



МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ - СОФИЯ
КАТЕДРА ПО АКУШЕРСТВО И ГИНЕКОЛОГИЯ

д-р ВЕНЕТА РАДОСТИНОВА СТОЙКОВА

**ФАКТОРИ ЗА ОЦЕНКА НА РИСКА ОТ
РАЗВИТИЕ НА ПРЕЕКЛАМПСИЯ**

**ДИСЕРТАЦИОНЕН ТРУД ЗА ПРИСЪЖДАНЕ НА ОБРАЗОВАТЕЛНА И
НАУЧНА СТЕПЕН „ДОКТОР”**

НАУЧЕН РЪКОВОДИТЕЛ
ПРОФ. СТОИМЕН ИВАНОВ, ДМН

ГР. СОФИЯ, 2011

СЪДЪРЖАНИЕ

| | |
|--|-----------|
| ИЗПОЛЗВАНИ СЪКРАЩЕНИЯ | 3 |
| ВЪВЕДЕНИЕ | 4 |
| I. ЛИТЕРАТУРЕН ОБЗОР | 5 |
| II. ЦЕЛ И ЗАДАЧИ | 49 |
| III. КЛИНИЧЕН МАТЕРИАЛ, МЕТОДИ НА ИЗСЛЕДВАНЕ, ИЗПОЛЗВАНИ КЛАСИФИКАЦИИ, СТАТИСТИЧЕСКА ОБРАБОТКА НА РЕЗУЛТАТИТЕ | |
| III.1 Клиничен материал | 51 |
| III.2 Използвани класификации | 54 |
| III.3 Методика на Доплеровото изследване | 56 |
| III.4 Методика за определяне на серумните нива на хomoцистеина и фолиевата киселина | 59 |
| III.5 Методика за количествено определяне на PAPP-A с кит DELFIA Express | 60 |
| III.6 Използвани статистически методи | 61 |
| IV. РЕЗУЛТАТИ И ОБСЪЖДАНЕ | |
| IV. 1 Прогностична стойност на анамнестичните данни и някои биометрични показатели | |
| IV.1.1 Анамнестични данни | |
| IV.1.1.1 Резултати | 65 |
| IV.1.1.2 Обсъждане | 69 |
| IV.1.2 Възраст, тегло, ИТМ и изходно артериално налягане | |
| IV.1.2.1. Резултати | 70 |
| IV.1.2.2 Обсъждане | 79 |
| IV. 2 Прогностична стойност на Доплеровото изследване на маточните артерии между 18 и 24 г.с. | |
| IV.2.1 Резултати | 81 |
| IV.2.2 Обсъждане | 86 |

| | |
|---|-----|
| IV.3 Прогностична стойност на нивата на серумния хомоцистеин като рисков фактор за развитие на прееклампсия | |
| IV.3.1 Резултати | 88 |
| IV.3.2 Обсъждане | 91 |
| IV.4 Прогностична стойност на ниските нива на PAPP-A между 11 и 13 ⁺⁶ г.с. | |
| IV.4.1 Резултати | 92 |
| IV.4.2 Обсъждане | 98 |
| IV.5 Прогностична стойност на комбинацията от изследваните параметри | |
| IV.5.1 Резултати | 100 |
| IV.5.2 Обсъждане | 104 |
| IV.6 Логистичен модел за оценка на риска от развитие на ПЕ | 105 |
| V. ИЗВОДИ | 111 |
| VI. ПРИНОСИ | 113 |
| VII. ПУБЛИКАЦИИ И УЧАСТИЯ В НАУЧНИ ФОРУМИ, СВЪРЗАНИ С ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД | 114 |
| VIII. БИБЛИОГРАФИЯ | 116 |
| ПРИЛОЖЕНИЕ 1 | 139 |

ИЗПОЛЗВАНИ СЪКРАЩЕНИЯ

| | |
|---------------|---|
| Г.с. | Гестационна седмица |
| ИУРП | Интраутеринна ретардация на плода |
| ИУСП | Интраутеринна смърт на плода |
| АП | Абрупцио на плацентата |
| ИТМ | Индекс на телесната маса |
| ОГТТ | Орален Глюкозо Толерантен Тест |
| ПЕ | Прееклампсия |
| ХЦ | Хомоцистеин |
| ЧХГ | Човешки Хорион Гонадотропин |
| CI | Доверителен интервал |
| HLA | Human Leukocyte Antigen |
| FASTER trial | First and Second Trimester Evaluation of Risk |
| HELLP синдром | Hemolysis, Elevated Liver enzymes and Low Platelets |
| AFP | Алфа фетопротеин |
| hCG | Човешки Хорион Гонадотропин |
| IGF | Инсулиноподобен растежен фактор |
| IGFBP | Свързващ протеин на инсулиноподобния растежен фактор |
| MTHFR | Метилентетрахидрофолат редуктаза |
| N | Брой бременни |
| PAI-1/2 | Инхибитор на плазминогеновия активатор 1/2 |
| PAPP-A | Pregnancy associated plasma protein - A |
| PI | Пулсативен индекс |
| PP13 | Pregnancy Protein 13 |
| RI | Индекс на резистентност |
| TGF- β | Tissue growth factor β |
| TREATS study | The Thrombosis: Risk and Economic Assessment of Thrombophilia Screening |

ВЪВЕДЕНИЕ

Познато още от древността, прееклампсията /ПЕ/ продължава да е едно от най-честите и тежки усложнения на бременността. Високата перинатална майчина и особено детска заболеваемост и смъртност превръщат ПЕ в състояние с висока социално-икономическа значимост. В миналото усилията на клиницисти и изследователи са били насочени основно в посока на определяне на най-добрите терапевтични подходи, мониториране състоянието на майката и плода и избора на най-удачното време и начин на родоразрешение.

През последните две десетилетия основна част от усилията на изследователските групи са насочени към изясняване на етиологията и патогенезата на ПЕ. Фактът, че единственият ефективен начин за прекъсване на патологичната верига е раждането на плацентата са накарали изследователите да търсят в нейното формиране причината за развитието на това състояние. Неадекватната плацентация е ключов етап в патогенезата на ПЕ. Причините за това обаче могат да бъдат различни. Ето защо основна цел на съвременните изследователи е, на базата на различни групи фактори, да определят кои бременни имат най-висок риск от развитие на ПЕ. Също така цел на много от проучванията е установяването на ранни лабораторни или физикални маркери, чрез които още в началото на бременността да могат да отдиференцират жените, които по-късно ще развият ПЕ или друго усложнение на бременността, възникващо в резултат от неадекватното формиране на плацентата. Тези маркери трябва да бъдат лесни за изследване, относително евтини и вероятно неспецифични по отношение на подлежащите причини за възникване на състоянието.

Определянето на най-удобните за клиничната практика маркери ще позволи ранното отдиференциране на бременните с висок риск от развитие на ПЕ, при които навременното лечение би могло да подобри значително прогнозата за изхода от бременността.

I. ЛИТЕРАТУРЕН ОБЗОР

По време на бременност хипертензивните състояния са най-често наблюдаваните усложнения и, заедно с хеморагиите и инфекциите, участват във формирането на т. нар. “смъртоносна триада”. Тези три усложнения са причина за значителна част от майчината заболеваемост и смъртност. Седемдесет процента от хипертензивните усложнения на бременността се класифицират като ПЕ [7]. В зависимост от използваните критерии и здравната помощ в различните страни ПЕ, се наблюдава в над 15% (средно 3-10% за развитите страни) от бременните, което я прави едно от най-честите усложнения и водеща причина за майчина и перинатална болестност и смъртност [110]. В САЩ еклампсията засяга годишно около 0.05% от бременните. От тях 70% са първескини и 30% са мултипари. Над 50 000 жени в цял свят ежегодно развиват ПЕ [134]. Между 15 и 25% от ПЕ е присадена. Сред бременните с хидатиформена мола ПЕ е описана при повече от 70% от случаите. Хипертензивните усложнения на бременността са причина за над 40% от предтерминните раждания и над 15% от перинаталната детска смъртност [206].

В България ПЕ е най-честото усложнение на бременността и е сред основните причини за майчина смъртност. Над 17% от детската перинатална смъртност настъпва в резултат на ПЕ при майката [6]. Извършването на епидемиологични проучвания върху ПЕ е затруднено поради различията в дефинициите и неточното диагностициране на това състояние. Единичното измерване на кръвното налягане от 140/90 mmHg и повече не е рядко срещано през бременността и се наблюдава при около 40% от бременните при някои проучвания. Такова откритие носи малък риск за майката и плода. Диагноза “персистираща хипертония” се поставя при две поредни измервания през най-малко четири часов интервал. Персистираща хипертония има при около 12 – 22% от бременностите, в зависимост от популацията. Типът и тежестта на

хипертонията се дефинира на базата на други клинични белези – основно на протеинурията и нарушения в коагулацията.

Разделянето на ПЕ на ранна (преди навършени 34 г.с) и късна (след 34 г.с.) има важно теоретично и практическо значение и предвид на теорията за различната етиология и от там на различната клинична картина на тези две състояния [246]. Това обаче е все още предмет на допълнителни проучвания. Съществуват все пак някои основни различия между двете групи:

А. Късно проявяващата се ПЕ представлява над 80% от всички случаи на ПЕ по света. Повечето случаи се асоциират с [112]:

Нормален темп на фетален растеж без данни за ИУРП;

Нормална или леко повишена резистентност в спиралните артерии на матката (нормални вълнови криви или само леко повишен пулсативен индекс);

Нормален кръвоток в пъпните артерии;

Повишен риск при бременни с увеличен плацентарен обем или повърхност (диабет, многоплодна бременност, анемичен синдром, голямо наддаване на тегло).

Б. Случаите на ранна ПЕ представляват малък процент от общия брой пациентки (от 5% до 20% в зависимост от статистиката). За сметка на това те са най-тежките и с най-голямо клинично значение. Типично за тези случаи е следното:

Неадекватна и непълна трофбластна инвазия в спиралните артерии; Промени в кръвотока в плацентарното ложе и маточните артерии (диастолни инцизури и промени в Доплеровите индекси);

Повишената периферна резистентност на плацентарните съдове е вероятно една от причините за абнормния кръвоток в пъпните артерии; Ясни признаци на ИУРП.

I.1 Патофизиология

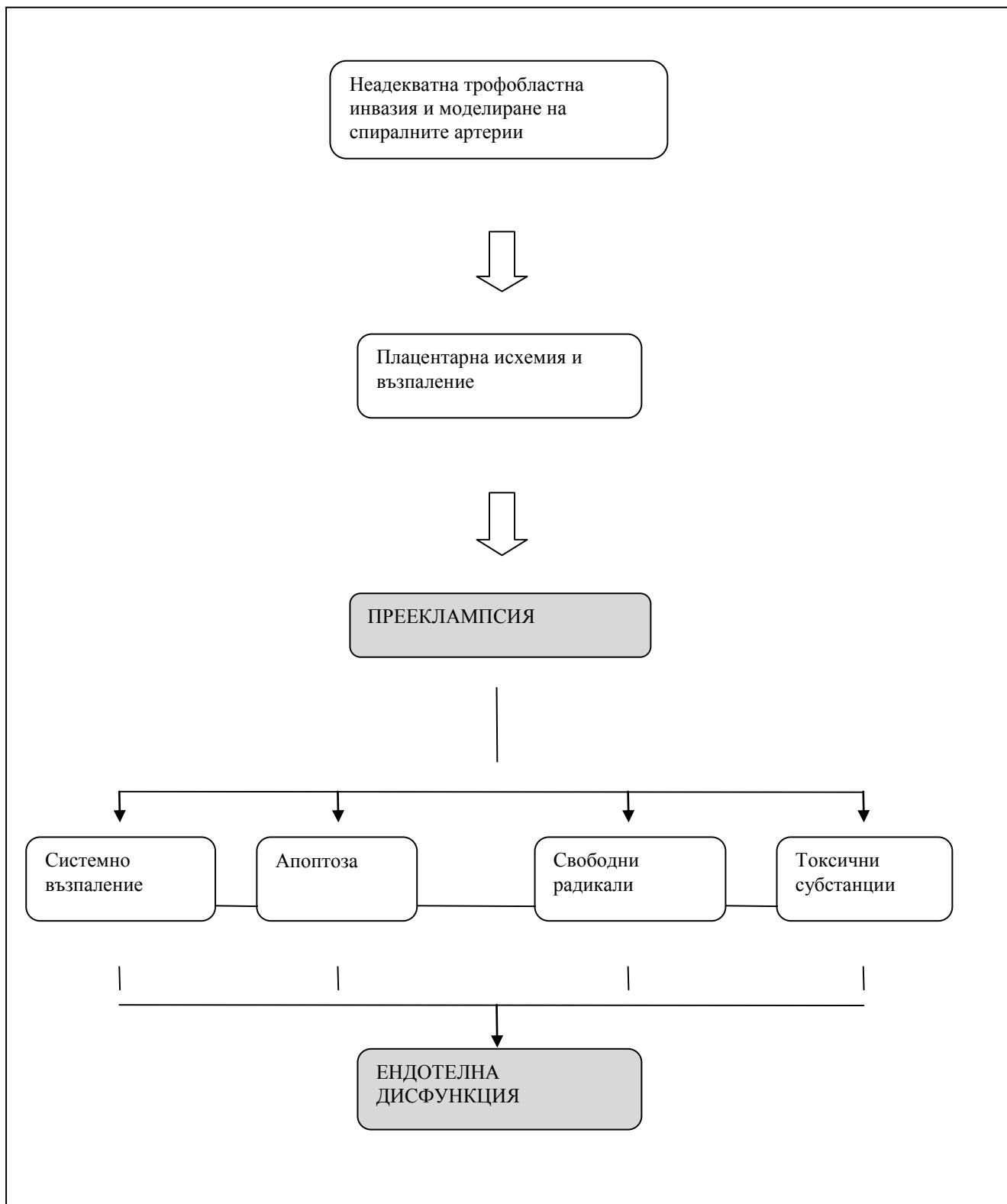
Основен фактор в патофизиологията на ПЕ е генерализираният вазоспазъм, описан за първи път през 1918г. от Volhard на базата на наблюдаваните промени в малките съдове на ретината, булбарната конюктива и нокътното ложе. По-късно подобни промени са наблюдавани в съдовете на всички засегнати от ПЕ органи.

Патогенезата на това състояние все още не е изяснена напълно. В проучвания през последните двадесет години се доказва водещото място на нарушената трофобластна инвазия в майчините спирални артерии и невъзможността за формиране на адекватно плацентарно кръвообръщение с ниско съпротивление [26]. При нормална бременност майчините спирални артерии претърпяват трансформация от мускулни артериоли към тънки сакоподобни съдове с ниско налягане и скорост на кръвния ток. Тези промени достигат до нивото на долната трета на миометриума [96]. При ПЕ цитотрофобластът инфилтрира децидуалната част на съдовете, но не пенетрира в миометриалната част – инвазията спира на границата децидуа/миометриум [205], [157]. Не се наблюдават големи извити съдови канали, образувани от заместване на мускулноендотелната стена с фибриноиден материал. Вместо това съдовете остават тесни, с дебели, богати на миофибри стени, със запазена адренергична инервация и чувствителност към вазоконстрикторни медиатори. Такава структура на съдовата стена се наблюдава в над 40-50% от плацентарните съдове. Последващите промени включват атероза, фибриноидна некроза, тромбоза и плацентарни инфаркти. Подобни промени в плацентата са наблюдавани и при бременните с интраутеринна ретардация на плода /ИУРП/ и прематурни раждания, но без ПЕ [21].

Последващата плацентарна исхемия, която най-често се проявява през втората половина на бременността в резултат на повишените изисквания на бременната матка, може да доведе до освобождаване на

продукти, увреждащи ендотелната функция и водещи до характерните за ПЕ промени: абнормен простагландинов метаболизъм, хемоконцентрация, интраваскуларно активиране на коагулационната система и повишена съдова чувствителност към пресорните агенти (ангиотензин II) [2], [86], [206]. Голяма част от този процес може да бъде резултат от неадекватен имунен отговор към антигенни стимули от фетоплацентарния графт (Фиг. 1) [213].

Факторите, водещи до нарушения в трофобластната инвазия остават не напълно изяснени. Някои автори смятат, че нарушената трофобластна инвазия в резултат на повишената екскреция на адхезионни молекули върху клетъчните мембрани на цитотрофобласта е промяна, която може да доведе до ограничаване степента на неговата инвазия [258]. Повишаването на тези молекули предхожда с 3 до 15 седмици клиничните прояви на ПЕ [97]. Първичният проблем при ПЕ вероятно е недостатъчност на нормалната диференциация на цитотрофобласта по неизяснен механизъм.



Фиг. 1 Механизми на формиране на плацентата при неадекватна плацентация [по 213].

Трофобластната функция се уврежда от цитокините, протеоличните ензими, свободните радикали и растежните фактори, включително епидермалния растежен фактор, инсулина, инсулин-подобен растежен фактор 1, TGF- β и колония стимулиращ макрофагеален фактор и други. Повишените нива на тези протеини могат също да играят роля в патогенезата на ПЕ [14, 57].

Тромбоксанът е вазоконстриктор както със системен, така и с плацентарен ефект, като върху плацентата действието му е силно изразено. Той също така стимулира тромбоцитната агрегация и маточната контрактилност. Всички тези ефекти на тромбоксана водят до намаляване на утероплацентарния кръвоток. Простациклинът е вазодилататор с противоположни на тромбоксана ефекти – той инхибира тромбоцитната агрегация и маточната активност, с което подобрява утероплацентарния кръвоток. Някои автори смятат, че един от патогенетичните механизми за развитие на ПЕ е нарушеното съотношение тромбоксан/простациклин. Причина за това нарушение е увеличеният оксидативен стрес, тъй като той води до повишен синтез на тромбоксан и намален на простациклин. Този механизъм може да обясни някои от клиничните прояви на ПЕ: хипертония, тромбоцитна агрегация и намален утероплацентарен кръвоток [205].

Нормалната бременност се асоциира с увеличаване на оксидативния стрес и липидната пероксидация, но и с увеличаване на антиоксидантната активност. Някои от антиоксидантите като витамин Е, витамин С и микроелементите селен и цинк се увеличават стръмно по време на бременността, поради което се наблюдава значително преобладаване на антиоксидантната активност над оксидативния стрес и липидната пероксидация. При бременните с ПЕ се установяват значително по-ниски нива на антиоксидантите в сравнение със здравите бременни жени [13]. Ниските нива на витамин С се асоциират с 3.8 пъти по-висока честота на ПЕ [257].

Свободните радикали се смятат за вероятни индуктори на майчината съдова дисфункция чрез засягане на вазодилататорната, протективната и антиагрегантна функция на ендотела [166], [236]. Реактивни кислородни фрагменти, основно супероксидни аниони, предизвикват ендотелна клетъчна увреда по много начини [73]. Смята се, че те свързват азотния окис, чрез което намаляват неговите нива. Това, заедно с намалената му продукция от ендотелните клетки, довежда индиректно до повишаване на артериалното налягане и тъканна исхемия [17], [243]. Маркерите на липидна пероксидация, включително 8-епипростагландин-F₂ α и малондиалдеhid са повишени в плазмата на пациентки с ПЕ (според някои автори с около 50% спрямо здравите бременни), а концентрациите на водно- и мастноразтворимите антиоксиданти са намалени в плазмата и плацентата [70], [37], [58].

Някои имунологични фактори също могат да бъдат важни в патогенезата на ПЕ. Взаимодействието между децидуланите левкоцити и инвазиращия цитотрофобласт е основен фактор за нормалното плацентарно развитие и може да бъде нарушен от имунна дезадаптация. Съществуват проучвания, говорещи за ролята на патологична възпалителна реакция към трофобласта по време на плацентацията му. Тя се развива на базата на генетична предиспозиция или подлежащо страдание на майката или плода. Взаимодействието между децидуалните левкоцити и пенетриращия цитотрофобласт има ключова роля за правилното плацентарно развитие и може да се наруши от неправилна имунологична адаптация. Това може да доведе до недостатъчно дълбока инвазия на цитотрофобластните ендотелни клетки в спиралните артерии. Следва ендотелна дисфункция и увеличено отделяне на цитокини, протеолитични ензими и свободни радикали [73].

I.2 Рискони фактори

I.2.1. Възраст

Първескините под 20 години [209], както и тези над 35-40 години са с най-голям риск за развитие на това усложнение. Ниската възраст довежда до трикратно увеличение на риска от развитие на ПЕ [8]. Жените с тежка ПЕ през предходна бременност са с по-голям риск за повторен инцидент, като тази вероятност се увеличава с възрастта и интервала между отделните бременности. Жените над 40 годишна възраст имат два пъти по-висок риск от развитие на ПЕ, независимо от паритета [77].

I.2.2. Паритет и интервал между бременностите

Първата бременност е свързана с по-висока честота на ПЕ [209], [19], но големият интервал между бременностите също увеличава този риск, особено когато следващата бременност настъпи след 35 годишна възраст. В проучване върху 84 бременни с ПЕ Божинова съобщава за два пъти по висока честота на усложнението при първескини в сравнение с многораждалите – 72.6% срещу 27.,4% [1].

При анализа на данните от бременностите на 763 795 първескини през периода 1987 – 2004 година в Швеция Hernández-Díaz и кол. установяват, че рискът от развитие на ПЕ през първата бременност е 4.1% и 1.7% при последваща бременност [102]. При бременни с ПЕ при предишна бременност този риск е 14.7%, а при две предходни бременности с ПЕ честотата е 31.9% [162]. При мултипари без анамнеза за ПЕ този риск е 1%. За ранна ПЕ преди 34 г.с. през първа бременност рискът е 0.42%. При бременните с анамнеза за една или повече бременности с ПЕ рискът е 6.8% и 12.5% съответно. Инциденти като интраутеринна смърт на плода /ИУСП/ или абрупцио на плацентата /АП/ също повишават риска от развитие на ПЕ в следваща бременност [45]. По-ранното начало, по-тежката клинична картина и

наличието на съпътстващи рискови фактори през предходната бременност се свързват с по-голям риск за развитие на състоянието през следващата бременност [40], [51], [216], [242].

Първата бременност почти утроява риска от ПЕ. Сред бременните с ПЕ първескините са два пъти по-често [33], [77].

Robillard доказва, че заедно с поредността на бременността, важен фактор е и продължителността на връзката с половия партньор [207]. В тяхното проучване мултипарите, забременели от нов полов партньор имат по-често хипертензивни усложнения от тези, забременяли от същия полов партньор (24% към 4,7%). Също така продължителността на връзката е обратнопропорционална на риска от развитие на ПЕ, което предполага, че продължителното излагане на бащините спермални антигени може би има протективен ефект. В потвърждение на тази теория е и фактът, че честотата на ПЕ е значително по-ниска при пациентки, забременели чрез автоинсеминация в сравнение с хетероинсеминацията с промити сперматозоиди [225].

Според Skjaerven дългият интервал между бременностите е независим рисков фактор за развитие на ПЕ при пациентки без това усложнение през предишната бременност [222]. Това предполага, че протективният ефект на предишната бременност намалява с времето. При мултипарите прекоцепционен интервал по-дълъг от 12 месеца се асоциира с по-висок риск от ПЕ [41]. Честотата на гестационна хипертония при пациентки, лекувани за инфертилитет е почти 2 пъти по-висока - 15.9% срещу 8.9% при нелекуваните бременни [222].

Жени, които са забременели с донорски яйцеклетки имат по-голяма честота на ПЕ, отколкото такива, които са забременели с техни собствени яйцеклетки – този факт показва, че не само майчините, но и феталните фактори са важни за ПЕ [248].

I.2.3. Телесна маса

Високата телесна маса в началото на бременността, като и по-високото систолно и диастолно артериално налягане в началото на бременността водят съответно до 3.2, 2.7 и 1.7 кратно увеличаване на риска от развитие на ПЕ [40]. За гранична стойност на Индекса на телесната маса /ИТМ/ се приема 27 kg/m^2 , след корекция с 10 килограма на теглото с оглед физиологичния статус на бременността [19]. Увеличаването на ИТМ с $5\text{-}7 \text{ kg/m}^2$ преди бременността увеличава риска за ПЕ двукратно. Според Madan ПЕ е най-важната причина за предтерминно раждане при бременните с обезитет [151]. Важно е както теглото на жената преди концепцията, така и темпа на увеличаване на телесната маса по време на бременността. ИТМ над 25 kg/m^2 преди бременността се асоциира с двукратно повишаване на риска от ПЕ [77].

Честотата на ПЕ е правопрпорционална на телесната маса и на степента на инсулиновата резистентност [40], [56]. При бременните с метаболитен синдром, предшествващ бременността (наднормено тегло, хипертония и нарушение във въглехидратния метаболизъм) е наблюдаван 7.93 пъти по-висок риск от ПЕ, 6.38 по-висок риск от ИУРП и над 3 пъти по-висок риск от развитие на повече от едно усложнение на бременността [108].

I.2.4. Артериално налягане

По-високото систолно и диастолно артериално налягане в началото на бременността водят съответно до 2.7 и 1.7 кратно увеличаване на риска от развитие на ПЕ [219]. Диастолно артериално налягане над 100 mmHg преди 20 г.с. е с най-висока предиктивна стойност за развитие на присадена ПЕ [77]. Средно артериално налягане над 90 mmHg при регистриране на бременността се свързва със значително по-висока честота на тежка ПЕ [232]. Според Duckitt тази стойност е по-ниска –

80mmHg [77]. В голям метанализ върху 60 599 бременни, включени в 34 клинични проучвания, Snossen установява, че средното артериално налягане /САН/ през първия и втория триместър е по-добър предиктор на развитието на ПЕ в сравнение със систолното и диастолното налягане поотделно или тяхното покачване в хода на бременността [60]. Средно артериално налягане ≥ 90 mmHg през втория триместър се свързва с 3.5 пъти по-висок риск от ПЕ. При високорисковите пациентки артериално налягане ≥ 75 mm Hg между 13 и 20 г.с. е най-добрият прогностичен фактор за риска от развитие на ПЕ.

I.2.4. Генетична предиспозиция

I.2.4.1 Фамилна анамнеза

Наличието на фамилна анамнеза за ПЕ при сестрата или майката на бременната води от три- до петкратно повишаване на риска от развитие на ПЕ [73], [77]. Жените с прееклампсия 2.3 пъти по-често имат сестри със същото усложнение, а при бременните с гестационна хипертония честотата е 1.6 пъти [54], [71], а ИУРП – 4.4 пъти [132]. Подобни са резултатите между майка и дъщеря – 2.6 пъти по-висок риск от ПЕ при дъщери, чиито майки са развили това усложнение на бременността [171]. В проучване върху ражданията в Мисури през периода 1989 – 1997 година Plunkett установява, че рискът от развитие на ПЕ при сиблингите на бременни с това усложнение е от 7.5 до 8.8 пъти по-висок в сравнение с неусложнените бременности. Plunkett съобщава за 4.5 пъти по-висок риск от ПЕ и 4 пъти по-висок риск от АП при сиблингите на бременни с ПЕ [195].

I.2.4.2. Вродени тромбофилии

Тромбофилиите са вродени или придобити състояния, които водят до предразположение към развитие на артериални или венозни тромбози у

засегнатите лица. Вродените тромбофилии са разнородна група от точкови мутации, обхващаща дефекти в синтеза на Фактор V Leiden, Фактор II, протромбин, Метилентетрахидрофолат редуктаза /MTHFR/, дефицит на протеин S, протеин C и антитромбин. Те могат да се съчетават и при един индивид да се наблюдава повече от една мутация в хетеро- или хомозиготен вариант [178]. За първи път връзката между неблагоприятния перинатален изход и носителството на вродени тромбофилии е описана от Dekker през 1995 година. Честотата на ПЕ зависи от типа и броя на мутациите при различните индивиди [144], [234].

Замяната на аденин с гуанин на 506 място в гена, кодиращ синтеза на фактор V Leiden (A506G) се среща при около 5% от популацията и отговаря за 20-30% от венозния тромбоемболизъм. Мутацията в този ген е най-честата вродена тромбофилия, наблюдавана сред бялата раса [175]. Много автори описват значително по-висока честота на мутации във фактор V Leiden при бременни с тежка ПЕ в сравнение със здравите контроли [3, 165], [129]. При бялата раса има по-голяма честота на мутациите в този ген сред бременните с ПЕ [125], като честотата е по-голяма сред бременните с тежка ПЕ и протеинурия над 5g/2h в сравнение с тези с по-лека форма на усложнението [247], [159], [107]. В метанализ върху 72 проучвания, включени в TREATS study Wu установява, че носителите на монозиготен вариант на фактор V Leiden имат 34 пъти по-висок риск от дълбоки венозни тромбози в хода на бременността в сравнение със здравите контроли [253].

В българската популация мутации в гена на фактор V Leiden се наблюдават в 11.83% от бременните с ПЕ, ИУРП и хабитуални аборти в сравнение с 5.63% в общата популация [10]. Най-голяма е честотата на мутацията при бременните с АП – 50%, следвана от тази при ПЕ – 26% и ИУСП – 25% [16].

Замяната на гуанин с аденин на 20210 място в молекулата на протромбина води до повишаване на нивото му в серума и увеличена честота на мозъчните венозни тромбози. При бременни тази мутация се

асоциира най-често с АП и изолирана ИУРП. Според някои автори няма разлика в честотата на мутацията при здравите бременни и тези с ПЕ [106], [184], докато други [127] намират почти трикратно по-висока честота на мутацията при жени с тежка ПЕ. Сто тридесет и шест от 1 707 бременни са развили усложнения на бременността (8%). Жените, носителки на мутации в протромбиновия ген имат 3.58 пъти риск от развитие на плацентарни нарушения [210].

Честотата на протромбиновата мутация в контролна българска група е 3.9% в сравнение с 10.75% при жените с усложнена бременност. Носителите на мутацията са с 2.5 - 3 пъти по-висок риск за развитие на венозни тромбози и последващи акушерски усложнения с различна тежест на клиничната картина [16]. Най-голяма е честотата при бременните с изолирана ИУРП – 26.7% и ИУСП – 12.5%. При бременните с АП и спонтанни аборти не са наблюдавани мутации в протромбиновия ген [211].

В проучване върху 172 бели жени с ПЕ при предишна бременност Hvas установява, че 34.9% от бременните имат поне една форма на тромбофилия. Бременните с тромбофилия имат 2.5 пъти по-висок риск от повторно развитие на ПЕ [113]. Тринадесет процента от бременните имат придобита тромбофилия, която се свързва най-вече с по-висок риск от спонтанни аборти в първия триместър [147]. В метанализ върху 94 проучвания, проведени в периода 1996 – 2006 година Kist установява, че при пациентките с вродена или придобита тромбофилия или хиперхомоцистеинемия рискът да развият ранна тежка ПЕ преди 28 г.с. е значително по-висок в сравнение с ПЕ като цяло [125].

В свое проучване Manu установява честота на вродените тромбофилии 42.5% в сравнение с 15% в контролната група ($P = .001$). Протромбиновата мутация, както и дефицитът на Протеин S са също значимо по-високи в сравнение с контролите (OR 2.3 и 3.2 съответно) [152].

Бременните с тромбозии, които развиват тежка ПЕ са с повишен риск от остра бъбречна недостатъчност (OR, 1.8; 95% CI 1.5 до 2.2), ДИК синдром (OR, 2.7; 95% CI 1.1 до 6.4), абрупцио на плацентата (OR, 2.6; 95% CI 1.2 до 6.0) и перинатална смъртност (OR, 1.7; 95% CI 1.5 до 2.2) в сравнение с бременните без тромбозия [159]. При сравняване на бременни с ранна тежка ПЕ с или без вродена тромбозия, Колева установява, че бременните с тромбозия се родоразрешават в по-ранен гестационен срок и имат по-ниско тегло на новородените. Не се установява значима разлика в броя на интраутеринно загиналите плодове [10].

През 1977г. Kang описва термолабилен вариант на ензима MTHFR, който възниква в резултат на точкова мутация в гена, кодиращ неговата синтеза [117]. Човешкият ген за MTHFR е локализиран в първа хромозома. Установява се замяна на цитозин с тимин на 677 място в молекулата на ензима. Този дефект (C677T), се наблюдава в над 15% от популацията и обичайно е причина за лека до умерена хиперхомоцистеинемия [87]. Това от своя страна е свързано с по-високи нива на хомоцистеин /ХЦ/ и по-ниски нива на фолат в серума. По данни на Family Heart Study у хомозиготи по мутантния ген индивиди се установяват значително по-високи нива на ХЦ в сравнение с хетерозиготите и индивидите с нормален вариант на гена - т.нар "див тип" [114]. Като резултат ХЦ не може да се реметилира в достатъчна степен, особено в условията на дефицит на фолати [87].

Честотата на мутацията C677T показва етнически различия. В средиземноморските страни честотата е висока – хомозиготите са над 18% от цялото население [47]. У нас средната честота на мутацията е дори над средната за средиземноморския район – 19.74% [16].

Много проучвания показват асоциация между носителството на мутацията в гена за MTHFR и повишената честота на сърдечно-съдови заболявания, вродени дефекти на невралната тръба, ранни спонтанни аборти [168], абрупцио на плацентата и ПЕ [192]. Честотата на тези

усложнения е по-голяма при пациенти с фолатен дефицит. Мутациите на фактор V Leiden се свързват с по-висока честота на ПЕ, ПЕ преди навършени 37 г.с., ниско тегло при раждането и ИУСП. Наличието на дефектен алел в гена за MTHFR засилва връзката между фактор V Leiden и мъртворажданията (OR 3.34, 95% CI 1.95–5.73) [125].

В метаанализ на Kosmas се установява умерено повишен риск за развитие на ПЕ при носителките на T алела в сравнение с хомозиготните носители на C алела. В проучване върху над 5000 жени, проведено в Норвегия, се установява, че честотата на тежките усложнения на бременността се увеличава пропорционално на броя на T алелите [174]. Подобни резултати се съобщават и от други автори [141], [164]. Иванов съобщава почти три пъти по-висока честота при ПЕ в сравнение с контролите (32% към 12.2%) [6].

Тютюнопушенето при бременни с дефект в гена за MTHFR води до значително намаляване на серумните и вътрееритроцитни нива на фолиевата киселина. Това повишава риска от появата на усложнения на бременността при тези индивиди [155].

При бременните с диабет полиморфизъм в гена за MTHFR се среща по-често от колкото при общата популация бременни. Бременните диабетички, носителки на такъв дефект имат по-често и по-тежка протеинурия в сравнение с диабетичките с нормален ген [138].

В две проучвания при бременни с ПЕ Kupfermíns установява сходна честота на носителство на някаква вродена тромбофилия – 52.6% и 56%, в сравнение със здравите контроли, при които този процент е 17.3% и 19%. В изследването на 15 мултипари при 10 е наблюдавана рекурентна ПЕ, което показва висока честота на повторно развитие на ПЕ при жени с вродени тромбофилии - 83%, като в различните бременности могат да се наблюдават различни типове усложнения на бременността [247], [129].

В българската популация носителство на някаква вродена тромбофилия е установено при 56.6% от случаите с ПЕ. Най-голяма е честотата на полиморфизма в гена за PAI – 23.3%, а при 8.9% от

пациентките е наблюдавана мутация в повече от един ген [6], [211]. В проучване върху 33 пациентки с повтаряща се ИУСП Иванов установява значително по-висока честота на мутации в гена за фактор V и в протромбиновия ген в сравнение с контролната група бременни (21.1% и 10% в сравнение с 6.3% и 2.5% съответно). При 40% от седемте пациентки с ИУСП и друго усложнение на бременността е установена някаква тромбофилия [5]. Друго проучване установява мутация във фактор V Leiden при 23.7% от изследваните и 5.8% от контролите. Носителки на протромбин G20210A са били 11% от изследваните и 3.8% от контролите, а на полиморфизъм PAI 4G/4G – съответно 30.9% и 14.5% [10]. Същите автори установяват носителство на поне един генетичен дефект в 28.2% от жените от общата група, сравнена с 16.2% в контролите ($p=0.002$; OR-9.0) и в 50% от жените със загуба на плода в III триместър ($p=0.008$; OR-5.15). Подобна честота на тези мутации съобщава и Иванов [5].

Инхибиторът на плазминогеновия активатор 1 (PAI-1) се синтезира основно от ендотелните клетки и е маркер за ендотелноклетъчна активация. Концентрацията на PAI-1 нараства прогресивно през нормалната бременност и е значително по-висока при ПЕ. PAI-2 се синтезира от плацентата и неговите нива също нарастват през бременността, но намаляват значително при намалена плацентарна функция [58]. Съотношението PAI-1 към PAI-2 намалява през нормалната бременността с увеличаването на плацентарната маса. То е високо при ПЕ в резултат на ендотелната активация и плацентарната инсуфициенция. Това съотношение може да е полезно за разделянето на нормалните от бременностите с ПЕ. Иванов установява 24% честота на мутацията при бременните с ПЕ [4].

Николова съобщава за почти два пъти по-голям брой мутации в гена за PAI при бременните с неблагоприятен перинатален изход в сравнение със здравите контроли (32.2% и 17.76% съответно). Авторката установява, че честотата на мутацията е най-голяма при бременните с

повтарящи се спонтанни аборти – 50%, следвана от тези с абрупцио на плацентата – 40% и мъртвораждания – 37.5%. При бременните с ПЕ и ИУРП честотата на мутацията също надхвърля 20% [16]. Носителството на патологичния алел обикновено е съчетано с една от двете най-чести генетични протромботични аномалии – фактор V Leiden или протромбиновата мутация. Комбинацията PAI + Prothrombin се среща предимно в групите с ПЕ и спонтанни аборти, докато фактор V Leiden + PAI е по-честа комбинация при абрупцио на плацентата, ИУРП и мъртвите раждания [211].

Предполага се съществуването и на друг наследствен механизъм, вероятно свързан с полиморфизъм на гена за ангиотензиноген на някои хаплотипове на II клас HLA /Human Leucocyte Antigen/ като B44-DR7, чието значение е доказано при независимо изследване на американската и шотландската популация. Хаплотипът DR53 се асоциира с антифосфолипидния синдром, който сам по себе си е сериозен рисков фактор за развитие на ПЕ [123]. Подобни са и резултатите от изследване на бременни с гестационна хипертония без протеинурия в сравнение със здрави бременни [95], [159].

I.2.5. Придружаващи заболявания

I.2.5.1 Диабет

Диабетът, предхождащ бременността повишава риска от появата на ПЕ в резултат на генерализирана увреда на съдовете, подлежащо бъбречно засягане, високо плазмено инсулиново ниво и абнормен липиден метаболизъм. Гестационният диабет повишава риска от развитие на ПЕ с 15%, диабетът предхождащ бременността – с 30%. Рискът от развитие на ПЕ се увеличава с прогресията на диабета и зависи от наличието на съдова увреда, бъбречно засягане и протеинурия, предхождаща бременността [41]. При бременни, чийто диабет е с давност под 10 години, честотата е едва 10.8% [218].

Микроалбинурия, предхождаща бременността увеличава риска от развитие на ПЕ 16 пъти [79]. При бременните с бъбречно засягане честотата на усложнението е 36% [81]. Лошият метаболитен контрол преди и по време на бременността също се асоциира с по-голяма честота на присадена ПЕ [237], [41]. Повишаването на плазмената глюкоза дори при бременни без диабет само с умерен глюкозен интолеранс повишава риска от развитие на ПЕ с 21% [121]. В проучване върху 1813 бременни Yogen установява честота на ПЕ 9.6%. Пациентките, развили ПЕ са значително по-млади, по-често са нулипари, имат обезитет или са наддали по-значително на тегло. Авторът съобщава, че прегестационният ИТМ и тежестта на гестационния диабет са независими рискови фактори за развитие на ПЕ.

В голямо проучване, проведено в Австралия върху 1877 жени е установено, че бременните с повишени стойности на кръвната захар при провеждане на ОГТТ, но нормални кръвно-захарни профили при проследяване, имат 1.51 пъти по-висок риск от развитие на предизвикана от бременността хипертония в сравнение с бременните с нормални стойности на ОГТТ [116]. Този риск е по-голям при бременните по-висок ИТМ и по-голяма възраст.

У нас в проучване върху 105 бременни с първи тип диабет Тодорова установява честота на ПЕ 28.6%. Концентрация на HbA1-c на жените с ПЕ в хода на бременността е сигнификантно по-висока (8.2 ± 1.6 срещу 7.6 ± 1.2 ; $P=0.02$). Оценката на рисковите фактори установява, че хипергликемията през бременността е достоверен маркер за предсказване на риска от възникване на ПЕ. Всяко нарастване на HbA1-C с 1% се последва от увеличаване на риска за възникване на ПЕ с 1.43 пъти ($OR=1.43$; 95% CI 1.11-12.7; $P = 0.03$) [20].

1.2.5.2. Придобити тромбофилии

Антифосфолипидният синдром е придобито автоимунно нарушение, дефинирано като наличие на лупусен антикоагулант и/или антикардиолипинови антитела, β_2 -гликопротеин 1 и артериални и/или венозни тромбози, тромбоцитопения, повтарящи се спонтанни аборти, ПЕ, ИУРП и отлепване на плацентата [9]. Най-характерните клинични прояви са повтарящите се аборти и ИУСП през втория и третия триместър, тромбози и автоимунна тромбоцитопения [129]. Наблюдават се две форми на синдрома – първичен и вторичен. Вторият се наблюдава при жени със системен лупус еритематодес или друго системно автоимунно заболяване в комбинация с някое от посочените антитела, докато при първичния синдром не се наблюдават други автоимунни заболявания. При бременни се асоциира с тромбози на плацентарните съдове, интервилочно отлагане на фибрин и плацентарни инфаркти [44]. Според Амстердамската група наличието на антикардиолипинови антитела се наблюдава при 16% от бременните с ПЕ, като при тези, родоразрешени преди 28 г.с. честотата е значително по-висока [73]. Техните данни са подобни на тези, получени от други автори [191], [128].

Антифосфолипидните антитела са най-сериозния рисков фактор за фетална загуба. Те се наблюдават при почти 40% от случаите с повтарящи се загуби на плода [215]. При сравняване на ефекта на анти β_2 гликопротеин 1 антителата с антикардиолипиновите антитела върху честотата на усложненията на бременността не се установява разлика между честотата на усложненията, броя на живородените деца и процента на плацентарните тромбози в двете групи. Това дава право на автора да заключи, че и антителата от този клас могат да бъдат използвани като маркер за наличие на антифосфолипиден синдром [27]. Повишената резистентност в маточните артерии при бременни с антифосфолипиден синдром се асоциира с по-висока честота на ПЕ и ИУРП [9], [72]. В анализ върху 7 191 публикации, проучващи стойността

на различни маркери за прогнозиране на ПЕ, работната група на СЗО установява, че повишените нива на антикардиолипиновите антитела, наличието на двустранни инцизури, както и нивото на каликреина в урината имат умерена предиктивност при бременните с нисък риск от развитие на ПЕ [62]. При пациентките с антифосфолипиден синдром се наблюдава по-голяма честота на ИУСП, но терапията с аспирин и хепарин и стриктното наблюдение на бременността водят до подобряване на перинаталния изход при тези бременни [42], [95].

I.2.5.3. Артериална хипертония

Честотата на хипертоничната болест сред младите жени показва тенденция към нарастване. Бременните с есенциална хипертония имат значително по-висок риск за развитие на ПЕ от здравите жени [176]. Жените с хронична хипертония имат 25% честота на присадена ПЕ, като при тези с умерена хипертония честотата е само 15%, докато при тежките форми достига 50% [40], [217]. Попиванова съобщава, че 45.7% от бременните с присадена ПЕ имат предхождаща бременността есенциална хипертония с различна тежест [18].

Повече от 85% от жените с есенциална хипертония, обаче, ще имат неусложена бременност. Sibai съобщава за по-висока честота на присадената ПЕ при жени с давност на хипертонията над 4 години, анамнеза за ПЕ при предишна бременност и диастолично артериално налягане над 100 mmHg в началото на бременността [217]. Според авторите наличието на протеинурия не увеличава риска от появата на ПЕ. Според Assis над 75% от бременните с предхождаща бременността хипертония ще развият присадена ПЕ в хода на бременността [33]. Индикациите за антихипертензивна терапия са персистиращо диастолично АН над 100 mmHg или данни за увреда на прицелните органи.

I.2.5.4. Заболявания на бъбреците

При бременните с придружаващо бъбречно заболяване рискът от развитие на ПЕ зависи от наличието и степента на бъбречна недостатъчност и от контрола на артериалното налягане. При добър контрол на артериалното налягане се наблюдават над 90% успешно завършили бременности. Средно артериално налягане от 105 mmHg се асоциира с трикратно увеличение на феталните загуби.

Въпреки подобрения изход от бременността при жени на хемодиализа, те продължават да имат висок риск от тежка ПЕ и ИУРП. Като цяло протеинурия се появява при около 50% от случаите, а хипертония се появява или се влошава при една четвърт от бременните [36]. Тези промени обичайно изчезват след родоразрешението.

В проучване върху 84 бременни с ПЕ между 2002 и 2003 година, Божинова съобщава, че в групата с минали заболявания най-голяма е честотата на бременните с предшестващо бъбречно заболяване – 13.1% [1]. В проучване на Попиванова върху 105 бременни се съобщава дори по-висока честота – 20% от случаите с присадена ПЕ са при жени с подлежащо бъбречно заболяване [18]. Промените в бъбречната перфузия корелират с тежестта на ПЕ [11].

Развитието на уроинфекция в хода на бременността увеличава риска от появата на ПЕ от 1.57 до почти три пъти [62], [77].

I.2.5.5. Други заболявания

Други заболявания, свързани с повишен риск от развитие на присадена ПЕ са хипо- и хипертироидизмът [23], автоимунните и някои метаболитни заболявания, при които подлежащата съдова увреда в резултат от основното заболяване, се явява фактор, улесняващ развитието на типичната за ПЕ ендотелна дисфункция. При това честотата на ПЕ при жени със системни заболявания на

съединителната тъкан зависи от наличието на генерализирано съдово засягане [144], [234]. Бременните със системен лупус имат значително по-висока честота на повтарящи се спонтанни аборти, предтерминни и мъртвораждания [160]. Този риск е още по-голям при жените с предишни фетални загуби, активно бъбречно заболяване в началото на бременността, артериална хипертония и тези с повишени антифосфолипидни антитела [90].

I.3 Прогнозиране

Поради сериозното социално значение на ПЕ все повече изследователи се насочват към търсене на методи и маркери, чрез които да може да се прогнозира появата на хипертензивни усложнения много преди тяхната клинична изява, особено при високорискови бременни [98].

I.3.1. PAPP-A (Pregnancy associated plasma protein - A)

PAPP-A е един от двата биохимични показателя, използвани в скрининга за Даун между 11 и 13⁺⁶ г.с. Изолиран е за първи път през 1973 от Lin от плазмата на бременни жени като част от група от 4 протеина – PAPP-A, PAPP-B, PAPP-C (pregnancy-specific β_1 -glycoprotein) и PAPP-D (Човешки плацентарен лактоген) [145].

Липсата на експресия на PAPP-A от плацентата на пациентки със синдрома на Cornelia de Lange - състояние, характеризиращо се с интраутеринна ретардация, лицев дисморфизъм, аномалии на крайниците и забавено психическо развитие [163], става причина за изследване на ролята на PAPP-A в човешкото развитие [251]. Синтезата PAPP-A се кодира от ген, разположен в късото рамо на 9 хромозома. Дефект в региона 9q33.1 е причина за липсата на PAPP-A при индивидите с описания малформативен синдром [221], [83]. Установено

е, че ниските серумни нива на субстанцията се асоциират с повишен риск от анеуплоидии и нарушена трофобластна инвазия [104]. Отново Lin през 1976 година обсъжда за първи път връзката между ниските нива на протеина и перинаталния изход – той установява корелация между нивата на PAPPA и теглото на новородените [146].

PAPPA има структура, сходна с тази на човешкия плацентарен лактоген и човешкия хорион гонадотропин и е специфичен за бременността. Концентрацията му нараства с напредване на бременността и увеличаване на плацентарния обем. PAPPA се произвежда от плацентарния синцитиотрофобласт и играе ролята на протеаза на свързващия протеин 4 на инсулиноподобния растежен фактор /IGFBP-4/. Той принадлежи към семейството на металопротеазите [52]. Синтезира се под формата на димер с маса 400 kDa, но циркулира като дисулфидно свързан комплекс с прекурсора на еозинофилния главен базисен протеин. Неговата роля е да подтиска функцията на PAPPA [183].

Инсулиноподобните растежни фактори 1 и 2 /IGF/ регулират клетъчната пролиферация, оцеляване и диференциация [172]. Тяхната биологична активност *in vivo* се моделира от свързващите протеини на инсулиноподобния растежен фактор /IGFBP/ чрез конкурентно свързване и блокиране на свързването на IGF към рецепторите в клетъчните мембрани [84]. Освобождаването на IGF от свързващия протеин става посредством действието на специфична протеаза. IGFBP-4 е най-малката по размер протеаза, която осъществява действието си чрез подтискане на свързването на IGF към клетъчната мембрана [169].

Вероятно нарушената трофобластна инвазия е причина за намалена синтеза на PAPPA от плацентата [181]. Поради това ниските нива на PAPPA се асоциират с по-високи нива на IGFBP-4 и по-ниски на свободния IGF [193]. Това предполага, че бременните с ниски нива на PAPPA ще имат по-ниски нива на IGF, който от своя страна, играе ключова роля в регулирането на феталния растеж [49].

Ниските нива на PAPP-A през първия триместър при бременни без хромозомни аномалии се асоциират с неблагоприятен перинатален изход [39], [228], включително ИУСП, спонтанни аборти [134], [148], ниско тегло при раждането [202], [65], предтерминно раждане и ПЕ [104], [117], [198], [227], [203]. Herraiz смята, че ниските нива на PAPP-A при бременни с риск от усложнения на бременността в резултат на нарушена плацентация могат да отразяват дефект в трофобластната инвазия през първия триместър [104]. Това от своя страна е причина за фалшиво повишения риск от ануплоидии при тези пациентки. Smith установява, че рискът от настъпване на усложнения при PAPP-A под петия перцентил е от 2.3 до 2.9 пъти по-висок в сравнение с общата популация [223]. Резултатите на Spencer са сходни – той съобщава за релативен риск от 2.1 при PAPP-A под 0.4 МоМ за съответната гестационна възраст при относително ниска чувствителност – 38.7% и специфичност 81.6% [227]. Kavak съобщава 49% чувствителност и 76% специфичност по отношение на ИУРП и 73% и 65% съответно за хипертензивните усложнения на бременността. Според Canini PAPP-A е по-надежден като маркер за изолирана ИУРП, отколкото за развитието на ПЕ [119]. Авторът установява значима корелация между нивото на PAPP-A през първия триместър и теглото на новороденото.

При пациентките, забременели чрез методите на асистираната репродукция някои автори съобщават за по-ниски нива на PAPP-A при биохимичния скрининг в първия триместър [142]. Maunton смята, че това е резултат или от по-ранното провеждане на скрининга или вторично в резултат на метаболитни промени, наблюдавани при пациентките с инфертилитет [153].

Резултатите от проведения между 1999 и 2003 година върху 34 271 бременни в САЩ FASTER trial показват, че стойности на PAPP-A под 5^{ия} перцентил се свързват с по-висока честота на спонтанни аборти, ПЕ, гестационна хипертония, ИУРП, АП и ИУСП [78].

Според Рооп една от всеки 5 жени с повишен риск наистина ще развие ПЕ. Обсъждат се различни гранични стойности на PAPP-A. Spence определя за гранични следните стойности на PAPP-A – 0.813 MoM за изолираната ИУРП и 0.844 MoM за ПЕ [198]. Най-голям брой автори се спират на ниво на PAPP-A равно или по-малко от 0.4 MoM за съответната гестационна възраст [89]. Въз основа на метаанализ на статиите, публикувани в Cochrane Library и Medline през периода 1996 – 2007 година, Канадското дружество по Акушерство и Гинекология също препоръчва използването на същата стойност за гранична [89]. PAPP-A под 0.5 MoM се свързва със значително по-висока честота на интраутеринна смърт на плода и тегло на новородените под 10^{ия} перцентил [131].

Goetzinger съобщава, че PAPP-A под петия перцентил за съответната гестационна възраст се асоциира със значително по-висок риск за изолирана ИУРП [93]. Подобни са резултатите и от метаанализа на Morris, според който PAPP-A под 5^{ия} перцентил е най-добър предиктор на риска от ПЕ, а рискът от ИУРП се определя най-точно при PAPP-A под 1^{ия} перцентил [161]. Krantz съобщава, че ниво на PAPP-A, както и на свободен β hCG (Човешки Хорион Гонадотропин), под 1^{ия} перцентил се асоциира с 5.4 пъти по-висок риск от ИУРП. Според Brameld стойности под 5^{ия} перцентил корелират най-добре с развитието на ПЕ, ИУСП преди или след 24 г.с. и предтерминно раждане преди 32 г.с. [126]. Според Lambert-Messerlian ниските нива на PAPP-A са по-добър предиктор на ранна тежка ПЕ в сравнение ПЕ като цяло [136]. Pilalis установява, че нива на PAPP-A под 10^{ия} перцентил за съответната гестационна възраст се асоциира с 23% честота на ПЕ, 43% абрупцио на плацентата и 23% изолирана ИУРП (Табл.1) [193].

Със същата честота се асоциира и PI на маточните артерии над 95^{ия} перцентил за съответната гестационна възраст. Комбинирането на двата маркера води до значително подобряване на чувствителността по отношение на изброените усложнения.

При анализиране на резултатите от 1 622 бременни, на които е направен скрининг за Даун в първия триместър, Yaron установява, че жените с PAPP-A \leq 0.25 MoM имат значително по-висока честота на ИУРП (RR = 3.12), ПЕ (RR = 6.09) и спонтанни аборти (RR = 8.76). Пациентките с PAPP-A \leq 0.50 MoM също имат значително по-голяма честота на ИУРП (RR = 3.30) и спонтанни аборти (RR = 3.78) [254].

Scott установява, че при пациентки с PAPP-A под 0.2 MoM се наблюдава два пъти по-висока честота на ИУРП в сравнение с общата популация. Авторът съобщава обаче, че дори и при нива на PAPP-A под 0.1 MoM при 60% от бременните е наблюдаван добър перинатален изход от бременността [212].

| Reference | n | PAPP-A cut-off | Sensitivity(%) | PPV(%) | Odds ratio |
|--------------------------|--------|----------------|----------------|--------|------------|
| Pre-eclampsia | | | | | |
| Ong et al. | 5297 | ≤5th centile | 11.1 | 5.4 | |
| 2000 | | ≤10th centile | 19.3 | 4.8 | |
| Yaron et al. | 1622 | ≤0.5 MoM | 22.2 | 2.5 | 1.70 |
| 2002 | | ≤0.25 MoM | 14.8 | 8.9 | 6.09 |
| Smith et al. | | | | | |
| 2002 | 8839 | ≤5th centile | | | 2.30 |
| Dugoff et al. | 33 395 | ≤5th centile | 7.8 | 3.5 | 1.54 |
| 2004 | | ≤10th centile | 13.0 | 2.95 | 1.34 |
| SGA ≤5th centile | | | | | |
| Ong et al. | 5297 | ≤5th centile | 12.9 | 7.9 | |
| 2000 | | ≤10th centile | 18.1 | 5.7 | |
| Yaron et al. | 1622 | ≤0.5 MoM | 36.7 | 7.4 | 3.30 |
| 2002 | | ≤0.25 MoM | 8.2 | 8.9 | 3.12 |
| Smith et al. | | | | | |
| 2002 | 8839 | ≤5th centile | | | 2.90 |
| Dugoff et al. | 33 395 | ≤5th centile | 12.2 | 9.5 | 2.81 |
| 2004 | | ≤10th centile | 20.2 | 8.0 | 2.43 |
| SGA ≤10th centile | | | | | |
| Ong et al. | 5297 | ≤5th centile | 7.8 | 11.1 | |
| 2000 | | ≤10th centile | 12.4 | 9.1 | |
| Tul et al. | | | | | |
| 2003 | 1136 | ≤0.5 MoM | 19.6 | 11.0 | 2.70 |
| Kwik & Morris | 827 | ≤0.5 MoM | 32.7 | 17.1 | |
| 2003 | | ≤0.3 MoM | 10.9 | 19.4 | |
| Krantz et al. | 6276 | ≤5th centile | 9.7 | 14.1 | 2.70 |

Табл. 1 Чувствителност, положителна предиктивна стойност (PPV) и относителен риск при различни гранични стойности на PAPP-A за оценка на риска от ПЕ и ИУРП [193].

Предвид на относително ниската самостоятелна чувствителност – само 8 до 35% от засегнатите имат PAPP-A под 5^{ия} перцентил [101], [119], много автори предлагат комбинирането му с промяна в нивата на други маркери, използвани в биохимчните скрининги през първи или втори триместър [198]. Cuckle изработва модел, включващ нивата на PAPP-A, заедно с още един биохимичен маркер и данни от физикална преглед, чрез който отдиференцира две трети от бременните които ще развият ранна ПЕ и една трета от тези с късна ПЕ при 2% фалшиво положителни резултати. При 5% фалшиво положителни резултати този модел ще отдиференцира три четвърти от случаите на ранна ПЕ [67].

Smith установява синергизъм между ниските нива на PAPP-A през първия триместър и високия алфа фетопротеин през втория триместър по отношение на риска от ИУРП – при 32.1% от бременните е установено тегло на новороденото под десетия перцентил за съответната възраст [224]. При провеждане на мултивариационен анализ Zwahlen установява асоциация между повишения риск от ПЕ и високите нива на инхибин А и дебелината на нухалната гънка, ниските нива на PAPP-A и човешкия плацентарен лактоген [259]. Според Proctor, при жени с PAPP-A под 0.3 МоМ, повишеното ниво на алфа фетопротеина при скрининга във втори триместър, както и малкия плацентарен размер корелират добре с риска от развитие на ПЕ, интраутеринна смърт, предтерминно раждане и ИУРП. Според автора, повишената резистентност в маточните артерии при бременните с нисък PAPP-A не се асоциира с по-висок риск от развитие на посочените усложнения [202]. Рискът от предтерминно раждане при жени с висок AFP е 1.8 (95% CI 1.3-2.7), при тези с нисък PAPP-A – 1.9 (95% CI 1.3-2.7), а при промени в нивата на двата показателя – 9.9 (95% CI 4.4-22.0) [224].

В проучване през 2008г. Spencer демонстрира слабо покачване на риска от развитие на ПЕ в резултат на намаляването на нивата на PAPP-A. Чувствителността на изследването според тях може да се подобри чрез комбинирането на резултата с Доплеровото изследване на

маточните артерии на майката. Тази комбинация дава 76% чувствителност по отношение на развитието на ПЕ [223]. Понижените нива на PAPP-A в комбинация с повишена резистентност в маточните артерии открива жените с най-голям риск от развитие на ПЕ и ИУРП [89]. Herráiz съобщава за значима отрицателна линейна корелация между средния PI на маточните артерии през първия триместър и нивата на PAPP-A ($r = -0.331$; $P < 0.01$) [104]. Staboulidou установява, че при бременните с ниски нива на PAPP-A, които по-късно ще развият ранна ПЕ – преди 34 г.с. (1.72 MoM), се наблюдават по-високи PI на маточните артерии между 11 и 13 г.с. в сравнение със здравите бременни (1.52 MoM), както и с тези с късна ПЕ или тризомия 21 на плода (1.02 MoM) [231]. В случаите с нисък PAPP-A установяването на абнормен Доплер на маточните артерии води до значително покачване на риска от гестационна хипертония (OR = 4.56, $p = 0.0067$), ИУРП (OR = 6.8, $p = 0.0002$) или поне едно усложнение на бременността (OR = 7.6, $p = 0.00001$) [69].

I.3.2. Човешки Хорион Гонадотропин (hCG)

hCG е специфичен за бременността гликопротеинов хормон, който се синтезира от плацентарния трофобласт. Молекулите се състоят от две субединици – α и β , които се синтезират поотделно и се свързват нековалентно помежду си [115]. Има специфичен темп на синтез в хода на бременността - общият hCG и свободната β субединица нарастват стръмно с пик 9-10 г.с., след което спадат през втория триместър. Като маркер за оценка на риска от раждане на плод със синдрома на Даун е използван за първи път през 1987 година. Установено е, че добавянето му към нивото на серумния AFP и възрастта на бременната подобрява значително чувствителността на скрининга [46], [235]. Използването на свободната β фракция на hCG като маркер за синдрома на Даун заедно с нивата на PAPP-A през първия триместър на бременността е предложено

през 1994 година [228]. Петдесет и два процента от бременните със синдром на Даун могат да се диагностицират по нивата на общия hCG в сравнение с 66% при използване на свободната β фракция при еднакъв процент фалшиво положителни резултати.

При бременните с нива на hCG под 10^{ия} персентил за съответната възраст е наблюдавана значително по-висока честота на ИУРП в сравнение с бременните с нормални нива на хормона (45.5% vs 7.2%; $P < 0.001$), със значително по-висок относителен риск за това усложнение от 6.5 пъти. Това вероятно е отражение от нарушената трофобластна функция, което би могло да доведе до последваща плацентарна исуфисциенция [99]. Нива на hCG под 0.4 – 0.5 МоМ през първия триместър се свързват с по-голям брой деца с тегло при раждането под петия или десетия персентил или спонтанни аборти [89], [224]. Също така нивата на свободната β -hCG фракция са значително по-ниски от тези на здравите бременни, поради което Canini смята, че β -hCG е независим предиктор на гестационната хипетония и ПЕ.

При бременните, които по-късно развиват ПЕ, нивата на PAPP-A през първия триместър са значително по-ниски, а концентрацията на инхибин А и hCG през втория триместър са значимо по-високи [117].

Ниските серумни нива на PAPP-A и свободната β фракция на hCG и увеличената дебелина на нухалната гънка при липсата на абнормен кариотип се свързват с повишен риск от интраутеринна смърт на плода [229]. Според Spencer при нива на β -hCG под 5^{ия} персентил (0.41 МоМ) рискът от фетална загуба преди, след 24 г.с. и във всяка гестационна възраст е 3.1, 1.8 и 2.6 пъти съответно [229]. В проучване върху 1 622 едноплодни бременности, на които е направен скрининг за Даун в първия триместър, Yaron установява, че бременните с β -hCG под 0.2 МоМ имат 6.33 пъти по-висок риск от спонтанен аборт [255].

Анализирайки данните от 33 145 бременни Dugoff установява относително нисък риск от неблагоприятен перинатален изход при

пациентките само с един абнормен маркер, като този риск нараства значително при жените с два и повече абнормни маркера [78].

Не е ясна напълно причината за значимото покачване на hCG над 2 до 4 МоМ при липсата на хромозомни аномалии, плацентарни аномалии (напр. моларна бременност), многоплодна бременност или увреждане на плода. Установено е, че хипоксичният трофобласт има усилена пролиферация и повишена продукция на hCG [143]. Съществува известна корелация между по-високите нива на hCG и честотата на някои усложнения на бременността като ИУРП, ПЕ, предтерминно раждане и ИУСП [50], [140], [214]. Тази връзка е по-значима в популацията от жени с рискови фактори като хипертония по време на бременността [105]. При жените с нисък риск високите нива на AFP и/или hCG предсказват неблагоприятния перинатален изход от бременността. При бременните с априори висок риск високите нива на хормоните не променят риска [242]. В метанализ на Morris се съобщава за най-добра предиктивност за ПЕ и ИУРП при нива на hCG над 2.0 МоМ както в първия, така и през втория триместър на бременността [161]. При гранична стойност на β -hCG от 2.0 МоМ положителната предиктивна стойност за развитие на ПЕ е 11.1 за примипари и 6.9 за мултипари [208]. Повишеният AFP > 2.0 МоМ и hCG > 2.5 МоМ са най-специфичните маркери за ИУРП със специфичност 94 и 95% съответно. Когато и трите изследвани показателя са абнормни, специфичността по отношение на ИУРП достига до 99% [177]. Неблагоприятният перинатален изход се асоциира с hCG 3.0 МоМ или повече [239].

I.3.3. Хомоцистеин

ХЦ е сярна съдържаща аминокиселина, получена в резултат на деметилирането на метионин. Не се намира в естествените протеини, а цялото налично количество в организма се получава от метилационния цикъл. Обмяната на ХЦ е зависима от фолатния цикъл и, индиректно, от

адекватния внос на фолиева киселина. Около 70% от плазмения ХЦ е свързан с албумин. Три са ензимите, имащи основна роля в обмяната на ХЦ - метионин синтаза, бетаин хомоцистеин метилтрансфераза и цистатионин β -синтаза. Витамините В₆ и В₁₂ са кофактори на тези ензими, а фолатът е субстрат в метионин синтаза медираните реакции. Бъбрекът и черният дроб са основните участници в усвояването и метаболизма на ХЦ.

Нивата на ХЦ нарастват с възрастта и при двата пола. Появяват се и значими междупопулационни различия [47]. Ензимни дефекти, дефицит или нарушено разпределение на витамините, участващи в метаболизма на ХЦ, взаимодействия с факторите на средата, медикаменти, заболявания или комбинация от тези фактори могат да нарушат метилирането и фолатния цикъл и да доведат до повишаване нивото на ХЦ [168]. Според част от авторите хиперхомоцистеинемията се асоциира с понижени нива на фолат в еритроцитите и с полиморфизъм на гена, кодиращ синтеза на ензима MTHFR [204].

По време на бременност количеството на ХЦ намалява с около 50% с най-ниски нива през втория триместър, като стойностите му се връщат към изходните през първите два до четири дни след раждането. Тези промени се обясняват с увеличаване на плазмен обем, гломерулната филтрация, ускоряването на метаболитните процеси и появата на фетална обмяна на ХЦ. Доказано е значително увеличаване на клирънса на ХЦ още през първия триместър на бременността [47], [199].

Хипотезата, че хипехомоцистеинемията е рисков фактор за съдово увреждане е лансирана за първи път преди около 40 години от Mc Cully, който е наблюдавал изразени съдови увреждания при деца с вродени нарушения в метаболизма на ХЦ [154]. Повишаването на ХЦ е причина за развиващата се ендотелна увреда [173], [150], [245].

При бременните хиперхомоцистеинемията се асоциира с повишена честота 2 до 3 пъти на ранни спонтанни аборти, дефекти на невралната тръба, хабитуални аборти, ПЕ и абрупцио на плацентата [168], [204], [68],

[240]. Високите интраеритроцитни нива на фолата се свързват с намаляване на риска от АП и ИУРП [233]. Di Simone смята, че под влияние на високите нива на ХЦ, настъпва апоптоза на трофобластните клетки. Това води до подтискане на секрецията на гонадотропин от трофобласта. Авторът предполага, че настъпващата предсрочна клетъчна смърт и некроза на ендотелните клетки е вероятната причина за наблюдаваните съдови промени в случаите с нарушения в обмяната на тази аминокиселина [75].

В проучване върху 284 бременни - 176 контроли и 108 пациентки Larciprete установява, че най-често наблюдаваната тромбофилия е мутацията в гена за MTHFR и хиперхомоцистеинемията [137]. Жените, развиващи ПЕ или ИУРП имат значително по-високи нива на ХЦ в сравнение с тези пациентки, които остават нормотензивни, като степента на повишаване на ХЦ корелира с тежестта на ПЕ [173], [199]. Тази разлика става значима след 15.3 г.с [64], [133]. Високите нива в началото на бременността повишават вероятността за развитие на ПЕ от три до седем пъти [64], [150]. В проучване върху 2 119 бременни Dodds установява, че високите нива на ХЦ се свързват с 2.1 пъти по-висок риск от интраутеринна смърт на плода и 2.7 пъти по-висок риск от ПЕ [76]. При жени с хабитуални аборти D'Uva установява почти три пъти по-високи нива на ХЦ на гладно (19.2 vs 7.85 μMol) и пет пъти по-голяма честота на мутациите в гена за MTHFR [68]. В проучване върху 2 951 бременни, приемащи мултивитаминови с фолиева киселина, е наблюдавано значимо покачване на фолата (средно 10.51 $\mu\text{mol/L}$), намаляване на ХЦ (следно с 0.39 $\mu\text{mol/L}$), и намаляване на риска от ПЕ [249].

Рискът се увеличава допълнително при наличие на рискови фактори - диабет, тютюнопушене, наднормено тегло [226]. Fayed установява значима негативна корелация между паритета и нивата на ХЦ при бременни с ПЕ. Той също така установява значително по-високи нива на ХЦ при бременните с наднормено тегло и висок ИТМ [82].

В няколко проучвания е доказана корелация между повишаването на ХЦ и фибронектина при жени, развили ПЕ, както и положителната връзка между тези два показателя и малондиалдехида, който е маркер за увеличен оксидативен стрес [199], [243]. Някои автори предполагат, че промяна в нивата на фибронектина и ХЦ се наблюдава само при пациентки, които в края на бременността развиват ПЕ, но не и при тези, които развиват транзиторна хипертония на бременността. Те приемат че ендотелна увреда не се наблюдава при всички хипертонични усложнения на бременността, а само при ПЕ.

Според Demir само дефицита на Антитромбин III и протеин С, както и хиперхомоцистеинемията се свързват с развитие на ПЕ, докато мутацията в MTHFR гена не се свързва с това усложнение [74].

I.3.4 Доплерово изследване на утероплацентарния кръвоток

Доплеровото изследване на маточните съдове е неинвазивен, бърз и лесно приложим метод за оценка на плацентарната перфузия [188]. Той отразява добре степента на трофобластната инвазия – според проучване на Prefumo трофобластната инвазия е непълна при 49% от бременните с отклонения в Доплеровото изследване в сравнение с 34% при жените с нормални вълнови криви [200]. В началото на бременността вълновите криви в маточните артерии се характеризират с висока резистентност и пулсативност. С напредване на бременността те постепенно се превръщат в такива с ниска резистентност [48]. Този процес продължава до 24 – 26 г.с [118]. Установяването на бременните с риск от ПЕ и ИУРП е критично за правилното проследяване и подобряване на перинаталния изход за майката и плода [32], [91]. За диагностични критерии се приемат стойности на индекса на резистентност /RI/ и пулсативния индекс /PI/ над 95^{ия} [186], [230] или 50^{ия} персентил за съответната популация и гестационна възраст [31], повишеното съотношение систола/диастола, както и наличието на едно- или двустранни инцизури в края на

диастолната фаза [186]. Наличието на повишен RI плюс инцизури е най-добрият скринингов метод [179], [31] и е с по-висока прогностична стойност от самостоятелното покачване на RI [61]. Повишената резистентност в маточните артерии е с по-добра предсказателна стойност за ранната тежка ПЕ в сравнение с късната. Поради това някои автори смятат, че двете състояния имат различна патогенеза [241].

Предлагат се различни модели за изследване на утеро-плацентарния кръвоток, като основните разлики са в гестационния срок за провеждане на изследването, както и в броя на извършените прегледи.

Част от авторите предлагат двуетапна оценка на утеро-плацентарния кръвоток в 20 и 24 г.с., чрез което се диференцират бременните с персистиращи високорезистентни вълнови криви, които са рискови за развитие на ПЕ, ИУРП и абрубцио на плацентата. Жените с вълнови криви с ниска резистентност в 24 г.с. се смятат за нискорискови по отношение на споменатите усложнения. В проучване върху 3 359 едноплодни бременности Onwudiwe установява, че повишения RI в маточните артерии, както и повишеното средно артериално налягане са независими прогностични фактори по отношение на развитието на ПЕ, гестационна хипертония и ИУРП. При 10% фалшиво положителни резултати авторът предвижда развитието на рнна и тежка ПЕ в 100% и 56.4% съответно [182]. Недостатък на предлагания модел е относително късния срок на бременността, в който се установява наличието на повишен риск от ПЕ или ИУРП. В публикуваните през последните години проучвания се установява тенденция към все по-ранно провеждане на Доплеровото изследване на маточните артерии с цел по-ранна идентификация на бременните с висок риск от ПЕ или ИУРП [59].

При двукратно изследване на маточните артерии в периода 11 – 14 и 19 – 22 г.с. Gomez установява, че с най-висок риск от развитие на ПЕ са бременните, при които средният RI остава повишен и при двата прегледа – при тях е установена 10.7 пъти по-висока честота на ПЕ и ИУРП в

сравнение с жените с нормален кръвоток в маточните съдове [94]. Според Costa изследването в средата на бременността е с по-висока предиктивна стойност по отношение на риска от ПЕ в сравнение с това през първия триместър [63].

Използването на ултразвуковия преглед в 11–14 г.с. е идеална възможност за ранна оценка на риска от ПЕ и ИУРП, когато терапевтичната намеса би могла все още да е ефективна [193]. В наскоро публикувано проучване върху 6221 бременни Napolitano съобщава, че покачването на RI в този срок корелира добре с вероятността за развитие на ранна ПЕ и по-слабо с развитието на някаква форма на ПЕ [167]. Сходни са и резултатите на Melchiorre за връзката между стойностите на RI и честотата на развитие на ранна ПЕ и изолирана ИУРП. Авторът не установява корелация между стойностите на RI и възникването на ПЕ на термин [158].

Самостоятелното Доплеровото изследване в този срок, обаче има по-малка стойност за разграничаване на рисковите за ПЕ или ИУРП бременни в общата популация в сравнение с изследването във втория триместър - 25% чувствителност при RI над 95^{ия} перцентил. Комбинирането му обаче с анамнестичните данни на пациентките подобрява чувствителността до 75–90% при 10% фалшиво положителни резултати [201]. Доплеровото изследване в този срок може да открие над половината от бременните, които ще развият ПЕ, като този брой може да бъде увеличен чрез комбинирането му с биохимичния скрининг в първи триместър [188]. Комбинирането на данни от анамнезата с повишения RI между 11 и 13⁺⁶ г.с. е добър метод за оценка на риска особено от ранна тежка ПЕ [194], [66]. Roop съобщава, че комбинирането на САН, анамнестичните фактори и по-високия RI между 11 и 13 седмица ще открие 89,2% от случаите на ранна ПЕ при 10% фалшиво положителни резултати [196]. Herrera установява, че комбинирането на високия RI в този срок при бременните с рискови фактори ще открие 42.9% от случаите на ранна ПЕ и 23.1% от тези с късна ПЕ [103]. Според Pilalis

този подход е единствено ефективен при нулипарите, докато при мултипарите единствено анамнезата за ПЕ в предишна бременност е била ефективен маркер. Авторът установява, че Доплеровото изследване е единствен маркер за абрупцио на плацентата – при 5% фалшиво положителни резултати методът ще открие 43% от бременните, при които ще се наблюдава това усложнение [193]. В нискорисковите популации комбинациите, включващи Плацентарен протеин 13, PAPP-A, дисинтегрин и металопроотеаза 12 (ADAM12), активин А или инхибин А, определени през първия или в началото на втория триестъеър, заедно с резултатите от Доплеровото изследване на маточните артерии през втория триместър, имат чувствителност 60-80% и специфичност 70-80%. [92].

Повишеният PI и по-високото средно артериално налягане в средата на бременността са независими рискови фактори за развитие на ПЕ и ИУРП [122]. Alkazaleh и няколко други автора демонстрират подобряване на прогностичната стойност на Доплеровото изследване чрез прибавяне на повишените нива на AFP (> 2.0 MoM) и повишените нива на hCG (> 2.5 MoM) през втория триместър [80], [38], [34], [28].

Резултатите от метаанализ върху 74 проучвания за ПЕ и 61 проучвания за ИУРП до м. Април 2006 година показват, че провеждането на Доплерово изследване на маточните артерии във втория триместър има по-голяма чувствителност в сравнение с първия. Повечето изследвани Доплерови параметри имат ниска предиктивност, но данните се различават значимо в зависимост от тежестта на усложненията и базисния риск на пациентите. Комбинирането на повишен PI с диастолни инцизури се приема за най-добрия метод за оценка на риска от ПЕ – 21 пъти за високорисковите и 7.5 за нискорисковите бременни по-висок риск от развитие на ПЕ. Също така е и най-точен маркер за ИУРП – 9.1 пъти и за тежка ИУРП сред нискорисковите пациенти – 14.6 пъти [59]. Сред високорисковите пациенти най-добри маркери по отношение на риска от

развитие на ИУРП са повишения RI над 90^{ия} персентил и наличието на диастолни инцизури.

В други проучвания се предлага извършването на едноетапен скрининг, чиято ефективност е равна на тази на двуетапния скрининг в 20 и 24 г.с. [139], [26], [43]. Palma-Dias съобщава, че RI над 95^{ия} персентил за срока 22 - 24 г.с. се асоциира със 7.3 пъти по-висок риск от ПЕ, 3.9 пъти по-висок риск за ИУРП и 4.5 пъти по-висок риск за плацентарна недостатъчност [185]. Доплеровото изследване на маточния кръвоток има чувствителност по отношение на ПЕ и тежките усложнения на бременността между 60 и 90% [139], [61], [130], но е с относително ниска специфичност - между 40 и 47%, според различните автори [61], [26], [111]. Според Parageorghiou повишената резистентност в маточните артерии ще отдиференцира около 40% от бременните, които ще развият ПЕ и 20% от тези, които ще родят деца с ИУРП. Тоест повишената резистентност в маточните артерии се свързва с 6 пъти по-висок риск от ПЕ и 3.5 пъти по-висок риск от ИУРП [189].

Llurba съобщава, че, при 10% фалшиво положителни резултати, повишеният среден RI ще отдиференцира 70.6% от бременните, които ще развият ранна ПЕ и 73.3% от тези с ранна ИУРП. Изследването е имало по-ниска прогностича стойност по отношение на късната ПЕ и ИУРП – 23.5 и 30% съответно [149]. Чувствителността и специфичността на методиката са значително по-високи при жени с висок риск от развитие на ПЕ, определен на базата на анамнестични данни [55] – при тях специфичността на изследването достига до 75% според Aardema и сътр. [24]. В мета-анализ на публикуваните проучвания за връзката между резултатите от Доплеровото изследване и изхода от бременността, Westergaard и кол. установяват по-добра корелация между усложненията на бременността и резултатите от изследването в проучвания върху високорискови популации и ясно дефинирани критерии за включване [250]. Доплеровото изследване на маточните съдове е по-достоверен метод за оценка на риска за ПЕ в общата популация от

използваните в практиката клинични параметри [61]. Съществуват мнения, че промените в Доплеровите показатели имат по-голямо значение за изхода на бременността от хипертонията и протеинурията [88]. Същите автори потвърждават хипотезата, че пациентките с ПЕ, които имат промени в утеро-плацентарния кръвоток имат по-лош перинатален изход в сравнение с тези, при които не се наблюдават подобни промени. В проучване върху 16 806 неселектирани бременни Parageorghiou установява, че комбинирането на високия среден PI с анамнезата за ПЕ през предишна бременност открива по-голям брой от жените, които ще развият това усложнение в настоящата бременност в сравнение със самостоятелното изследване на маточните артерии [187].

На Таблица 3 са показани критериите за абнормно Доплерово изследване на маточните артерии, използвани от различните изследователски групи [170].

| Автор | N | Доплер | Съд | Абнормен резултат | Гестационна възраст (седмици) |
|----------------------------|------|-----------|--------------------------------------|---|-------------------------------|
| Едноетапен скрининг | | | | | |
| Campbell et al., 1986 | 126 | PW | Аркуатни артерии | RI > 0.58 | 16-18 |
| Hanretty et al., 1989 | 291 | CW | Аркуатни артерии | RI > 0.52 | 26-30 |
| Bewley et al., 1991 | 925 | CW | Маточни и аркуатни артерии | среден RI > 95 ^{ти} перцентил | 16-24 |
| Bower et al., 1993 | 2058 | CW | Маточна артерия | RI > 95 ^{ти} перцентил или инцизура | 18-22 |
| Valensise et al., 1993 | 272 | Цветен | Маточна артерия | Среден RI > 0.58 | 22 |
| North et al., 1994 | 457 | Цветен | Маточна артерия (плацентарна страна) | RI > 0.57 | 19-24 |
| Chan et al., 1995 | 334 | CW | Маточна артерия | RI > 90 ^{ти} перцентил и двустранни инцизури | 20 |
| Irion et al., 1998 | 1159 | Цветен | Маточна артерия (плацентарна страна) | среден RI > 0.57 | 26 |
| Kurdi et al., 1998 | 946 | Цветен | Маточна артерия | RI > 0.55 и двустранни инцизури | 19-21 |
| Двуетапен скрининг | | | | | |
| Steel et al., 1990 | 1014 | CW/CW | Маточна артерия | RI > 0.58 | 18 и 24 |
| Bower et al., 1993 | 2437 | CW/цветен | Маточна артерия | RI > 95 ^{ти} перцентил или инцизура | 20 и 24 |
| Harrington et al., 1996 | 1233 | CW/цветен | Маточна артерия | RI > 95 ^{ти} перцентил или инцизура | 20 и 24 |
| Frusca et al., 1997 | 419 | CW/цветен | Маточна артерия | среден RI > 0.58 | 20 и 24 |

Табл. 2 Проучвания върху утероплацентарната циркулация в неселектирани групи /PW – Пулсов Доплер, CW - Continuous wave [170].

Според немалко проучвания обаче, въпреки добрата си чувствителност, Доплеровото изследване в този срок на бременността не може да се използва за самостоятелен ранен скринингов тест за развитие на ПЕ и ИУРП [100].

С цел подобряване специфичността на Доплеровото изследване, все повече изследователи започват да го комбинират с определяне на нивото на някои маркери за ендотелна увреда като фибронектин, инхибин А и др., в същите срокове на бременността и демонстрират различна степен на подобряване на прогностичната стойност по отношение развитието на ПЕ. Нивата на инхибин А, активин А, hCG и AFP, наличието на инцизури, и повишения RI са значително по-високи при бременните с ПЕ в сравнение със здравите контроли. Наличието на инцизури, повишения RI и високите нива на активин А и инхибин А имат чувствителност между 70% и 93% и специфичност от 87% до 98%. Добавянето на нивата на инхибин А или активин А към резултата от Доплеровото изследване подобрява специфичността до 99-100% [35].

Резултатите от биохимичния скрининг, заедно с Доплеровото изследване на маточните артерии между 18 и 20 г.с. ще открият 50% от бременните с повишен риск от ПЕ [252]. Herrera предполага, че високият RI в първия триместър може да се използва, за да намали фалшиво положителните резултати от скрининга за Даун в резултат на ниски нива на PAPP-A при бременни с висок риск от ПЕ и ИУРП [104]. Изследването на нивата на малоновия диалдехид като маркер на ендотелна увреда, подобрява значително чувствителността и специфичността на Доплеровото изследване [30].

Наличието на инцизури в маточните артерии има 30.7% чувствителност и 93.8% специфичност при откриването на бременните с някаква гестационна хипертония, тегло при раждането под 10^{ия} перцентил и предтерминно раждане. За установяване на случаите с тежка ИУРП под 5^{ия} перцентил и/или ПЕ, наличието на инцизури има 50% чувствителност, 96.3% специфичност, 13.5 положителна предиктивна стойност и 0.5 отрицателна предиктивна стойност. Установяването на инцизури в маточните артерии при бременните с необяснимо високо β -hCG подобрява значително предиктивната му стойност по отношение на развитието на ПЕ и/или тежка ИУРП [38]. При изследване на

плацентарната функция Barkehall-Thomas установява, че тя по-често е нарушена при жените с повишени нива на AFP в сранение с тези с повишено hCG (30.2% към 16.2%). Заедно с абнормното Доплерово изследване, те имат сходна предиктивност по отношение на неблагоприятния перинатален изход при бременните с повишен AFP (1.3-4.4) и се увеличават когато и двата теста са абнормни (относителен риск за ПЕ 5.0, за предтерминно раждане преди 32 г.с. - 4.5, за интраутеринна смърт на плода 4.9) [38]. При бременните с повишено hCG, абнормните Доплерово изследване и плацентарна морфология предсказват раждането на деца с ниско тегло (относителен риск 5.2 и 4.9 съответно) и ИУРП (относителен риск 4.7 и 7.3 съответно), но не предсказват развитието на ПЕ или предтерминно раждане [238].

Комбинирането на високия PI с нива на PP13 (Pregnancy Protein 13) под 0.07 MoM намалява броя на фалшиво позитивните изследвания от 31% на 9% [170]. В анализ на 71 проучвания Giguère посочва, че комбинирането на ниските нивана на PP13 с високия PI на маточните артерии през първия триместър показва 90% чувствителност и 90% специфичност по отношение на риска от тежка ПЕ при 10% фалшиво положителни резултати [92]. В наскоро публикувано проучване на Khalil се съобщава, че в популация от високорискови бременни комбинацията от PI и нивата на PP13 през първия триместър ще открие почти 90% от бременните, които ще развият ПЕ в хода на бременността [120]. След използването на многофакторен анализ Verspuck установява, че само абнормното изследване на маточните артерии се свързва с повтарящи се усложнения на бременността – относителен риск 11.2 (95% CI 3.8 – 32.6). Комбинирането на резултатите от Доплеровото изследване с наличието на лабораторни данни за тромбофилия не води до подобряване на самостоятелната му прогностична стойност [244]. На този етап няма достатъчно данни за това дали комбинирането на Доплеровото изследване на кръвотока в маточните артерии и определянето на серумните нива на ХЦ и фолиевата киселина подобрява прогнозата за

последващо развитие на ПЕ. В проучване на Lopez-Questada няма данни за това, че прибавянето на ХЦ към Доплеровото изследване подобрява значимо неговата специфичност. Освен това авторите твърдят, че полиморфизмът на гена за MTHFR не е основна причина за хиперхомоцистеинемията при ПЕ [150]. Onalan съобщава за 61.3% чувствителност и 2% фалшивоположителни резултати по отношение на риска от развитие на ПЕ при гранична стойност за ХЦ $6.3\mu\text{mol/l}$ [180].

Продължават да се правят проучвания, за да се определи най-доброто време за провеждане на скринингово изследване на кръвотока в маточните артерии, както и на най-удачното комбиниране на това изследване с други маркери за оценка на риска от развитие на ПЕ и ИУРП. То ще включва идентифицирането на анамнестични рискови фактори и комбинирането им с данните от Доплеровото изследване и нивата на биохимичните маркери. Идеалната комбинация би позволила на лекаря да отидиферинцира високорисковите бременни, на които да предложи съответни терапевтични намеси като опит да подобри прогнозата за перинаталния изход [156].

В настоящия обзор бе направен опит да се очертаят най-важните и най-дискутираните в последните години насоки в съвременното разбиране за патогенезата на ПЕ и актуалните диагностични подходи, както в световната, така и в българската литература. Видно е, че в световната литература все още няма консенсус по отношение на срока и използваните маркери за оценка на риска от развитие на ПЕ. Общо е мнението, че Доплеровото изследване на маточните артерии е единственият наложил се до момента диагностичен метод, който има относително добра прогностична стойност по отношение на риска от развитие на споменатите усложнения. Но и по отношение на този метод няма единно мнение, касаещо гестационния срок на изследването, както и критериите за абнормно Доплерово изследване.

Остават много отворени въпроси, свързани най-вече с патогенезата на ПЕ и по-ранното откриване на рисковите бременни с цел подобряване

на качеството на перинаталните грижи и по-добър изход както за майката, така и за плода.

II. ЦЕЛ И ЗАДАЧИ

II.1 ЦЕЛ

Да се определи прогностичната стойност на някои фактори за оценка на риска от развитие на прееклампсия самостоятелно или в комбинация.

II.2 ЗАДАЧИ

1. Да се определи прогностичната стойност на анамнестичните данни и някои биометрични показатели - средно артериално налягане, телесно тегло и ИТМ на бременността като рискови фактори за развитие на прееклампсия и ранна прееклампсия преди 34 г.с.
2. Да се определи прогностичната стойност на Доплеровото изследване на маточните артерии между 18 и 24 г.с. като рисков фактор за развитие на прееклампсия и ранна прееклампсия преди 34 г.с. във втората половина от бременността.
3. Да се определи прогностичната стойност на нивата на серумния хомоцистеин като рисков фактор за развитие на прееклампсия и ранна прееклампсия преди 34 г.с., самостоятелно и в комбинация с резултатите от Доплеровото изследване на маточните артерии.
4. Да се определи прогностичната стойност на ниските нива на РАРР-А между 11 и 13⁺⁶ г.с. като рисков фактор за развитие на прееклампсия и ранна прееклампсия преди 34 г.с., самостоятелно и в комбинация с резултатите от Доплеровото изследване на маточните артерии във втория триместър.
5. Да се определи прогностичната стойност на комбинацията от изследваните параметри и риска от развитие на прееклампсия и ранна прееклампсия преди 34 г.с.

6. Да се определи комбинирането на кои от изследваните параметри има най-добра прогностична стойност за оценка на риска от развитие на прееклампсия и ранна прееклампсия преди 34 г.с. по-късно през бременността.

III. КЛИНИЧЕН МАТЕРИАЛ, МЕТОДИ НА ИЗСЛЕДВАНЕ, ИЗПОЛЗВАНИ КЛАСИФИКАЦИИ, СТАТИСТИЧЕСКА ОБРАБОТКА НА РЕЗУЛТАТИТЕ

III.1 Клиничен материал

Настоящото проучване има ретроспективен и проспективен характер според използваната методика за събиране данните и проследяване на пациентите. Използван е клиничен материал от СБАЛАГ „Майчин дом” и Национална Генетична Лаборатория. Проучването обхваща периода от юни 2004 до декември 2009 година. В проучването са включени 322 бременни жени на средна възраст 31.1 години. От тях 152 са проспективно проследени от момента на включване в проучването до момента на родоразрешение. Данните за останалите 169 бременни са събрани ретроспективно от болничната документация на СБАЛАГ „Майчин дом”, Националната Генетична Лаборатория и чрез анкета. Бременните са разделени в три групи в зависимост от настъпването на разглежданото усложнение и срока на родоразрешение. В зависимост от изследвания рисков фактор, бременните допълнително са разделяни в подгрупи.

Данните на проспективно проследените пациентки са събрани с анкета и ултразвуков преглед при включването, а на ретроспективно включените случаи – чрез анализ на болничната документация и анкета, проведена по телефона или попълвана лично от пациентката. Изготвена е анкетна карта за систематизиране на данните на всички включени в проучването бременни, независимо от начина на събиране на данните (Приложение 1). В нея са включени въпроси относно фамилната анамнеза за заболявания на сърдечно-съдовата система, репродуктивни неуспехи на роднини по пряка линия, анамнеза за предхождащи бременността заболявания, акушерска анамнеза, както и данни за ръста

и теглото преди бременността и към момента на включване в проучването.

В анализа са включени само едноплодни бременности, без доказани пренатално хромозомни аномалии и без ултразвукови данни за структурни аномалии на плода.

Оценена е връзката между развитието на ПЕ, ранна тежка ПЕ преди 34 г.с. и неблагоприятен перинатален изход и няколко групи рискови фактори. Като неблагоприятен перинатален изход са дефинирани следните състояния:

- Изолирана ИУРП
- Абрупцио на плацентата
- Интраутеринна смърт на плода
- ПЕ
- Ранна тежка ПЕ, изискваща родоразрешение преди 34 г.с.

Дефинициите на тези състояния са дадени по-нататък в текста.

Шестдесет от включените в проучването 321 бременни (18.7%) са развили ПЕ. От тях 31 (9.6%) са развили ранна ПЕ преди 34 г.с. Наблюдавани са тридесет и три случая на изолирана ИУРП (10.3%). От тях 11 (3.4%) са родоразрешени преди 34 г.с. Имаше 11 (3.4%) случая на интраутеринна смърт на плода, от които 9 при бременни с ранна тежка ПЕ (Табл. 3).

Честотата на наблюдаваните усложнения, и в частност на ПЕ, в изследваната група е значително по-висока от установената в общата популация. Това се дължи на факта, че СБАЛАГ „Майчин дом“ концентрира бременни с придружаващи заболявания и състояния, които са рисков фактор за развитие на разглежданите усложнения. Това прави дела на бременните с повишен риск от развитие на ПЕ и ранна ПЕ значително по-голям в сравнение с общопопулационния.

| Общо | Контроли | Неблагоприятен перинатален изход | | | | | |
|--------|----------|--|---------|-----------------------|---------|--------|--------|
| | | | ПЕ | ПЕ преди 34г.с. | ИУРП | ИУСП | АП |
| 321 | 200 | 121 | 60 | 31 | 33 | 11 | 2 |
| (100%) | (62,3%) | (37,7%) | (18,7%) | (9,6%) | (10,3%) | (3,4%) | (0,6%) |

Табл. 3 Разпределение на бременните в зависимост от перинаталния изход.

За оценка на прогностичната стойност на нивата на ХЦ са проследени 63 бременни между 18 и 24 г.с. на бременността, които са разделени в 2 групи в зависимост от перинаталния изход. При 13 от тях е наблюдаван неблагоприятен перинатален изход, 11 от които са развили различна по тежест ПЕ. Всички бременни в групата са проследени проспективно от момента на включване в проучването до момента на родоразрешение.

При 207 бременни – 89 контроли и 82 жени с някакво усложнение на бременността, от които 37 бременни с ПЕ, са анализирани данните от Доплеровото изследване на маточните артерии между 18 и 24 г.с. Оценена е връзката между стойностите на PI и RI, наличието на едно- или двустранни диастолни инцизури и развитието на ПЕ и ранна тежка ПЕ. Сто четиресет и осем от тези бременни са проследени проспективно от момента на включване в проучването до времето на родоразрешение. Данните за останалите 59 жени са събрани ретроспективно от болничната документация.

За определяне на прогностичната стойност на нивата на PAPP-A през първия триместър са събрани данните за бременностите на 216 жени. От по-нататъчното проучване са изключени 17 от тях поради установени хромозомни аномалии или структурни аномалии на плода.

Анализирани са данните на 199 едноплодни бременности през периода януари 2008 – декември 2009 година. Информацията за по-голямата част от тях е събрана ретроспективно от базата данни на Националната Генетична Лаборатория, болничната документация и анкета по телефона. Само 30 от бременните в групата са проследени проспективно в хода на бременността.

Оценена е прогностичната стойност на паритета, възрастта, акушерската анамнеза, ИТМ и придружаващите заболявания едновременно и поотделно за развитие на ПЕ, ранна тежка ПЕ преди 34 г.с. и неблагоприятен перинатален изход от бременността.

III.2 Използвани класификации

III.2.1 Класификация на преeklampсията

Използвана е общоприетата за клиничната практика и изследователски цели класификация на American College of Obstetricians and Gynecologists [22]. Според нея критерии за поставяне на диагноза са следните симптоми:

- Хипертония – състояние, при което систолното АН е ≥ 140 mmHg, а диастолното АН е ≥ 90 mmHg, при две и повече измервания на АН след 20 г.с.
- Протеинурия – наличие на уринарен протеин в концентрации по-високи от 0,3 g/l за 24h или при концентрация от 1 g/l при две или повече изследвания в рамките на 6 часа.

Различните типове хипертония се дефинират по следния начин:

1. Гестационна хипертония – развитие на хипертония, като самостоятелен симптом по време на бременността или през първите 24 часа след раждането при жени, които са били нормотензивни до момента. Кръвното налягане се нормализира в рамките на 10 дни след раждането.

2. Преeklampсия – развитие на хипертония, протеинурия и отоци след 20 г.с.
3. Еklampсия – представлява усложнена с гърчове ПЕ
4. Присадена ПЕ и еklampсия – развитие на ПЕ при пациентки с хронична хипертензивна болест или бъбречно заболяване.
5. Хронична хипертонична болест – наличие на персистираща хипертония преди бременността или преди 20 г.с.
6. Некласифицирана хипертонична болест – включва проявите на хипертония от случаен характер, които трудно могат да бъдат асоциирани към по-горните.

Хипертонията при бременните може да се класифицира в две основни групи: при жени, които са били хипертонички преди да забременеят и при такива, които са покачили кръвното налягане за пръв път във втората половина на бременността.

Предхождаща хипертония: Хипертония преди бременността или открита по-рано от двадесетата седмица преди забременяването, или продължаваща след раждането. Повечето такива пациентки имат есенциална хипертония, но някои имат бъбречни заболявания или други медицински проблеми.

Хипертония, асоциирана с бременността: 12% от бременните. Хипертонията се проявява *de novo* след двадесетата седмица на бременността и се нормализира в рамките на шест седмици след раждането.

Тази категория е разделена на две групи:

Гестационална хипертония – 6 – 7%, самостоятелна хипертония без съпътстващи симптоми

ПЕ – 5 – 6%, хипертония с протеинурия поне 0,3g за 24 часа

Присадена Преeklampсия: 25% от жените с предхождаща хипертония – симптоми и белези на ПЕ при жени с предхождаща хипертония.

Еклампсия: Гърчове при всички жени, които са имали или в последствие са развили хипертония в бременността.

Кръвното налягане принципно спада през първия и втория триместър на бременността. Заради това се предполага, че жени с повишено кръвно налягане преди двадесетата гестационна седмица са с предхождаща артериална хипертония.

III.2.2 Определение за ИУРП

Тегло на новороденото под 10^{ия} персентил за съответната гестационна възраст.

III.2.3 Определение за абрупцио на плацентата

Преждевременно отлепване на нормално прикрепена плацентата преди започване на третия период на раждането.

III.2.4 Определение за спонтанен аборт

Прекъсване на бременността преди навършване на 22 г.с. или при тегло на плода под 600 грама [15].

III.3 Методика на Доплеровото изследване

За изследване на кръвотока в маточните артерии са използвани апарати Aloka 1700, Medison Aquvix V20, General Electric Voluson 730 Expert, General Electric Logiq 5. Използват се Пулсов и Цветен Доплер. Вълновите криви на скоростта на кръвотока се регистрират с 3.5 и 5 MHz трансабдоминален конвексен трансдюсер с 3.2 MHz Доплерова честота. За елиминирание на високо амплитудните сигнали, произхождащи от съдовите стени се използва филтър с честота 50 Hz.

Доплеровото изследване се извършва в легнало положение по гръб. Трансдюсерът се поставя успоредно на маточната стена в нейната истмична част така, че да се проследи а. iliaca comunis до мястото на бифуркацията ѝ. След това трансдюсерът се насочва медиално в същия план, при което се появява изображението на маточната артерия. Тя има прав ход и ехогенни стени. Пробният обем се поставя приблизително на 1см медиално от мястото, в което маточната артерия пресича а. iliaca externa [53].

След локализиране на изследвания съд с цветен Доплер в реално време, Доплеровият лъч се насочва към съда под минимален ъгъл. Регулира се дълбочината така, че “пробният размер” да попадне в лумена на съда. Ширината му се променя в зависимост от диаметъра на лумена на изследвания съд. В този момент започва регистрирането на вълнови криви и звукови сигнали с типична за маточните артерии характеристика. Измерванията се извършват след регистриране на минимум 10 последователни и с добро качество вълнови криви. Чрез компютърна програма се изчисляват RI и PI, като се усредняват стойностите от 3 последователни цикъла [12].

RI се изчислява по формулата

$$(S-D)/S,$$

Където S е пиковата систолна скорост,

D е крайната диастолна скорост.

За статистическа обработка най-често се използва средния RI за двете маточни артерии.

PI се изчислява по формулата

$$(S-D)/A,$$

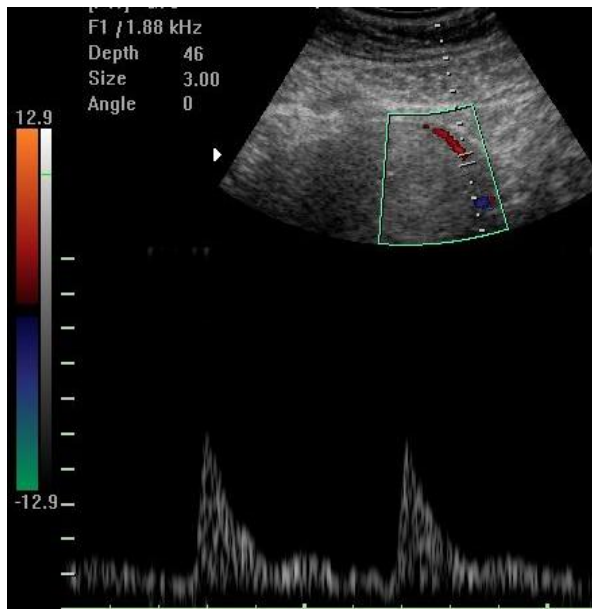
Където S е пиковата систолна скорост,

D е крайната диастолна скорост,

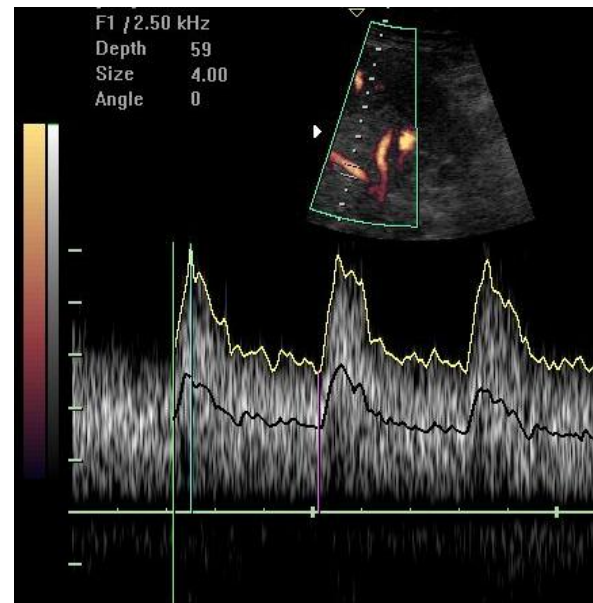
A е средната времева скорост за 1 сърдечен цикъл.

Субективно се оценява наличието или липсата на инцизури в началото на децелерационната фаза.

Съдовата резистентност в маточните артерии се променя в хода на бременността. През първия триместър се регистрират криви с високи PI и RI и наличие на инцизури в началото и в края на децелерационната фаза (Фиг.2). С напредване на бременността кривите се превръщат в нискорезистентни, с ниски PI и RI и без диастолни инцизури (Фиг.3).

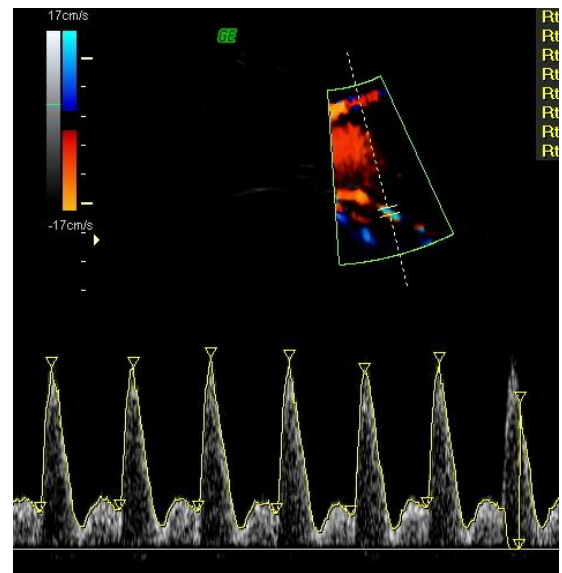
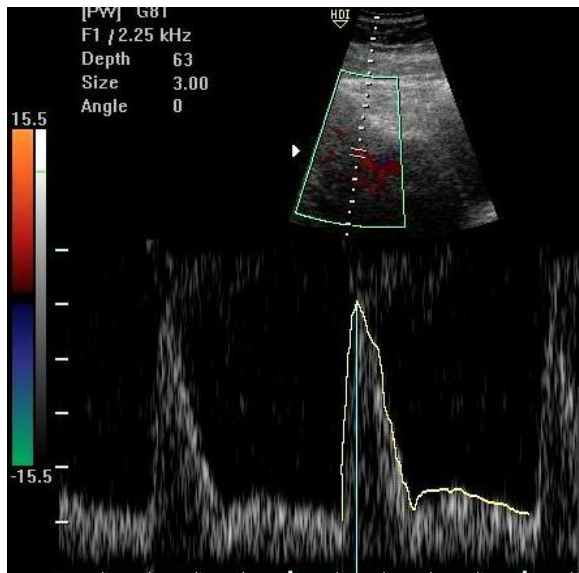


Фиг. 2 Нормална вълнова крива през 1^{ви} триместър



Фиг. 3 Нормална вълнова крива през 2^{ри} триместър

За патологични вълнови криви във втория триместър се приемат тези, при които се установява намален диастолен кръвоток и повишена пулсативност. Израз на последното са високите стойности на RI и PI. Вторият много важен патологичен белег е наличието на инцизури в ранната диастолна фаза (Фиг. 4 и 5).



Фиг. 4 и 5 Различни по степен на изразеност повишена резистентност и наличие на диастолни инцизури в маточните артерии.

III.4 Методика за определяне на серумните нива на хомоцистеина и фолиевата киселина

Двата показателя са изследвани в серум, получен след центрофугиране на взета на гладно кръв от бременните, включени в проучването. Кръвта е центрофугирана до тридесетата минута след взимането и отделеният серум е съхраняван при - 20С°.

Изследванията са проведени с автоматичен анализатор Bayer (ACS:180)

А. Определяне на ХЦ

Използван е високо чувствителен хемилуменисцентен метод на конкурентен имунохимичен принцип. Различните форми на хомоцистин в пробите от пациенти се редуцират до свободен ХЦ от дитиотреитол. Той се превръща в S-аденозилхомоцистеин /SAH/ в катализирана от ензима SAH-хидролаза реакция. SAH от пробата на пациентката се конкурира със SAH, който е ковалентно свързан с парамагнитни частици за ограниченото количество белязани с миши моноклонални анти SAH

антитела. Отчита се обратна зависимост между количеството на ХЦ и относителни светлинни единици.

В. Определяне на фолат

Използван е високо чувствителен хемилуменисцентен метод на конкурентен имунохимичен принцип. Фолатът от пробата на пациента се конкурира с фолат, свързан с акридинов естер, разтворен в реактив на Lite, за ограничено количество фолатсвързващ протеин, който е ковалентно свързан с парамагнитни частици в солидна фаза. За фолатния тест се използва освобождаващ агент /натриев хидроксид/ и дитиотреитол за освобождаване на фолата от ендогенните свързващи протеини в серума. Отчита се обратна зависимост между количеството на фолата и относителни светлинни единици.

III.5 Методика за количествено определяне на PAPP-A с кит DELFIA Express

Методът, използван за количествено определяне на PAPP-A се основава на твърдофазов двустъпален флуориметричен анализ. Ползва се сандвичевата техника, при която PAPP-A се свързва с две моноклонални миши антитела със специфичност към две различни антигенни детерминанти на PAPP-A/ α proMBP комплекса. Калибратори, контроли и серуми от бременни жени, съдържащи PAPP-A реагират с имобилизирани моноклонални PAPP-A специфични миши антитела и с Eu-белязани моноклонални антитела. Белязаните антитела са насочени към различно специфично антигенно място в сравнение с имобилизираните. DELFIA индюзерт предизвиква дисоциация на европиевите йони от белязаните антитела и освобождаването им в разтвора, където образуват флуоресцентни хелати. След това се измерва флуоресценцията във всяко реакционно кладенче.

Флуоресцентния сигнал е пропорционален на концентрацията на PAPP-A в пробата.

PAPP-A е гликопротеин, който се секретира от трофобласта на плацентата като хетеротетрамер съставен от две PAPP-A субединици свързани чрез дисулфидни мостове с две молекули proMBP. PAPP-A и MBP са гликозилирани и 17.4% от масата на комплекса е за сметка на въглехидрати. Гените, кодиращи PAPP-A и proMBP са локализирани съответно в хромозоми 9 и 11. В серум на бременни PAPP-A винаги е включен в комплекс с proMBP. Концентрацията на proMBP в серум е 4 до 10 пъти по-висока от тази на PAPP-A. Антителата ползвани в китовете трябва да са строго специфични срещу PAPP-A, в противен случай ще се регистрират по-високи концентрации на PAPP-A в серума.

III.6 Използвани статистически методи

За обработка на данните от проучването, свързано с дисертационната работа, беше използвана версията на SPSS – SPSS for Windows 13.0. Използвани са следните видове статистически методи [124]:

A. Описателни методи и методи за оценка

1. Вариационен анализ на количествени променливи – средна стойност, стандартно отклонение, минимум, максимум .

2. Честотен анализ на качествени променливи (номинални и рангови), който включва абсолютни честоти, относителни честоти (в проценти), кумулативни относителни честоти (в проценти)

3. Графични изображения.

Б. Методи за проверка на хипотези

1. Параметрични

1.1 Т-тест за две независими извадки (Independent Samples T-Test) за проверка за равенство на две средни

2. Непараметрични методи

2.1 Методи на Колмогоров - Смирнов (Kolmogorov - Smirnov) и Шапиро - Уйлк (Shapiro - Wilk) за проверка за нормалност на разпределението на количествена променлива

2.2 Метод на Ман - Уйтни (Mann - Witney) – сравняване на средни стойности в две групи на една количествена променлива, когато разпределението не е нормално

2.3 Метод хи-квадрат (Chi-square test) или точен тест на Фишер (Fisher's exact test) за търсене на връзка между две качествени променливи

В. Регресионен анализ

Логистичен регресионен анализ - връзка между бинарна (дихотомна) зависима променлива и множество количествени и качествени променливи (рискови фактори).

Г. Други методи

1. Изчисляване на чувствителност и специфичност на тестове.

2. ROC – анализ.

Използваното от нас критично ниво на значимост е $\alpha = 0.05$. Съответната нулева хипотеза се отхвърля, когато Р стойността (P-value) е по-малка от α [85].

В текста термина „относителен риск” (Relative Risk) е еквивалент на изчисленото „отношение на шансовете” (Odds Ratio) за възникване на дадено събитие.

Изводите за отделните рискови фактори са направени на базата на доверителни интервали, получени на основата на стандартната грешка. В нея се отчита обема на извадката – това позволява да се правят изводи за изседваната група с 95% достоверност, независимо от броя включени пациенти.

Изготвен е множествен логистичен регресионен модел (Multiple logistic regression) за оценка на риска от възникване на анализираното усложнение на базата на наличието на 2 и повече рискови фактора. В медицинските проучвания от вида “случай-контрола” като мярка за

силата на връзката между един фактор и дадено усложнение се използва отношението на шансовете. В случая усложнението е зависима променлива с две категории – “има усложнение” с код 1 или “няма усложнение” с код 0. Рисковият фактор може да бъде количествена или качествена променлива.

Когато зависимата (изходната) променлива е дискретна, т.е. когато тя може да приема най-често две (понякога повече от 2 стойности), тогава като стандартен метод за анализ се използва логистичния регресионен анализ [109]. Отношението на шансовете се използва като приблизителна мярка на рисковото отношение за усложнение в зависимост от определен рисков фактор или определена група рискови фактори.

Уравнението, чрез което може да се изчисли принадлежността на едно лице към категорията “с усложнение”, има следния общ вид:

$$P(\text{усложнение}) = 1 / (1 + e^{-Z}),$$

Където e е основата на естествените логаритми – приблизително равна на 2.7183

Z има вида $Z = B_0 + B_1 \cdot X_1 + B_2 \cdot X_2 + \dots + B_n \cdot X_n$, където X_1, X_2, \dots, X_n са означения на стойностите на факторите в модела

$B_0, B_1, B_2, \dots, B_n$ са коефициенти на модела, чиито оценки се намират на базата на данните от извадката

P (усложнение) е вероятността за усложнение.

Коефициентите на модела са свързани с отношенията на шансовете – всеки коефициент е равен на естествения логаритъм на съответното отношение на шансовете.

При стъпковата процедура на първата стъпка беше избран един единствен фактор - наличие/липса на инцизури със стойности 0, 1 и 2.

Когато в уравнението се включва само един фактор, в общото уравнение за вероятността един човек да има усложнение $P(\text{усложнение}) = 1 / (1 +$

e^{-z}), а Z ще има вида $Z = B_0 + B_1 \cdot X_1$, където с X_1 е означена стойността на единствения фактор сТпi qп/10, включен в модела, т.е. $Z = B_0 + B_1 \cdot$ инцизура.

Коефициентите B_0 и B_1 се намират от съответния изход от статистическия пакет SPSS v.13.0, с който беше извършена статистическата обработка.

IV. РЕЗУЛТАТИ И ОБСЪЖДАНЕ

IV. 1 Прогностична стойност на анамнестичните данни и някои биометрични показатели

IV.1.1 Резултати

IV.1.1.1 Анамнестични данни

IV.1.1.1.1 Паритет и акушерска анамнеза

Анализирани са данните за паритета и за връзката му с развитието на ПЕ при 109 бременни – 43 с ПЕ и 66 контроли.

Прави впечатление фактът, че сред мултипарите с ПЕ твърде често се установява анамнеза за поне един спонтанен аборт при предишна бременност – 18 от бременните с ПЕ (30.5%) и 11 от бременните с ранна ПЕ (35.5%). В контролната група честотата на спонтанните аборти е 14.5% (Фиг.6). Тази висока честота вероятно е резултат от начина на селекция на изследваната група бременни и увеличената честота на бременните с обременена акушерска анамнеза в нея. Фактът, че бременните не са подбрани напълно на случаен принцип, а са част от контингента на СБАЛАГ „Майчин дом”, води до натрупване на специфични особености у включените жени. Това, от своя страна, води до засилване на тежестта на тези особености върху настъпването на определени усложнения на бременността.

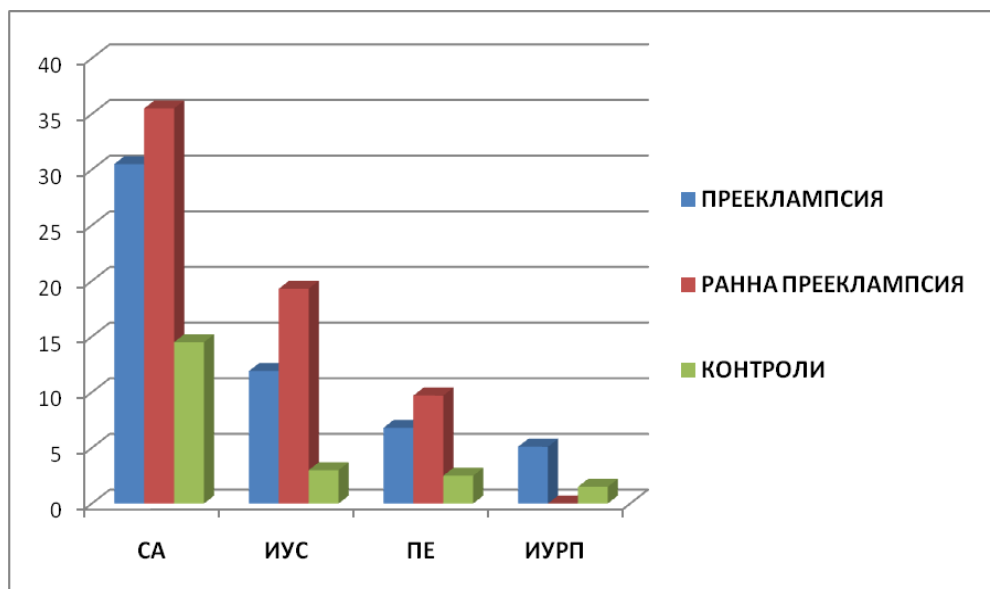
Само три от жените с ПЕ на възраст над 35 години са бременни за първи път. Поради малкия брой случаи не може да се оцени връзката между паритета, възрастта на майката и риска от развитие на ПЕ.

Обременената акушерска анамнеза като цяло – повече от 3 спонтанни аборта, ПЕ, ИУРП, абрупцио на плацентата или интраутеринна смърт на плода, се свързва с 5.8 пъти по-висок риск от развитие на ПЕ в настоящата бременност (88.7% чувствителност и 56.6% специфичност). За ранната ПЕ преди 34 г.с. тези цифри са: относителен риск - 3 пъти,

чувствителност 89.5% и специфичност 42.8% съответно. Наличието на един и повече спонтанни аборта в анамнезата се свързва с 2.6 пъти по-висок риск от развитие на ПЕ в настоящата бременност.

Пет (8.4%) от бременните с ПЕ в настоящата бременност, 3 от които с ранна ПЕ (9.7%), имат анамнеза за същото състояние при поне една от предишните си бременности. Наличието на ПЕ в предишна бременност се свързва с 3.6 пъти по-висока честота на ПЕ и 4.2 пъти по-висок риск от ранна ПЕ в настоящата бременност. Променливата има 78.3% чувствителност и 50% специфичност за развитието на ПЕ и 87.4% чувствителност и 37.5% по отношение на ранната ПЕ.

В анализираната група бременни жени не се установява статистически значима връзка между броя на бременностите и риска от развитие на ПЕ ($p=0.41$). Това, както бе посочено по-горе, вероятно е резултат от големия брой бременни с обременената акушерска анамнеза в изследваната група.



Фиг. 6 Честота на акушерските усложнения в анамнезата на мултипарите с ПЕ в настоящата бременност в проценти.

Най-висок относителен риск от развитие на ранна тежка ПЕ има интраутеринната смърт на плода при предишна бременност – 6.6 пъти. За развитие на ПЕ като цяло рискът е 3.7 пъти. Чувствителността и специфичността на тази променлива по отношение на развитието на ПЕ са 78.8% и 50% съответно, а за ранна ПЕ 88.5% и 46.1% съответно.

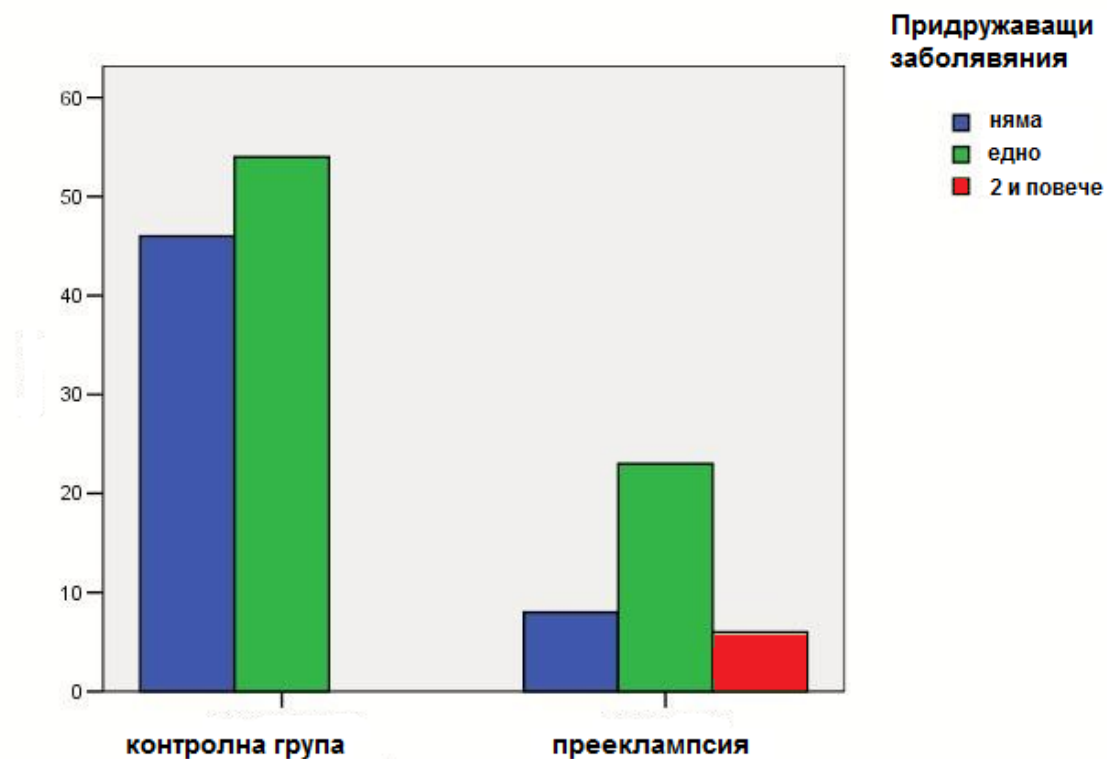
IV.1.1.1.2 Придружаващи заболявания

При 137 от бременните е оценено наличието на придружаващи заболявания и връзката им с развитието на ПЕ. При 54 (39.4%) от тях не се установява наличие на придружаващи заболявания. Сред останалите 83 жени (61.6%) най-голяма е честотата на бременните с някаква форма на диабет (1 или 2 тип диабет – 24 (9.7%), гестационен диабет – 7(2.8%)) – общо 31 пациентки (12.5%). Шест от бременните (1.6%) са имали 2 и повече придружаващи заболявания (Фиг. 7 и 8). Тридесет и седем (77.1%) от бременните с ПЕ са имали някакво придружаващо заболяване. Най-чести придружаващи заболявания сред бременните с ПЕ са диабетът 1 или 2 тип – 11 бременни (22.9%) и артериалната хипертония със същата честота. При бременните с ранна ПЕ водещ е диабетът – 8 бременни (25.8%), а артериалната хипертония е два пъти по-рядка - 4 бременни или 12.9%.

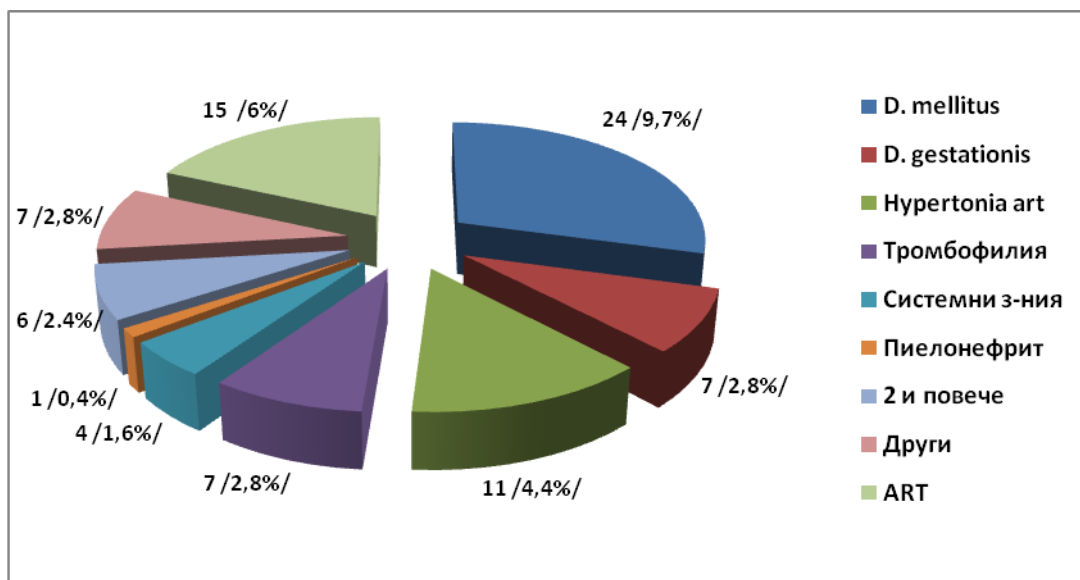
Десет от бременните с усложнения на бременността са имали някаква форма на вродена тромбофилия (8.3%). От тях 6 са развили някаква форма на ПЕ (5%) – при 3 от жените се е наложило родоразрешение преди 34 г.с. При 2 бременни е наблюдавана изолирана ИУРП, 1 - ИУСП и 1 спонтанен аборт преди 20 г.с. В контролната група това състояние е наблюдавано в 4 случая (0.2%).

Съществува статистически значима връзка между анамнезата за придружаващо бременността заболяване и развитието на ПЕ ($p=0.011$). Наличието на едно или повече придружаващи заболявания се свързва с 3.08 пъти по-висок риск от развитие на ПЕ в сравнение с контролната

група (95% CI 1.3-7.4). Наличието само на едно придружаващо заболяване се свързва с 2.45 по-висок риск от това усложнение ($p < 0.0001$, 95%CI 1-5.99). Също така има статистически значима зависимост между развитието на ПЕ и броя на придружаващите заболявания ($p < 0.0001$). Прави впечатление, че всички жени с две или повече придружаващи заболявания развиват ПЕ. Изчисленият относителен риск за ПЕ при тези пациентки е твърде голяма цифра поради факта, че и шестте бременни в тази подгрупа са развили ПЕ. Артериалната хипертония увеличава риска от развитие на ранна ПЕ 2.5 пъти (95% CI 0.4-16.5), но при много ниска чувствителност и по-голям брой фалшиво положителни резултати – 50%.



Фиг. 7 Честота на придружаващите заболявания в контролната група и групата с ПЕ.



Фиг. 8 Видове придружаващи заболявания в изследваната популация /ART – Асистираны репродуктивни техники/.

IV.1.1.2 Обсъждане

Обременената акушерска анамнеза се свързва с относително висок риск от развитие на ПЕ в настоящата бременност – 5.8 пъти, като най-добър предиктор се оказва анамнезата за интраутеринна смърт на плода в предишна бременност. По литературни данни обременената акушерска анамнеза е сравнително добър показател за оценка на риска от развитие на ПЕ в последващите бременности. Наличието на повече от един инцидент при предишна бременност значимо подобрява прогностичната стойност на този показател. Повечето автори сочат ПЕ в предишна бременност като най-чувствителен рисков фактор. Макар че при изследваните жени ПЕ не се свързва с най-висок риск от повторно настъпване на това усложнение в настоящата бременност, все пак тя е относително добър прогностичен белег – увеличава шанса за настъпване на ПЕ 3.6 пъти.

Най-често наблюдаваните придружаващи заболявания сред бременните с ПЕ са диабетът 1 или 2 тип и артериалната хипертония. Това вероятно се дължи на по-често наблюдаваната подлежаща ендотелна увреда, особено при бременните с голяма давност на придружаващите заболявания. Наличието на някое от тези заболявания се свързва с повишен риск от развитие на ПЕ в сравнение с общата популация. Подобни са и резултатите, публикувани от Тодорова за честотата на ПЕ при бременните с 1 тип диабет [20]. При бременните с повече от едно предхождащо бременността заболяване този риск нараства в пъти, поради което тези жени се оценяват като изключително високо рискови и изискват много по-стриктно наблюдение със своевременна корекция в терапевтичния подход и родоразрешение.

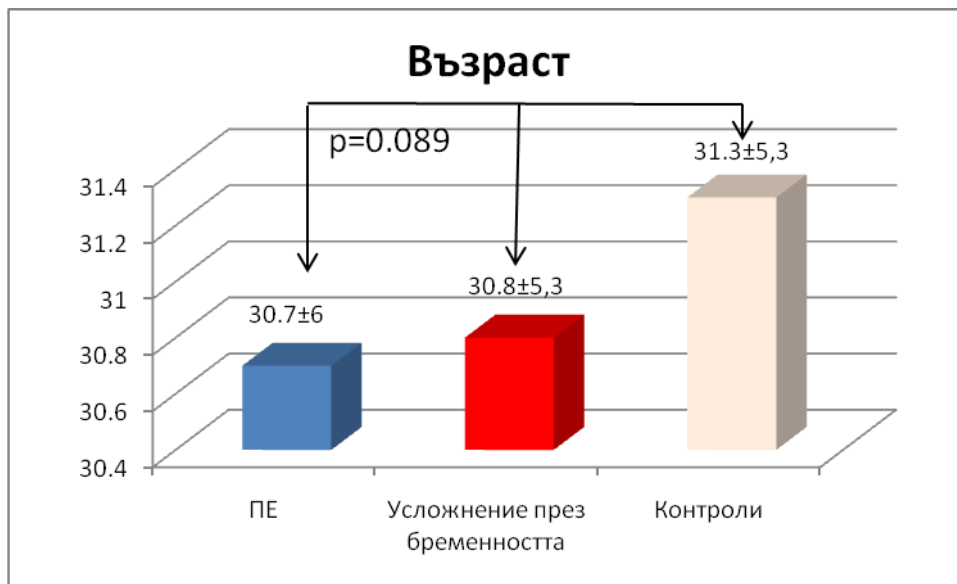
IV.1.2 Възраст, тегло, ИТМ и изходно артериално налягане

IV.1.2.1 Резултати

IV.1.2.1.1 Възраст

Анализирани са данните за възрастта при всички бременни, включени в проучването – 200 контроли и 121 с някакво усложнение на бременността, от които 60 бременни с ПЕ.

Средната възраст на бременните, включени в анализа е 31 ± 4.7 години. В изследваната група бременни не се установява статистически значима разлика в средната възраст между групите с ПЕ, тези с някакво усложнение на бременността и контролите (30.7 ± 6 , 30.8 ± 5.3 и 31.3 ± 5.3 съответно $p=0.089$, Фиг. 9).

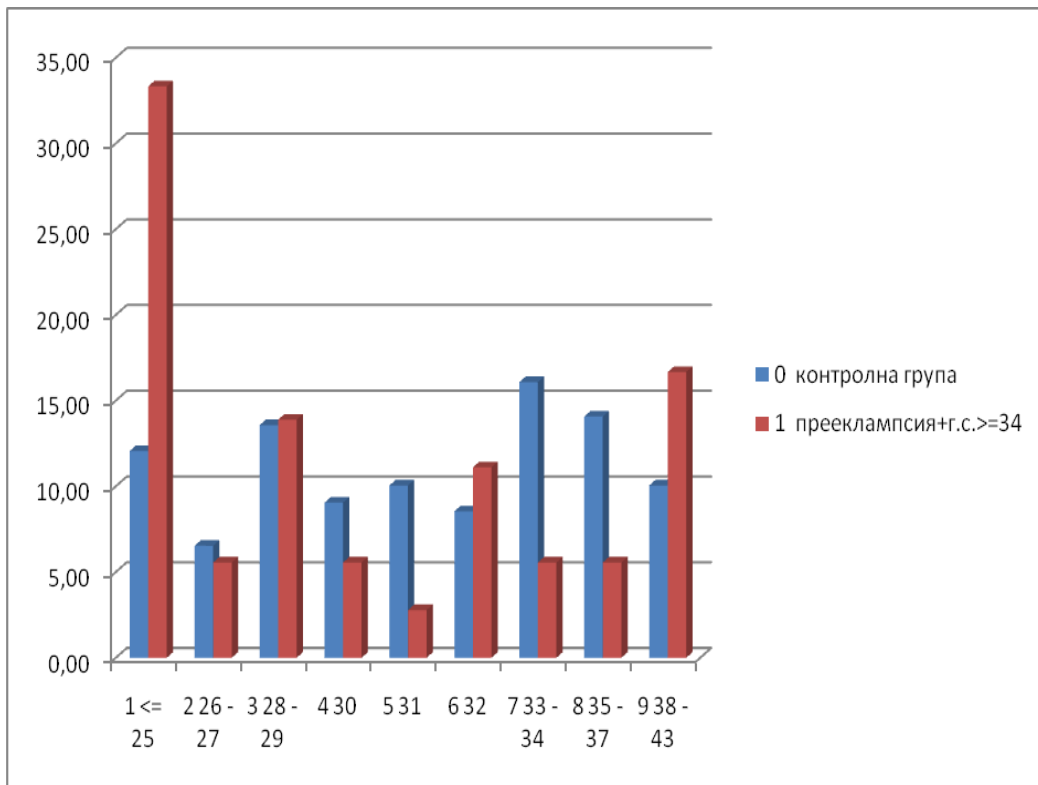


Фиг. 9 Средна възраст на бременните в основните групи.

Най-голям брой от бременните, развили ПЕ са на възраст под 29 години – 23 бременни (47.9%). Имало е 2 бременни на възраст под 20 години. И двете са развили ранна тежка ПЕ и са родоразрешени преди 34 г.с.

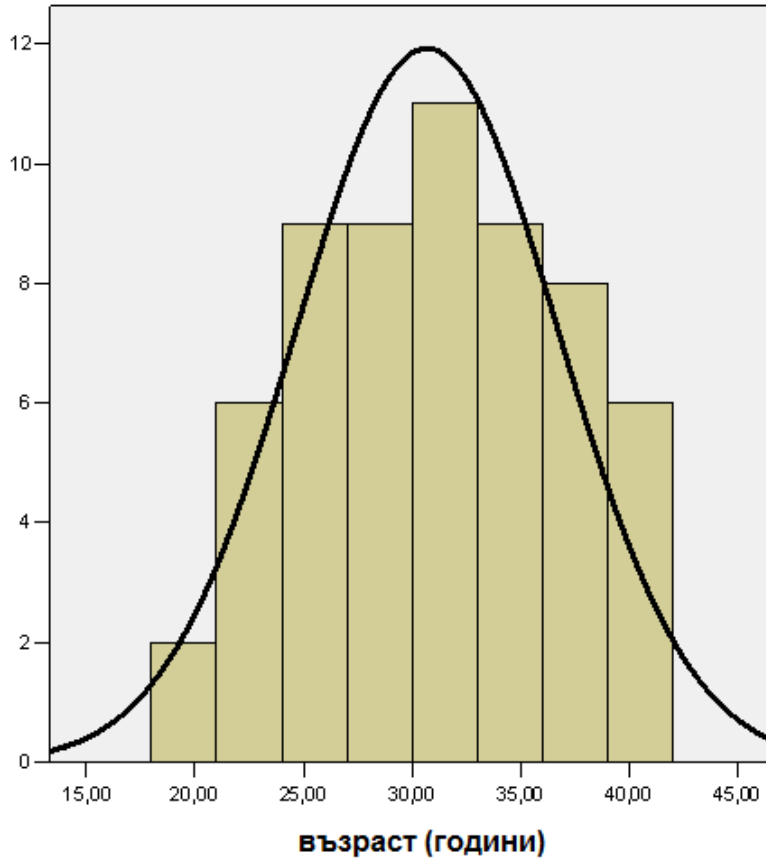
Осемнадесет от 60 бременни с ПЕ (30%) са на възраст по-голяма или равна на 35 години. Единадесет от бременните с ранна тежка ПЕ (35.5%) също са над 35 години (Фиг. 9 и Фиг. 10). В контролната група този процент е 28.5%.

Взаимното честотно разпределение на жените по възрастови групи показва, че има статистически значима зависимост между двете променливи ($P=0.031$). За да се установи характера на тази зависимост, жените бяха разделени на такива с ПЕ до 34 г.с. и след 34 г.с. Установява се статистически значима зависимост между възрастта и риска от развитие на ПЕ ($P=0.043$). Тази зависимост се изразява в това, че в екстремалните възрастови групи (≤ 25 и $38 - 43$) процентът на жените с ПЕ след 34 г.с. е по-голям отколкото в останалите възрастови групи. Това се вижда и от долната графика (Фиг.10).



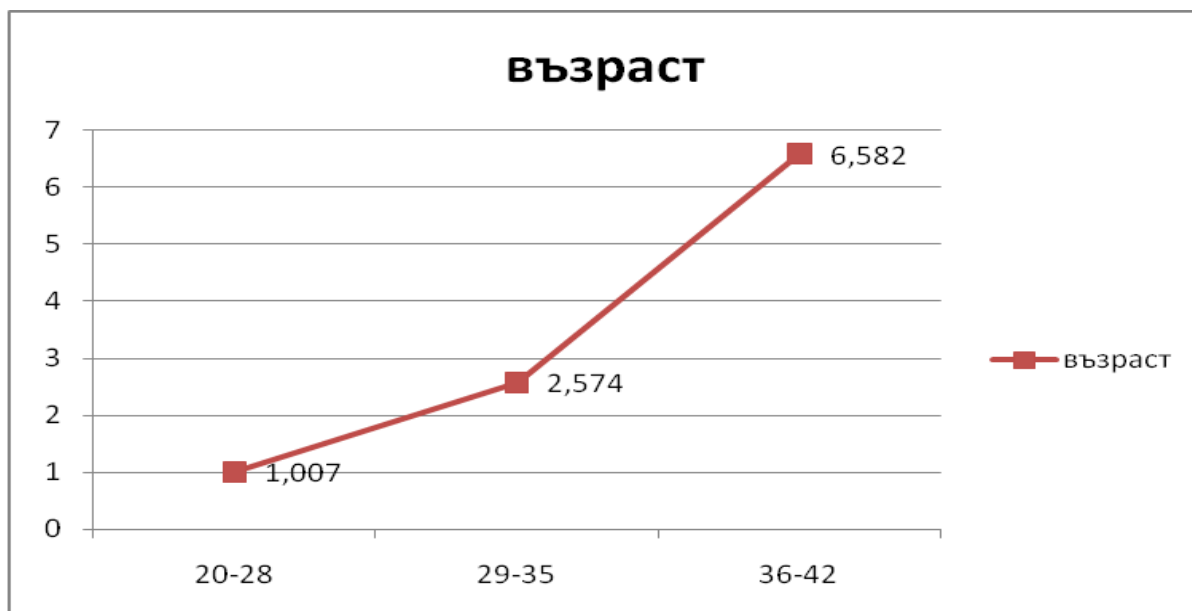
Фиг. 10 Честотно разпределение на възрастта при бременните с ПЕ и контролите.

Четири от бременните с ПЕ (6.8%) и 5 от контролите (2.5%) са на възраст над 40 години (Фиг.11). Вероятно поради малкия брой на бременните с екстремно ниска или висока възраст не може да бъде доказана значима корелация между тези възрастови групи като абсолютна стойност и не може да бъде определен риска от развитие на ПЕ. Процентното съотношение между бременните в двете групи все пак показва тенденция към значително увеличаване на честотата на разглежданото усложнение с възрастта.



Фиг. 11 Хистограма с разпределението на възрастта на бременните с ПЕ.

Релативният риск за настъпване на ранна ПЕ във възрастовата група над 35 години е 2.57 (95% CI 1-6.58), а честотата на фалшиво положителните резултати е 29.4% (Фиг. 12). Този риск се увеличава значително с напредване на възрастта на бременната.



Фиг. 12 Зависимост между покачването на възрастта и риска от развитие на прееклампсия.

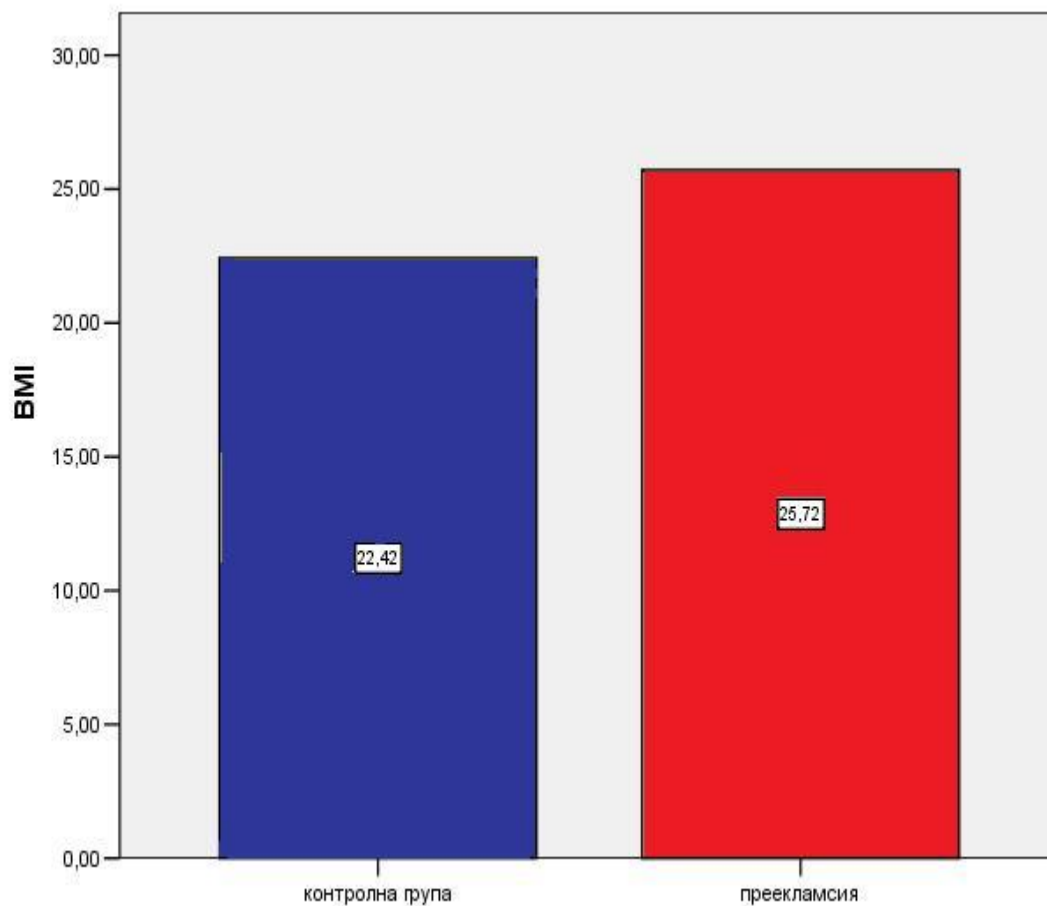
IV.1.2.1.2 Телесно тегло и ИТМ

Анализирано е телесното тегло при включване в проучването при 94 бременни и ИТМ в началото на бременността при 132 жени. Установява се статистически значима разлика в изследваните параметри между двете групи (Табл.4). По-високото изходно тегло, както и по-големият ИТМ в началото на бременността, се свързват с по-голям риск от развитие на ПЕ (Фиг. 13).

| | Възраст /години/ | Тегло при включването /кг./ | ИТМ | RR sis /mmHg/ | RR dia /mmHg/ |
|---------------------------------------|---------------------|-----------------------------------|----------|------------------|------------------|
| Контроли | 31.3±5.3 | 61.6±13 | 22.4±3.8 | 110±11.07 | 71.6±8.2 |
| N | 199 | 51 | 80 | 43 | 43 |
| Прееклампсия | 30.7±6 | 67.9±9.5 | 25.7±6 | 123.5±14.3 | 82.3±10 |
| N | 60 | 22 | 30 | 20 | 20 |
| Ранна прееклампсия | 31.6±5.8 | 66.8±12.6 | 23.7±4.7 | 128±12.1 | 85.2±9.1 |
| N | 31 | 14 | 15 | 12 | 12 |
| Усложнения на бременността | 30.8±5.3 | 67.4±11 | 23.2±5.4 | 119±17.3 | 81.4±7.4 |
| N | 121 | 43 | 52 | 25 | 25 |
| Значимост | NS | p=0.026 | P=0.01 | p=0.01 | p=0.01 |

Табл. 4 Средни за възрастта, теглото при включване, ИТМ, систолното и диастолното артериално налягане при включване в проучването.

Увеличаването на ИТМ с 1 kg/m^2 води до увеличаване на риска от развитие на ПЕ с 15% (95% CI 1.05-1.27). ИТМ над 25 kg/m^2 в началото на бременността има 50% чувствителност и 82% специфичност по отношение на риска от развитие на ПЕ ($p=0.012$). Такава стойност на ИТМ в началото на бременността се свързва с увеличаване на риска от развитие на ПЕ с 4.13 пъти (95% CI 1.64-10.4). Повишения ИТМ в началото на бременността е свързан с по-малък риск от настъпване на ранна ПЕ в изследваната група.

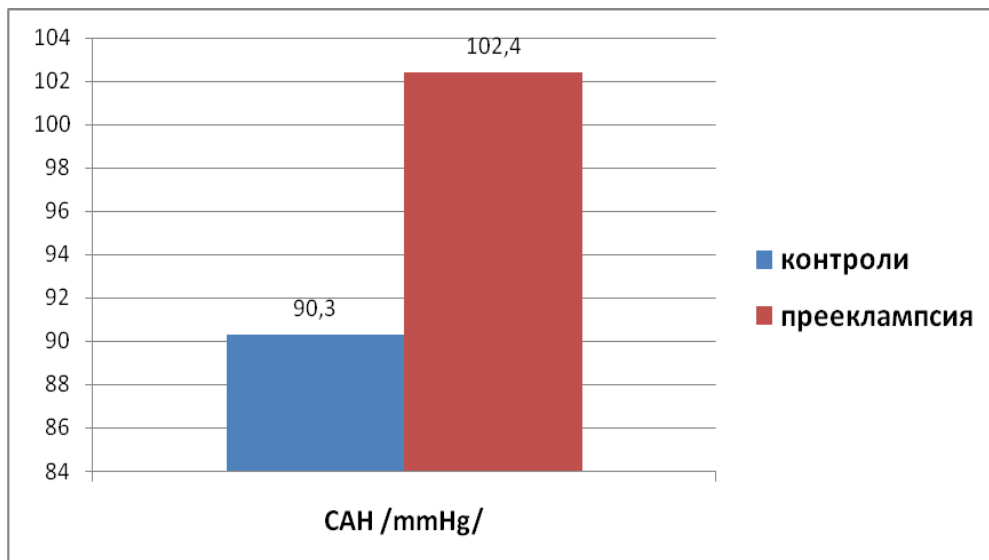


Фиг. 13 Стойности на ИТМ в контролната група и в групата с ПЕ.

С увеличаване на граничната стойност се наблюдава увеличаване на специфичността, но и значително намаляване на чувствителността по отношение на риска от развитие на ПЕ. Нараства обаче и шанса за настъпване на това усложнение - при гранична стойност 27 рискът от развитие на ПЕ в настоящата бременност нараства до 7.1 пъти при 7.5% фалшиво положителни резултати (95% CI 2.34-21.28).

IV.1.2.1.3 Артериално налягане

Изходното артериално налягане е разгледано при 63 бременни – 20 с ПЕ и 63 контроли. Установява се статистически значима разлика между стойностите на систолното ($p=0.02$, 95% CI 16.1-1.28) и диастолно ($p=0.024$) артериално налягане в двете групи, както и между стойностите на САН (Фиг. 14).



Фиг. 14 Средно артериално налягане на бременните с ПЕ и контролната група.

Повишеното артериално налягане в началото на бременността се асоциира със значимо по-висок риск от развитието на ПЕ. Покачването на систолното артериално налягане с 5 mmHg води до увеличаване на риска от развитие на ПЕ с 1.8 пъти (95% CI 1.26-2.6), а на диастолното с 1.7 пъти (95% CI 1.3-2.4) при 4.5% фалшиво положителни резултати. Рискът от развитие на ранна ПЕ се увеличава 2.7 пъти при същото покачване на систолното налягане (95% CI 1.4-5.3) и 3.2 пъти за диастолното налягане (95% CI 1.5-7) (Табл. 5).

| | Систолно АН | | Диастолно АН | | САН | |
|---|-------------|-----------------------|--------------|-----------------------|-----|-----------------------|
| | ПЕ | ПЕ преди 34г.с. | ПЕ | ПЕ преди 34г.с. | ПЕ | ПЕ преди 34г.с. |
| Относителен риск | 1.8 | 2.7 | 1.7 | 3.2 | 1.6 | 3 |
| Чувствителност /%/ | 80.7 | 93.3 | 77.4 | 91.1 | 82 | 91.3 |
| Фалшиво положителни резултати /%/ | 2.3 | 16.7 | 4.6 | 20 | 4.6 | 20 |

Табл. 5 Относителен риск от ПЕ при покачване на артериалното налягане с 5 mmHg /АН – артериално налягане/.

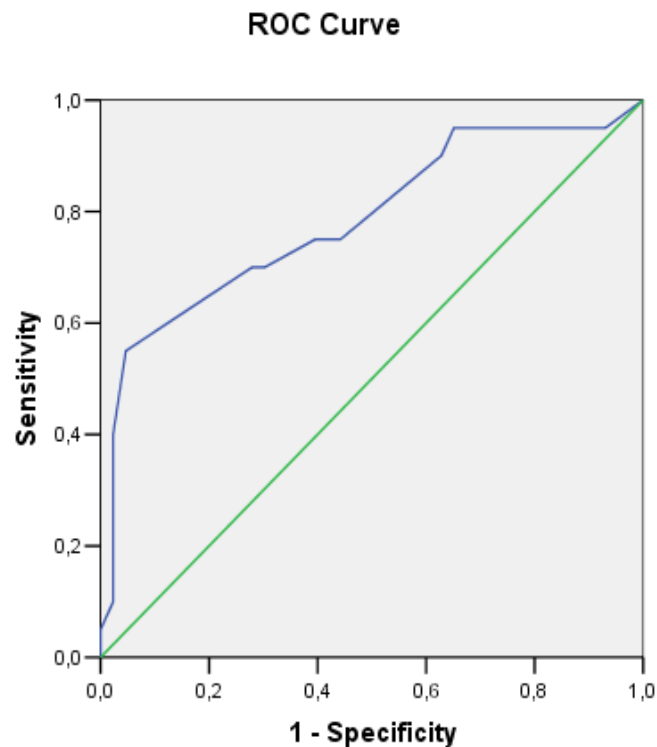
Покачването на САН с 5 mmHg увеличава риска от развитие на ПЕ с 1.6 пъти (95% CI 1.2-2.1), а на ранна ПЕ с 3 пъти (95% CI 1.5-6.4). Честотата на фалшиво положителните резултати е 2.3%.

САН над 90mmHg е свързано с 5.3 пъти по-висок риск от настъпване на посоченото усложнение при 82.5% чувствителност и 47% специфичност (95% CI 1.1-26.1; Фиг.15).

IV.1.2.2 Обсъждане

Един от анамнестичните фактори, обсъждан най-често в литературата като рисков за развитие на ПЕ е възрастта на майката. По литературни данни възрастта под 20 и над 40 години се свързва със значително повишаване на риска от развитие на ПЕ – между 2 и 4 пъти според различните източници [77, 209]. В изследваната група възрастта над 35 години се свързва със значимо повишаване на риска от развитие на ранна ПЕ преди 34 г.с – 2.57 пъти в сравнение с контролната група

бременни. Този риск нараства с напредване на възрастта на бременната, което е в унисон с публикуваните и от други автори резултати [77].



Фиг. 15 ROC крива на разпределението на стойностите на САН в изследваната група.

В изследваната група е най-голям броят на бременните развили ПЕ във възрастовата група до 29 години. Тези резултати са сходни с цитираните от Иванов възрастови тенденции при бременните с ПЕ у нас [6]. Поради относително малкият дял на бременните с екстремно ниска или висока възраст не може да се установи наличие на статистически значима корелация между този показател и развитието на ПЕ. Все пак фактът, че единствено в групата с ранна тежка ПЕ се срещат бременни

на възраст под 20 години демонстрира тенденция към повишаване на риска от развитие на ПЕ при тази възрастова група жени [25, 257].

По-голямото тегло на бременната, както и повишеният ИТМ в началото на бременността водят до нарастване на риска от развитие на ПЕ и ранна ПЕ. При това ИТМ е по-точен фактор за оценка на риска от това усложнение. Това вероятно се дължи на факта, че ИТМ е по-коректен метод за оценка на телесната маса от теглото, разглеждано самостоятелно. Тези резултати са сходни с публикуваните в литературата до момента [19]. С увеличаване на телесното тегло нараства и риска от развитие на ПЕ, но това става за сметка на намаляване на чувствителността и специфичността на методиката. Гранична стойност 25 кг/м^2 се свързва с относително добра чувствителност, макар и с по-ниска предиктивна стойност в сравнение с по-висока гранична стойност, каквато е 27 кг/м^2 .

Макар че артериалната хипертония е с относително ниска честота в изследваната група, артериалното налягане в началото на бременността има значително влияние върху риска от развитие на ПЕ. Повишеното систолно и диастолно артериално налягане се свързват с 3 до 4 пъти по-висок риск от развитие на ПЕ в хода на настоящата бременност. Подобни са и резултатите, публикувани от Sibai [216]. Повишаването на стойностите на артериалното налягане с 5mmHg води до увеличаване на риска от развитие на ПЕ с около 1.7-1.8 пъти за всеки пет милиметра живачен стълб, при това при много ниско ниво на фалшиво положителни резултати 4.5%.

Както констатира и Snossen в метаанализ върху 60 599 бременни, САН в началото на бременността е свързано с по-добро оценяване на риска от развитие на ПЕ и ранна ПЕ в настоящата бременност в сравнение със стойностите на систолното и диастолното артериално налягане поотделно [60] – то се свързва с над 5 пъти по-висок риск от настъпване на това усложнение. Това прави САН лесен и широко

достъпен метод за отдиференциране на немалък брой бременни с повишен риск от развитие на ПЕ.

IV. 2 Прогностична стойност на Доплеровото изследване на маточните артерии между 18 и 24 г.с.

IV.2.1 Резултати

При общо 169 бременни – 87 контроли и 82 бременни с неблагоприятен перинатален изход, от които 37 с ПЕ, е проведено Доплерово изследване на маточните артерии между 18 и 24 г.с. За всеки от изследваните параметри броят на анализирани бременни варира в зависимост от наличните данни за отделните пациентки. Установява се статистическа значима разлика в стойностите на PI и RI за всяка от маточните артерии, както и за средните за двата съда стойности (Фиг.16). Има корелация между развитието на ПЕ и стойностите на PI и RI за всяка от маточните артерии, както и за средните на всеки от индексите (Табл. 6 и Табл. 7) – $p < 0.05$ за всеки от показателите.

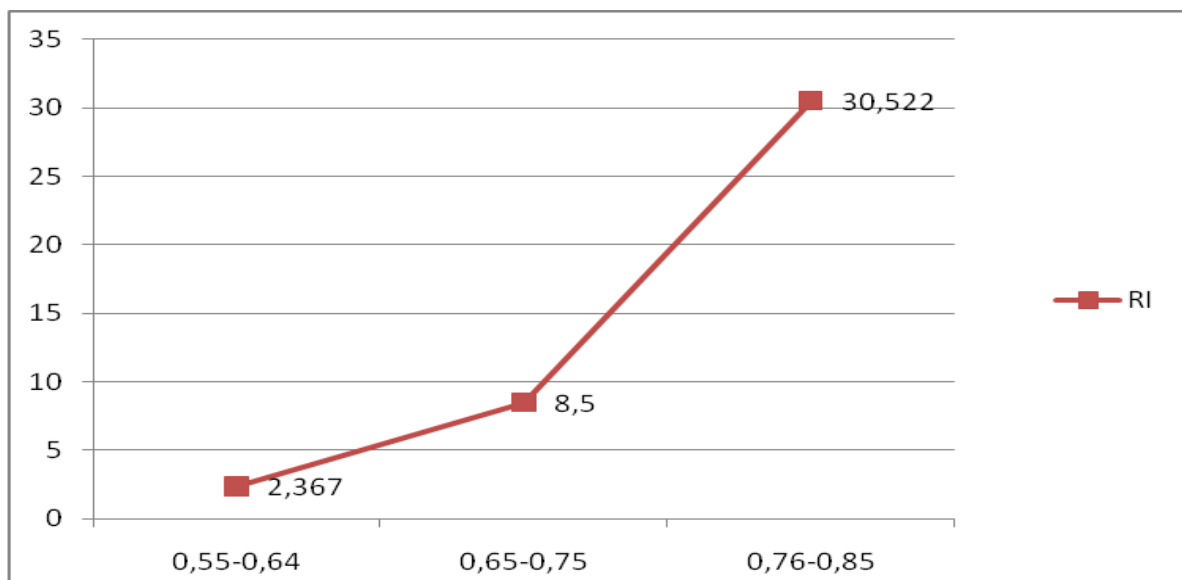
| | | a. ut. dex. RI | a. ut. dex. PI | a. ut. sin RI | a. ut. sin PI |
|-----------------|-------------|----------------|----------------|---------------|---------------|
| Контролна група | Средна | .56 | 1.02 | .56 | 1.07 |
| | N | 82 | 66 | 82 | 64 |
| | Станд. откл | .11 | .46 | .10 | .42 |
| | Медиана | .56 | .87 | .56 | .94 |
| Преекламсия | Средна | .67 | 1.53 | .65 | 1.50 |
| | N | 45 | 37 | 40 | 39 |
| | Станд. откл | .12 | .58 | .12 | .78 |
| | Медиана | .69 | 1.4 | .65 | 1.34 |
| Значимост /p/ | | <0.0001 | 0.034 | <0.0001 | 0.006 |

Табл. 6 Показатели на изследваните параметри за двете групи.

| | | среден RI | среден PI |
|-----------------|-------------|-----------|-----------|
| Контролна група | Средна | .56 | 1.03 |
| | N | 75 | 57 |
| | Станд. откл | .11 | .36 |
| Преекламсия | Средна | .63 | 1.43 |
| | N | 31 | 27 |
| | Станд. откл | .09 | .55 |
| Значимост /p/ | | 0.004 | 0.001 |

Табл. 7 Средни стойности за RI и PI само за бременните, за които има данни и за двете маточни артерии.

Рискът от развитие на ПЕ е 4.1 пъти по-висок при бременните с повишаване на RI в едната маточна артерия (95% CI 1.51-29.58). При повишаване на RI и в двете артерии се установява 4.8 пъти по-висок риск от развитие на ПЕ. Стойностите на средния RI за двете маточни артерии над 90^{ия} перцентил (0.7) водят до 3.8кратно увеличение на риска от развитие на ПЕ при 9.3% фалшиво положителни резултати (95% CI 1.34-10.9) и 70.8% чувствителност и 61% специфичност (Фиг. 16). Рискът от развитие на ранна тежка ПЕ нараства до 8.5 пъти при стойности на RI над 90^{ия} перцентил (95% CI 2.37-30.5). Също така се подобрява чувствителността до 89.5%, но при по ниска специфичност (Табл. 8). Високите стойности на PI се свързват с 1.8 пъти по-висок риск за развитие на ПЕ (95% CI 0.6-5.6), когато PI е повишен само в едната маточна артерия. При повишаване на PI и в двете маточни артерии рискът нараства до 4.8 пъти при 5.3% фалшиво положителни резултати и 71% чувствителност на метода. Също така повишаването на средния за двата съда PI също се свързва с повишаване на риска от развитие на ПЕ и ранна ПЕ (p=0.034) (Фиг. 17).



Фиг. 16 Зависимост между нарастването на RI и риска от развитие на прееклампися

| | Прееклампися | Прееклампися преди 34 г.с. |
|-----------------------------------|--------------|----------------------------|
| Относителен риск | 3.8 | 8.5 |
| Чувствителност /%/ | 70.8 | 89.5 |
| Специфичност /%/ | 61 | 50 |
| Фалшиво положителни резултати /%/ | 9.3 | 9.3 |

Табл. 8 Относителен риск за развитие на ПЕ при стойности на RI над 90^{ия} перцентил.

Наличието на едностранни ранни диастолни инцизури се свързва с 2.4кратно повишаване на риска от развитие на ПЕ (95%CI 0.9-6.45). Наличието на двустранни инцизури води до драматично повишаване на риска до 37.1 пъти, но при високо ниво на фалшиво положителни

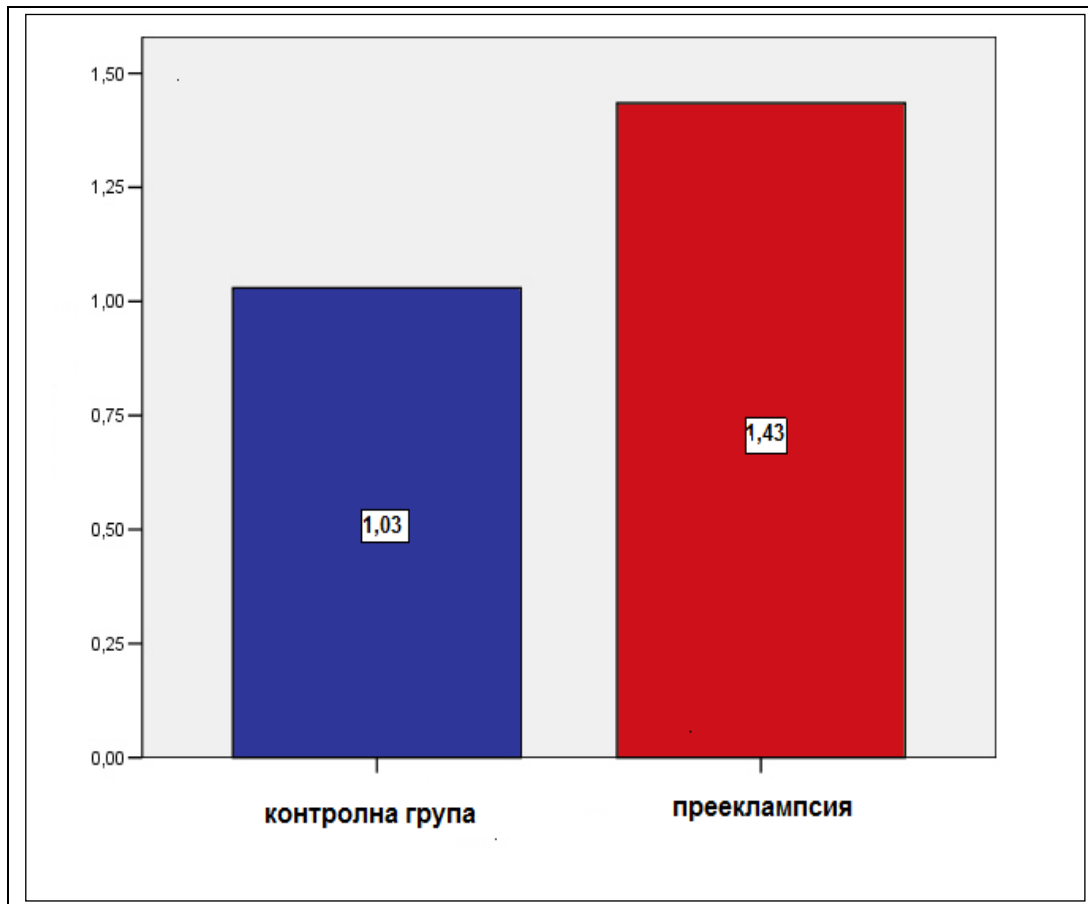
резултати – 21.4% (95% CI 4.4-309.8). Чувствителността на метода е 77%. За ранната тежка ПЕ това покачване е още по-значимо – относителният риск при наличие на двустранни инцизури е 82.5 пъти (Табл. 9).

| | Прееклампсия | | Прееклампсия преди 34 г.с. | |
|-----------------------------------|-----------------------|----------------------|----------------------------|----------------------|
| | Еднострани и инцизури | Двустрани и инцизури | Еднострани и инцизури | Двустрани и инцизури |
| Относителен риск | 2.4 | 3.1 | 3.9 | 82.5 |
| Чувствителност /%/ | | 77 | | 88.5 |
| Фалшиво положителни резултати /%/ | | 21.4 | | 1.5 |

Табл. 9 Относителен риск от развитие на ПЕ при наличие на инцизури.

Ако към повишените нива на РІ се добави наличието на едностранни или двустранни диастолни инцизури, това ще доведе до покачване на риска от развитие на ПЕ до 10.2 пъти при наличие на едностранни инцизури (95% CI 0.64-162.84). За ранната ПЕ комбинирането на високите стойности на РІ с наличието на инцизури се свързва с 11.7 пъти по висок риск от настъпване на усложнението (95% CI 2.1-66.3).

При комбиниране на двустранните инцизури с повишените нива на РІ над 90^{ия} перцентил се установява изключително висок риск от развитие на ПЕ и на практика 100% чувствителност при 1.92% фалшиво положителни резултати, 76% чувствителност и 90% специфичност.



Фиг. 17 Сравнение между средните стойности на PI на контролната група и бременните с ПЕ.

Комбинирането на повишения RI над 90^{ия} перцентил с наличието на едностранни или двустранни диастолни инцизури води до 2.2 кратно повишаване на риска от развитие на ПЕ при наличие на едностранни инцизури (95% CI 0.78-6.3) и до 30.7 кратно повишаване при наличие на двустранни инцизури (95% CI 3.3-288.1). Чувствителността на комбинацията е 81%, а броят на фалшиво положителните резултати е 1.2%. Рискът от развитие на ранна ПЕ при тази комбинация от фактори е 65 пъти (95% CI 6-699) (Табл. 10).

| | Прееклампсия | Прееклампсия преди 34 г.с. |
|--------------------------------------|--------------|-------------------------------|
| Относителен риск | 30.7 | 65 |
| Чувствителност /%/ | 81 | 91.7 |
| Фалшиво положителни резултати /%/ | 1.2 | 1.5 |

Табл. 10 Относителен риск от развитие на ПЕ при наличие на двустранни инцизури и среден RI над 90^{ия} перцентил.

IV.2.2 Обсъждане

Както посочват повечето изследователи, Доплеровото изследване на маточните артерии е неинвазивен, относително лесен и бърз метод за оценка на утероплацентарния кръвоток и плацентарната перфузия [186]. Промените във вълновите криви на маточните артерии в хода на бременността отразяват промяната в съдовото съпротивление и скоростта на кръвния ток в хода на бременността. Запазването на висока пулсативност и резистентност отразява неадекватната трофобластна инвазия и намалената плацентарна перфузия [200].

В изследваната група бременни комбинацията от повишени стойности на средния PI над 90^{ия} перцентил се оказва методът с най-висока предиктивност за оценка на риска от развитие ПЕ, при това при доста ниска честота на фалшиво положителните резултати – по-малко от 2%. Тези резултати са сходни с получените и от други автори при анализ на много по-големи групи пациенти [60, 185]. Snossen съобщава за 21 пъти по-висок риск от развитие на ПЕ при високорисковите бременни с повишен PI и наличие на едно- или двустранни диастолни инцизури. За бременните с нисък риск, оценен на базата на анамнестичните данни този риск е 7.5 пъти по-висок. В изследваната група жени изчисленият

относителен риск е по-висок поради големия дял на пациентки с допълнителни рискови фактори в анамнезата или наличие на придружаващи заболявания, които сами по себе си са сериозни рискови фактори.

Относителният риск, изчислен на базата на повишените стойности на RI също е сходен с цитирания в литературата [61]. Различните изследователски групи използват различни гранични стойности за оценка на риска от развитие на ПЕ и ранна ПЕ, което затруднява сравняването на получените резултати [100]. За гранична стойност в тази извадка е избран 90^{ия} перцентил за контролната група бременни (RI 0.7), защото чувствителността на тази стойност е по-добра от 95^{ия} перцентил за групата, при това процентът фалшиво положителни резултати е по-малък от 10%.

При комбинирането на повишените стойности на RI с наличието на едностранни или двустранни диастолни инцизури се установява значително увеличение на риска от развитие на ПЕ до 30.7 пъти и подобряване на чувствителността на изследването до 81%. Освен това се установява и над 6кратно намаляване на броя на фалшиво положителните резултати до 1.2%. В сравнение с комбинацията между повишения RI и наличието на инцизури, тази комбинация се свързва с по-нисък риск от настъпване на усложнението, но пък има по-добра чувствителност при почти същия брой фалшиво положителни резултати. Тези резултати са близки до публикуваните от Paretti през 2003 година [190].

Прави впечатление фактът, че предиктивността и на RI, и на RI нараства значително след комбинирането им с наличието на едностранни или двустранни диастолни инцизури. Това вероятно се дължи на факта, че наличието на инцизури всъщност е показателят с най-висок самостоятелен риск за развитие на ПЕ – 37.1 пъти, но при твърде висок брой фалшиво положителни резултати – 21.4% и при относително по-ниска чувствителност в сравнение с другите 2

показателя. Последното вероятно се дължи на факта, че наличието на инцизури е качествен белег, чиято оценка не се базира на обективни, а на субективни белези. Все пак наличието на двустранни инцизури е установило 62% от бременните които са развили ПЕ в сравнение с 28.4% за RI над 90^{ия} перцентил и 42.1% при PI над същата стойност. Тези цифри се доближават до цитираната от Parageorghiou средна честота на откриване на бременните с ПЕ [189].

Доплеровото изследване на маточните артерии е удачен метод за оценка на риска от развитие на ПЕ и ранна ПЕ, независимо от наличието на рискови фактори в анамнезата на бременната. Комплексната оценка на един от двата индекса – RI или PI, заедно с наличието на едно- или двустранни диастолни инцизури е по-точен и по-чувствителен метод за оценка на риска от настъпване на това усложнение в сравнение с използването им поотделно.

IV.3 Прогностична стойност на нивата на серумния хомоцистеин като рисков фактор за развитие на прееклампсия

IV.3.1 Резултати

В анализа са включени 63 бременни във втория триместър на бременността (между 18 и 24 г.с.), които са разделени в 2 групи в зависимост от перинаталния изход.

При 13 (20.6%) от бременните е установен неблагоприятен перинатален изход. Наблюдавани са 11 (17.4%) случая на ПЕ, от които 6 (9.5%) са родоразрешени преди 34 г.с. Имаше 2 (7.94%) случая на изолирана ИУРП, 2 (3.18%) случая на интраутеринна смърт на плода и 1 (1.59%) абрупцио на плацентата.

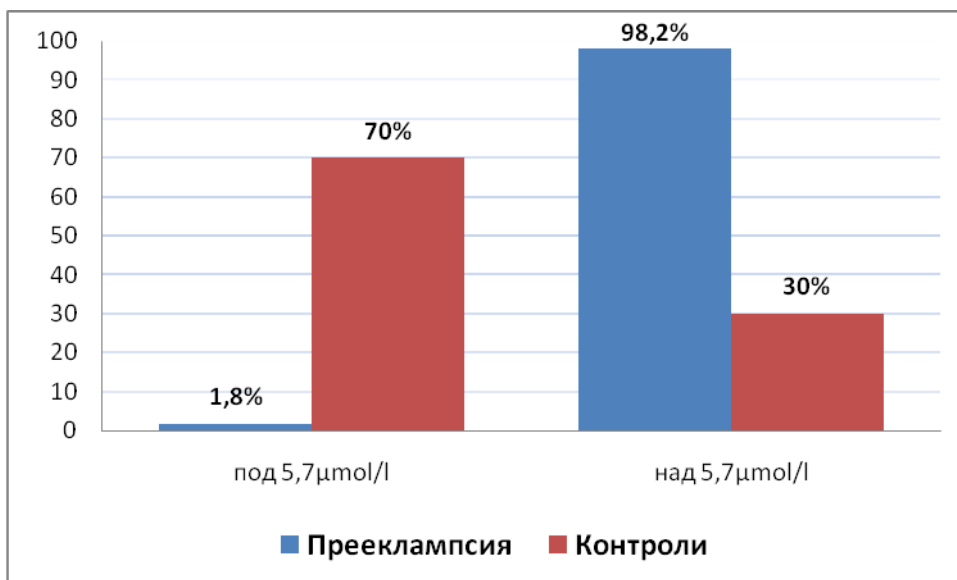
Установява се статистически значима разлика в средната гестационна възраст при родоразрешение, както и в средното тегло на новородените (Табл. 11).

| | Възраст | Паритет | ИТМ | Родоразрешение г.в. | Тегло гр. | Нсу μmol/l | FA μmol/l |
|-------------------|-----------|-----------|-----------|------------------------|------------------|------------------|--------------|
| Група 1 | 29.8±4.9 | 1.9±0.9 | 23.3±5 | 37.9±1.1 | 3461±39 5 | 5.7±2 | 29.7±16 |
| Група 2 | 29.1±6.4 | 1.7±1 | 22.9±4 | 33.4±4.6 | 2216±1268 | 8.6±7.2 | 35.2±16.6 |
| Значи мост | NS | NS | NS | p<0.05 | p<0.05 | p<0.05 | NS |

Табл. 11 Показатели на включените в проучването бременни (NS – няма статистически значима разлика)

Средният ХЦ на бременните с неблагоприятен перинатален изход е 8.6±7.2 μmol/l, а при контролите е 5.7±2 μmol/l (p<0.05, Фиг. 18). При бременните с ранна ПЕ тази разлика е още по-съществена – 10.8±10 μmol/l при същите нива за контролите. Няма статистически значима разлика между нивата на фолиевата киселина в тези две групи. Нивата на фолата зависят от дозата и продължителността на суплементация с фолиева киселина (p<0.05). Не се наблюдава подобна статистически значима зависимост между нивата на ХЦ и суплементацията с фолиева киселина.

Ниво на ХЦ над средното за контролната група има 83.3% чувствителност, 45% специфичност, 66.6% положителна и 47.6% негативна предиктивна стойност по отношение развитието на ПЕ. Изчисленият относителен риск от развитие на ПЕ е 4.1 пъти. Прави впечатление, че по отношение развитието на ранна ПЕ този маркер се свързва със значително по-нисък риск в изследваната група - 1.8 пъти. Също така при същата чувствителност специфичността на изследване то е значително по-ниска – 26.7%.



Фиг. 18 Разпределение на броя на бременните с повишени нива на ХЦ в проценти.

При 2 от бременните с ПЕ и 4 от контролите се установява хомозиготно носителство на дефект в гена за MTHFR. И при двете бременни с ПЕ усложнението е настъпило след 34 г.с. и не е асоциирано с ИУРП или друго допълнително усложнение. Средната честота на дефекта в цялата изследвана група е 9.5%, като за пациентките и контролите тези цифри са съответно 18% и 10.8%. Носителството на дефект в този ген не се свързва със значимо повишен риск от развитие на ПЕ или ИУРП ($p > 0.05$).

При 25 (39.7%) от всички изследвани пациентки средният RI беше по-висок от 95^{ия} перцентил за съответната гестационна възраст (62.5% специфичност, 83.8% чувствителност, 45.4% отрицателна и 91.2% положителна обратна връзка съответно). Изчисленият относителен риск за развитие на ПЕ е 8.6. Кумулативният риск от комбинирането на високите нива на ХЦ и повишения RI по отношение на развитието на ПЕ е по-нисък от изчисления поотделно за двата показателя - 2.9 пъти. Това

показва, че комбинирането на двата показателя не подобрява прогностичната стойност на всеки един от тях поотделно.

IV.3.2 Обсъждане

Бременните с ПЕ имат значително по-високи нива на серумен ХЦ в сравнение с контролната група, което потвърждава хипотезата за ролята на ХЦ в наблюдаваната при ПЕ ендотелна дисфункция. Изчислената чувствителност е близка или дори по-висока от цитираната от други автори [180]. Рискът от развитие на ПЕ при бременните с хиперхомоцистеинемия е над 4 пъти по-висок от този за контролната група. Това покачване на риска е близко до съобщаваното в значително по-големи проспективни проучвания [76, 150]. Въпреки че средният ХЦ на бременните с ранна ПЕ е значимо по-висок и от контролната група и от бременните с някаква ПЕ, изчисленият относителен риск от развитие на тежка ПЕ е значително по-нисък. Това по всяка вероятност се дължи на факта, че общият брой на бременни с ранна тежка ПЕ в изследваната група е малък, поради което статистическата оценка на данните е затруднена и вероятно неточна.

По правило при бременните с ПЕ, особено ранната ПЕ, се наблюдава намаляване на плазмения обем и увеличена хемоконцентрация, изразяваща се повишаване на хематокрита в сравнение със здравите бременни [2]. В изследваната група не се наблюдава корелация между степента на повишаване на ХЦ и стойностите на хематокрита. Също така няма статистически значима връзка между нивата на ХЦ и креатинина при бременните с ПЕ. Този факт изключва вероятността за артефициално повишаване на ХЦ в резултат на хемоконцентрация или на намалена бъбречна екскреция на аминокиселината.

Както в повечето публикувани до момента проучвания, честотата на мутациите в гена за MTHFR се свързва с незначимо повишаване на риска

от развитие на ПЕ или друго усложнение на бременността, като тази връзка има етническа зависимост [29, 125]. Средната честота на хомозиготните дефекти в изследвания ген е сходна със съобщената от Савов и Николова за българската популация [16].

Получените резултати показват, че стойностите на серумния ХЦ във втория триместър на бременността имат добра самостоятелна прогностична стойност по отношение на риска от развитие на ПЕ и ранна тежка ПЕ. При това без нивата на аминокиселината да зависят значимо от носителството на дефект в гена за MTHFR, суплементацията с фолиева киселина или хемоконцентрацията на бременната. Комбинирането му с промените в Доплеровото изследване на маточните артерии в този срок на бременността не подобряват прогнозирането на риска от развитие на ПЕ.

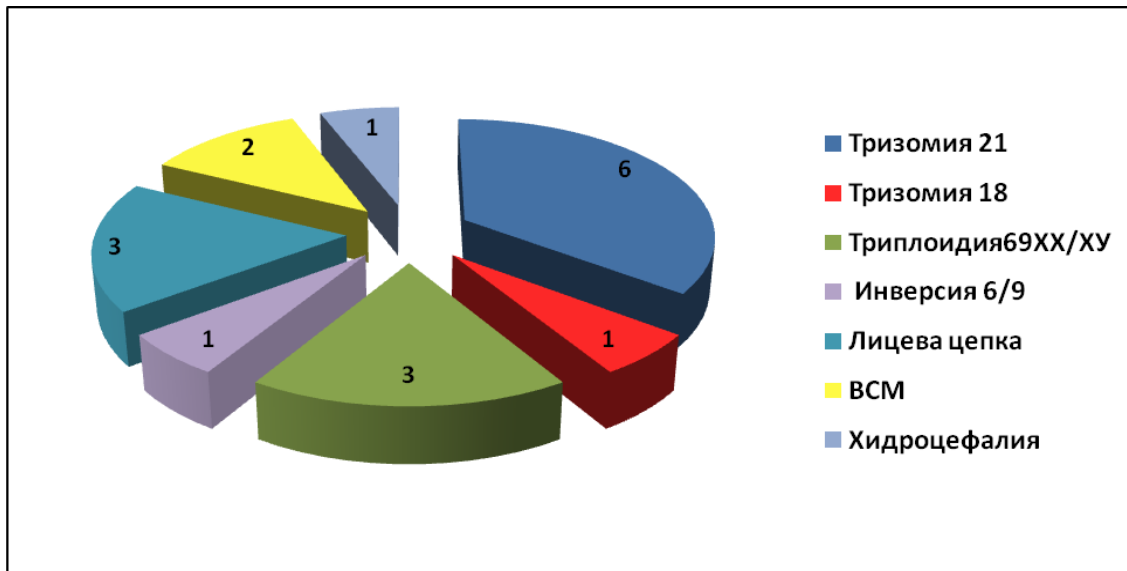
IV.4 Прогностична стойност на ниските нива на PAPP-A между 11 и 13⁺⁶ г.с.

IV.4.1 Резултати

За определяне на прогностичната стойност на нивата на PAPP-A през първия триместър ретроспективно са събрани данните за изхода от бременността на 216 жени. От проучването са изключени 17 от тях поради установени хромозомни или структурни аномалии на плода (Фиг. 19). При 5 (2.5%) е настъпил спонтанен аборт преди 20 г.с. Те също са изключени от последващия анализ.

Анализирани са данните на 199 едноплодни бременности за периода януари 2008 – декември 2009 година. От тях при 134 бременността е завършила успешно, а при 65 е наблюдаван неблагоприятен перинатален изход. При 23 бременни (11.6%) е настъпила ПЕ, от които 8 с ранна тежка ПЕ (4%). Наблюдавани са 15 случая на изолирана ИУРП (7.5%), от които 7 са наложили

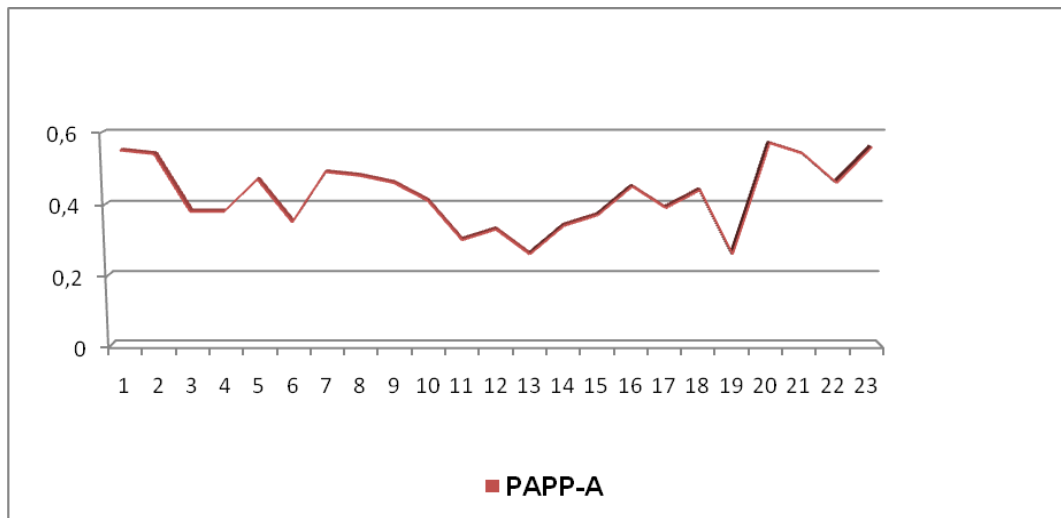
родоразрешение преди 34 г.с. (3.5%). Четири плода са загинали ин утеро, като и четирите случая са наблюдавани преди 34 г.с. Два от загиналите плодове са на майки с ранна тежка ПЕ, 1 е загинал в резултат на абрупцио на плацентата и 1 е с неясна етиология.



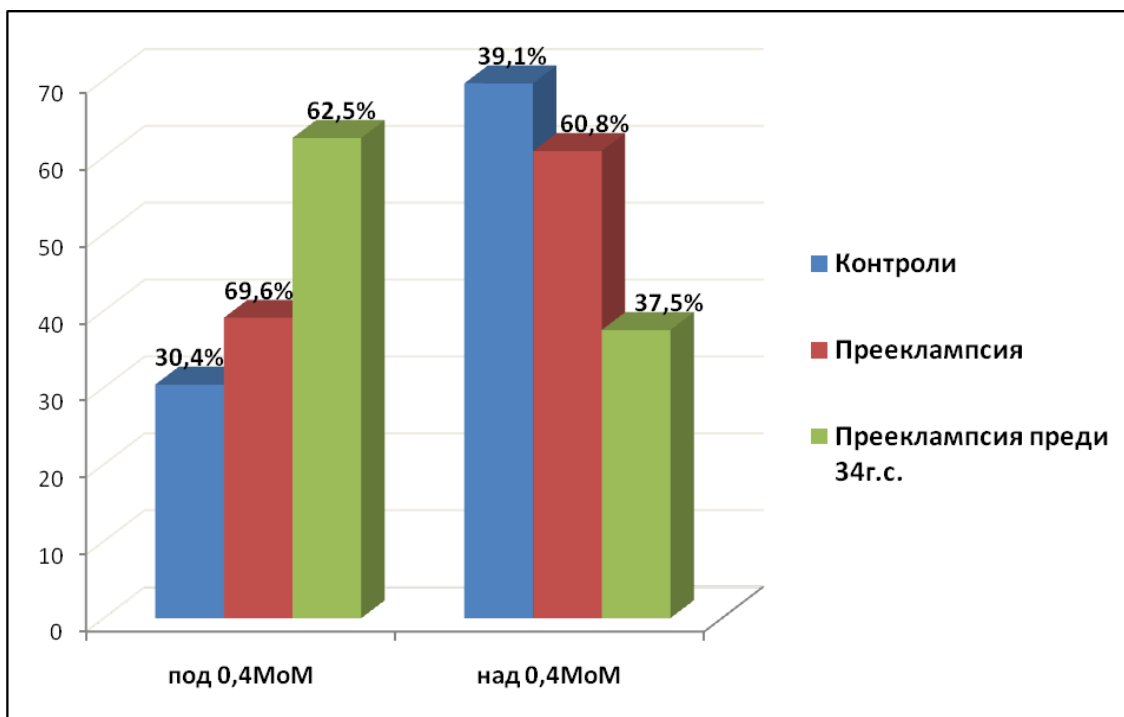
Фиг. 19 Структурни и хромозомни аномалии, станали причина за изключване от проучването (ВСМ – вродени сърдечни малформации).

При сравняване на средните стойности на PAPP-A в трите изследвани групи – контролна, с ПЕ и с ранна ПЕ преди 34 г.с., се установява статистически значима разлика (0.49 ± 0.2 ; 0.43 ± 0.1 и 0.36 ± 0.1 съответно, Фиг. 20).

При 9 от двадесет и трите бременни с ПЕ (39%) и при 5 от осемте бременни с ранна ПЕ (62.5%) се установяват нива на PAPP-A под 0.4 МоМ (Фиг.18). В контролната група такива нива на PAPP-A се установяват при 42 от 138 (30.4%) бременни (Табл. 12). Нива на PAPP-A под 0.4 МоМ се асоциират с 68.4% чувствителност и 32.1% специфичност по отношение на риска от развитие на ПЕ в настоящата бременност. Относителният риск от настъпване на усложнението е 1.5 (95% CI 0.7-4.5), (Фиг. 21).



Фиг. 20 Стойности на PAPP-A при бременните с ПЕ в МоМ.

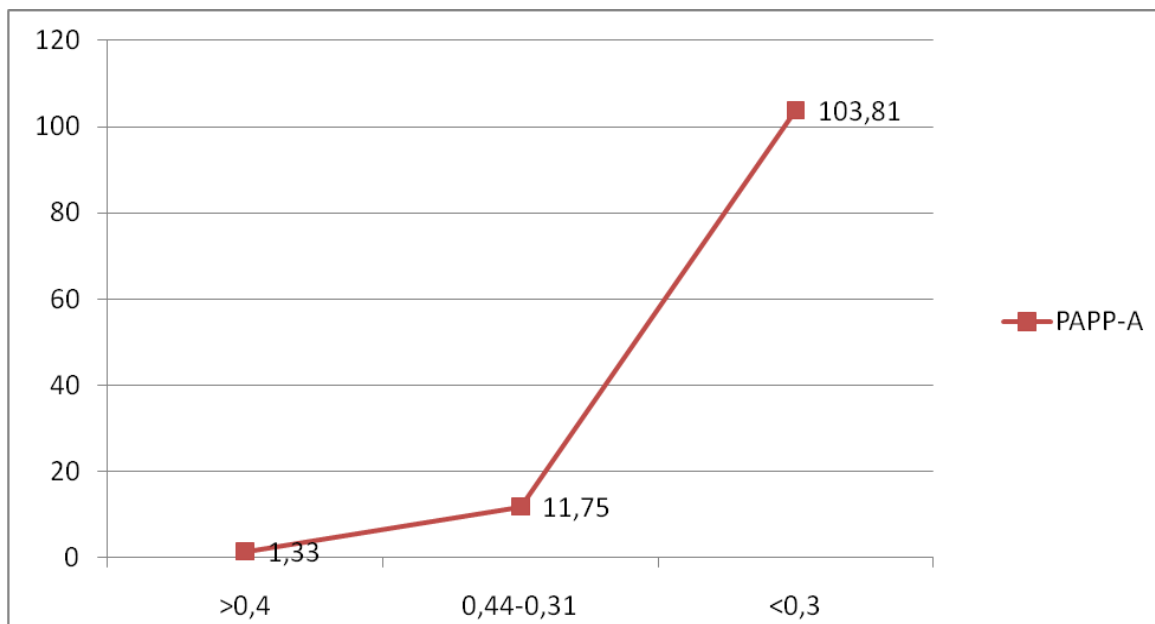


Фиг. 21 Относителен дял на случаите с ниски и нормални нива на PAPP-A в групите с ПЕ, ранна ПЕ и нормално завършила бременност (контроли).

Общо 46 бременни (23.1%) – 35 контроли и 11 бременни с ПЕ, са на възраст над 35 години. От тях 9 контроли (25.7%) и 7 бременни с ПЕ (63.6%) имат нива на PAPP-A под 0,4 МоМ. В групата с ранна ПЕ и петте бременни (62.3%) на възраст над 35 години имат PAPP-A под 0.4 МоМ. Възрастта над 35 години, в комбинация с ниските стойности на PAPP-A се свързва с 11 пъти по-висок риск от развитие на ПЕ в сравнение с бременните под тази възраст и със същия PAPP-A (95% CI 2.3-53.4). Фалшиво положителни са 17.5% от резултатите (Фиг. 22). По отношение на риска от развитие на ранна ПЕ чувствителността на тази комбинация е на практика 100% за изследваната група, при относително ниска специфичност – 35.7%. Това се дължи на факта, че в групата с ранна ПЕ всички бременни над 35 години имат стойности на PAPP-A под 0.4 МоМ. Това не дава възможност за изчисляване на отношението на шансовете, тъй като се получава безкрайно голяма величина.

| | Контроли | Прееклампсия | Прееклампсия преди 34г.с. | Значимост /p/ |
|---------------------------|-----------|--------------|------------------------------|------------------|
| Възраст /год./ | 31.7±4.5 | 33.5±5.1 | 35.6±6.4 | =0.021 |
| Тегло /кг./ | 70.8±17.5 | 77.4±17.5 | 68±8.7 | NS |
| САН /mmHg/ | 91.4±9.7 | 96.3±10.2 | 103.8±4.8 | =0.003 |
| Среден RI | 0.58±0.11 | 0.74±0.05 | 0.76±0.04 | <0.0001 |
| Среден PI | 1.07±0.4 | 1.82±0.4 | 1.99±0.4 | =0.032 |
| PAPP-A /МоМ/ | 0.49±0.2 | 0.43±0.09 | 0.36±0.08 | =0.04 |

Табл. 12 Параметри на бременните по групи



Фиг. 22 Зависимост между стойностите на PAPP-A и риска от развитие на ПЕ при бременните на възраст над 35 г.

САН в началото на бременността е разгледано при 66 от включените в проучването бременни. При 27 от контролите (50%) и 10 от бременните с ПЕ (83.3%) то е било над 90 mmHg. И четирите бременни с ранна ПЕ, за които има данни за САН в началото на бременността, са със САН над посочената стойност. Повишаването на САН над 90 mmHg се свързва с 5кратно увеличение на риска от развитие на ПЕ (95% CI 0.19-25.7) и многократно увеличение на риска за ранна тежка ПЕ преди 34 г.с. (чувствителност 100%).

Най-честото придружаващо заболяване при бременните в изследвана група е артериалната хипертония. При общо 9 жени (4.5%) – 6 с ПЕ и 3 контроли е наблюдавано това придружаващо заболяване. Ниските нива на PAPP-A при бременните с артериална хипертония имат 50% чувствителност и 80% специфичност по отношение на риска от развитие на някаква форма на ПЕ. Комбинацията от тези два фактора

води до 4кратно повишаване на риска от развитие на ПЕ в настоящата бременност.

Ако към ниските нива на PAPP-A при бременните с артериална хипертония, при изследване на кръвотока в маточните артерии между 18 и 24 г.с. се прибави и повишаването на средния RI над 90^{ия} перцентил, се установява увеличаване на относителния риск от развитие на ПЕ до 7.6 пъти (88.4% чувствителност и 50% специфичност). Наличието на диастолни инцизури при същата група пациентки води до увеличаване на шанса за развитие на ПЕ 17.5 пъти при 88.5% чувствителност и 71.4% специфичност на комбинацията от фактори.

При комбиниране на ниските нива на PAPP-A с резултатите от Доплеровото изследване на маточните артерии между 18 и 24 г.с. се установява значително увеличаване на риска от развитие на ПЕ и ранна тежка ПЕ при бременните с абнормни резултати и от двете изследвания. Ниските нива на PAPP-A подобряват най-значимо прогностичната стойност на средния RI над 90^{ия} перцентил за съответната гестационна възраст. Комбинирането на тези два метода води до 26 пъти по-висок риск от развитие на ПЕ при бременните с PAPP-A под 0.4 МоМ, при добра чувствителност и специфичност – 92.9% и 66.7% съответно. За развитие на ранна тежка ПЕ тези цифри са 90% чувствителност и 66.7% специфичност при шанс за настъпване на усложнението 78 пъти.

Наличието на диастолни инцизури в маточните артерии при бременните с ниски стойности на PAPP-A се свързва с 11.9 пъти по-висок риск от развитие на ПЕ (90.5% чувствителност и 62.5% специфичност). Комбинирането на наличието на инцизури със стойности на средния RI над 90^{ия} перцентил води до повишаване на релативния риск за развитие на ПЕ до 17.5 пъти и на специфичността до 71.4% при почти същата чувствителност – 87.5%. Делът на фалшиво положителните резултати обаче е значителен – 22.2%.

Средният RI над 90^{ия} перцентил води до най-слабо повишаване на риска от развитие на ПЕ при бременните с PAPP-A под 0.4 МоМ – 7.6

пъти при 88.4% чувствителност и 50% специфичност на комбинацията от тези два абнормни маркера.

IV.4.2 Обсъждане

PAPP-A е един от двата биохимични показателя, използвани в скрининга за Даун между 11 и 13⁺⁶ г.с. У нас този скрининг се прилага масово при бременните от 2006 година. Ниските нива на PAPP-A през първия триместър при бременни без хромозомни аномалии се асоциират с неблагоприятен перинатален изход [229], включително ИУСП, спонтанни аборти [135], ниско тегло при раждането [65], предтерминно раждане и ПЕ [104, 197].

Изследователските групи използваха широки граници от стойности за оценка на риска от развитие на ПЕ и ранна ПЕ при бременности без отклонения в кариотипа на плода. Все пак в последните години се оформи консенсус около гранична стойност от 0.4 МоМ. На базата на голям метаанализ за период от 10 години и над 70 проучвания, Канадското дружество по Акушерство и Гинекология също препоръчва тази стойност за гранична, поради което в настоящето проучване е използвана именно тя [89, 104].

Както и литературните източници показват, ниските нива на PAPP-A под 0.4 МоМ не са достатъчно добър показател за оценка на риска от развитие на ПЕ и ранна тежка ПЕ преди 34 г.с. [119, 131, 255]. Както е видно от Табл. 13, самостоятелната чувствителност на този показател е твърде ниска, включително и в представеното проучване - 32%. Тези цифри не се отличават значимо от посочените в литературата [255].

| Автор | N | PAPP-A | Чувствителнос т (%) | PPV(%) | Отн. риск |
|------------------|--------|--|------------------------|--------|--------------|
| Ong 2000 | 5297 | ≤5 ^и персентил | 11.1 | 5.4 | |
| | | /0.38MoM/ ≤10 ^и пресентил | 19.3 | 4.8 | |
| Yaron 2002 | 1622 | ≤0.5 MoM | 22.2 | 2.5 | 1.70 |
| Smith 2002 | 8839 | ≤5 ^и персентил | | | 2.30 |
| Dugoff 2004 | 33 395 | ≤5 ^и персентил | 7.8 | 3.5 | 1.54 |
| | | /0.41MoM/ ≤10 ^и пресентил | 13.0 | 2.95 | 1.34 |
| Spencer 2008 | 47 770 | ≤5 ^и персентил | 15.0 | | 4 |
| Pilalis 2007 | 878 | /0.42MoM/ ≤10 ^и | 23.0 | | |
| | | пресентил | | | |
| Стойкова 2010 | 199 | ≤0.4 MoM | 32.0 | | 1.5 |

Табл. 13 Сравнителна таблица на резултатите на различните изследователски групи и авторските резултати по отношение на риска от развитие на ПЕ /Отн. Риск –относителен риск/.

Комбинирането обаче с анамнестичните данни, както и някои физикални параметри, като изходното тегло на бременните, подобрява значително чувствителността на ниските нива на PAPP-A. При това чувствителността на комбинацията се увеличава значимо и спрямо тази на самите анамнестични данни отделно. Най-голяма е прогностичната стойност на артериалната хипертония като придружаващо състояние, както и на възрастта на бременната над 35 години. Според Pilalis анамнезата за артериална хипертония при майката, както и увеличения PI над 95^{ия} персентил са най-значимо свързани с риска от развитие на ранна ПЕ в настоящата бременност [25, 193]. Подобни са и резултатите, получени от Рооп и публикувани в началото на 2010 година [196].

Съчетанието между ниските стойности на PAPP-A и абнормно Доплерово изследване на маточните артерии е със значимо по-добра прогностична стойност по отношение на риска от развитие на ПЕ и ранна ПЕ. Изчислената от нас чувствителност от почти 93% е малко по-висока от съобщаваната от повечето автори, включително и в метаанализ върху 37 проучвания, публикуван наскоро [92]. При изследваните жени комбинирането на ниските нива на PAPP-A със стойности на RI над 90^{ия} перцентил има най-добра чувствителност по отношение на риска от развитие на ПЕ и особено на ранна тежка ПЕ, но при значителен брой фалшиво положителни резултати – 33.3% и 42% съответно. Наличието на толкова висок относителен риск при тези показатели вероятно е свързано и с малкия брой и специфичното разпределение на бременните в тази подгрупа. Комбинирането на високия RI с наличие на диастолни инцизури и ниски стойности на PAPP-A също има много добра, макар и не толкова висока предиктивност по отношение на риска от настъпване на ПЕ и ранна ПЕ. За сметка на това то има значително по-малък брой фалшиво положителни резултати – 25%. Както съобщава и Рооп в по-ранно свое проучване, добавянето на повишените стойности на RI към ниския PAPP-A не води до подобряване на прогностичната стойност на втората променлива по отношение на риска от развитие на ПЕ [198].

Като цяло получените резултати показват, че самостоятелното използване на ниските стойности на PAPP-A има слаба прогностична стойност по отношение на риска от развитие на ПЕ и ранна ПЕ. Комбинирането им обаче с възрастта на майката, наличието на придружаващи заболявания, както и абнормно Доплерово изследване на маточните артерии води до значимо подобряване на прогностичната стойност на изследвания показател, което го прави удачно средство за оценка на риска от настъпване на сериозни усложнения на бременността.

IV.5 Прогностична стойност на комбинацията от изследваните параметри

IV.5.1 Резултати

Разгледана е комбинацията между най-често срещаните в изследваната група бременни рискови фактори. Броят на бременните в част от формираните подгрупи е относително малък, поради което точността на изчисленият риск е статистически неадекватна. По тази причина те не са обсъждани по-долу.

IV.5.1.1 Възраст

При самостоятелния анализ на възрастта на включените в проучването бременни се установи, че възрастта над 35 години води до статистически значимо покачване само на риска от ранна ПЕ преди 34 г.с. 2.57 пъти спрямо контролите.

При комбинирането на възрастта на бременните с ИТМ в началото на бременността не се установява статистически достоверно увеличение на риска от развитие на ПЕ в настоящата бременност ($p=0.19$). Също така не се увеличава риска от развитие на ПЕ и при жените на възраст над 35 и имащи някакво придружаващо бременността заболяване ($p=0.19$).

Единствено обременената акушерска анамнеза води до значимо повишаване на риска от развитие на ПЕ във възрастовата група над 35 години. Установява се 13.8 пъти по-висок риск от развитие на ПЕ и 15.7 пъти по-висок риск от ранна ПЕ, но при не малък брой фалшиво положителни резултати – 25%.

САН над 90mmHg води до 1.9 пъти по-висок риск от развитие на ПЕ при бременните на възраст 35 години и повече, но при много ниска специфичност – 18.8% и твърде висок процент фалшиво положителни

резултати – 62%. Това на практика прави използването на тази комбинация от рискови фактори неудачно.

Абнормното Доплерово изследване на маточните артерии води до значимо по-висок риск от развитие на ПЕ при бременните над 35 години. Средният за двете артерии RI над 90^{ия} перцентил за контролната група води до 19.5 пъти по висок риск от развитие на ПЕ и до над 70 пъти по-висок риск от ранна ПЕ преди 34 г.с. Чувствителността на тази комбинация от фактори е 69.2% и 90% съответно за ПЕ и ПЕ преди 34 г.с. Наличието на едно- или двустранни инцизури в маточните артерии на бременните от разглежданата възрастова група води до 33.8 пъти по-висок риск от развитие на ПЕ при добра чувствителност и специфичност – 81.8% и 88.2% съответно. Честотата на фалшиво положителните резултати е 18%. За ранната ПЕ в изследваната подгрупа се установява на практика 100% чувствителност поради факта, че и десетте бременни с ранна ПЕ над 35 години, за които има данни за Доплеровото изследване са имали едностранни или двустранни диастолни инцизури между 18 и 24 г.с.

IV.5.1.2 ИТМ и придружаващи заболявания

Наличието на някакво придружаващо заболяване при бременните с ИТМ над 25 кг/м² в началото на бременността води до 3.9 пъти по-висок риск от развитие на ПЕ в сравнение с контролната група (95% CI 1.25-12). Тази комбинация от рискови фактори ще разпознае 92.6% от бременните, които ще развият ПЕ в хода на бременността. При сравняване на бременни, които са стандартизирани по възраст, чувствителността на тази комбинация рискови фактори нараства значимо. Рискът от развитие на ПЕ става 5 пъти по-голям (95% CI 1.55-15.8) от този на бременните с наднормено тегло, но без придружаващи заболявания. ИТМ по-голям от 27 кг/м² е свързан с 10.7 пъти по-голям риск от развитие на ПЕ (95% CI 2.38-48.9) при жените с някакво придружаващо бременността

заболяване, в сравнение с бременните с по-нисък ИТМ след уеднаквяване по възраст.

Комбинирането на повишения ИТМ с абнормните резултати от Доплеровото изследване на маточните артерии води до значително повишаване на риска от ПЕ и ранна ПЕ (Табл.14). Най-изразено е увеличението на риска от ранна ПЕ при среден RI над 90^{ия} перцентил и наличие на едностранни или двустранни диастолни инцизури.

| | RI над 90 ^{ия} перцентил | | RI над 90 ^{ия} перцентил + инцизури | |
|--|-----------------------------------|-----------------|--|-----------------|
| | ПЕ | ПЕ преди 34г.с. | ПЕ | ПЕ преди 34г.с. |
| Относителен риск | 1.8 | | 2.3 | 20 |
| Чувствителност /%/ | 54 | 100 | 36.4 | 83.3 |
| Специфичност /%/ | 60 | | 80 | 80 |
| Фалшиво положителни резултати /%/ | 25 | 25 | 20 | 16.7 |

Табл. 14 Относителен риск при бременните с ИТМ над 25 kg/m².

IV.5.2 Обсъждане

Както посочват и повечето автори, комбинирането на два и повече рискови фактори на бременната в повечето случаи води до значително подобрене в прогнозирането на перинаталния изход, и в частност развитието на ПЕ и ранна ПЕ [220], [108], [59]. Yogev съобщава, че високият ИТМ при бременните с диабет води до повишаване на риска от развитие на ПЕ [256]. Диабетът е най-честото заболяване в изследваната група. Наличието на придружаващи заболявания при бременните с ИТМ

над 25 kg/m^2 се свързва с 5 пъти по-висок риск от развитие на ПЕ в сравнение с бременните с по-ниско тегло и наличие на някакво придружаващо заболяване. ПЕ е водеща причина за предтерминни раждания при бременните с наднормено тегло [151]. ИТМ над 27 kg/m^2 води до над 10кратно увеличение на риска от ПЕ при бременните с налично придружаващо заболяване. Поради малкия брой жени с екстремно ниска или висока възраст (под 20 и над 45 години) не може да се направи оценка на влиянието на този фактор върху перинаталния изход при бременните с придружаващи заболявания и тези с наднормено тегло при включването. В изследваната група възрастта над 35 години не променя риска от развитие на ПЕ при бременните с придружаващи заболявания и с наднормено тегло. По тази причина възрастта е добър показател за рандомизация на бременните в проучването.

Доплеровото изследване на маточния кръвоток има чувствителност по отношение на ПЕ и тежките усложнения на бременността между 60 и 90% [139], [130], но е с относително ниска специфичност - между 40 и 47%, според различните автори [61], [26], [111]. В унисон с резултатите на голяма част от публикуваните проучвания, в изследваната група също се установява повишаване на чувствителността и специфичността на Доплеровото изследване на маточните артерии при рисковите бременни [55], [24]. Това подобрене е различно за различните рискови фактори. Според Frusca промените в Доплеровото изследване имат значение не само за настъпването на усложнение, но и корелират със срока на родоразрешение и тежестта на перинаталния изход [88]. В изследваната група, рискът от развитие на ранна ПЕ е значимо по-висок. Освен това този метод е и със значително по-добра чувствителност по отношение на риска от ранна ПЕ в сравнение с ПЕ като цяло, което е в унисон с теорията за връзката между промените в кръвотока в маточните артерии и срока на родоразрешение.

Комбинирането на средния RI над 90^{ия} персентил с наличието на едностранни или двустранни диастолни инцизури е метода, който ще

открие най-голям брой от бременните с други рискови фактори които ще развият ранна тежка ПЕ – до 85.3%, както и до 80% от бременните с някакво хипертензивно усложнение на бременността. В изследваната популация бременни това е най-добрия метод за оценка на риска от ПЕ и ранна ПЕ, както самостоятелно, така и при комбинирането му с други рискови фактори. Допълнителните рискови фактори подобряват чувствителността и намаляват честотата на фалшиво положителните изследвания.

IV.6 Логистичен модел за оценка на риска от развитие на ПЕ

Изготвен е логистичен модел за оценка на риска от развитие на ПЕ на базата на комбинирането на няколко рискови фактора. За целта е използван регресионен анализ, който се използва за описание на зависимостта между една зависима променлива и една или повече независими променливи. В конкретния случай зависимата променлива може да бъде “наличие - отсъствие на усложнение”, а независимите променливи - потенциалните фактори, влияещи на усложненията и разглеждани в проучването. Логистичният регресионен анализ дава възможност да се намери вероятността една бременна да принадлежи към групата с усложнения. Тази вероятност е функция на един или няколко рискови фактори, които участват в множествен логистичен регресионен модел.

Множествен логистичен регресионен модел

При множествения логистичен регресионен модел, чрез стъпковата процедура, се формират няколко модела, като първият от тях съдържа само един фактор, вторият – два фактора и т.н. В проучването моделът на втората (последна) стъпка, съдържа два от потенциалните фактори, включени в проучването. Двата фактора са качествени променливи.

Изходът на процедурата има следния вид (Табл.15):

| | B | S.E. | Wald | df | Sig. | Exp(B) | 95,0% C.I. for EXP(B) | |
|--------------------|--------|-------|--------|----|------|--------|-----------------------|---------|
| | | | | | | | Lower | Upper |
| Step 1(a) VAR00094 | | | 13,409 | 2 | ,001 | | | |
| VAR00094(1) | 1,946 | ,692 | 7,912 | 1 | ,005 | 7,000 | 1,804 | 27,161 |
| VAR00094(2) | 3,268 | 1,149 | 8,088 | 1 | ,004 | 26,250 | 2,761 | 249,559 |
| Constant | -1,476 | ,392 | 14,184 | 1 | ,000 | ,229 | | |

Табл. 15 Променливи, използвани в статистическия модел

Когато за определено лице се замести стойността на променливата „наличие/липса на инцизура” в уравнението, от него се намира вероятността лицето да има усложнение. Когато тази вероятност е по-малка от 0.5 лицето се класифицира в групата на хората без усложнения (дава му се код 0), а при вероятност по-голяма или равна на 0.5, лицето се отнася към групата на хората с усложнения (дава му се код 1). Отношението на шансовете може да се намери от горната таблица: OR = 7.000 (95%CI 1.804 – 27.161) при едностранна инцизура (код 1) и OR = 26.250 (95%CI 2.761 – 249.559) при двустранни инцизури (код 2). Интерпретация: наличието на едностранни инцизури води до нарастване на относителния риск за усложнение от 1 на 7; наличието на двустранни инцизури води до нарастване на относителния риск за усложнение от 1 на 26.250.

Точност на модела

Чрез уравнението на модела $P(\text{усложнение}) = 1 / (1 + e^{-z})$, в зависимост от изчислената вероятност, всяко лице може да бъде отнесено към групата с усложнения или в групата без усложнения. Тази класификация може да се сравни с реалния статус на всяко лице от

извадка. Интуитивно е ясно, че при голям брой съвпадения моделът добре ще служи за прогнозиране и обратно. За разглеждания модел с 3 фактора това се вижда от следната таблица (Табл.16):

| Classification Table(a) | | | | | |
|-------------------------|------------------------------------|---------------------------------------|-------------|-----------------------------------|------|
| Observed | | Предсказани от модела кодове | | Процент на правилно класифициране | |
| | | Group_preekl_kontr контролна група | пreekламсия | | |
| Step 1 | Наблюдавани кодове (реален статус) | контролна група | 35 | 6 | 85,4 |
| | | пreekламсия | 8 | 14 | 63,6 |
| | Общо | | | | 77,8 |

Табл. 16 Точност на трифакторния модел.

Когато се появи ново лице, за него може да се изчисли вероятността да е болно, като се знаят стойностите на включения в модела фактор. Може да се очаква, че то ще бъде класифицирано правилно средно в 77.8% от случаите (в групата без усложнения – 85.4%, а в групата с усложнения – 63.6%). Последният процент е твърде малък, ето защо се включва втори фактор – „ИТМ” с кодове $0 < 25 \text{ кг/м}^2$; $1 \geq 25 \text{ кг/м}^2$.

Втората стъпка е съвместно действие на факторите (два различни фактора в модела). Този модел включва два фактора, избрани от компютърната програма. Първият фактор е качествена променлива с три категории, а вторият - качествена дихотомна променлива. В таблицата са дадени резултатите за модела (Табл.17).

| Variables in the Equation | | | | | | | | | |
|--|--------------------|--------|-------|--------|----|------|--------|----------------------|---------|
| | | B | S.E. | Wald | df | Sig. | Exp(B) | 95,0% C.I.for EXP(B) | |
| | | | | | | | | Lower | Upper |
| Step 1(a) | VAR00094 | | | 13,409 | 2 | ,001 | | | |
| | VAR00094(1) | 1,946 | ,692 | 7,912 | 1 | ,005 | 7,000 | 1,804 | 27,161 |
| | VAR00094(2) | 3,268 | 1,149 | 8,088 | 1 | ,004 | 26,250 | 2,761 | 249,559 |
| | Constant | -1,476 | ,392 | 14,184 | 1 | ,000 | ,229 | | |
| Step 2(b) | VAR00083(1) | 3,650 | 1,200 | 9,250 | 1 | ,002 | 38,490 | 3,662 | 404,578 |
| | VAR00094 | | | 13,396 | 2 | ,001 | | | |
| | VAR00094(1) | 2,192 | ,809 | 7,337 | 1 | ,007 | 8,952 | 1,833 | 43,720 |
| | VAR00094(2) | 3,778 | 1,214 | 9,686 | 1 | ,002 | 43,726 | 4,050 | 472,052 |
| | Constant | -2,162 | ,528 | 16,761 | 1 | ,000 | ,115 | | |
| a Variable(s) entered on step 1: VAR00094. | | | | | | | | | |
| b Variable(s) entered on step 2: VAR00083. | | | | | | | | | |

Табл. 17 Резултати на модела с два фактора

Сега Z ще има вида $Z = B_0 + B_1 \cdot X_1 + B_2 \cdot X_2$, където X_1 , X_2 , са означения на факторите в модела, а B_0 , B_1 , B_2 , са коефициенти на модела, чиито оценки се намират на базата на данните от извадката. От горната таблица намираме, че $Z = -2.162 + (2.192 \cdot \text{при едностранни инцизури})$ или $+ (3.778 \cdot \text{при двустранни инцизури}) + 3.650 \cdot \text{ИТМ } 0 < 25 \text{ кг/м}^2; 1 \geq 25 \text{ кг/м}^2$. От таблицата става ясно, че наличието на двустранни инцизури при бременните с ИТМ над 25 кг/м^2 се свързва с 43.7 пъти по-висок риск от развитие на ПЕ в настоящата бременност (95% CI 4.1-472.1).

| | Предсказани от модела кодове | | Процент на правилно класифициране |
|------------------------------------|------------------------------|------------------|-----------------------------------|
| | 0 – без усложнение | 1 – с усложнение | |
| Наблюдавани кодове (реален статус) | | | |
| 0 - без усложнение | 34 | 7 | 82,9% |
| 1- с усложнение | 4 | 18 | 81,8% |
| | | | Общо – 82,5% |

Табл. 18 Точност на представения модел

Точност на модела

Когато се появи ново лице, за него може да се изчисли вероятността да е с усложнение, като се знаят стойностите на двата фактора. Може да се очаква, че то ще бъде класифицирано правилно средно в 82.5% от случаите (в групата без усложнения – 82.9%, а в групата с усложнения – 81.8%, Табл. 18). На Фиг. 23 е представен електронния вид на модела използван за изчисляване на риска от развитие на ПЕ в програма Excel.

| | | | | | |
|---|--|--|--|--|----------|
| $Z = -2,162 + 3,65 * BMI\ group + 2,192 * notch_dex_sin\ 1\text{-една единица} + 3,778 * notch_dex_sin\ 2\text{ единици}$ | | | | | |
| $P(\text{пreekлампсия}) = 1 / (1 + e^{-Z})$ | | | | | |
| | | | | | 2,71828 |
| notch_dex_sin 0-две нули; 1-една единица; 2 единици → въведете 0,1 или 2 | | | | | |
| BMI group 0 < 25; 1 >= 25 → въведете 0 или 1 | | | | | |
| Z = → 1,616 | | | | | |
| P = → Вероятност за прееклампсия | | | | | 0,834243 |

Фиг. 23 Електронен вид на модела, използван за изчисляване на риска в програма Excel

Заключение: Използването на модел само с два фактора може да даде възможност за правилно разпознаване на повече от 82% от болните по отношение на възникване на усложнение. Един модел се счита за приемлив, ако правилното разпознаване е над 75%. Този модел отговаря на това условие.

V. ИЗВОДИ

1. Възрастта на бременната корелира с риска от развитие на ПЕ и значимо увеличава риска от развитие на ранна ПЕ преди 34 г.с.
2. Наличието на повече от едно придружаващо заболяване увеличава драстично риска от развитие на ПЕ – както ранна, така и късна.
3. Увеличеният ИТМ в началото на бременността се свързва с умерено повишен риск от развитие на ПЕ и особено ранна ПЕ преди 34 г.с. Рискът нараства пропорционално на увеличението на ИТМ.
4. Повишеното артериално налягане в началото на бременността води до умерено повишаване на риска от развитие на ПЕ и ранна ПЕ в същата бременност. САН е по-добър прогностичен белег от систолното и диастолното артериално налягане поотделно.
5. Комбинирането на RI на маточните артерии над 90^{ия} перцентил с наличието на двустранни диастолни инцизури корелира най-добре с риска от развитие на ПЕ и ранна ПЕ преди 34 г.с.
6. Бременните с ПЕ имат значително по-високи нива на серумен ХЦ в сравнение с контролната група, което преодолага наличието на връзка между хиперхомоцистеинемията и развитието на ПЕ.
7. Самостоятелното използване на ниските нива на PAPP-A под 0.4 МоМ за оценка на риска от развитие на ПЕ и ранна ПЕ и има ниска чувствителност и специфичност.
8. Комбинирането на ниските нива на PAPP-A с анамнезата за артериална хипертония на майката, както и с възраст на майката над 35 години се свързва със значимо увеличаване на риска от развитие на ПЕ и ранна ПЕ преди 34 г.с.

9. Комбинирането на ниските нива на PAPP-A с абнормен резултат от Доплерово изследване на маточните артерии между 18 и 24 г.с. подобрява значимо прогнозирането на развитие на ПЕ и ранна ПЕ преди 34 г.с.в сравнение с Доплеровото изследване самостоятелно.

10. Комбинирането на някои от анамнестичните данни и биометричните данни на бременната с абнормните резултати от Доплеровото изследване имат по-добра прогностична стойност в сравнение със самостоятелното им използване и в сравнение с Доплеровото изследване самостоятелно.

VI. ПРИНОСИ

Приноси с научно-приложен характер:

1. За първи път у нас оценена прогностичната стойност на нивата на PAPP-A като част от биохимичния скрининг в първи триместър за развитието на ПЕ и ранна ПЕ при бременности без патологични отклонения в кариотипа на плода.
2. За първи път у нас е оценена прогностичната стойност на ХЦ като маркер за ендотелна увреда по отношение риска от развитие на ПЕ.

Приноси с потвърдителен характер:

1. Оценено е влиянието на някои биометрични показатели и данни от физикалното изследване в началото на бременността върху риска от развитие на ПЕ.
2. Оценена е ролята на Доплеровото изследване на маточните артерии между 18 и 24 г.с. като маркер за оценка на риска от развитие на ПЕ.

Приноси с научно-теоретичен характер:

1. Изготвен е модел за ранна оценка на риска от развитие на ПЕ в настоящата бременност на базата на анамнестични данни, физикални методи и ехографски маркери.

VII. ПУБЛИКАЦИИ И УЧАСТИЯ В НАУЧНИ ФОРУМИ, СВЪРЗАНИ С ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД

Публикации:

1. **Стойкова В.**, Ст. Иванов, А. Цончева. Хомоцистеин и бременност. Акушерство и Гинекология. изв. бр. Китев 2004.
2. **Стойкова В.**, Ст. Иванов, В.Мазнейкова, А. Цончева, Серумни нива на хомоцистеина при бременни с преeklampсия, Акушерство и Гинекология бр.6/2005.
3. **Стойкова В.**, Иванов Ст. Нивата на PAPP-A в първия триместър за оценка на риска от неблагоприятен перинатален изход. Акушерство и Гинекология. 2010;49(1):40-3.
4. **Стойкова В.**, Р. Въжарова, Д. Марков, И. Кременски, Ст. Иванов. Прогностична стойност на ниските нива на PAPP-A между 11 и 13⁺⁶ г.с. за оценка на риска от развитие на преeklampсия. Акушерство и Гинекология бр.6/2010.
5. **Stoykova V.**, R. Vazharova, I. Kremensky, D. Markov, St. Ivanov. First trimester low PAPP-A levels and the risk of preeclampsia. Biotechnology & Biotechnological Equipment. Приета за печат.

Участия в научни прояви:

1. **Stoykova V.**, V. Mazneikova, V. Dimitrova, St. Ivanov, Zh. Karagiozova, A. Tzontcheva, Second trimester serum homocysteine levels and uterine arteries RI values as predictors of perinatal outcome. XX European congress of perinatal medicine, Prague, Czech Republic, 24-27 May, 2006;

2. **Stoykova V.**, E. Pavlova, St. Ivaonov, V. Mazneikova, J. Karagjozova, A. Nikolov. Second trimester Uterine Artery Doppler evaluation as a predictor of adverse perinatal outcome. XXI European congress of perinatal medicine. Istanbul, Turkey. 24-27 Sept. 2008;
3. **Stoykova V.**, D. Markov, J. Karagjozova, St. Ivanov . Second trimester uterine artery Doppler evaluation as a predictor of a hypertensive disorders in late pregnancy. World congress of gynecologic endocrinology. Florence, Italy, March 2010;
4. **Стойкова В.**, Д. Марков, Ж. Карагъозова, М. Бояджиева, Ст. Иванов, В. Дяволлов. Изходно телесно тегло и риск от развитие на прееклампсия. XII Национален конгрес по Акушерство и гинекология, Пловдив, Октомври 2010;

Цитирания:

1. Angelova,E.A., Atanassova, P.A., Chalakova, N.T., Dimitrov, B.D. Associations between serum selenium and total plasma homocysteine during the acute phase of ischaemic stroke. European Neurology, 2008, 60 (6), pp. 298-303;
2. Rahimi J. Relation between Homocysteine serum levels and pregnancy complicated with preeclampsia occurrence. J Ard Univ Med Sciences 2010, Vol 10, No 2 (1389);
3. JM Satizábal Soto, LJ. Moreno Giraldo, JC Montoya, FG Vallejo. Preeclampsia, problema de salud pública latente: Etiología genética y molecular. El Hombre y la Máquina No. 35, Jul-Dic 2010 Preela;

VIII. БИБЛИОГРАФИЯ

1. *Божинова С., В. Порожанова., Дж. Сампат, Родоразрешение и перинатални аспекти при бременни с прееклампися-еклампися. Акушерство и гинекология, 2004. 7.*
2. *Димитров А., Циркулиращ кръвен обем и компонентите му при нормална и патологична бременност. Кандидатска дисертация, 1981. Автореферат.*
3. *Димитрова В., Р. Колева, А. Савов, Т. Чернев, Ю. Хранов, Г. Георгиев, Б. Слънчева, С. Райчева, Успешен изход на бременността след три предшестващи тежки абрупции на плацентата с мъртъв плод при пациентка - хетерозиготен носител на мутация R506Q на фактор V (Leiden). Акушерство и гинекология, 2004. 5.*
4. *Иванов П., Р. Комса-Пенкова, Е. Конова, К. Ковачева, Ив. Иванов, М. Иванов, Ст. Танчев, Фактори, предразполагащи към тромбофилия при жени с анамнеза за загуби на плода след 20 гестационна седмица. Акушерство и гинекология, 2009. 4.*
5. *Иванов П., Р. Комса-Пенкова, Ив. Иванов, С. Божинова, А. Стоянова, Носителство на тромбофилични фактори сред жени с прееклампися. Акушерство и гинекология, 2007. 46(8): 3-8.*
6. *Иванов Ст., Акушерско поведение при бременни с прееклампися. Дисертация за присъждане на научна степен "Доктор на медицинските науки" 2006.*
7. *Кацулов Ат., Синтетично акушерство. 1995, Венел, София.*
8. *Кацулов Ат., Прееклампися - еклампсия. 1988, Медицина и Физкултура, София.*
9. *Колева Р., Т. Чернев, Ж. Карагьозова, В. Димитрова, Антифосфолипиден синдром и бременност. Акушерство и гинекология, 2004. бр.1.*
10. *Колева Р., В. Димитрова, Т. Чернев, А. Савов, Ж. Карагьозова, В. Мазнейкова, И. Кременски, Роля на наследствените форми на тромбофилия за развитие на някои акушерски усложнения. Акушерство и гинекология, 2005. бр.5.*

11. Любомирова М., Стойкова В., Иванов Ст., и кол. Диагностична стойност на Доплеровото изследване на бъбречните съдове при бременни с преeklampсия. *Акушерство и Гинекология* 2004. кн.5: 19-22.
12. Мазнейкова В., Доплерово изследване на феталната и утеро-плацентарната циркулация при нормална и патологична бременност. *Дисертационен труд*, София 1996.
13. Малинова М., В. Паскалева, Оксидативен стрес при преeklampсия. *Акушерство и Гинекология*, 2004. прил.3.
14. Милчев Н., И. Баташки, Д. Старибратова, З. Запрянов, Трофобластна експресия на епидермален растежен фактор (EGFR) в плаценти с преeklampсия. *Акушерство и Гинекология*, 2006. кн. 2: 21-24.
15. Наредба № 32 от 30 Декември 2008 г. за утвърждаване на медицински стандарт "Акушерство и Гинекология". *Държавен Вестник*, 3 Декември 2010г. бр.95
16. Николова Д., Генетични фактори при тромбофилия и връзката им с акушеро-гинекологични усложнения. *Дисертационен труд*, 2003.
17. Пехливанов Бл. Азотен оксид и преeklampсия, още една загатка. *Акушерство и гинекология*, Юни 2001, Китен. Материали от XX национална конференция.
18. Попиванова П., Ст. Иванов, В. Мазнейкова, В. Стойкова, К. Цекова, Ретроспективно проучване при жени, развили преeklampсия. *Акушерство и гинекология*, 2002. кн.5.
19. Старибратова Д., З. Запрянов, Н. Милчев, Социално-икономически характеристики на бременни с преeklampсия - наблюдение върху ромска популация. *Акушерство и Гинекология* 2004. кн.4: 10-13.
20. Тодорова К., Ст. Иванов, С. Захариева, И. Баташки, Честота на преeklampсия при бременни жени с тип 1 захарен диабет. *Акушерство и Гинекология*, 2007. кн.4.
21. Цанкова М., Л. Дамянов, Ст. Иванов, Преeklampсия - класика, съвременни схващания, превенция. *Акушерство и гинекология*, Юни 2001, Китен. Материали от XX национална конференция.

22. ACOG technical bulletin. Hypertension in pregnancy. Number 219, January 1996 (replaces no. 91, February 1986). Committee on Technical Bulletins of the American College of Obstetricians and Gynecologists. *Int J Gynaecol Obstet*, 1996. 53(2): 175-83.
23. ACOG practice bulletin. Thyroid disease in pregnancy. Number 37, August 2002. American College of Obstetrics and Gynecology. *Int J Gynaecol Obstet*, 2002. 79(2): 171-80.
24. Aardema, M.W., et al., Quantification of the diastolic notch in Doppler ultrasound screening of uterine arteries. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2000. 16(7): 630-4.
25. Akolekar, R., et al., Maternal serum placental protein 13 at 11-13 weeks of gestation in preeclampsia. *Prenat Diagn*, 2009. 29(12): 1103-8.
26. Albaiges, G., et al., One-stage screening for pregnancy complications by color Doppler assessment of the uterine arteries at 23 weeks' gestation. *Obstet Gynecol*, 2000. 96(4): 559-64.
27. Alijotas-Reig, J., et al., Are anti-beta-glycoprotein-I antibodies markers for recurrent pregnancy loss in lupus anticoagulant/anticardiolipin seronegative women? *Am J Reprod Immunol*, 2008. 60(3): 229-37.
28. Alkazaleh, F., et al., Second-trimester prediction of severe placental complications in women with combined elevations in alpha-fetoprotein and human chorionic gonadotrophin. *Am J Obstet Gynecol*, 2006. 194(3): 821-7.
29. Also-Rallo, E., et al., Polymorphisms of genes involved in homocysteine metabolism in preeclampsia and in uncomplicated pregnancies. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2005. 120(1): 45-52.
30. Anastasakis, E., et al., Screening for pre-eclampsia by oxidative stress markers and uteroplacental blood flow. *J Obstet Gynaecol*, 2008. 28(3): 285-9.
31. Aquilina, J., et al., Comprehensive analysis of uterine artery flow velocity waveforms for the prediction of pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2000. 16(2): 163-70.
32. Askie, L.M., et al., Antiplatelet agents for prevention of pre-eclampsia: a meta-analysis of individual patient data. *Lancet*, 2007. 369(9575): 1791-8.
33. Assis, T.R., F.P. Viana, and S. Rassi, Study on the major maternal risk factors in hypertensive syndromes. *Arq Bras Cardiol*, 2008. 91(1): 11-7.

34. Audibert, F., et al., Prediction of preeclampsia or intrauterine growth restriction by second trimester serum screening and uterine Doppler velocimetry. *Fetal Diagn Ther*, 2005. 20(1): 48-53.
35. Ay, E., et al., Screening for pre-eclampsia by using maternal serum inhibin A, activin A, human chorionic gonadotropin, unconjugated estriol, and alpha-fetoprotein levels and uterine artery Doppler in the second trimester of pregnancy. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*, 2005. 45(4): 283-8.
36. Bar, J., et al., Prediction of pregnancy outcome in subgroups of women with renal disease. *Clin Nephrol*, 2000. 53(6): 437-44.
37. Barden, A., et al., Plasma and urinary 8-iso-prostane as an indicator of lipid peroxidation in pre-eclampsia and normal pregnancy. *Clin Sci (Lond)*, 1996. 91(6): 711-8.
38. Barkehall-Thomas, A., et al., Uterine artery Doppler velocimetry for the detection of adverse obstetric outcomes in patients with elevated mid-trimester beta-human chorionic gonadotrophin. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 2005. 84(8): 743-7.
39. Barrett, S.L., C. Bower, and N.C. Hadlow, Use of the combined first-trimester screen result and low PAPP-A to predict risk of adverse fetal outcomes. *Prenat Diagn*, 2008. 28(1): 28-35.
40. Barton, J.R. and B.M. Sibai, Prediction and prevention of recurrent preeclampsia. *Obstet Gynecol*, 2008. 112(2 Pt 1): 359-72.
41. Basso, O., et al., Subfecundity as a correlate of preeclampsia: a study within the Danish National Birth Cohort. *Am J Epidemiol*, 2003. 157(3): 195-202.
42. Bats, A.S., et al., Antiphospholipid syndrome and second- or third-trimester fetal death: follow-up in the next pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2004. 114(2): 125-9.
43. Becker, R., et al., Doppler sonography of uterine arteries at 20-23 weeks: risk assessment of adverse pregnancy outcome by quantification of impedance and notch. *J Perinat Med*, 2002. 30(5): 388-94.
44. Bernard, N. and Y. Giguere, Genetics of preeclampsia: what are the challenges? *J Obstet Gynaecol Can*, 2003. 25(7): 578-85.

45. Black, M., A. Shetty, and S. Bhattacharya, *Obstetric outcomes subsequent to intrauterine death in the first pregnancy*. *BJOG*, 2008. 115(2): 269-74.
46. Bogart, M.H., M.R. Pandian, and O.W. Jones, *Abnormal maternal serum chorionic gonadotropin levels in pregnancies with fetal chromosome abnormalities*. *Prenat Diagn*, 1987. 7(9): 623-30.
47. Bolander- Gouaille C, T.B., *Homocysteine related vitamins and neuropsychiatric disorders*. 2003, Springer.
48. Bolte, A.C., H.P. van Geijn, and G.A. Dekker, *Management and monitoring of severe preeclampsia*. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2001. 96(1): 8-20.
49. Bonno, M., et al., *Localization of pregnancy-associated plasma protein-A and colocalization of pregnancy-associated plasma protein-A messenger ribonucleic acid and eosinophil granule major basic protein messenger ribonucleic acid in placenta*. *Lab Invest*, 1994. 71(4): 560-6.
50. Brajenovic-Milic, B., et al., *Elevated second-trimester free beta-hCG as an isolated finding and pregnancy outcomes*. *Fetal Diagn Ther*, 2004. 19(6): 483-7.
51. Brown, M.A., et al., *Can we predict recurrence of pre-eclampsia or gestational hypertension?* *BJOG*, 2007. 114(8): 984-93.
52. Bunn, R.C. and J.L. Fowlkes, *Insulin-like growth factor binding protein proteolysis*. *Trends Endocrinol Metab*, 2003. 14(4): 176-81.
53. Campbell, S., et al., *New doppler technique for assessing uteroplacental blood flow*. *Lancet*, 1983. 1(8326 Pt 1): 675-7.
54. Carr, D.B., et al., *A sister's risk: family history as a predictor of preeclampsia*. *Am J Obstet Gynecol*, 2005. 193(3 Pt 2): 965-72.
55. Caruso, A., et al., *Chronic hypertension in pregnancy: color Doppler investigation of uterine arteries as a predictive test for superimposed preeclampsia and adverse perinatal outcome*. *J Perinat Med*, 1996. 24(2): 141-53.
56. Catalano, P.M., *Management of obesity in pregnancy*. *Obstet Gynecol*, 2007. 109(2 Pt 1): 419-33.

57. Chakraborty, C., et al., Regulation of human trophoblast migration and invasiveness. *Can J Physiol Pharmacol*, 2002. 80(2): 116-24.
58. Chappell, L.C., et al., A longitudinal study of biochemical variables in women at risk of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*, 2002. 187(1): 127-36.
59. Crossen, J.S., et al., Use of uterine artery Doppler ultrasonography to predict pre-eclampsia and intrauterine growth restriction: a systematic review and bivariable meta-analysis. *CMAJ*, 2008. 178(6): 701-11.
60. Crossen, J.S., et al., Accuracy of mean arterial pressure and blood pressure measurements in predicting pre-eclampsia: systematic review and meta-analysis. *BMJ*, 2008. 336(7653): 1117-20.
61. Coleman, M.A., L.M. McCowan, and R.A. North, Mid-trimester uterine artery Doppler screening as a predictor of adverse pregnancy outcome in high-risk women. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2000. 15(1): 7-12.
62. Conde-Agudelo, A., J. Villar, and M. Lindheimer, World Health Organization systematic review of screening tests for preeclampsia. *Obstet Gynecol*, 2004. 104(6): 1367-91.
63. Costa, S.L., et al., Screening for placental insufficiency in high-risk pregnancies: is earlier better? *Placenta*, 2008. 29(12): 1034-40.
64. Cotter, A.M., et al., Elevated plasma homocysteine in early pregnancy: a risk factor for the development of nonsevere preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*, 2003. 189(2): 391-4; discussion 394-6.
65. Cowans, N.J. and K. Spencer, First-trimester ADAM12 and PAPP-A as markers for intrauterine fetal growth restriction through their roles in the insulin-like growth factor system. *Prenat Diagn*, 2007. 27(3): 264-71.
66. Crispi, F., et al., Predictive value of angiogenic factors and uterine artery Doppler for early- versus late-onset pre-eclampsia and intrauterine growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2008. 31(3): 303-9.
67. Cuckle, H.S., Screening for pre-eclampsia - lessons from aneuploidy screening. *Placenta*. 32 *Suppl*: S42-8.
68. D'Uva, M., et al., Hyperhomocysteinemia in women with unexplained sterility or recurrent early pregnancy loss from Southern Italy: a preliminary report. *Thromb J*, 2007. 5: 10.

69. Dane, B., et al., Correlation between first-trimester maternal serum markers, second-trimester uterine artery doppler indices and pregnancy outcome. *Gynecol Obstet Invest.* 70(2): 126-31.
70. Davidge, S.T., Oxidative stress and altered endothelial cell function in preeclampsia. *Semin Reprod Endocrinol*, 1998. 16(1): 65-73.
71. Dawson, L.M., et al., Familial risk of preeclampsia in Newfoundland: a population-based study. *J Am Soc Nephrol*, 2002. 13(7): 1901-6.
72. De Carolis, S., et al., Uterine artery velocity waveforms as predictors of pregnancy outcome in patients with antiphospholipid syndrome: a review. *Ann N Y Acad Sci*, 2007. 1108: 530-9.
73. Dekker, G.A. and B.M. Sibai, Etiology and pathogenesis of preeclampsia: current concepts. *Am J Obstet Gynecol*, 1998. 179(5): 1359-75.
74. Demir, S.C., et al., The relationship between pregnancy induced hypertension and congenital thrombophilia. *Saudi Med J*, 2006. 27(8): 1161-6.
75. Di Simone, N., et al., Homocysteine induces trophoblast cell death with apoptotic features. *Biol Reprod*, 2003. 69(4): 1129-34.
76. Dodds, L., et al., Effect of homocysteine concentration in early pregnancy on gestational hypertensive disorders and other pregnancy outcomes. *Clin Chem*, 2008. 54(2): 326-34.
77. Duckitt, K. and D. Harrington, Risk factors for pre-eclampsia at antenatal booking: systematic review of controlled studies. *BMJ*, 2005. 330(7491): 565.
78. Dugoff, L., et al., First-trimester maternal serum PAPP-A and free-beta subunit human chorionic gonadotropin concentrations and nuchal translucency are associated with obstetric complications: a population-based screening study (the FASTER Trial). *Am J Obstet Gynecol*, 2004. 191(4): 1446-51.
79. Ekblom, P., Pre-pregnancy microalbuminuria predicts pre-eclampsia in insulin-dependent diabetes mellitus. Copenhagen Pre-eclampsia in Diabetic Pregnancy Study Group. *Lancet*, 1999. 353(9150): 377.
80. Elsandabesee, D., M. Srinivas, and S. Kodakkattil, The clinical value of combining maternal serum screening and uterine artery Doppler in prediction of adverse pregnancy outcome. *J Obstet Gynaecol*, 2006. 26(2): 115-7.

81. Evers, I.M., H.W. de Valk, and G.H. Visser, *Risk of complications of pregnancy in women with type 1 diabetes: nationwide prospective study in the Netherlands. BMJ*, 2004. 328(7445): 915.
82. Fayed, M.R., M. Youssef, and M.M. Odah, *Hyperhomocysteinemia is A risk marker for development of maternal pre-eclampsia. Boll Chim Farm*, 2004. 143(7): 281-7.
83. Fialova, L. and I.M. Malbohan, *Pregnancy-associated plasma protein A (PAPP-A): theoretical and clinical aspects. Bratisl Lek Listy*, 2002. 103(6): 194-205.
84. Firth, S.M. and R.C. Baxter, *Cellular actions of the insulin-like growth factor binding proteins. Endocr Rev*, 2002. 23(6): 824-54.
85. Fisher Lloyd, G.v.B., ed. *Biostatistics. A Methodology for the Health Sciences*. 1993, John Wiley & Sons, INC: New York.
86. Friedman, S.A., et al., *Preeclampsia and related disorders. Clinical aspects and relevance of endothelin and nitric oxide. Clin Perinatol*, 1995. 22(2): 343-55.
87. Frosst, P., et al., *A candidate genetic risk factor for vascular disease: a common mutation in methylenetetrahydrofolate reductase. Nat Genet*, 1995. 10(1): 111-3.
88. Frusca, T., et al., *Uterine artery velocimetry in patients with gestational hypertension. Obstet Gynecol*, 2003. 102(1): 136-40.
89. Gagnon, A., et al., *Obstetrical complications associated with abnormal maternal serum markers analytes. J Obstet Gynaecol Can*, 2008. 30(10): 918-49.
90. Gayed, M. and C. Gordon, *Pregnancy and rheumatic diseases. Rheumatology (Oxford)*, 2007. 46(11): 1634-40.
91. Ghidini, A. and A. Locatelli, *Monitoring of fetal well-being: role of uterine artery Doppler. Semin Perinatol*, 2008. 32(4): 258-62.
92. Giguere, Y., et al., *Combining biochemical and ultrasonographic markers in predicting preeclampsia: a systematic review. Clin Chem*. 56(3): 361-75.

93. Goetzinger, K.R., et al., Predicting the risk of pre-eclampsia between 11 and 13 weeks' gestation by combining maternal characteristics and serum analytes, PAPP-A and free beta-hCG. *Prenat Diagn.* 30(12-13): 1138-42.
94. Gomez, O., et al., Sequential changes in uterine artery blood flow pattern between the first and second trimesters of gestation in relation to pregnancy outcome. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2006. 28(6): 802-8.
95. Grandone, E., et al., Role of thrombophilia in adverse obstetric outcomes and their prevention using antithrombotic therapy. *Semin Thromb Hemost*, 2009. 35(7): 630-43.
96. Granger, J.P., et al., Pathophysiology of pregnancy-induced hypertension. *Am J Hypertens*, 2001. 14(6 Pt 2): 178S-185S.
97. Granger, J.P., et al., Pathophysiology of hypertension during preeclampsia linking placental ischemia with endothelial dysfunction. *Hypertension*, 2001. 38(3 Pt 2): 718-22.
98. Grill, S., et al., Potential markers of preeclampsia - a review. *Reprod Biol Endocrinol*, 2009. 7: 70.
99. Haddad, B., et al., Predictive value of early human chorionic gonadotrophin serum profiles for fetal growth retardation. *Hum Reprod*, 1999. 14(11): 2872-5.
100. Harrington, K., et al., The value of uterine artery Doppler in the prediction of uteroplacental complications in multiparous women. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2004. 23(1): 50-5.
101. Hedley, P.L., et al., Free leptin index and PAPP-A: a first trimester maternal serum screening test for pre-eclampsia. *Prenat Diagn.* 30(2): 103-9.
102. Hernandez-Diaz, S., S. Toh, and S. Cnattingius, Risk of pre-eclampsia in first and subsequent pregnancies: prospective cohort study. *BMJ*, 2009. 338: b2255.
103. Herraiz, I., et al., Application of a first-trimester prediction model for pre-eclampsia based on uterine arteries and maternal history in high-risk pregnancies. *Prenat Diagn*, 2009. 29(12): 1123-9.
104. Herraiz, I., et al., Role of uterine artery Doppler in interpreting low PAPP-A values in first-trimester screening for Down syndrome in pregnancies at high risk of impaired placentation. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2009. 33(5): 518-23.

105. Hershkovitz, R., et al., Elevated maternal mid-trimester chorionic gonadotropin \geq or ≥ 4 MoM is associated with fetal cerebral blood flow redistribution. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 2003. 82(1): 22-7.
106. Higgins, J.R., et al., Prothrombin G20210A mutation: is it associated with pre-eclampsia? *Gynecol Obstet Invest*, 2000. 50(4): 254-7.
107. Hira, B., et al., Absence of Factor V Leiden, thrombomodulin and prothrombin gene variants in Black South African women with pre-eclampsia and eclampsia. *BJOG*, 2003. 110(3): 327-8.
108. Horvath, K., et al., Effects of treatment in women with gestational diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 340: c1395.
109. Hosmer D.W., L.S., ed. *Applied Logistic Regression*. 1989, John Wiley & Sons, Inc.: New York.
110. Hubel, C.A., Oxidative stress in the pathogenesis of preeclampsia. *Proc Soc Exp Biol Med*, 1999. 222(3): 222-35.
111. Hung, J.H., et al., Color Doppler ultrasound, pregnancy-induced hypertension and small-for-gestational-age fetuses. *Int J Gynaecol Obstet*, 1997. 56(1): 3-11.
112. Huppertz, B., Placental origins of preeclampsia: challenging the current hypothesis. *Hypertension*, 2008. 51(4): 970-5.
113. Hvas, A.M., J. Ingerslev, and J.D. Salvig, Thrombophilia risk factors are associated with intrauterine foetal death and pregnancy-related venous thromboembolism. *Scand J Clin Lab Invest*, 2009. 69(2): 288-94.
114. Jacques, P.F., et al., Relation between folate status, a common mutation in methylenetetrahydrofolate reductase, and plasma homocysteine concentrations. *Circulation*, 1996. 93(1): 7-9.
115. Jauniaux, E., et al., Total amount of circulating human chorionic gonadotrophin alpha and beta subunits in first trimester trisomies 21 and 18. *J Endocrinol*, 1996. 148(1): 27-31.
116. Ju, H., et al., Borderline gestational diabetes mellitus and pregnancy outcomes. *BMC Pregnancy Childbirth*, 2008. 8: 31.

117. Kang, J.H., et al., Down syndrome biochemical markers and screening for preeclampsia at first and second trimester: correlation with the week of onset and the severity. *Prenat Diagn*, 2008. 28(8): 704-9.
118. Kaufmann, P., S. Black, and B. Huppertz, Endovascular trophoblast invasion: implications for the pathogenesis of intrauterine growth retardation and preeclampsia. *Biol Reprod*, 2003. 69(1): 1-7.
119. Kavak, Z.N., et al., The efficacy of first-trimester PAPP-A and free beta hCG levels for predicting adverse pregnancy outcome. *J Perinat Med*, 2006. 34(2): 145-8.
120. Khalil, A., et al., First-trimester markers for the prediction of pre-eclampsia in women with a-priori high risk. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 35(6): 671-9.
121. Khan, K.S. and S. Daya, Plasma glucose and pre-eclampsia. *Int J Gynaecol Obstet*, 1996. 53(2): 111-6.
122. Khaw, A., et al., Maternal cardiac function and uterine artery Doppler at 11-14 weeks in the prediction of pre-eclampsia in nulliparous women. *BJOG*, 2008. 115(3): 369-76.
123. Kilpatrick, D.C., Influence of human leukocyte antigen and tumour necrosis factor genes on the development of pre-eclampsia. *Hum Reprod Update*, 1999. 5(2): 94-102.
124. Kinnear Paul, C.G., ed. *SPSS for Windows Made Simple*. 1997, Psychology Press: East Sussex.
125. Kist, W.J., et al., Thrombophilias and adverse pregnancy outcome - A confounded problem! *Thromb Haemost*, 2008. 99(1): 77-85.
126. Krantz, D., et al., Association of extreme first-trimester free human chorionic gonadotropin-beta, pregnancy-associated plasma protein A, and nuchal translucency with intrauterine growth restriction and other adverse pregnancy outcomes. *Am J Obstet Gynecol*, 2004. 191(4): 1452-8.
127. Kupferminc, M.J., et al., Severe preeclampsia and high frequency of genetic thrombophilic mutations. *Obstet Gynecol*, 2000. 96(1): 45-9.
128. Kupferminc, M.J., et al., Low-molecular-weight heparin for the prevention of obstetric complications in women with thrombophilias. *Hypertens Pregnancy*, 2001. 20(1): 35-44.

129. Kupferminc, M.J., *Thrombophilia and pregnancy. Curr Pharm Des*, 2005. 11(6): 735-48.
130. Kurdi, W., et al., *The role of color Doppler imaging of the uterine arteries at 20 weeks' gestation in stratifying antenatal care. Ultrasound Obstet Gynecol*, 1998. 12(5): 339-45.
131. Kwik, M. and J. Morris, *Association between first trimester maternal serum pregnancy associated plasma protein-A and adverse pregnancy outcome. Aust N Z J Obstet Gynaecol*, 2003. 43(6): 438-42.
132. La Batide-Alanore, A., et al., *Familial aggregation of fetal growth restriction in a French cohort of 7,822 term births between 1971 and 1985. Am J Epidemiol*, 2002. 156(2): 180-7.
133. Lachmeijer, A.M., et al., *Mutations in the gene for methylenetetrahydrofolate reductase, homocysteine levels, and vitamin status in women with a history of preeclampsia. Am J Obstet Gynecol*, 2001. 184(3): 394-402.
134. Lain, K.Y. and J.M. Roberts, *Contemporary concepts of the pathogenesis and management of preeclampsia. JAMA*, 2002. 287(24): 3183-6.
135. Lain, S.J., et al., *Record linkage to obtain birth outcomes for the evaluation of screening biomarkers in pregnancy: a feasibility study. BMC Med Res Methodol*, 2009. 9: 48.
136. Lambert-Messerlian, G.M., et al., *Early onset preeclampsia and second trimester serum markers. Prenat Diagn*, 2009. 29(12): 1109-17.
137. Larciprete, G., et al., *Single inherited thrombophilias and adverse pregnancy outcomes. J Obstet Gynaecol Res*, 2007. 33(4): 423-30.
138. Lauszus, F.F., P.L. Gron, and J.G. Klebe, *Association of polymorphism of methylene-tetrahydro-folate-reductase with urinary albumin excretion rate in type 1 diabetes mellitus but not with preeclampsia, retinopathy, and preterm delivery. Acta Obstet Gynecol Scand*, 2001. 80(9): 803-6.
139. Lees, C., et al., *Individualized risk assessment for adverse pregnancy outcome by uterine artery Doppler at 23 weeks. Obstet Gynecol*, 2001. 98(3): 369-73.

140. Lepage, N., et al., Association between second-trimester isolated high maternal serum maternal serum human chorionic gonadotropin levels and obstetric complications in singleton and twin pregnancies. *Am J Obstet Gynecol*, 2003. 188(5): 1354-9.
141. Li, K., Y. Sun, and L. Chen, [Study on the relationship between methylenetetrahydrofolate reductase gene polymorphism and plasma homocysteine level in pregnancy induced hypertension patients]. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi*, 2000. 35(4): 205-7.
142. Liao, A.W., et al., First-trimester screening for trisomy 21 in singleton pregnancies achieved by assisted reproduction. *Hum Reprod*, 2001. 16(7): 1501-4.
143. Lieppman, R.E., et al., An association between elevated levels of human chorionic gonadotropin in the midtrimester and adverse pregnancy outcome. *Am J Obstet Gynecol*, 1993. 168(6 Pt 1): 1852-6; discussion 1856-7.
144. Lin, J. and P. August, Genetic thrombophilias and preeclampsia: a meta-analysis. *Obstet Gynecol*, 2005. 105(1): 182-92.
145. Lin, T.M., S.P. Halbert, and W.N. Spellacy, Measurement of pregnancy-associated plasma proteins during human gestation. *J Clin Invest*, 1974. 54(3): 576-82.
146. Lin, T.M., S.P. Halbert, and W.N. Spellacy, Relation of obstetric parameters to the concentrations of four pregnancy-associated plasma proteins at term in normal gestation. *Am J Obstet Gynecol*, 1976. 125(1): 17-24.
147. Lindhoff-Last, E. and B. Luxembourg, Evidence-based indications for thrombophilia screening. *Vasa*, 2008. 37(1): 19-30.
148. Liu, S.S., et al., Pregnancy outcomes in unselected singleton pregnant women with an increased risk of first-trimester Down's syndrome. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 2004. 83(12): 1130-4.
149. Llurba, E., et al., Maternal history and uterine artery Doppler in the assessment of risk for development of early- and late-onset preeclampsia and intrauterine growth restriction. *Obstet Gynecol Int*, 2009. 2009: 275613.

150. Lopez-Quesada, E., M.A. Vilaseca, and J.M. Lailla, *Plasma total homocysteine in uncomplicated pregnancy and in preeclampsia*. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2003. 108(1): 45-9.
151. Madan, J., et al., *Maternal obesity, gestational hypertension, and preterm delivery*. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 23(1): 82-8.
152. Many, A., et al., *Third-trimester unexplained intrauterine fetal death is associated with inherited thrombophilia*. *Obstet Gynecol*, 2002. 99(5 Pt 1): 684-7.
153. Maymon, R. and E. Jauniaux, *Down's syndrome screening in pregnancies after assisted reproductive techniques: an update*. *Reprod Biomed Online*, 2002. 4(3): 285-93.
154. McCully, K.S., *Vascular pathology of homocysteinemia: implications for the pathogenesis of arteriosclerosis*. *Am J Pathol*, 1969. 56(1): 111-28.
155. McDonald, S.D., et al., *Folate levels in pregnant women who smoke: an important gene/environment interaction*. *Am J Obstet Gynecol*, 2002. 187(3): 620-5.
156. McLeod, L., *How useful is uterine artery Doppler ultrasonography in predicting pre-eclampsia and intrauterine growth restriction?* *CMAJ*, 2008. 178(6): 727-9.
157. Meekins, J.W., et al., *A study of placental bed spiral arteries and trophoblast invasion in normal and severe pre-eclamptic pregnancies*. *Br J Obstet Gynaecol*, 1994. 101(8): 669-74.
158. Melchiorre, K., et al., *First-trimester uterine artery Doppler indices in the prediction of small-for-gestational age pregnancy and intrauterine growth restriction*. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2009. 33(5): 524-9.
159. Mello, G., et al., *Thrombophilia is significantly associated with severe preeclampsia: results of a large-scale, case-controlled study*. *Hypertension*, 2005. 46(6): 1270-4.
160. Mok, C.C. and R.W. Wong, *Pregnancy in systemic lupus erythematosus*. *Postgrad Med J*, 2001. 77(905): 157-65.
161. Morris, R.K., et al., *The value of predicting restriction of fetal growth and compromise of its wellbeing: Systematic quantitative overviews (meta-analysis) of test accuracy literature*. *BMC Pregnancy Childbirth*, 2007. 7: 3.

162. Mostello, D., et al., *Recurrence of preeclampsia: effects of gestational age at delivery of the first pregnancy, body mass index, paternity, and interval between births.* *Am J Obstet Gynecol*, 2008. 199(1): 55 e1-7.
163. Muhammed, K. and B. Safia, *Cornelia de Lange syndrome.* *Indian J Dermatol Venereol Leprol*, 2003. 69(3): 229-31.
164. Murakami, S., et al., *The relation between plasma homocysteine concentration and methylenetetrahydrofolate reductase gene polymorphism in pregnant women.* *J Obstet Gynaecol Res*, 2001. 27(6): 349-52.
165. Nagy, B., et al., *Detection of factor V Leiden mutation in severe pre-eclamptic Hungarian women.* *Clin Genet*, 1998. 53(6): 478-81.
166. Napoli, C. and L.O. Lerman, *Involvement of oxidation-sensitive mechanisms in the cardiovascular effects of hypercholesterolemia.* *Mayo Clin Proc*, 2001. 76(6): 619-31.
167. Napolitano, R., et al., *Uterine artery Doppler screening for pre-eclampsia: comparison of the lower, mean and higher first-trimester pulsatility indices.* *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2011, 37(5): 534-7.
168. Nelen, W.L., et al., *Homocysteine and folate levels as risk factors for recurrent early pregnancy loss.* *Obstet Gynecol*, 2000. 95(4): 519-24.
169. Nichols, T.C., et al., *Protease-resistant insulin-like growth factor (IGF)-binding protein-4 inhibits IGF-I actions and neointimal expansion in a porcine model of neointimal hyperplasia.* *Endocrinology*, 2007. 148(10): 5002-10.
170. Nicolaides, K.H., et al., *A novel approach to first-trimester screening for early pre-eclampsia combining serum PP-13 and Doppler ultrasound.* *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2006. 27(1): 13-7.
171. Nilsson, E., et al., *The importance of genetic and environmental effects for pre-eclampsia and gestational hypertension: a family study.* *BJOG*, 2004. 111(3): 200-6.
172. Ning, Y., et al., *Insulin-like growth factor (IGF) binding protein-4 is both a positive and negative regulator of IGF activity in vivo.* *Mol Endocrinol*, 2008. 22(5): 1213-25.
173. Noto, R., et al., *Hyperhomocysteinemia in preeclampsia is associated to higher risk pressure profiles.* *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2003. 7(3): 81-7.

174. Nurk, E., et al., Associations between maternal methylenetetrahydrofolate reductase polymorphisms and adverse outcomes of pregnancy: the Hordaland Homocysteine Study. *Am J Med*, 2004. 117(1): 26-31.
175. Nurk, E., et al., Factor V Leiden, pregnancy complications and adverse outcomes: the Hordaland Homocysteine Study. *QJM*, 2006. 99(5): 289-98.
176. Odegard, R.A., et al., Risk factors and clinical manifestations of pre-eclampsia. *BJOG*, 2000. 107(11): 1410-6.
177. Odibo, A.O., et al., Evaluating the thresholds of abnormal second trimester multiple marker screening tests associated with intra-uterine growth restriction. *Am J Perinatol*, 2006. 23(6): 363-7.
178. Ogunyemi, D., W. Ku, and Y. Arkel, The association between inherited thrombophilia, antiphospholipid antibodies and lipoprotein A levels with obstetrical complications in pregnancy. *J Thromb Thrombolysis*, 2002. 14(2): 157-62.
179. Ohkuchi, A., et al., Predicting the risk of pre-eclampsia and a small-for-gestational-age infant by quantitative assessment of the diastolic notch in uterine artery flow velocity waveforms in unselected women. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2000. 16(2): 171-8.
180. Onalan, R., et al., Combining 2nd-trimester maternal serum homocysteine levels and uterine artery Doppler for prediction of preeclampsia and isolated intrauterine growth restriction. *Gynecol Obstet Invest*, 2006. 61(3): 142-8.
181. Ong, C.Y., et al., Human chorionic gonadotropin and plasma protein-A in alpha0-thalassemia pregnancies. *Obstet Gynecol*, 2006. 108(3 Pt 1): 651-5.
182. Onwudiwe, N., et al., Prediction of pre-eclampsia by a combination of maternal history, uterine artery Doppler and mean arterial pressure. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2008. 32(7): 877-83.
183. Overgaard, M.T., et al., Expression of recombinant human pregnancy-associated plasma protein-A and identification of the proform of eosinophil major basic protein as its physiological inhibitor. *J Biol Chem*, 2000. 275(40): 31128-33.

184. Pabinger, I., *Thrombophilia and its impact on pregnancy. Thromb Res, 2009. 123 Suppl 3: S16-21.*
185. Palma-Dias, R.S., et al., *Screening for placental insufficiency by transvaginal uterine artery Doppler at 22-24 weeks of gestation. Fetal Diagn Ther, 2008. 24(4): 462-9.*
186. Papageorghiou, A.T., et al., *Second-trimester uterine artery Doppler screening in unselected populations: a review. J Matern Fetal Neonatal Med, 2002. 12(2): 78-88.*
187. Papageorghiou, A.T., et al., *Assessment of risk for the development of pre-eclampsia by maternal characteristics and uterine artery Doppler. BJOG, 2005. 112(6): 703-9.*
188. Papageorghiou, A.T. and S. Campbell, *First trimester screening for preeclampsia. Curr Opin Obstet Gynecol, 2006. 18(6): 594-600.*
189. Papageorghiou, A.T. and K. Leslie, *Uterine artery Doppler in the prediction of adverse pregnancy outcome. Curr Opin Obstet Gynecol, 2007. 19(2): 103-9.*
190. Parretti, E., et al., *Cross-sectional and longitudinal evaluation of uterine artery Doppler velocimetry for the prediction of pre-eclampsia in normotensive women with specific risk factors. Ultrasound Obstet Gynecol, 2003. 22(2): 160-5.*
191. Pattison, N.S., et al., *Antiphospholipid antibodies in pregnancy: prevalence and clinical associations. Br J Obstet Gynaecol, 1993. 100(10): 909-13.*
192. Perales Davila, J., et al., *[Folic acid levels, homocysteine and polymorphism of methylenetetrahydrofolate reductase enzyme (MTHFR) in patients with pre-eclampsia and eclampsia]. Ginecol Obstet Mex, 2001. 69: 6-11.*
193. Pilalis, A., et al., *Screening for pre-eclampsia and fetal growth restriction by uterine artery Doppler and PAPP-A at 11-14 weeks' gestation. Ultrasound Obstet Gynecol, 2007. 29(2): 135-40.*
194. Plasencia, W., et al., *Uterine artery Doppler at 11 + 0 to 13 + 6 weeks in the prediction of pre-eclampsia. Ultrasound Obstet Gynecol, 2007. 30(5): 742-9.*

195. Plunkett, J., et al., Population-based estimate of sibling risk for preterm birth, preterm premature rupture of membranes, placental abruption and pre-eclampsia. *BMC Genet*, 2008. 9: 44.
196. Poon, L.C., et al., Hypertensive disorders in pregnancy: combined screening by uterine artery Doppler, blood pressure and serum PAPP-A at 11-13 weeks. *Prenat Diagn*. 2010. 30(3): 216-23.
197. Poon, L.C., et al., First-trimester prediction of hypertensive disorders in pregnancy. *Hypertension*, 2009. 53(5): 812-8.
198. Poon, L.C., et al., First-trimester maternal serum pregnancy-associated plasma protein-A and pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2009. 33(1): 23-33.
199. Powers, R.W., et al., Renal handling of homocysteine during normal pregnancy and preeclampsia. *J Soc Gynecol Investig*, 2004. 11(1): 45-50.
200. Prefumo, F., N.J. Sebire, and B. Thilaganathan, Decreased endovascular trophoblast invasion in first trimester pregnancies with high-resistance uterine artery Doppler indices. *Hum Reprod*, 2004. 19(1): 206-9.
201. Prefumo, F., et al., First trimester uterine artery Doppler in women with previous pre-eclampsia. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 2008. 87(12): 1271-5.
202. Proctor, L.K., et al., Placental size and the prediction of severe early-onset intrauterine growth restriction in women with low pregnancy-associated plasma protein-A. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2009. 34(3): 274-82.
203. Ranta, J.K., et al., Decreased PAPP-A is associated with preeclampsia, premature delivery and small for gestational age infants but not with placental abruption. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2011. Jul;157(1):48-52.
204. Ray, J.G. and C.A. Laskin, Folic acid and homocyst(e)ine metabolic defects and the risk of placental abruption, pre-eclampsia and spontaneous pregnancy loss: A systematic review. *Placenta*, 1999. 20(7): 519-29.
205. Roberts, J.M. and C.A. Hubel, Is oxidative stress the link in the two-stage model of pre-eclampsia? *Lancet*, 1999. 354(9181): 788-9.
206. Roberts, J.M., et al., Nutrient involvement in preeclampsia. *J Nutr*, 2003. 133(5 Suppl 2): 1684S-1692S.

207. Robillard, P.Y., et al., Association of pregnancy-induced hypertension with duration of sexual cohabitation before conception. *Lancet*, 1994. 344(8928): 973-5.
208. Roiz-Hernandez, J., J.C.-M.J. de, and M. Fernandez-Mejia, Human chorionic gonadotropin levels between 16 and 21 weeks of pregnancy and prediction of pre-eclampsia. *Int J Gynaecol Obstet*, 2006. 92(2): 101-5.
209. Saftlas, A.F., et al., Epidemiology of preeclampsia and eclampsia in the United States, 1979-1986. *Am J Obstet Gynecol*, 1990. 163(2): 460-5.
210. Said, J.M., et al., Inherited thrombophilia polymorphisms and pregnancy outcomes in nulliparous women. *Obstet Gynecol*. 2010. 115(1): 5-13.
211. Savov A, R.K., V. Dimitrova, D. Nikolova, T. Chernev, I. Kremensky, The impact of inherited thrombophilia on the development of some pregnancy complications. 7th Balkan Meeting on Human Genetics August 31 - September 02. p. 101 PP118 (2006). Skopje Macedonia.
212. Scott, F., A. Coates, and A. McLennan, Pregnancy outcome in the setting of extremely low first trimester PAPP-A levels. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*, 2009. 49(3): 258-62.
213. Serrano, N.C., Immunology and genetic of preeclampsia. *Clin Dev Immunol*, 2006. 13(2-4): 197-201.
214. Shenhav, S., et al., Midtrimester triple test levels in women with severe preeclampsia and HELLP syndrome. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 2003. 82(10): 912-5.
215. Shetty, S. and K. Ghosh, Anti-phospholipid antibodies and other immunological causes of recurrent foetal loss--a review of literature of various therapeutic protocols. *Am J Reprod Immunol*, 2009. 62(1): 9-24.
216. Sibai, B.M., et al., Risk factors associated with preeclampsia in healthy nulliparous women. The Calcium for Preeclampsia Prevention (CPEP) Study Group. *Am J Obstet Gynecol*, 1997. 177(5): 1003-10.
217. Sibai, B.M., et al., Risk factors for preeclampsia, abruptio placentae, and adverse neonatal outcomes among women with chronic hypertension. National Institute of Child Health and Human Development Network of Maternal-Fetal Medicine Units. *N Engl J Med*, 1998. 339(10): 667-71.

218. Sibai, B.M., Risk factors, pregnancy complications, and prevention of hypertensive disorders in women with pregravid diabetes mellitus. *J Matern Fetal Med*, 2000. 9(1): 62-5.
219. Sibai, B.M., et al., Risks of preeclampsia and adverse neonatal outcomes among women with pregestational diabetes mellitus. National Institute of Child Health and Human Development Network of Maternal-Fetal Medicine Units. *Am J Obstet Gynecol*, 2000. 182(2): 364-9.
220. Sibai, B.M., S. Caritis, and J. Hauth, What we have learned about preeclampsia. *Semin Perinatol*, 2003. 27(3): 239-46.
221. Silahdaroglu, A.N., et al., Assignment of the human gene for pregnancy-associated plasma protein A (PAPPA) to 9q33.1 by fluorescence in situ hybridization to mitotic and meiotic chromosomes. *Cytogenet Cell Genet*, 1993. 62(4): 214-6.
222. Skjaerven, R., A.J. Wilcox, and R.T. Lie, The interval between pregnancies and the risk of preeclampsia. *N Engl J Med*, 2002. 346(1): 33-8.
223. Smith, G.C., et al., Early pregnancy levels of pregnancy-associated plasma protein a and the risk of intrauterine growth restriction, premature birth, preeclampsia, and stillbirth. *J Clin Endocrinol Metab*, 2002. 87(4): 1762-7.
224. Smith, G.C., et al., Pregnancy-associated plasma protein A and alpha-fetoprotein and prediction of adverse perinatal outcome. *Obstet Gynecol*, 2006. 107(1): 161-6.
225. Smith, G.N., et al., Increased incidence of preeclampsia in women conceiving by intrauterine insemination with donor versus partner sperm for treatment of primary infertility. *Am J Obstet Gynecol*, 1997. 177(2): 455-8.
226. Sorensen, T.K., et al., Elevated second-trimester serum homocyst(e)ine levels and subsequent risk of preeclampsia. *Gynecol Obstet Invest*, 1999. 48(2): 98-103.
227. Spencer, C.A., et al., Low levels of maternal serum PAPP-A in early pregnancy and the risk of adverse outcomes. *Prenat Diagn*, 2008. 28(11): 1029-36.
228. Spencer, K., et al., First trimester biochemical screening for trisomy 21: the role of free beta hCG, alpha fetoprotein and pregnancy associated plasma protein A. *Ann Clin Biochem*, 1994. 31 (Pt 5): 447-54.

229. Spencer, K., et al., *First-trimester ultrasound and biochemical markers of aneuploidy and the prediction of impending fetal death. Ultrasound Obstet Gynecol*, 2006. 28(5): 637-43.
230. Sritippayawan, S. and V. Phupong, *Risk assessment of preeclampsia in advanced maternal age by uterine arteries Doppler at 17-21 weeks of gestation. J Med Assoc Thai*, 2007. 90(7): 1281-6.
231. Staboulidou, I., et al., *First-trimester uterine artery Doppler and serum pregnancy-associated plasma protein-a in preeclampsia and chromosomal defects. Fetal Diagn Ther*, 2009. 25(3): 336-9.
232. Stamilio, D.M., et al., *Can antenatal clinical and biochemical markers predict the development of severe preeclampsia? Am J Obstet Gynecol*, 2000. 182(3): 589-94.
233. Steegers-Theunissen, R.P., et al., *Hyperhomocysteinemia, pregnancy complications, and the timing of investigation. Obstet Gynecol*, 2004. 104(2): 336-43.
234. Stella, C.L. and B.M. Sibai, *Thrombophilia and adverse maternal-perinatal outcome. Clin Obstet Gynecol*, 2006. 49(4): 850-60.
235. Suchy, S.F. and M.T. Yeager, *Down syndrome screening in women under 35 with maternal serum hCG. Obstet Gynecol*, 1990. 76(1): 20-4.
236. Taylor RN, R.J., ed. *Chesley's Hypertensive Disorders in Pregnancy*. 2nd ed. . ed. R.J. Linheimer MD, Cunningham FG. 1999, Appleton & Lange: Stanford.
237. Temple, R.C., et al., *Glycaemic control throughout pregnancy and risk of pre-eclampsia in women with type I diabetes. BJOG*, 2006. 113(11): 1329-32.
238. Toal, M., et al., *Ultrasound detection of placental insufficiency in women with elevated second trimester serum alpha-fetoprotein or human chorionic gonadotropin. J Obstet Gynaecol Can*, 2008. 30(3): 198-206.
239. Towner, D., S. Gandhi, and D. El Kady, *Obstetric outcomes in women with elevated maternal serum human chorionic gonadotropin. Am J Obstet Gynecol*, 2006. 194(6): 1676-81; discussion 1681-2.
240. Vadachkoria, S., et al., *Elevated soluble vascular cell adhesion molecule-1, elevated Homocyst(e)inemia, and hypertriglyceridemia in relation to preeclampsia risk. Am J Hypertens*, 2006. 19(3): 235-42.

241. Valensise, H., et al., *Early and late preeclampsia: two different maternal hemodynamic states in the latent phase of the disease.* *Hypertension*, 2008. 52(5): 873-80.
242. van Rijn, M., et al., *Adverse obstetric outcome in low- and high- risk pregnancies: predictive value of maternal serum screening.* *Obstet Gynecol*, 1999. 94(6): 929-34.
243. Var, A., et al., *Endothelial dysfunction in preeclampsia. Increased homocysteine and decreased nitric oxide levels.* *Gynecol Obstet Invest*, 2003. 56(4): 221-4.
244. Verspyck, E., et al., *Hereditary thrombophilia and recurrence of ischemic placental disease.* *Am J Obstet Gynecol*. 2010. 202(1): 54 e1-5.
245. Vollset, S.E., et al., *Plasma total homocysteine, pregnancy complications, and adverse pregnancy outcomes: the Hordaland Homocysteine study.* *Am J Clin Nutr*, 2000. 71(4): 962-8.
246. von Dadelszen, P., L.A. Magee, and J.M. Roberts, *Subclassification of preeclampsia.* *Hypertens Pregnancy*, 2003. 22(2): 143-8.
247. von Tempelhoff, G.F., et al., *Incidence of the factor V Leiden-mutation, coagulation inhibitor deficiency, and elevated antiphospholipid-antibodies in patients with preeclampsia or HELLP-syndrome. Hemolysis, elevated liver-enzymes, low platelets.* *Thromb Res*, 2000. 100(4): 363-5.
248. Wang, J.X., et al., *Surgically obtained sperm, and risk of gestational hypertension and pre-eclampsia.* *Lancet*, 2002. 359(9307): 673-4.
249. Wen, S.W., et al., *Folic acid supplementation in early second trimester and the risk of preeclampsia.* *Am J Obstet Gynecol*, 2008. 198(1): 45 e1-7.
250. Westergaard, H.B., et al., *A critical appraisal of the use of umbilical artery Doppler ultrasound in high-risk pregnancies: use of meta-analyses in evidence-based obstetrics.* *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2001. 17(6): 466-76.
251. Westergaard, J.G., et al., *Pregnancy-associated plasma protein A: a possible marker in the classification and prenatal diagnosis of Cornelia de Lange syndrome.* *Prenat Diagn*, 1983. 3(3): 225-32.
252. Whittle, W., et al., *Ultrasound detection of placental insufficiency in women with 'unexplained' abnormal maternal serum screening results.* *Clin Genet*, 2006. 69(2): 97-104.

253. Wu, O., et al., Screening for thrombophilia in high-risk situations: systematic review and cost-effectiveness analysis. *The Thrombosis: Risk and Economic Assessment of Thrombophilia Screening (TREATS) study. Health Technol Assess*, 2006. 10(11): 1-110.
254. Yaron, Y., et al., Decreased first trimester PAPP-A is a predictor of adverse pregnancy outcome. *Prenat Diagn*, 2002. 22(9): 778-82.
255. Yaron, Y., et al., First trimester maternal serum free human chorionic gonadotropin as a predictor of adverse pregnancy outcome. *Fetal Diagn Ther*, 2002. 17(6): 352-6.
256. Yogev, Y., E.M. Xenakis, and O. Langer, The association between preeclampsia and the severity of gestational diabetes: the impact of glycemic control. *Am J Obstet Gynecol*, 2004. 191(5): 1655-60.
257. Zhang, C., et al., Vitamin C and the risk of preeclampsia--results from dietary questionnaire and plasma assay. *Epidemiology*, 2002. 13(4): 409-16.
258. Zhou, Y., et al., Preeclampsia is associated with abnormal expression of adhesion molecules by invasive cytotrophoblasts. *J Clin Invest*, 1993. 91(3): 950-60.
259. Zwahlen, M., S. Gerber, and N.A. Bersinger, First trimester markers for pre-eclampsia: placental vs. non-placental protein serum levels. *Gynecol Obstet Invest*, 2007. 63(1): 15-21.

ПРИЛОЖЕНИЕ 1

АНКЕТА ЗА ОЦЕНКА НА РИСКА ОТ ХИПЕРТОНИЧНИ УСЛОЖНЕНИЯ ПО ВРЕМЕ НА БРЕМЕННОСТТА

дата

Име _____ Възраст _____

Адрес _____
_____ тел. (мобилен) _____

I. Общи данни

1. Колко килограма тежите в момента?
2. Колко тежахте преди да забременеете?
3. Колко сте висока?
4. Пушите ли, по колко цигари и от колко време?

II. Фамилна анамнеза

1. Имате ли в семейството кръвен роднина с:

| | | | |
|------------------------|----|----|---------|
| инфаркт | НЕ | ДА | НЕ ЗНАМ |
| инсулт | НЕ | ДА | НЕ ЗНАМ |
| венозни тромбози | НЕ | ДА | НЕ ЗНАМ |
| артериални тромбози | НЕ | ДА | НЕ ЗНАМ |
| Диабет | НЕ | ДА | НЕ ЗНАМ |
| Високо кръвно налягане | НЕ | ДА | НЕ ЗНАМ |

2. Известно ли Ви е майка Ви или сестра Ви да са имали по време на бременност някое от следните състояния:

| | | | |
|-------------------------|----|----|---------|
| спонтанни аборти | НЕ | ДА | НЕ ЗНАМ |
| Мъртвораждания | НЕ | ДА | НЕ ЗНАМ |
| Високо кръвно налягане | НЕ | ДА | НЕ ЗНАМ |
| Отлепване на плацентата | НЕ | ДА | НЕ ЗНАМ |
| Деца с тегло под 2500г | НЕ | ДА | НЕ ЗНАМ |

III. Обща медицинска анамнеза

1. Извън бременността боледувате ли от:

| | | |
|------------------------|----|----|
| венозни тромбози | НЕ | ДА |
| артериални тромбози | НЕ | ДА |
| Диабет | НЕ | ДА |
| Високо кръвно налягане | НЕ | ДА |

| | | |
|---------------------------------------|----|----|
| Хроничен пиелонефрит | НЕ | ДА |
| Нефролитиаза | НЕ | ДА |
| Гломерулонефрит | НЕ | ДА |
| Лупус | НЕ | ДА |
| Бъбречна недостатъчност | НЕ | ДА |
| Тироидит на Хашимото | НЕ | ДА |
| Друго заболяване на щитовидната жлеза | НЕ | ДА |
| Вродена тромбофилия | НЕ | ДА |
| Антифосфолипиден синдром | НЕ | ДА |
| Друго заболяване _____ | | |

IV. Акушерска анамнеза

1. За кой път сте бременна?
2. Имала ли сте спонтанни аборти през I триместър НЕ ДА, колко
3. Имала ли сте спонтанни аборти през II триместър НЕ ДА, колко
4. Абортът беше с:

| | | |
|-----------------------------|----|----|
| Кървене и болки | НЕ | ДА |
| Спонтанно изтичане на води | НЕ | ДА |
| Вътреутробна смърт на плода | НЕ | ДА |
5. Имала ли сте отлепване на плацентата? НЕ ДА
6. Имала ли сте мъртвораждане? НЕ ДА
7. В кой месец бяхте? _____
8. Имала ли сте високо кръвно? НЕ ДА
9. В кой месец бяхте? _____
10. Имала ли сте белтък в урината? НЕ ДА
11. Имала ли сте отоци? НЕ ДА
12. Колко тежеше предишното Ви дете? _____ НЕ ЗНАМ
13. Колко беше дълго? _____ НЕ ЗНАМ
14. В коя седмица на бременността се роди? _____ НЕ ЗНАМ
15. Последната Ви редовна менструация? _____ НЕ ЗНАМ
Очакван термин а раждане
16. Редовен ли е менструалният Ви цикъл? НЕ ДА НЕ ЗНАМ
17. През колко дни е? _____
18. В коя седмица сте гледана на ултразвук за първи път? _____
19. Кога беше това? _____
20. Правила ли сте биохимичен скрининг за синдрома на Даун? НЕ ДА
21. Какъв е резултатът от него? _____
22. Взимате ли някакви медикаменти в момента? НЕ ДА
23. Уточнете какви _____
24. От кога? _____
25. Имате ли усложнения на бременността? НЕ ДА
Какви?
26. Повишихте ли кръвно налягане? НЕ ДА
27. Колко е най-високата му стойност?

28. С какво го лекувате?
Други медикаменти, вливания?
29. В коя седмица стана раждането?
30. Какви са теглото и ръста на бебето?
31. Как родихте?
32. Ако е секцио по какви причини?
33. Планово или по спешност?
34. Имаше ли усложнения за Вас или за бебето? НЕ ДА
35. Какви?
36. Бебето лежа ли в детско интензивно отделение? НЕ ДА
37. Колко време?