



МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ - СОФИЯ
КАТЕДРА ПО АКУШЕРСТВО И ГИНЕКОЛОГИЯ

д-р ВЕНЕТА РАДОСТИНОВА СТОЙКОВА

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

АВТОРЕФЕРАТ

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. ЦЕЛ И ЗАДАЧИ	5
II. КЛИНИЧЕН МАТЕРИАЛ, МЕТОДИ НА ИЗСЛЕДВАНЕ, ИЗПОЛЗВАНИ КЛАСИФИКАЦИИ, СТАТИСТИЧЕСКА ОБРАБОТКА НА РЕЗУЛТАТИТЕ	
II.1 Клиничен материал	6
II.2 Използвани класификации	8
II.3 Методика на Доплеровото изследване	10
II.4 Методика за определяне на серумните нива на хомоцистеина и фолиевата киселина	13
II.5 Методика за количествено определяне на PAPP-A с кит DELFIA Express	13
II.6 Използвани статистически методи	14
III. РЕЗУЛТАТИ И ОБСЪЖДАНЕ	
III. 1 Прогностична стойност на анамнестичните данни и някои биометрични показатели	
III.1.1 Анамнестични данни	
III.1.1.1 Резултати	17
III.1.1.2 Обсъждане	20
III.1.2 Възраст, тегло, ИТМ и изходно артериално налягане	
III.1.2.1. Резултати	21
III.1.2.2 Обсъждане	27
III. 2 Прогностична стойност на Доплеровото изследване на маточните артерии между 18 и 24 г.с.	
III.2.1 Резултати	28
III.2.2 Обсъждане	31
III.3 Прогностична стойност на нивата на серумния хомоцистеин като рисков фактор за развитие на пreekлампися	
III.3.1 Резултати	33
III.3.2 Обсъждане	35
III.4 Прогностична стойност на ниските нива на PAPP-A между 11 и 13⁺⁶ г.с.	
III.4.1 Резултати	36
III.4.2 Обсъждане	40

III.5 Прогностична стойност на комбинацията от изследваните параметри	
III.5.1 Резултати	41
III.5.2 Обсъждане	43
III.6 Логистичен модел за оценка на риска от развитие на ПЕ	44
IV. ИЗВОДИ	47
V. ПРИНОСИ	49
VI. ПУБЛИКАЦИИ И УЧАСТИЯ В НАУЧНИ ФОРУМИ, СВЪРЗАНИ С ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД	50

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
ФПР	Фалшиво положителни резултати
ХЦ	Хомоцистеин
ЧХГ	Човешки Хорион Гонадотропин
CI	Доверителен интервал
MTHFR	Метилентетрахидрофолат редуктаза
PAPP-A	Pregnancy associated plasma protein - A
PI	Пулсативен индекс
RI	Индекс на резистентност

ВЪВЕДЕНИЕ

Познато още от древността, преекламписията /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. ЦЕЛ И ЗАДАЧИ

I.1 ЦЕЛ

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

I.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 прееклампися и ранна прееклампися преди 34г.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 прееклампися и ранна прееклампися 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 прееклампися и ранна прееклампися 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 PAPP-A между 11 и 13⁺⁶ г.с. като рисков фактор за развитие на прееклампися и ранна прееклампися 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 прееклампися и ранна прееклампися 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 прееклампися и ранна прееклампися преди 34 г.с. по-късно през бременността.

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

II.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. 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
- ИУСП
- 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 (100%)	200 (62.3%)	121 (37.7%)	60 (18.7%)	31 (9.6%)	33 (10.3%)	11 (3.4%)	2 (0.6%)

Табл. 1 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 22 от тях поради установени хромозомни или структурни аномалии на плода или аборт преди 20 г.с. 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.

II.2 Използвани класификации

II.2.1 Класификация на прееклампсията

Използвана е общоприетата за клиничната практика и изследователски цели класификация на American College of Obstetricians and Gynecologists. 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. Eкламсия – представлява усложнена с гърчове ПЕ
4. Присадена ПЕ и екламсия – 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.

Eкламсия: Гърчове при всички жени, които са имали или в следствие 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.

II.2.2 Определение за ИУРП

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

II.2.3 Определение за абрупцио на плацентата

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

II.2.4 Определение за спонтанен аборт

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

II.3 Методика на Доплеровото изследване

За изследване на кръвотока в маточните артерии са използвани апарати Aloka 1700, Medison Aquvix V20, General Electric Voluson 730Expert, 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 50Hz.

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 a. 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 1cm медиално от мястото, в което маточната артерия пресича a. iliaca externa.

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.

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,

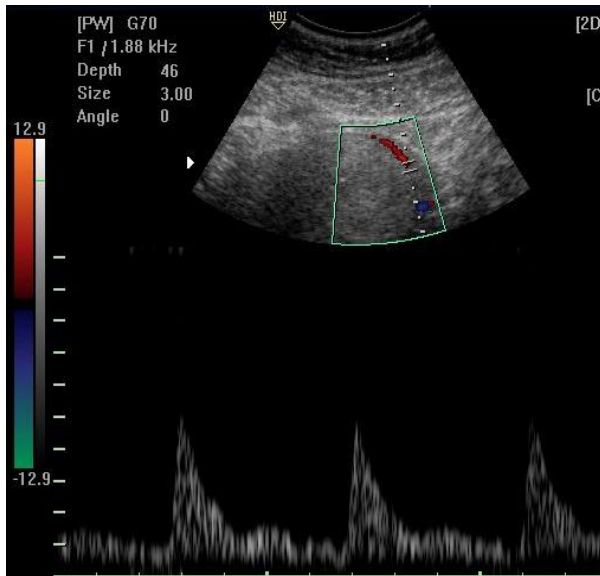
D е крайната диастолна скорост,

A е средната времева скорост за 1 сърдечен цикъл.

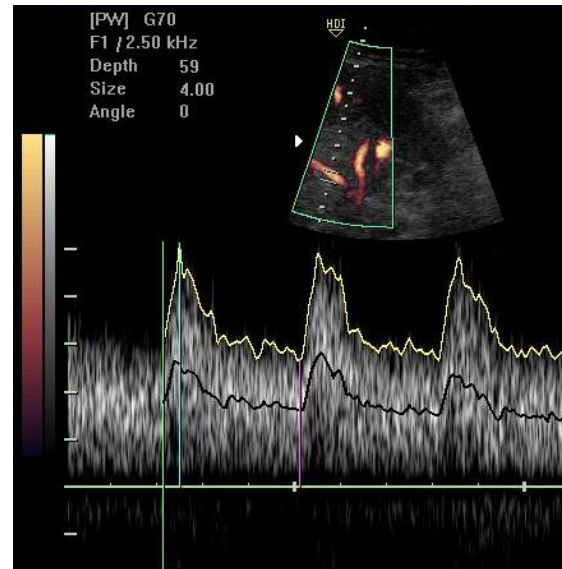
Субективно се оценява наличието или липсата на инцизури в началото на децелерационната фаза.

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. 1). С напредване на бременността кривите се превръщат в нискорезистентни, с ниски PI и RI и без диастолни инцизури (Фиг. 2).

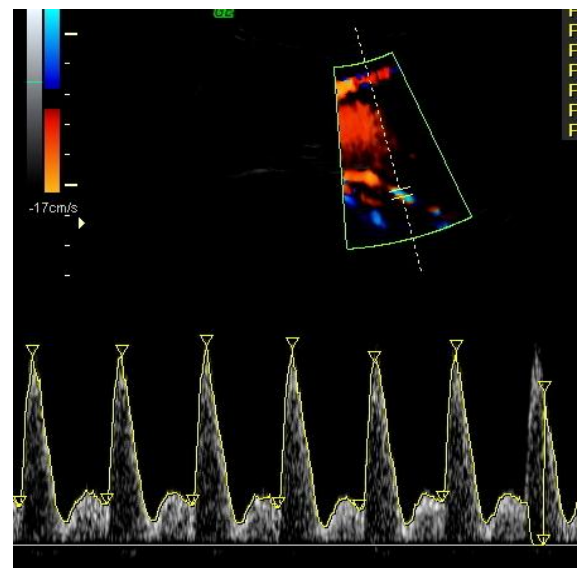
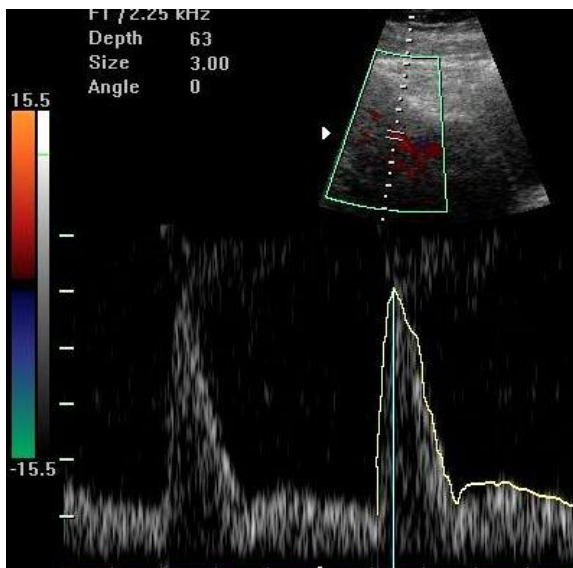
За патологични вълнови криви във втория триместър се приемат тези, при които се установява намален диастолен кръвоток и повишена пулсативност. Израз на последното са високите стойности на RI и PI. Вторият много важен патологичен белег е наличието на инцизури в ранната диастолна фаза (Фиг. 3 и 4).



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



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



Фиг. 3 и 4 Различни по степен на изразеност повишена резистентност и наличие на диастолни инцизури в маточните артерии.

II.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)

A. 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.

B. 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.

II.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/проМВР 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 индюсерът предизвиква дисоциация на европиевите йони от белязаните антители 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.

II.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:

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

1. 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 .

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. 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 $Z = B_0 + B_1 * X_1 + B_2 * X_2 + \dots + B_n * X_n$, 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 (усложнение) = $1 / (1 + e^{-Z})$, а Z ще има вида $Z = B_0 + B_1 * X_1$, където с X_1 е означена стойността на единствения фактор сТпi qп/10, включен в модела, т.е. $Z = B_0 + B_1 * \text{инцизура}$.

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

III. РЕЗУЛТАТИ И ОБСЪЖДАНЕ

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

III.1.1 Резултати

III.1.1.1 Анамнестични данни

III.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.

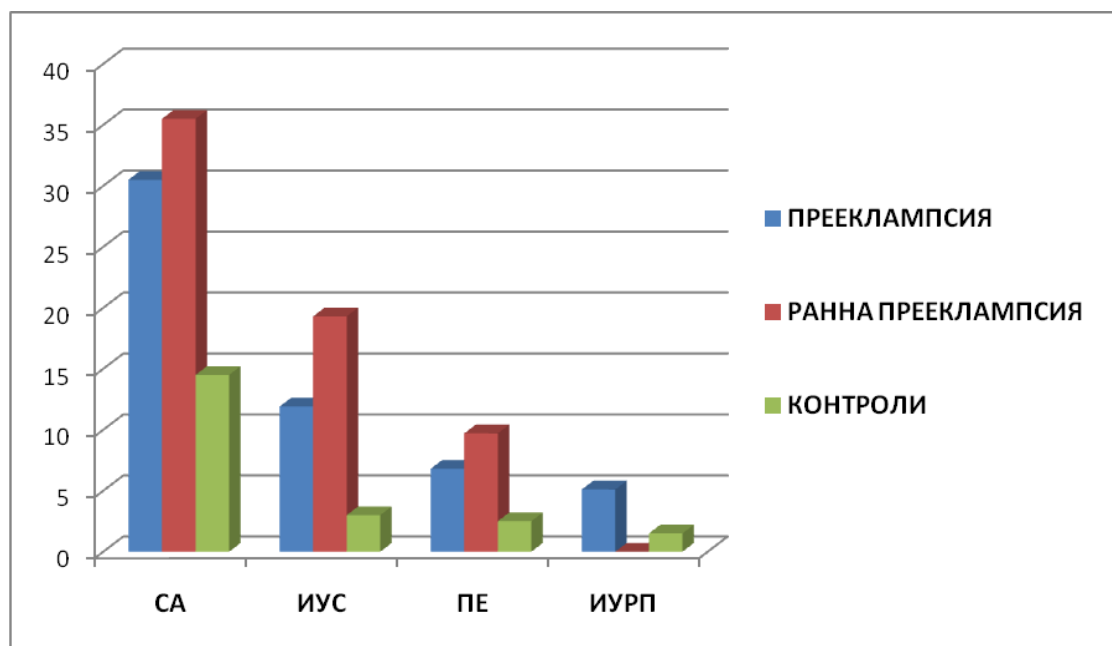
Прави впечатление фактът, че сред мултипарите с ПЕ твърде често се установява анамнеза за поне един спонтанен аборт при предишна бременност – 18 от бременните с ПЕ (30.5%) и 11 от бременните с ранна ПЕ (35.5%). В контролната група честотата на спонтанните аборти е 14.5% (Фиг.5). Тази висока честота вероятно е резултат от начина на селекция на изследваната група бременни и увеличената честота на бременните с обречена акушерска анамнеза в нея. Фактът, че бременните не са подбрани напълно на случаен принцип, а са част от контингента на СБАПАГ „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 ИУСП, 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.



Фиг. 5 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 ИУСП 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.

III.1.1.1.2 Придружаващи заболявания

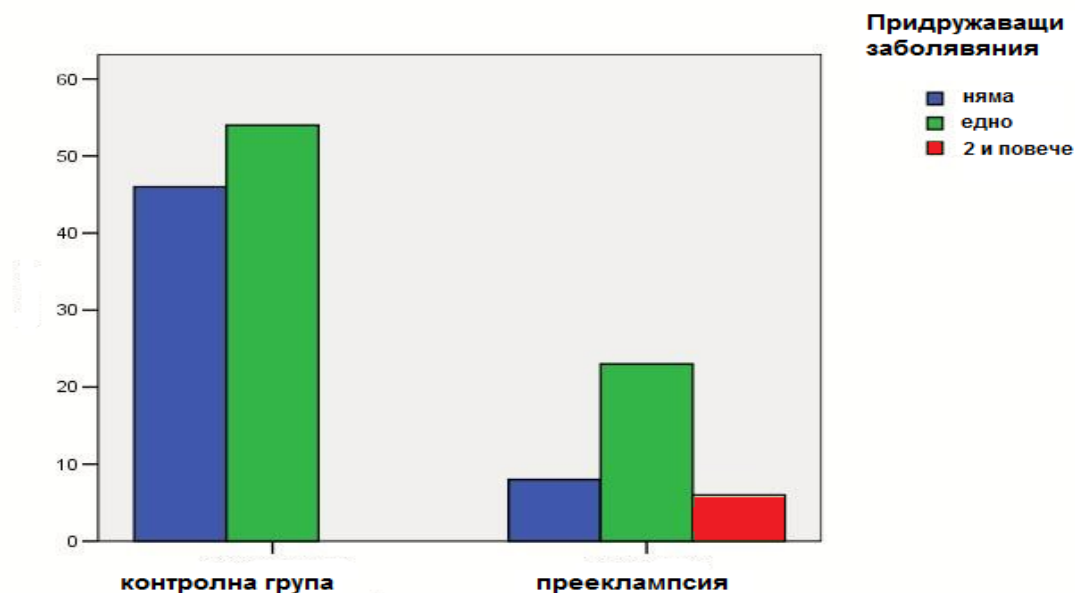
При 137 от бременните е оценено наличието на придружаващи заболявания и връзката им с развитието на ПЕ. Най-голяма е честотата на бременните с някаква форма на диабет – общо 31 пациентки (12.5%). Шест от бременните (1.6%) са имали 2 и повече придружаващи заболявания (Фиг. 6 и 7). Тридесет и седем (77.1%) 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

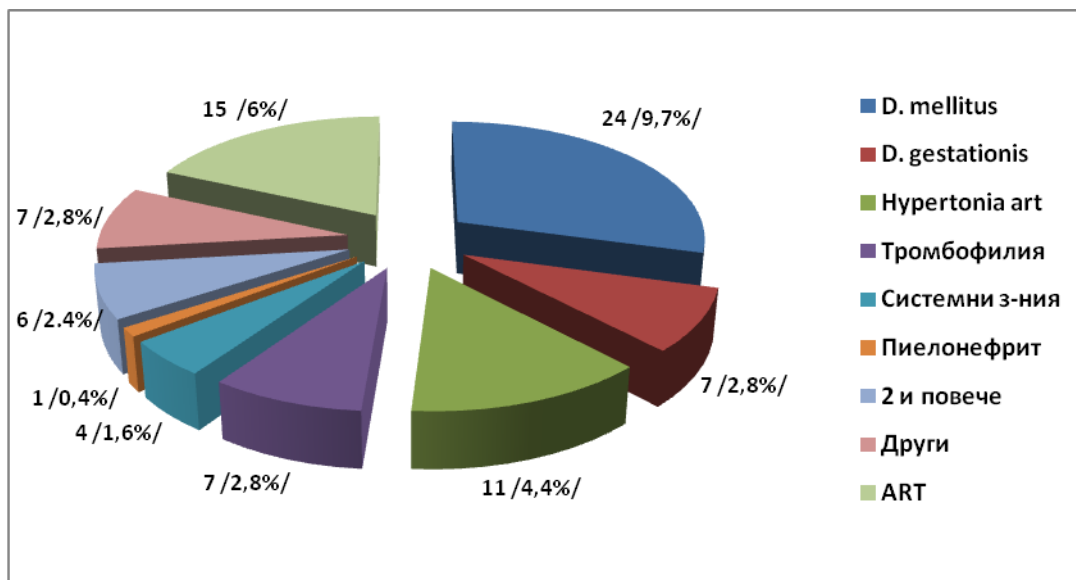
някаква форма на ПЕ (5%) – при 3 от жените се е наложило родоразрешение преди 34 г.с. При 2 бременни е наблюдавана изолирана ИУРП, 1 - ИУСП и 1 спонтанен аборт преди 20 г.с. В контролната група това състояние е наблюдавано в 4 случая (0.2%).

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



Фиг. 7 Видове придружаващи заболявания в изследваната популация /ART – Асистиран репродуктивни техники/.

III.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 ИУСП в предишна бременност. 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 предишна 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. Наличието на някое от тези заболявания се свързва с повишен риск от развитие на ПЕ в сравнение с общата популация. 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.

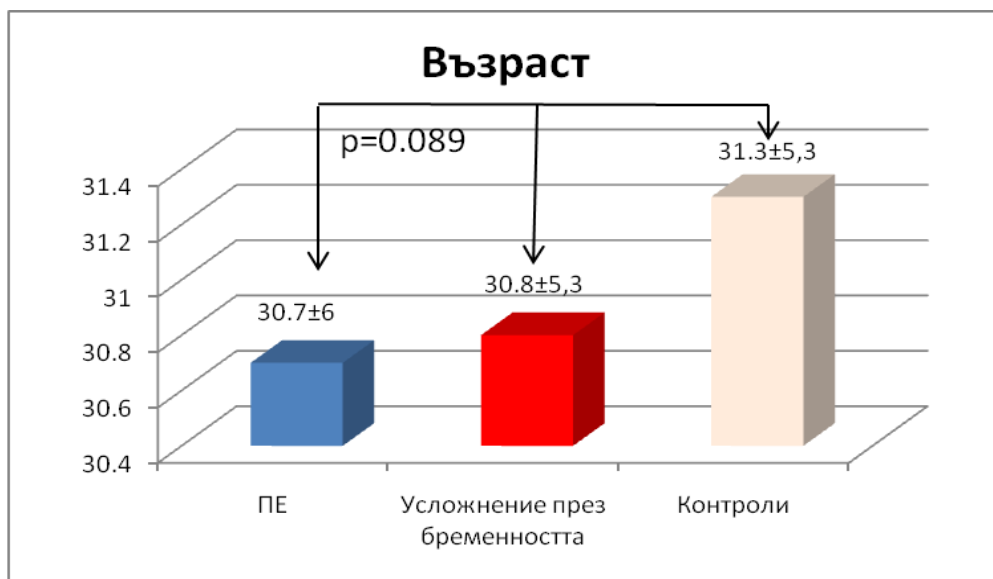
III.1.2 Възраст, тегло, ИТМ и изходно артериално налягане

III.1.2.1 Резултати

III.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. 8).

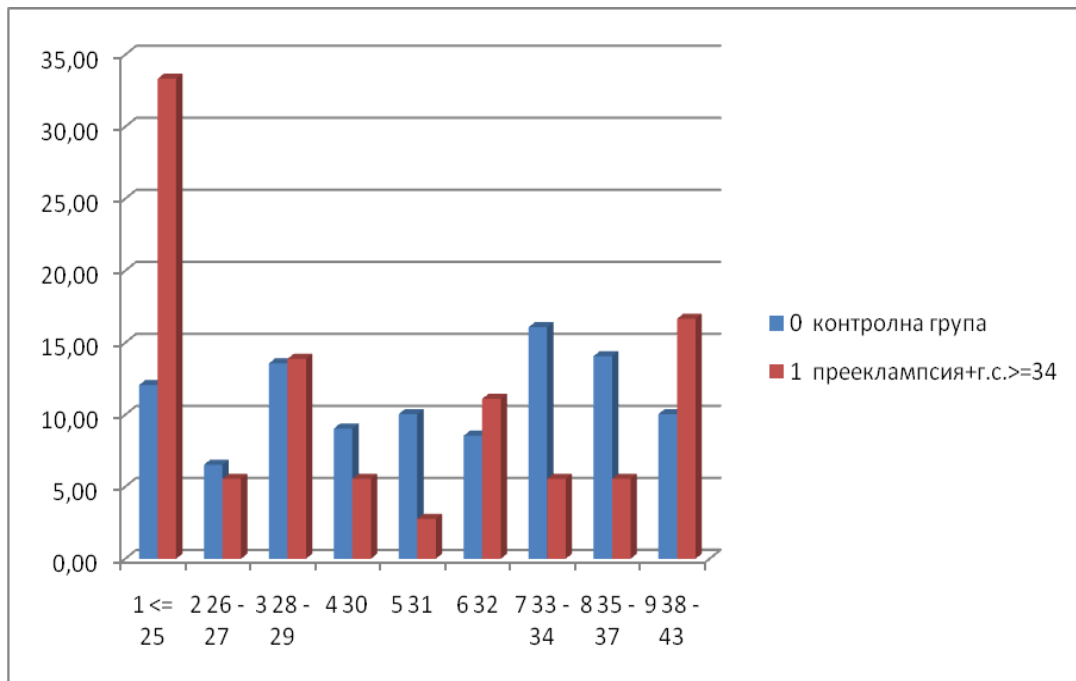


Фиг. 8 Средна възраст на бременните в основните групи.

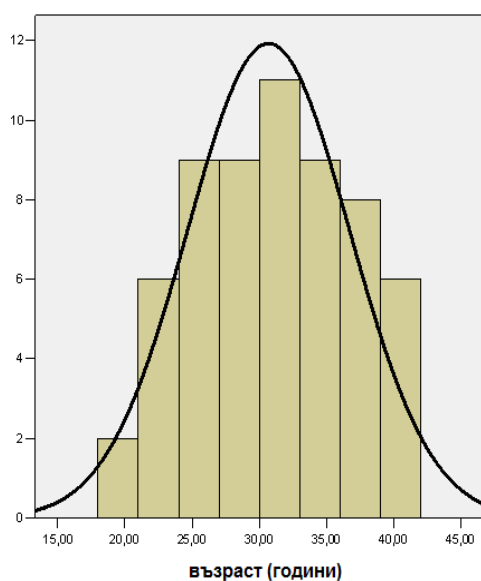
Най-голям брой от бременните, развили ПЕ са на възраст под 29 години – 23 бременни (47.9%). Имало е 2 бременни на възраст под 20 години. И двете са развили ранна тежка ПЕ и са родоразрешени преди 34 г.с.

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

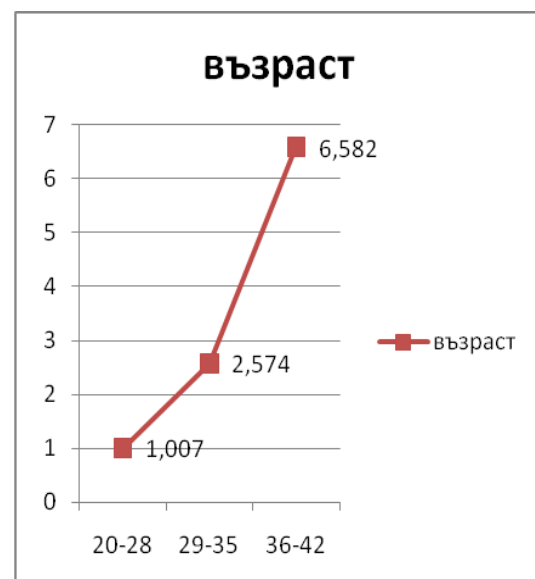
екстремалните възрастови групи (≤ 25 и $38 - 43$) процентът на жените с ПЕ след 34 г.с. е по-голям отколкото в останалите възрастови групи. Това се вижда и от долната графика (Фиг. 9).



Фиг. 9 Честотно разпределение на възрастта при бременните с ПЕ и контролите.



Фиг. 10 Хистограма на разпределението на възрастта на бременните с ПЕ.



Фиг. 11 Зависимост между покачването на възрастта и риска от развитие на прееклампсия.

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. 11).

Четири от бременните с ПЕ (6.8%) и 5 от контролите (2.5%) са на възраст над 40 години (Фиг. 10). Вероятно поради малкия брой на бременните с екстремно ниска или висока възраст не може да бъде доказана значима корелация между тези възрастови групи и риска от развитие на ПЕ.

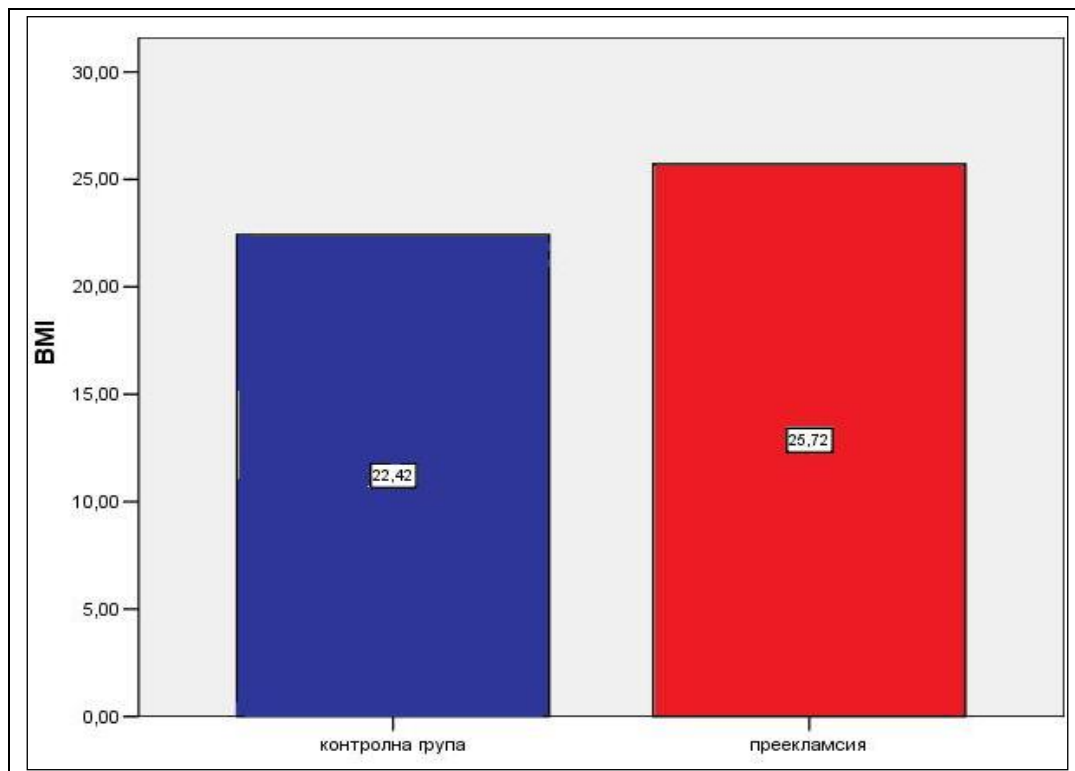
IV.1.2.1.2 Телесно тегло и ИТМ

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. 2). По-високото изходно тегло, както и по-големият ИТМ в началото на бременността, се свързват с по-голям риск от развитие на ПЕ (Фиг. 12).

ИТМ над 25 кг/м² 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).

	Възраст /години/	Тегло при включване /кг./	ИТМ	RR sis mmHg	RR dia mmHg
Контроли	31.3±5.3	61.6±13	22.4±3.8	110±11.1	71.6±8.2
N	199	51	80	43	43
ПЕ	30.7±6	67.9±9.	25.7±6	123.5±14	82.3±10
N	60	5 22	30	20	20
Ранна ПЕ	31.6±5.8	67±12.6	23.7±4.7	128±12	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	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. 2 Средни за възрастта, теглото при включване, ИТМ, систолното и диастолното артериално налягане при включване в проучването



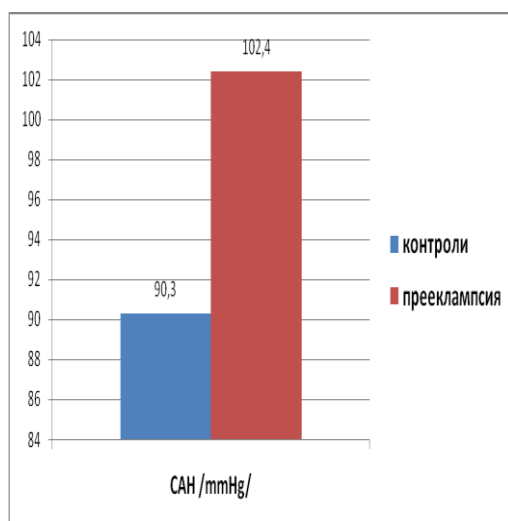
Фиг. 12 Стойности на ИТМ в контролната група и в групата с ПЕ.

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

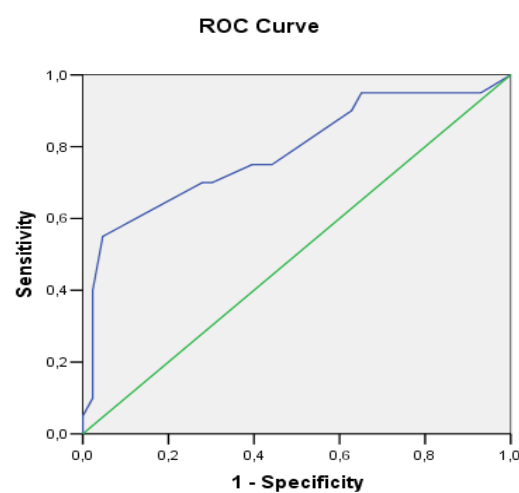
настъпване на това усложнение - при гранична стойност 27 рискът от развитие на ПЕ в настоящата бременност нараства до 7.1 пъти при 7.5% фалшиво положителни резултати (95% CI 2.34-21.28).

III.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.13).



Фиг. 13 Средно артериално налягане на бременните с ПЕ и контролната група.



Фиг. 14 ROC крива на разпределението на стойностите на САН в изследваната 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. 3).

	Систолично АН		Диастолично 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
ФПР /%/	2.3	16.7	4.6	20	4.6	20

Табл. 3 Относителен риск от ПЕ при покачване на артериалното налягане с 5 mmHg /АН – артериално налягане/.

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.14).

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

В изследваната група е най-голям броят на бременните развили ПЕ във възрастовата група до 29 години, което е сходно с цитираните от Иванов възрастови тенденции при бременните с ПЕ. 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 група жени.

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. С увеличаване на телесното тегло нараства и риска от развитие на ПЕ за сметка на намаляване на чувствителността и специфичността на методиката. Гранична стойност 25 кг/м² се свързва с

относително добра чувствителност, макар и с по-ниска предиктивна стойност в сравнение с по-високата гранична стойност 27 кг/м².

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.

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 систолното и диастолното артериално налягане поотделно – 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.

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

III.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. 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.14). 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. 4 и Табл. 5) – $p < 0.05$ 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
ПЕ	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

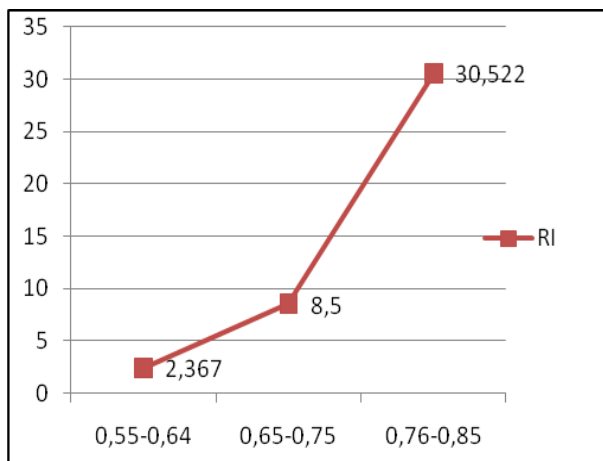
Табл. 4 Показатели на изследваните параметри за двете групи (Станд. Откл – стандартно отклонение. N – брой на бременните във всяка група).

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

Табл. 5 Средни стойности за RI и PI за бременните, за които има данни и за двете маточни артерии.

При повишаване на PI и в двете маточни артерии рискът нараства до 4.8 пъти при 5.3% ФПР 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.16).

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. 15). 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. 6).



Фиг. 15 Зависимост между нарастването на RI и риска от развитие на прееклампсия.

	ПЕ	ПЕ преди 34г.с.
Относителен риск	3.8	8.5
Чувствит. %/	70.8	89.5
Специф. %/	61	50
ФПР %/	9.3	9.3

Табл. 6 Относителен риск за развитие на ПЕ при RI над 90^{ия} перцентил.

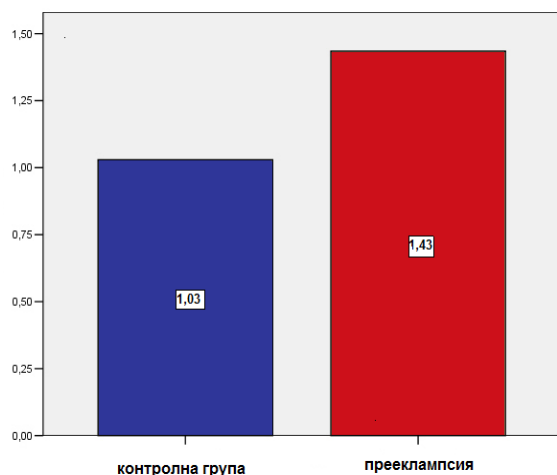
Наличието на едностранни ранни диастолни инцизури се свързва с 2.4кратно повишаване на риска от развитие на ПЕ (95% CI 0.9-6.45). Наличието на двустранни инцизури води до драматично повишаване на риска до 37.1 пъти, но при високо ниво на фалшиво положителни резултати – 21.4% (95% CI 4.4-309.8). Чувствителността на метода е 77%. За ранната тежка ПЕ това покачване е още по-значимо – 82.5 пъти (Табл.7).

	ПЕ		ПЕ преди 34г.с.	
	Едностранни инцизури	Двустранни инцизури	Едностранни инцизури	Двустранни инцизури
Относителен риск	2.4	37.1	3.9	82.5
Чувствителност %/		77		88.5
ФПР %/		21.4		1.5

Табл. 7 Относителен риск от развитие на ПЕ при наличие на инцизури.

Ако към повишените нива на RI се добави наличието на едностранни или двустранни диастолни инцизури, рискът от развитие на ПЕ ще се покачи на до 10.2 пъти при наличие на едностранни инцизури (95% CI 0.64-162.84). За ранната ПЕ комбинирането на високите стойности на RI 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 PI 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. 16 Сравнение между средните стойности на PI на контролната група и бременните с ПЕ.

	ПЕ	ПЕ преди 34г.с.
Относителен риск	30.7	65
Чувствителност /%/	81	91.7
ФПР/%/	1.2	1.5

Табл. 8 Относителен риск от развитие на ПЕ при наличие на двустранни инцизури и среден RI над 90^{ия} перцентил.

Комбинирането на повишения RI над 90^{ия} перцентил с наличието на едностранни или двустранни диастолни инцизури води до 2.2кратно повишаване на риска от развитие на ПЕ при едностранни инцизури (95% CI 0.78-6.3) и до 30.7кратно повишаване при наличие на двустранни инцизури (95% CI 3.3-288.1). Чувствителността на комбинацията е 81%, а броят на ФПР е 1.2%. Рискът от развитие на ранна ПЕ е 65 пъти (95% CI 6-699) (Табл. 8).

III.2.2 Обсъждане

Доплеровото изследване на маточните артерии е неинвазивен, относително лесен и бърз метод за оценка на утероплацентарния кръвоток и плацентарната перфузия. Промените във вълновите криви на маточните артерии 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.

В изследваната група бременни комбинацията от повишени стойности на средния PI над 90^{ия} перцентил се оказа 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%. 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. В представената 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. 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 ФПР 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 намаляване на броя на ФПР до 1.2%. В сравнение с комбинацията между повишения PI 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 ФПР.

Предиктивността и на PI и на RI нараства значително след комбинирането им с наличието на едностранни или двустранни диастолни инцизури, т.к. наличието на инцизури всъщност е показателят с най-висок самостоятелен риск за развитие на ПЕ - 37.1 пъти 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.

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, заедно с наличието на диастолни инцизури е по-точен и по-чувствителен метод за оценка на риска от настъпване на това усложнение в сравнение с използването им поотделно.

III.3 Прогностична стойност на нивата на серумния хомоцистеин /ХЦ/ като рисков фактор за развитие на прееклампсия

III.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.

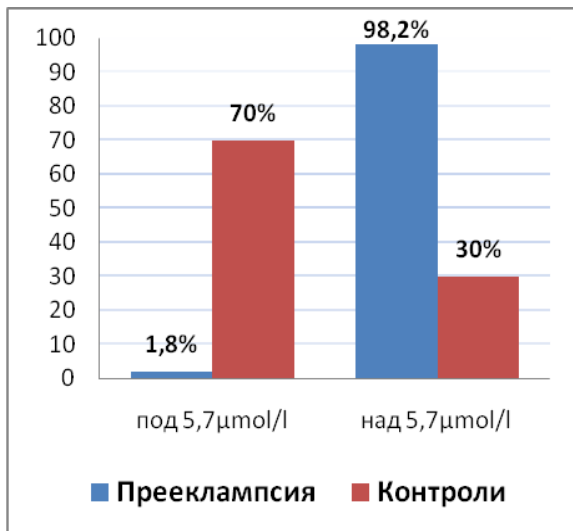
При 13 (20.6%) от бременните е установен неблагоприятен перинатален изход. Наблюдавани са 11 (17.4%) случая на ПЕ, от които 6 (9.5%) са родоразрешени преди 34 г.с. Имаше 2 (7.94%) случая на изолирана ИУРП, 2 (3.18%) случая на ИУСП и 1 (1.59%) абрупцио на плацентата.

Установява се статистически значима разлика в средната гестационна възраст при родоразрешение, както и в средното тегло на новородените (Табл. 9).

	Възраст	Паритет	ИТМ	Родоразрешение Г.в.	Тегло Гр.	Нсу μmol/l	FA μmol/l
Гр. 1	29.8±4.9	1.9±0.9	23.3±5	37.9±1.1	3461±395	5.7±2	29.7±16
Гр. 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. 9 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.17). 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.



Фиг. 17 Разпределение на броя на бременните с повишени нива на ХЦ в проценти.

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%.

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.

III.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. Рискът от развитие на ПЕ при бременните с хиперхомоцистеинемия е над 4 пъти по-висок от този за контролната група. 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. 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.

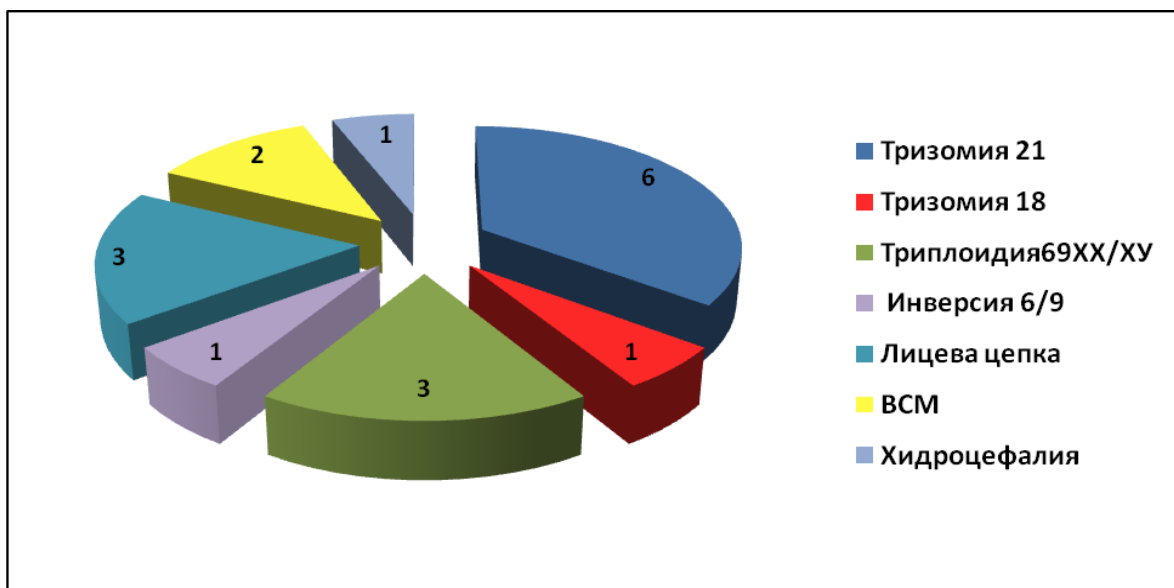
Както в повечето публикувани до момента проучвания, честотата на мутациите в гена за MTHFR се свързва с незначимо повишаване на риска от развитие на ПЕ или друго усложнение на бременността, като тази връзка има етническа зависимост. Средната честота на хомозиготните дефекти в изследвания ген е сходна със средната за българската популация. Комбинирането на хиперхомоцистеинемията с промените в Доплеровото изследване на маточните артерии в този срок на бременността не подобряват прогнозирането на риска от развитие на ПЕ.

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, без значима завиимост от носителството на дефект в гена за MTHFR, суплементацията с фолиева киселина или хемоконцентрацията на бременната.

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

III.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.18). При 5 жени е настъпил спонтанен аборт преди 20 г.с. Те също са изключени от последващия анализ.



Фиг. 18 Структурни и хромозомни аномалии. станали причина за изключване от проучването (ВСМ – вродени сърдечни малформации).

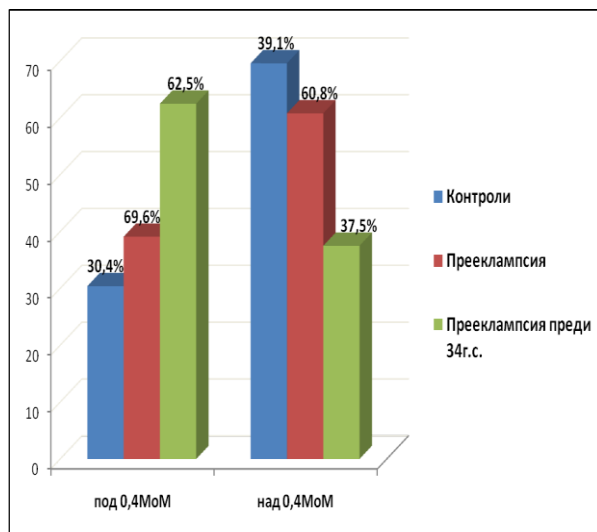
От останалите 199 бременни при 134 бременността е завършила успешно, а при 50 е наблюдаван неблагоприятен перинатален изход.

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.

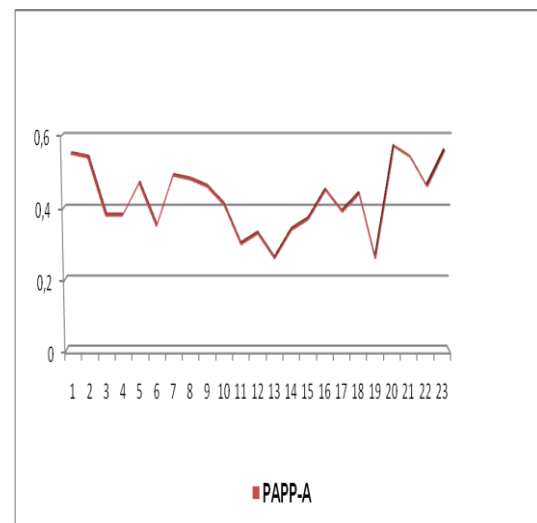
При сравняване на средните стойности на PAPP-A в трите изследвани групи – контролна, с ПЕ и ПЕ преди 34 г.с, се установява

статистически значима разлика (0.49 ± 0.2 ; 0.43 ± 0.1 и 0.36 ± 0.1 съответно. Фиг. 19).

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. 20). В контролната група такива нива на PAPP-A се установяват при 42 от 138 (30.4%) бременни (Табл. 9). 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. 19 Относителен дял на случаите с ниски и нормални нива на PAPP-A в групите с ПЕ, ранна ПЕ и нормално завършила бременност (контроли).



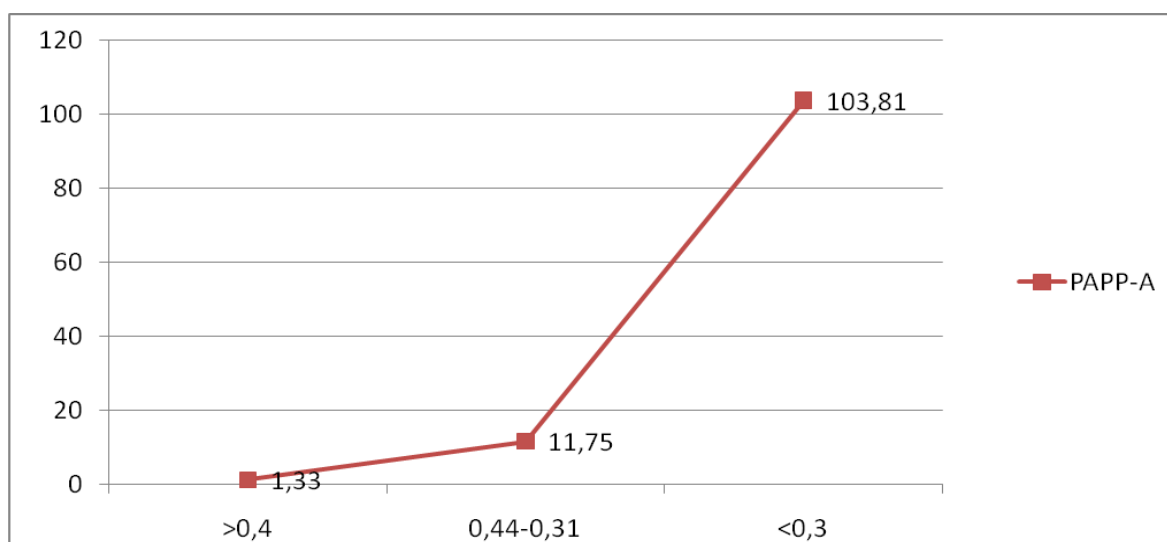
Фиг. 20 Стойности на PAPP-A при бременните с ПЕ в МоМ.

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. 21). 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.

	Контроли	ПЕ	ПЕ 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.10 Параметри на бременните по групи



Фиг. 21 Зависимост между стойностите на PAPP-A и риска от развитие на ПЕ при бременните на възраст над 35 г.

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. при бременните с PAPP-A под 0.4 МоМ (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, 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 за 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.

III.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, включително ИУСП, спонтанни аборти, ИУРП и ПЕ.

В последните години се оформи консенсус около гранична стойност от 0.4 МоМ, поради което в настоящето проучване е използвана именно тя.

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. Както е видно от Табл.11, самостоятелната чувствителност на този показател е твърде ниска, включително и в представеното проучване - 32%.

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

Табл. 11 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.

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. 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%.

III.5 Прогностична стойност на комбинацията от изследваните параметри

III.5.1 Резултати

Разгледана е комбинацията между най-често срещаните в изследваната група бременни рискови фактори.

IV.5.1.1 Възраст

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%.

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 са имали едностранни или двустранни диастолни инцизури между 18 и 24 г.с.

III.5.1.2 ИТМ и придружаващи заболявания

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. 12). 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. 12 Относителен риск при бременните с ИТМ над 25 kg/m².

III.5.2 Обсъждане

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. 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. ИТМ над 27 kg/m^2 води до над 10кратно увеличение на риска от ПЕ при бременните с налично придружаващо заболяване. 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%. но е с относително ниска специфичност. Установява се повишаване на чувствителността и специфичността на Доплеровото изследване на маточните артерии при рисковите бременни. Това подобрене е различно за различните рискови фактори.

Комбинирането на средния RI над 90^{ия} перцентил 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.

III.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.13):

	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95,0% C.I. for EXP(B)	
							Lower	Upper
Step 1(a)			13,409	2	,001			
VAR00094								
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. 13 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. 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 извадката. При голям брой съпадения моделът добре ще служи за прогнозиране и обратно (Табл.14).

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

Табл. 14 Точност на трифакторния модел.

Може да се очаква, че всяко следващо лице 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 $0 < 25\text{кг}/\text{м}^2$; $1 \geq 25\text{кг}/\text{м}^2$.

Втората стъпка е съвместно действие на факторите. Първият фактор е качествена променлива с три категории, а вторият - качествена дихотомна променлива. В таблицата са дадени резултатите за модела (Табл. 15).

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. 15 Резултати на модела с два фактора

От таблицата става ясно, че наличието на двустранни инцизури при бременните с ИТМ над 25 кг/м² се свързва с 43.7 пъти по-висок риск от развитие на ПЕ в настоящата бременност (95% CI 4.1-472.1).

Точност на модела

	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. 16 Точност на представения модел

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.16). На Фиг. 22 е представен електронния вид на модела използван за изчисляване на риска от развитие на ПЕ в програма Excel.

$Z = -2,162 + 3,65 * BMI\ group + 2,192 * notch_dex_sin\ 1\text{-една единица} + 3,778 * notch_dex_sin\ 2\text{ единици}$						
$P(\text{прееклампсия}) = 1 / (1 + e^{-z})$						
						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						
→ 2						
→ 0						
						P = →
						Вероятност за прееклампсия
						0,834243
Z = → 1,616						

Фиг. 22 Електронен вид на модела. използван за изчисляване на риска в програма Excel

Заклучение: 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.

IV. 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.

V. ПРИНОСИ

Приноси с оригинален 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.

VI. 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. Китен 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. Карагьозова, М. Бояджиева, Ст. Иванов, В. Дяволов. 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;