | 17 | 5 | 22 | 119 | 43,59 | 95,97 | 77,27 | 84,40 |
| | K.Bramham 2016 (Longitudinal cohort, <100 pg/ml) | 124 | 39 | 32 | 33 | 7 | 91 | 82,05 | 73,39 | 49,23 | 92,86 |
| | K.Bramham 2016 (Validation cohort) | 50 | 44 | 37 | 13 | 7 | 37 | 84,09 | 74,00 | 74,00 | 84,09 |
| | K.Bramham 2020 (Longitudinal cohort) | 14 | 76 | 12 | 30 | 2 | 46 | 85,71 | 60,53 | 28,57 | 95,83 |
| | N.Sokratous 2023 | 78 | 26 | 24 | 3 | 2 | 75 | 92,31 | 96,15 | 88,89 | 97,40 |

* — Результати взяті з ROC-кривих

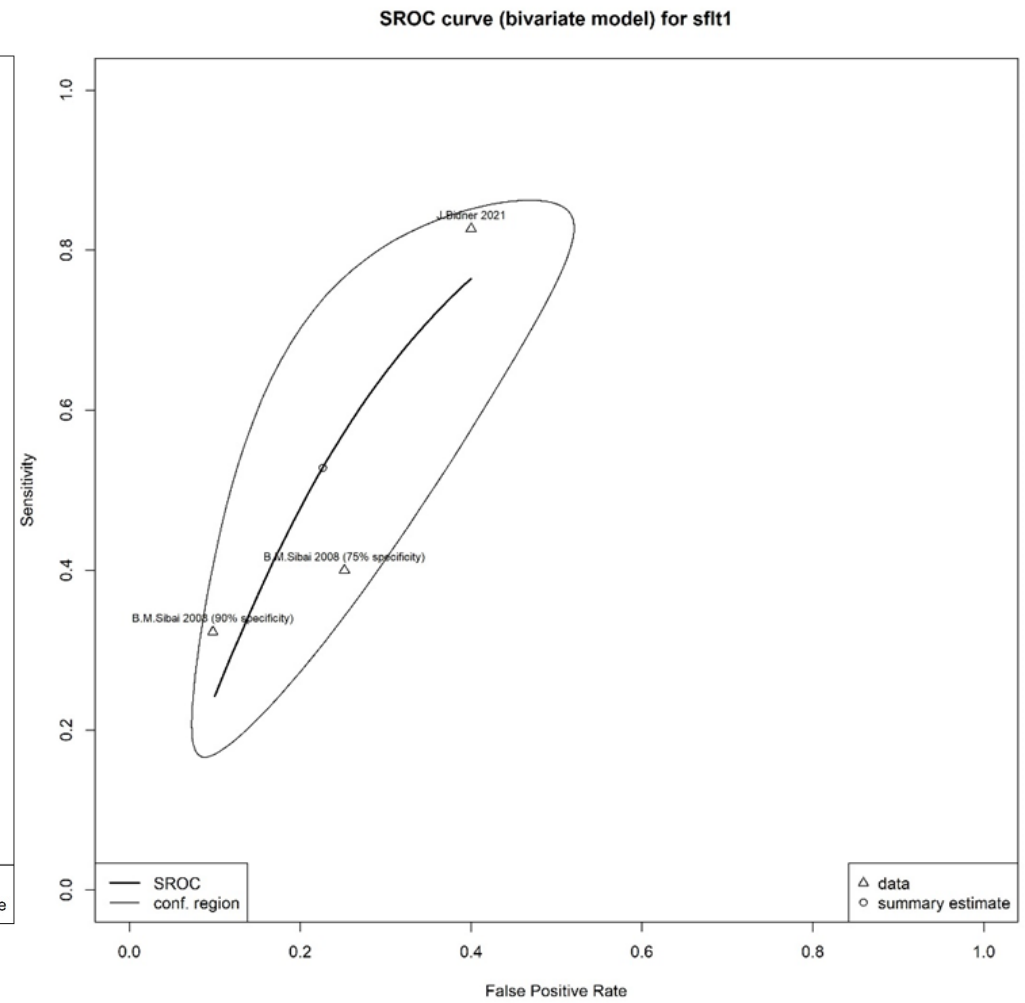
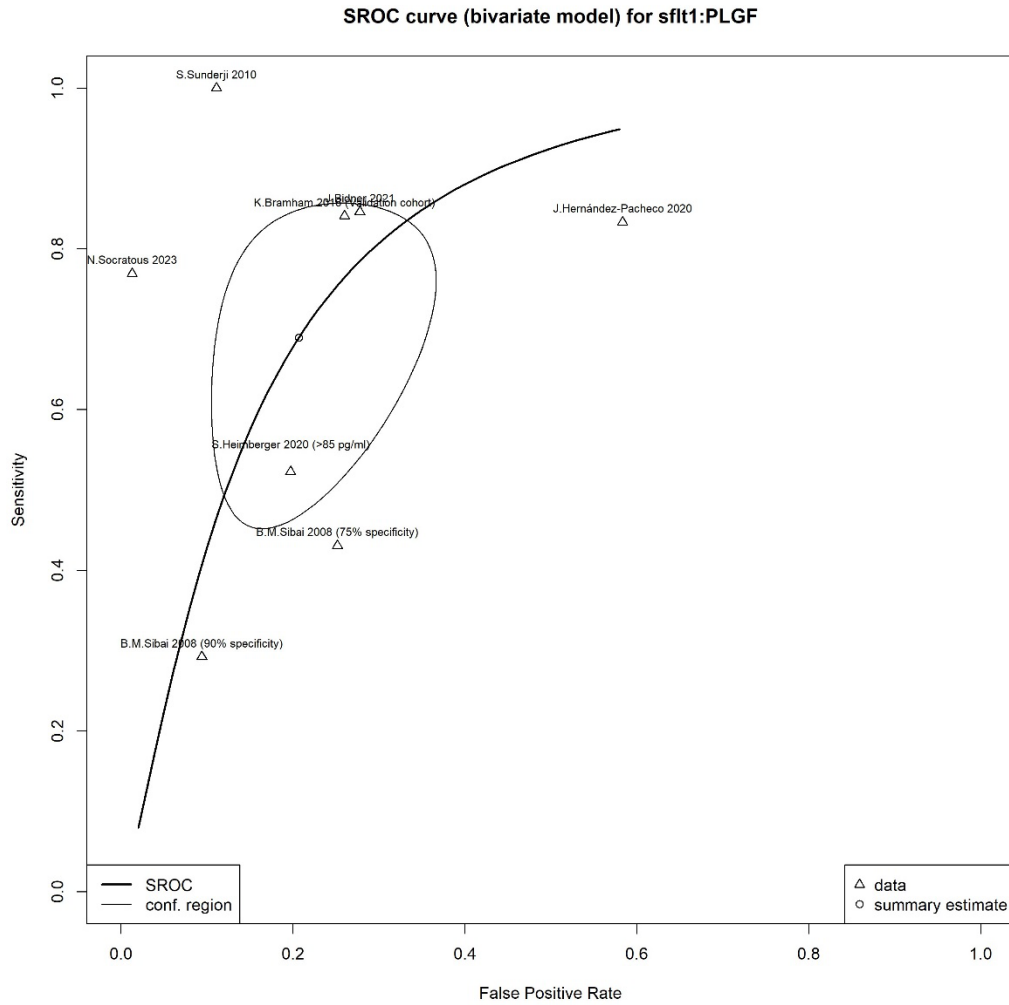


Рисунок Д.18 – SROC-крива точності моделей прогнозування накладеної преєклампсії за рівнем sFlt-1/PLGF (а)

SROC-крива точності моделей прогнозування накладеної преєклампсії за рівнем sFlt-1 (б)

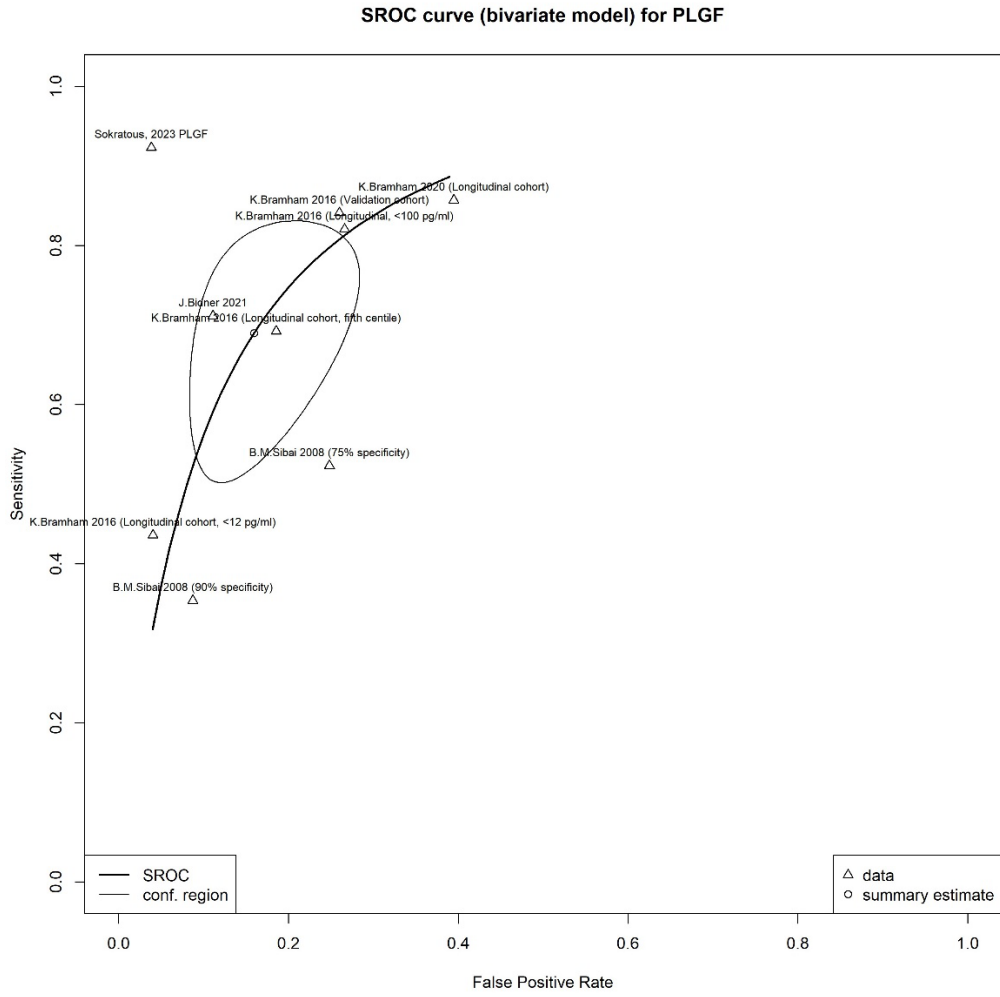


Рисунок Д.19 – SROC-крива точності моделей прогнозування накладеної преєклампсії за рівнем PLGF

ДОДАТОК Е

Додатковий матеріал до підрозділу 3.1. Планування та дизайн дослідження

Розрахунок розміру вибірки

У дослідженні заплановано порівняти рівні HSP70, анти-HSP60, анти-GroEL антитіл і співвідношення sFlt-1/PlGF (як найбільш обґрунтованого предиктора накладеної преєклампсії серед маркерів ангіогенезу за результатами метааналізу, наведеного в підрозділі 1.2) у вагітних із хронічною гіпертензією, накладеною преєклампсією та здорових. Очікувана статистична потужність становить 0.8, рівень значущості (α) – 0.05. Роботи, на основі яких оцінено попередній розмір ефекту, наведено в таблиці Д.1.

Таблиця Е – Дослідження, на підставі яких оцінено попередній розмір ефекту (SMD)

| | Хронічна гіпертензія | | Накладена преєклампсія | | Здорові | | SMD | Розмір вибірки |
|---|----------------------|----------------------|------------------------|----------------------|---------|----------------------|-------|----------------|
| | n | $\bar{x} \pm \sigma$ | n | $\bar{x} \pm \sigma$ | n | $\bar{x} \pm \sigma$ | | |
| U.Perni, 2012 [312] sFlt-1/PlGF | 58 | 14.0±13.3 | 24 | 52.10±79.20 | - | - | 0.867 | 29 |
| Verlohren 2012 [434] sFlt-1/PlGF | 26 | 31.6±4.80 | - | - | 176 | 26.50±3.00 | 1.555 | 11 |
| J.Hernández-Pacheco, 2020 [147] sFlt-1/PlGF | 12 | 19.19±23.63 | - | - | 25 | 3.37±0.86 | 1.192 | 20 |
| J.Hernández-Pacheco, 2020 [147] sFlt-1/PlGF | 12 | 17.89±21.70 | 30 | 230.36±144.80 | - | - | 1.716 | 10 |
| J.Hernández-Pacheco, 2020 [147] sFlt-1/PlGF | - | - | 30 | 230.36±144.80 | 25 | 3.37±0.86 | 2.119 | 7 |
| Метааналіз HSP70 (підрозділ 1.2)* | - | - | - | - | - | - | 1.120 | 19 |
| G.Pockley 2002 [314] анти-HSP60, AU/мл** | 111 | 108.39 ± 96.89 | - | - | 75 | 54.98 ± 12.55 | 0.709 | 30 |

* Порівняно рівні HSP70 у вагітних із преєклампсією (751 випадків) та здорових (719 випадків) (підрозділ 1.2). Оскільки дані щодо HSP70 при накладеній преєклампсії представлені лише у складі загальної групи преєклампсії, аналізу при накладеній преєклампсії не проведено.

** Порівняно рівні антитіл до білків групи HSP60 у вагітних із хронічною гіпертензією та здорових. Дані щодо накладеної преєклампсії також не виділені окремо.

Розмір ефекту розраховувався як стандартизована різниця середніх за формулою (1). Цей показник не залежить від шкали вимірювання.

$$SMD = \frac{\bar{x}_1 - \bar{x}_2}{\sigma_{pooled}} \quad (1)$$

$$\sigma_{pooled} = \sqrt{\frac{(n_1 - 1)\sigma_1^2 + (n_2 - 1)\sigma_2^2}{n_1 + n_2 - 2}}$$

де \bar{x}_1, \bar{x}_2 – середні значення в групах хронічної гіпертензії та накладеної преєклампсії, відповідно (або хронічної гіпертензії та здорових);

σ_{pooled} – оцінка стандартного відхилення в групах хронічної гіпертензії та накладеної преєклампсії разом (або хронічної гіпертензії та здорових);

n_1, n_2 – кількість учасниць в групах хронічної гіпертензії та накладеної преєклампсії, відповідно (або хронічної гіпертензії та здорових);

σ_1, σ_2 – стандартне відхилення в групах хронічної гіпертензії та накладеної преєклампсії, відповідно (або хронічної гіпертензії та здорових).

За проведеними розрахунками визначено мінімальну кількість учасниць, необхідну для досягнення статистично значущої різниці між показниками наприкінці запланованого дослідження: 29 вагітних із накладеною преєклампсією, 30 із хронічною гіпертензією та 30 здорових вагітних.

Гіпертонічні розлади ускладнюють до 11% вагітностей. Для забезпечення 30 здорових учасниць наприкінці дослідження (89% від початкової вибірки) на початку необхідно залучити щонайменше 34 вагітних.

Накладена преєклампсія ускладнює близько 26% вагітностей у жінок із хронічною гіпертензією [48]. Для отримання 29 випадків накладеної преєклампсії (26% від групи) на початку слід залучити щонайменше 108 вагітних із хронічною гіпертензією.

Додатково враховано 10% для компенсації можливих втрат: 4 вагітних у контрольну групу та 11 у групу з хронічною гіпертензією. Таким чином, у дослідження необхідно включити 119 вагітних із хронічною гіпертензією та 38 здорових вагітних як контроль.

Додатковий матеріал до розділу 3. Морфологічне дослідження плацент

Таблиця Ж – Основні плацентарні синдроми згідно Амстердамського консенсусу 2016 року [340]

| Синдроми | Макроскопічні та гістологічні ознаки |
|--------------------------------|---|
| Материнська мальперфузія (MVM) | Макроскопічне дослідження: плаценти часто характеризуються зменшенням маси, тонкою (<8 мм) пуповиною, збільшенням фетоплацентарного співвідношення мас, внутрішньоплацентарними округлими гематомами. Мікроскопічне дослідження: ознаки передчасного дозрівання ворсин або гіпоплазії дистальних ворсин, децидуальної васкулопатії (атероз, некроз і відкладення фібрину в дистальних судинах ворсин, міжворсинкове накопичення фібрину, збільшення синцитіальних вузлів), інфаркти, внутрішньоплацентарні інфаркт-гематоми, поверхнева імплантація (наявність рясної базальної децидуї з гігантськими клітинами трофобласта) [340]. |
| Плодова мальперфузія (FVM) | Макроскопічні ознаки: довга пуповина (>70 см), підвищене скручування пуповини (>3 завитків на 10 см), потоншення пуповини (<8 мм) зі зменшенням кількості вартонового студня, ексцентричне, крайове або оболонкове прикріплення пуповини, вузли пуповини, амніотичні тяжі, нормальна або велика маса плаценти через венозний застій, збільшене фетоплацентарне співвідношення мас. Мікроскопічно: наявність аваскулярних ворсин, інволютивних судинних змін у вигляді дегенерації строми та склерозу ворсин, множинних тромбозів стовбурових ворсин і судин хоріонічної пластинки, тромбозів судин плода та венозної ектазії [340]. |
| Гострий хоріоамніоніт (ACA) | Макроскопічний огляд: ознаки помутніння та зміни кольору оболонок. Мікроскопічно нейтрофільна інфільтрація відповідної локалізації, що дозволяє діагностувати гострий хоріоамніоніт, гострий субхоріоніт, гострий віліт або гострий інтервілозит [340]. |
| Ідіопатичний віліт (VUE) | Макроскопічні ознаки зазвичай нехарактерні; частіше плаценти з нормальним фетоплацентарним співвідношенням. Мікроскопічно виявляється лімфоцитарна інфільтрація ворсинчастої строми з ознаками вторинного ураження: фіброзу, набряку та судинної облітерації. Спостерігається значна кількість перивілозного фібрину, а також часто фіксується хронічний децидуїт [340]. |

ДОДАТОК І

Таблиця І – Заходи для профілактики ранньої післяпологової кровотечі у підгрупах хронічної гіпертензії, накладеної преєклампсії, преєклампсії (за показами – гіпертензивні розлади) та у підгрупі здорових (за іншими показами)*

| | Група дослідження | | Група контролю | |
|---|---|---|---|--|
| | Підгрупа хронічної гіпертензії | Підгрупа накладеної преєклампсії | Підгрупа здорових | Підгрупа преєклампсії |
| Заходи | 75 | 30 | 31 | 3 |
| Окситоцин 100Д в/м - р/п | 29 (100% від всіх пологів р/п у підгрупі) | 11 (100% від всіх пологів р/п у підгрупі) | 24 (100% від всіх пологів р/п у підгрупі) | 2 (100% від всіх пологів р/п у підгрупі) |
| Окситоцин 50д в/в – к/р | 46 (100% від всіх пологів к/р у підгрупі) | 19 (100% від всіх пологів к/р у підгрупі) | 7 (100% від всіх пологів к/р у підгрупі) | 1 (100% від всіх пологів к/р у підгрупі) |
| Транексамова к-та 1 г в/в | 75 (100% всіх пологів у підгрупі) | 30 (100% всіх пологів у підгрупі) | 7 (23% всіх пологів у підгрупі)** | 3 (100% всіх пологів у підгрупі) |
| Інфузія окситоцину 50д протягом 2 годин після пологів | 75 (100% всіх пологів у підгрупі) | 30 (100% всіх пологів у підгрупі) | 7 (23% всіх пологів у підгрупі)** | 3 (100% всіх пологів у підгрупі) |
| РЕНІС-2 під час к/р | 46 (100% від всіх к/р у підгрупі) | 19 (100% від всіх к/р у підгрупі) | 2 (29% від всіх к/р у підгрупі)** | 1 (100% від всіх к/р у підгрупі) |
| Відсутність анемії на момент пологів | 73 (97% всіх пологів у підгрупі) | 28 (93% всіх пологів у підгрупі) | 28 (90% всіх пологів у підгрупі) | 2 (67% всіх пологів у підгрупі) |

* - Згідно клінічному маршруту закладу

** - За іншими показами для посилення профілактики кровотечі (крупний плід, полігідрамніон, анемія, фіброміома матки, індукція та/або стимуляція пологів, стрімкі пологи, затяжний 1 та/або 2 період пологів, ЕКЗ, інструментальні вагінальні пологи, клінічно вузький таз та інше).