

МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ - СОФИЯ

Д-р КОНСТАНЦА КРАСИМИРОВА НЕЙКОВА

ДИСЕРТАЦИЯ

СОФИЯ 2019 г.

МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ - СОФИЯ
КАТЕДРА ПО АКУШЕРСТВО И ГИНЕКОЛОГИЯ
Ръководител: Проф. Д-р Асен Николов, дмн

Д-р КОНСТАНЦА КРАСИМИРОВА НЕЙКОВА

**АНТИТРОМБОТИЧНА МЕДИКАЦИЯ ПРИ БРЕМЕННОСТИ С
ВИСОК РИСК ЗА СВЪРЗАНИ С ПЛАЦЕНТАТА УСЛОЖНЕНИЯ**

Дисертационен труд
за присъждане на научна и образователна степен “ДОКТОР“

Научен ръководител:
Доц. Д-р Виолета Димитрова, дм

София, 2019 г.

Най-често използвани съкращения:

АКЕ - ангиотензин-конвертиращ ензим

АМ - антитромботична медикация

АП - абрупцио на плацентата

АФЛС - антифосфолипиден синдром

АХ – артериална хипертония

ВТ - вродена тромбофилия

ВТЕ - венозен тромбоемболизъм

Г.с. - гестационна седмица

Г.в. - гестационна възраст

ДВТ - дълбока венозна тромбоза

ДИГ – Доплерова изследвана група

ДИГ-НДА – Доплерова изследвана група на АМ само с НДА

ДИГ-НМХ - Доплерова изследвана група на АМ само с НМХ

ДИГ-НДА+НМХ - Доплерова изследвана група на комбинирана АМ с НДА и НМХ

ДИ - Доплерови индекси

ДКГ - Доплерова контролна група

ЕВКЕТ - ендovasкуларни клетки на екстравилозния цитотрофобласт

ЕТ - екстравилозен цитотрофобласт

ИБХ – индуцирана от бременността хипертония

ИГ - изследвана група

ИГ-НДА - изследвана група на лечение само с НДА

ИГ-НМХ - изследвана група на лечение само с НМХ

ИГ-НДА/НМХ - изследвана група на лечение едновременно с НДА и НМХ

ИКЕТ - интерстициални клетки на екстравилозния цитотрофобласт

ИМ - извънклетъчен матрикс

ИНО - интензивно неонатологично отделение

ИУРП - интраутеринна ретардация на плода

ИУС - интраутеринна смърт на плода

КГ - контролна група

МА - маточни артерии

ММП - матриксни металопроотеинази

МПУ - медиирани от плацентата усложнения

МР - мъртва раждане

НДА - ниски дози аспирин
НМХ - нискомолекулни хепарини
ННС - неонатална смърт
НСПВС - нестероидни противовъзпалителни средства
НХ - нефракциониран хепарин
ОАА - обременена акушерска анамнеза
ПЕ - прееклампсия
ПНС - перинатална смърт
ППР – предизвикано преждевременно раждане
ПР - преждевременно (предтерминно) раждане
ПТ – придобити тромбофилии
РФ - рискови фактори
СА - спонтанен аборт (спонтанни аборти)
СЛЕ - системен лупус еритематодес
СПР – спонтанно преждевременно раждане
ССЗ - сърдечно-съдови заболявания
ТИ - трофобластна инвазия
ТИМП - тъканни инхибитори на металопротеиназите
УЗИ - ултразвуково изследване
ФД - фетален дистрес
ХАХ - хронична артериална хипертония
ХИО - хепарин-индуцирана остеопороза
ХИТ - хепарин-индуцирана тромбоцитопения
ЦС - цезарово сечение
АС - коремна обиколка
аСL - антикардиолипиново антитяло
анти-b2GPI – анти-b2-гликопротеин I
ВРD - бипариетален диаметър
СI (confidence interval) – доверителен интервал
DV – ductus venosus
FGFR2 - фибробластен растежен фактор 2
FL - дължина на бедрената кост
НС - главична обиколка
LAC - лупусен антикоагулант

NNT (number needed to treat) – броят пациенти, които трябва да бъдат третирани
OR (odds ratio) – отношение на шансовете
PI (pulsatility index) - пулсативен индекс
RI (resistance index) - индекс на резистентност
S/D (systole/diastole) – отношение систола/диастола
TOP (termination of pregnancy) – прекъсване на бременността
VEGF (vascular endothelial growth factor) - съдов ендотелен растежен фактор
PLGF (placental growth factor) - плацентарен растежен фактор
PAPP-A (pregnancy-associated plasma protein A) - свързан с бременността протеин А

СЪДЪРЖАНИЕ:	стр.
ВЪВЕДЕНИЕ	7
1. ЛИТЕРАТУРЕН ОБЗОР	8
1.1. РИСКОВА БРЕМЕННОСТ	8
1.2. БРЕМЕННОСТТА КАТО ХИПЕРКОАГУЛАБИЛНО СЪСТОЯНИЕ	9
1.3. ТРОФОБЛАСТНА ИНВАЗИЯ	10
1.4. МЕДИИРАНИ ОТ ПЛАЦЕНТАТА УСЛОЖНЕНИЯ	11
1.4.1. Прееклампсия	12
1.4.2. Интраутеринна ретардация на плода	15
1.4.3. Абрупцио на плацентата	18
1.4.4. Интраутеринна смърт на плода	18
1.5. ТРОМБОФИЛИИ И МЕДИИРАНИ ОТ ПЛАЦЕНТАТА УСЛОЖНЕНИЯ	19
1.6.АНТИТРОМБОТИЧНА МЕДИКАЦИЯ ПРИ ПОВИШЕН РИСК ЗА МЕДИИРАНИ ОТ ПЛАЦЕНТАТА УСЛОЖНЕНИЯ	26
1.6.1. Антитромботична медикация с НДА	26
1.6.2. Антитромботична медикация с НМХ	30
1.6.3. Антитромботична медикация с НМХ и НДА	36
1.7. ПРОУЧВАНИЯ НА ПРОБЛЕМА У НАС	38
1.8. ЗАКЛЮЧЕНИЕ	40
2. ЦЕЛ И ЗАДАЧИ	40
2.1 Цел	40
2.2 Задачи	41
3. МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ	41
3.1. ДИЗАЙН НА ПРОУЧВАНЕТО	41
3.2. МАТЕРИАЛ НА ПРОУЧВАНИЯТА	41
3.2.1. Анализ на практиките у нас за приложение на АМ през бременността	41
3.3 МЕТОДИ НА ИЗСЛЕДВАНЕ	44
3.3.1. Анкетен метод	44
3.3.2. Апаратни методи	44
3.3.3. Определения и дефиниции	45

3.3.4. Методи за статистическа обработка на резултатите	47
4. РЕЗУЛТАТИ И ОБСЪЖДАНЕ	48
4.1. Анализ на съществуващите у нас практики за антитромботична медикация през бременността	48
4.1-А Честота на случаите с антитромботична медикация през бременността за периода 2012-2016 г. - ретроспективни данни от СБАЛАГ “Майчин Дом”	48
4.1-Б Антитромботична медикация при бременни – данни от анкетно проучване	49
4.2. Влияние на различни видове антитромботична медикация върху кръвотока в маточните артерии при бременни с висок риск от развитие на медиирани от плацентата усложнения	59
4.3. Честота на повторно развитие на медиирани от плацентата усложнения при рискови пациентки, получаващи антитромботична медикация поради предшестващи бременности с такива усложнения	67
4.4. Изход на бременността при пациентки с предшестващи медиирани от плацентата усложнения, получаващи антитромботична медикация през настоящата бременност	82
4.5. Изход за новороденото при пациентки, третирани с различни видове АМ поради предшестващи бременности с МПУ	92
5. ИЗВОДИ	101
6. ПРИНОСИ	103
6.1. Научно-теоретични	103
6.2. Научно-приложни	104
7. ЛИТЕРАТУРА	105

ВЪВЕДЕНИЕ

Медираните от плацентата усложнения (МПУ), към които се отнасят прееклампсията (ПЕ), интраутерината ретардация на плода (ИУРП), абрупциото на плацентата (АП), мъртва раждането (МР), а според някои автори и преждевременното раждане (ПР), проявяват тенденция към честа повтаряемост при последващи бременности. Това е свързано с висок процент рискове за здравето и живота на плода/новороденото, а също – и на бременната.

Водеща роля в патогенезата на МПУ има нарушената трофобластна инвазия (ТИ) на спиралните артерии, която води до хипоперфузия на плацентата. Съществува висок риск от повторение на МПУ при следващи бременности (Barton JR et al., 2008). През последните две десетилетия интензивно се проучва ролята на ниските дози аспирин (НДА) и нискомолекулните хепарини (НМХ), приложени самостоятелно или в комбинация, с цел превенция на повтарящи се МПУ. Първоначално се е считало, че значение за превенцията има самото анти тромботично действие на посочените групи препарати. Понастоящем се проучва хипотезата, че НДА и/или НМХ може би подобряват ТИ, което профилактира развитието на МПУ. Засега липсва единство в мненията кой вид анти тромботична медикация (АМ) – само с НДА, само с НМХ или едновременно с НДА и НМХ, и в какви дози е ефективна за превенция на МПУ при последващи бременности (Bar J et al., 2001; Barton JR et al., 2008; Bramham K et al., 2011; Li H et al., 2005).

В нашата страна съществува тенденция приложението на НДА и НМХ да се разпростира и върху случаи/бременности, за които не е доказано, че АМ подобрява изхода на бременността. Такива са пациентките с прекарани ранни (преди 10^{-та} г.с.) спонтанни аборти – епизодични или повтарящи се, както и носителките на нискорискови вродени тромбофилии (ВТ) без анамнеза за тромботични инциденти или за МПУ при предишни бременности. Във връзка с това си поставихме за цел да проучим ролята на анти тромботичната медикация (АМ) с НДА и/или НМХ при бременности с висок риск за МПУ.

1. ЛИТЕРАТУРЕН ОБЗОР

1.1. РИСКОВА БРЕМЕННОСТ

Бременността трябва да се счита като единствен по рода си, физиологично нормално протичащ епизод от човешкия живот. Независимо от това, предхождащи бременността, както и неочаквано развиващи се през този период състояния и заболявания на майчиния организъм, могат да дадат началото на поредица от усложнения (Artal R, 2015).

Понятието *риск* означава вероятност за появата на даден неблагоприятен изход на бременността или фактор, който увеличава тази вероятност. Бременността се счита за *високорискава* тогава, когато рискът от усложнения е значително по-висок в сравнение с този в общата популация бременни (Artal R, 2015).

Възможните рискови фактори са многобройни. *Етносьт* е един от факторите, който във висока степен се асоциира с ниско тегло на новороденото, респективно с повишена честота на детската заболеваемост и смъртност, което е по-често срещано сред бременните от афро-американски произход, в сравнение с тези от европейски произход (Artal R, 2015; Meyer JD, 2010). *Ниският социално-икономически статус* е друг важен рисков фактор, който често се свързва с повишен риск от перинатална смъртност, преждевременно раждане (ПР) и ниско тегло при раждането. *Паритетът* е тясно свързан с възрастта на майката и до известна степен със социално-икономическия статус на същата. Нулипаритетът се асоциира с повишен риск от индуцирана от бременността артериална хипертония (АХ), която от своя страна води до ниско тегло при раждането. Жени с висок паритет и нисък социален статус в повечето случаи не получават необходимите акушерски пренатални грижи вероятно поради нередовно посещавани “женски консултации” при АГ-специалист, както и поради закъснение в търсенето на спешна, при необходимост, адекватна медицинска помощ от тях самите (Artal R, 2015). *Теглото* на пациентката преди забременяването и наддаването през време на бременността също се приема за съществен фактор относно нормалното протичане на бременността. Пациентките с ниско тегло по-често раждат малки за гестационната възраст новородени. При тях по-често се наблюдават асфиксия, а по-късно - хипогликемия и хипотермия на новороденото. Бременните с ниска телесна маса по-често развиват и анемия. При тях е по-висока честотата на перинаталната детска смъртност. При бременните с наднормено тегло и затлъстяване ($BMI \geq 25-30 \text{ kg/m}^2$) повишеният риск се свързва с предшестваща АХ или АХ,

предизвикана от бременността. При тях по-често се развива гестационен диабет (7-17%). Повишен е и рискът от уринарни инфекции, заболявания на жлъчните пътища и развитие на тромбоза. *Възрастта* на майката е не по-малко важен фактор, който влияе на нормалното протичане на бременността. От една страна, при пациентки в тийнейджърска възраст е по-висока честотата на случаите с ПР, на синдрома на внезапна смърт на плода *in utero*, на интраутеринната ретардация на плода (ИУРП), на високата перинатална заболеваемост и смъртност. Тези бременни са по-често застрашени и от състояния на хранителен дефицит, анемия, ХИВ-инфекция, както и от други сексуално-трансмисивни болести. От друга страна, при пациентки след 30-годишна възраст се повишава честотата на спонтанните аборти (СА), на случаите с хромозомни аномалии, с извънматочна бременност, както и с интраутеринна смърт на плода (ИУС). По-висок е рискът от развитие на хипертензивни състояния и/или прееклампсия (ПЕ), на гестационен диабет, на ниско тегло на новороденото или на ИУРП. По-чести са неонаталната заболеваемост и смъртност (Artal R, 2015).

ПЕ, ИУРП, ИУС, както и преждевременното отлепване на плацента, прикрепена на нормално място - абрупцио на плацентата (АП), се описват в англоезичната литература като placenta-mediated diseases (също – placental-mediated), в превод на български - медиирани от плацентата усложнения (МПУ) (Rodger MA, 2011; Rodger MA, 2013). Присъствието на предшествашо такова събитие в акушерската анамнеза на пациентката се свързва с висок риск от повтаряемост при последваща бременност (Barton JR, 2008; Rijn BB et al., 2006).

1.2 БРЕМЕННОСТТА КАТО ХИПЕРКОАГУЛАБИЛНО СЪСТОЯНИЕ

Бременността е състояние на хиперкоагулабилитет - вследствие на настъпващите естествени физиологични промени или в резултат на наличие на тромбофилен профил (Chauleur C et al., 2013; Vucic N et al., 2009).

Тромботичният риск през бременността се определя както от редица майчини, така и от други съпровождащи фактори:

- Повишени нива на фибриноген и фактори VII, VIII, IX, и X;
- Понижени нива на протеин S и повишена резистентност към активирания протеин C;
- Нарушена фибринолиза, обоснована от плацентарни инхибиторни фактори;
- Венозна стаза (прогестерон-медирана тазова конгестия; компресия на v.cava inferior от бременната матка);

- Нарушаване на съдовия ендотел на тазовите съдове (по време на цезарово сечение);
- Придобит антитромбинов дефицит (при състояния, свързани с висока протеинурия, като нефротичен синдром/ПЕ);
- Повишени нива на хормоните на бременността (овариален хиперстимулационен синдром вследствие приложението на гонадотропин при асистираните репродуктивни технологии (АРТ), многоплодна бременност);
- Други майчини рискови фактори (тромбофилия, фамилна анамнеза за венозен тромбоемболизъм (ВТЕ), висок паритет, възраст над 35 г., затлъстяване, тютюнопушене (Leaf RK et al., 2017).

1.3 ТРОФОБЛАСТНА ИНВАЗИЯ

Физиологичното протичане на бременността е свързано, освен с процесите на коагулация и фибринолиза, още и с правилната еволюция на процесите на нормална трофобластна инвазия (ТИ) на спиралните артерии на нивото на ендометриалната строма и вътрешната 1/3 от миометралния слой на маточната стена. Именно тези процеси обуславят развитието на трайно и ефективно майчино-фетално кръвообращение. Те се регулират от редица молекулни механизми, които включват участието на протеинази, цитокини, растежни фактори. Матриксните металопротеинази (ММП) представляват ендопептидази, способни да разграждат извънклетъчния матрикс (ИМ). Активността на ММП се контролира от т.нар. тъканни инхибитори на металопротеиназите (ТИМП), които регулират процесите на ТИ (Ferretti C et al., 2007; Cohen M et al., 2007; Husslein H et al., 2009; Gellersen B et al., 2010). ТИ протича между 8-18-та гестационна седмица (г.с.) с навлизането на клетки на екстравилозния цитотрофобласт (ЕТ) в майчината децидуа - интерстициални клетки на ЕТ (ИКЕТ). Други клетки на ЕТ - ендоваскуларни клетки на ЕТ (ЕВКЕТ), навлизат в маточните спирални артерии, като заместват ендотелните клетки и lamina elastica interna от съдовата стена на нивото на миометралния слой и способстват за обособяването на трайно маточно-плацентарно кръвообращение (Pijnenborg R et al., 1981; Pijnenborg R et al., 1983). Вследствие на горепосочените процеси на инвазия на ЕТ се постига трайно разширяване на съдовото русло, което е в състояние да поеме до 1/5 от ударния обем на сърцето към термин. По този начин се създава система с ниско налягане, която обуславя процеси на нормален обмен на кислород и хранителни вещества между майката и плода.

Всяко нарушение на процесите на нормална ТИ може да доведе до широк спектър от усложнения на бременността (Cohen M et al., 2007; Husslein H et al., 2009; Xu B et al., 2011; Gellersen B et al., 2010). Недостатъчното и неефективно преобразуване на спиралните артерии в кръвоносни съдове с ниско налягане и висок капацитет през ранните срокове на бременността води до бъдещо развитие на системно високо артериално налягане и хипоксия на плода в по-късните срокове на бременността. Така процесите на недостатъчна ТИ се свързват с бъдещо вероятно развитие на ПЕ и свързаната с нея или самостоятелно развиваща се ИУРП.

1.4 МЕДИИРАНИ ОТ ПЛАЦЕНТАТА УСЛОЖНЕНИЯ

През последното десетилетие в англоезичната литература беше въведен и се използва изключително често терминът placenta-mediated diseases (също – placental-mediated), което би могло да се обозначи на български като медиирани от плацентата усложнения (МПУ). Въпреки, че звучи като чуждица, терминът ни се струва най-подходящ, тъй като отразява съществената опосредстваща роля на плацентата в генезата на определени усложнения на бременността, свързани с процесите на недостатъчна ТИ. В него се включват ПЕ и свързаните с нея или независимо развиващи се ИУРП, АП, ИУС (Rodger MA et al., 2013). Посочените усложнения са сред най-честите в акушерството, като могат да доведат до сериозни последици за развитието на бременността, състоянието на бременната и/или на плода и новороденото (Andraweera PN et al., 2015; Rodger MA et al., 2014). МПУ се наблюдават при 5-15% от бременните жени, като се свързват с нарушена ТИ на спиралните артерии, водеща до понижена маточно-плацентарна перфузия и състояние на хронична хипоксия (Greer IA et al., 2014). Рискът от повтаряемост на МПУ е висок (Surkan PJ et al., 2004; Smith GC et al., 2007). Така например, рискът от повторно развитие на ПЕ възлиза на 15% след предшествашо такова събитие и достига 30% при анамнеза за 2 последователни прекарани бременности с ПЕ (Greer IA et al., 2014; Hernandez-Diaz S et al., 2009). Повишеният риск за МПУ може да е свързан освен с анамнезата - прекарани вече подобни инциденти (Boyd HA et al., 2013), и/или наличие на автоимунно заболяване (вкл. АФЛС), но така също и с наличието на хронична АХ - ХАХ (Ankumah NA et al., 2014), диабет, бъбречно заболяване, високи стойности на средното артериално налягане (АН) в I^{вн} триместър, абнормен кръвоток в маточните артерии (МА) (в I^{вн}, II^{рп} и III^{тп} триместър, съответно 12^{-та}-14^{-та} г.с., 24^{-та}-26^{-та} г.с. и 32^{-ра}-34^{-та} г.с.), променени нива на някои маркери, които се изследват в I^{вн} триместър в

рамките на скрининга за хромозомни аномалии (Baschat A, 2015; Roberts JM et al., 1993; Roberts JM. 1996).

1.4.1. ПРЕЕКЛАМПСИЯ

Прееклампсията (ПЕ) е потенциално животозастрашаващо хипертензивно състояние, което засяга 1-8% от всички бременности, а при високорискови групи пациентки честотата и варира от 10 до 25% (Heather AB et al., 2013; Sibai B et al., 2005; Kuc S et al., 2011). ПЕ се дефинира въз основа на следните клинични белези: систолично артериално налягане ≥ 140 mmHg и диастолично ≥ 90 mmHg, измерено двукратно в разстояние от 4 - 6 часа в рамките на едно денонощие; протеинурия > 0.300 g/24 часа и/или $>1+$ белтък в урината след 20^{-та} г.с. при пациентки с нормално артериално налягане (АН) и липса на белтък в урината до този момент (Davey DA et al., 1988; Decherney AN et al., 2007).

В зависимост от срока на клиничната и изява, ПЕ се дели на ранна, изискваща родоразрешение преди 34^{-та} г.с., и късна развиваща се, и изискваща родоразрешение след този срок (Raymond D et al., 2011). Други автори разделят ПЕ на ранна (до 34^{-та} г.с.), интермедиерна (34^{-та}-37^{-ма} г.с.) и късна (след 37^{-ма} г.с.), но тази класификация е по-малко популярна (Heather AB et al., 2013). При ранните тежки форми на ПЕ почти винаги е налице и съпътстваща ИУРП (ACOG, 2002; Lindheimer MD et al., 2008; Sibai VM et al., 2003). ПЕ е по-честа при I^{-ва} бременност, при първата среща на майчиния организъм с трофобластната тъкан. Не рядко обаче, тя се развива и при последващи бременности с анамнеза за предшестваща ПЕ (Heather AB et al., 2013). Предразполагащи клинични рискови фактори са още: метаболитен синдром, други придружаващи заболявания, като ХАХ, хронични бъбречни заболявания, диабет (Cohen AL et al., 2014), затлъстяване, напреднала възраст на бременната (Bartsch E et al., 2016; Cnossen JS et al., 2009; Turner JA, 2010). Патолофизиологично ПЕ се развива вторично в резултат на плацентарна дисфункция. В основата на ПЕ и често свързаните с нея ИУРП, АП, ИУС стоят процесите на неправилно преструктуриране на спиралните артерии, в резултат на “повърхностна” ТИ. При ПЕ и/или ИУРП процесите на трофобластна инвазия спират на ниво децидуален сегмент на спиралните артерии, без да засягат интрамиометралната им част), което води до ограничение на кръвотока към плацентата. Това нарушение не е тромботично по своя характер, а е във връзка с макрофагеално медирана клетъчна смърт на инвазиращия ЕТ, с участието на локалната активация на комплемента и IL-6. В резултат се запазва периферната

резистентност на спиралните артерии и се намалява кръвооросяването на плацентарното легло. С течение на времето, хипоксичното състояние на плацентата и оксидативният стрес възпрепятстват допълнително функцията на вилозния трофобласт. В майчиното кръвообращение се освобождават стресови фактори - свободни радикали, цитокини, разтворима FMS-подобна тирозин киназа-1 (soluble FMS-like tyrosine kinase-1 - sFlt-1), които нарушават нормалните ендотелни функции и водят до клинична изява на заболяването (Lecarpentier E et al., 2016). В резултат се активира циклооксигеназата (COX), която потиска простаглицин синтазата, променя се съотношението тромбоксан (TXA₂)/простаглицин (PGI₂) в полза на първия (Walsh SW, 2004). Наблюдава се дефицит на ендотелна продукция на простаглицин (вазодилатор) и ексцесивна продукция на тромбоксан от тромбоцитите (вазоконстриктор и стимулатор на агрегацията на тромбоцитите). Освобождава се голямо количество sFlt-1. Тя анатагонизира действието на проангиогенните растежни фактори - съдовия ендотелен растежен фактор (VEGF) и плацентарния растежен фактор (PlGF), които имат отношение към процесите на ангиогенеза и системна вазодилатация в областта на плацентарното ложе при нормално развиваща се бременност. Тези наблюдения водят до хипотезата, че антиромботичните медикаменти, в частност НДА, могат да предотвратят или забавят развитието на ПЕ (Czervionke RL et al., 1979; Thangaratinam S et al., 2011). Съществуват патохистологични изследвания, които доказват ролята на вътресъдовата тромбоза в патогенезата на ПЕ (Sheppard BL et al., 1981; Ghidini A et al., 1997). Така например, наличието на DD-генотипа на ангиотензин-конвертиращия ензим (АКЕ) оказва неблагоприятна роля при бременности с предшестваща ПЕ и отсъствие на ВТ (Mello G et al., 2003). Този генотип се идентифицира като рисков фактор за бъдеща фетална загуба (Fatini C et al., 2000). Доказана е взаимовръзката между наличието на АКЕ DD-генотип и увеличеният риск от тромботични инциденти. Нещо повече, АКЕ намалява нивата на азотен оксид чрез разграждане на брадикинина, което се изразява в развитието на ендотелна дисфункция (Philipp CS et al., 1998; Von Depka M et al., 2003; Fatini C et al., 2003). Освен ролята му в регулацията на съдовия тонус и в пролиферацията на гладкомускулните клетки, АКЕ се оказва ключов фактор в активирането на хемостазата, както и във възпалителните процеси, свързани с развитието на ПЕ (Mellembakken JR et al., 2002). При това, ренин-ангиотензиновата система, освен своите съдовомоторни функции, оказва голямо значение и в развитието на възпалителните процеси (Pastore L et al., 1999), като способства за увеличаване на

съдовата пропускливост, а също и за процесите на струпване на медиатори на възпалението (Suzuki Y et al., 2003). Доказано е наличието на функционираща система на активация на протеин С при трофобластни клетки от I^{-ви} триместър с потенциален антикоагулантен ефект, чиято функция също може да бъде нарушена от възпалителни процеси (Lindqvist PG et al., 1999). Тяхното влияние върху системата на активирания протеин С може да бъде предотвратено от нефракциониран хепарин (НХ), но не и от терапевтични дози нискомолекулни хепарини (НМХ) (Lindqvist PG et al., 1999).

ПЕ, в частност ранната тежка, често се предшества от отклонения в някои биохимични и ехографски маркери (Poon LC et al., 2010; Tancredi S et al., 2015). Такива са ниските стойности на PAPP-A при биохимичен скрининг в I-ви триместър, абнормните плазмени концентрации на PLGF (плацентарен растежен фактор), на инхибин А, на активин-А, на Р-селектин, на разтворим ендоглин, на пентраксин-3 (Poon LC et al., 2010; Kuc S et al., 2011). Предиктивна стойност има и наличието на двустранно повишени стойности на Доплеровите индекси (ДИ) в маточните артерии (МА) на бременната в I^{-ви} (11-14-та г.с.) и II^{-ри} (18-22 г.с.) триместър (Alkazaleh F et al., 2004; Akolekar R et al., 2011; Meads CA et al., 2008; Youssef A et al., 2011).

Доплеровото изследване на МА при бременната е неинвазивен метод за изследване на маточноплацентарното кръвообращение (Carbillon L et al., 2001; Hendrik J et al., 1998). В практиката се използват следните индекси (Hendrik J et al., 1998; Gomez O et al., 2008):

- отношение S/D - отношението на пиковата систолна към крайна диастолна скорости;
- индекс на съпротивление $RI = S-D/S$ - отношението на разликата между пиковата систолна и крайна диастолна скорости към пиковата систолна скорост;
- индекс на пулсативност $PI = S-D/m$ - разликата между пиковата систолна и крайната диастолна скорости, отнесена към средната скорост на кръвотока по време на дадения сърдечен цикъл.

PI съдържа информация за Доплеровата честота/скорост на кръвотока през целия сърдечен цикъл, докато RI и отношението S/D включват информация само за пиковата систолна и крайната диастолна честота/скорост на кръвотока. Затова понастоящем PI е най-често използваният индекс.

Стойностите на ДИ в МА прогресивно намаляват с напредването на бременността, което отразява нормалната съдова ТИ (Gomez O et al., 2008). Ултразвуков израз на нарушената ТИ на спиралните артерии при ПЕ е запазването на висока съдова резистентност, т.е. високи стойности на ДИ в МА (Geerts L et al., 2007).

Възможно е и запазването на едностранни и/или двустранни инцизури, които нормално изчезват най-късно до 24^{-та} г.с. (Becker R et al., 2002; Becker R., 2011; Gomez O et al., 2008). Coppens и съавт. считат за нормално наличието на инцизури в диастола в МА между 8-14^{-та} г.с., а според други автори те са нормално явление по-често до 12-та г.с., след което честотата им намалява. Обикновено стойностите на PI първоначално стръмно намаляват в периода между 8^{-ма}-14^{-та} г.с., като този процес продължава до около 24^{-та} г.с., с много по-бавни темпове и след този срок (Coppens M et al., 1996).

Съществуват редица проспективни проучвания за предиктивната стойност на ДИ на МА при рискови за бъдещо развитие на ПЕ бременности (Geerts L et al., 2007). В проучване на Vainio и сътр. е изследвано наличието на двустранни инцизури в периода 12^{-та}-14^{-та} г.с. като предиктивен фактор за развитието на индуцирана от бременността хипертония (ИБХ), на ПЕ и/или на ИУРП сред дадена рискова за МПУ група бременни (Vainio M et al., 2005). Сравнена е предиктивната стойност на наличието на двустранни инцизури в МА при 43 пациентки спрямо наличието на нормални ДИ при 29 пациентки. Установена е висока степен на корелация между двустранното наличие на инцизури и развитието на ИБХ или на ПЕ. По-специално стойностите на ДИ в МА (PI и RI) имат 80% чувствителност, 48% специфичност, 37% положителна предиктивна стойност (ППС) и 86% отрицателна предиктивна стойност (ОПС) за развитието само на ИБХ. Във връзка с риска от развитие на ПЕ, съответните показатели възлизат на: 91% чувствителност, 46% специфичност, 23% ППС и 97% ОПС. Що се отнася до развитието на ИУРП, не е открита взаимовръзка с измерените по-рано през бременността абнормни ДИ (Vainio M et al., 2005).

1.4.2. ИНТРАУТЕРИННА РЕТАРДАЦИЯ НА ПЛОДА

Интраутеринният растеж на плода зависи от много фактори, сред които са: генетичната predisпозиция, формирането на плацентата, етническата принадлежност, полът на плода, конституцията на родителите, факторите на околната среда. Забавянето на феталния растеж може да се дължи на хромозомни дефекти, генетични аномалии, инфекция на плода и не на последно място на съдови плацентарни причини. В този случай настъпва хронична втрематочна хипоксия и ацидоза, които водят до значителна заболяемост и смъртност при плода и новороденото (Senat MV et al., 2011).

Според многобройни рандомизирани контролирани проучвания, присъствието на предшестваща бременност с ранна тежка ПЕ в анамнезата значително увеличава

риска от развитие само на ИУРП, без придружаваща тежка ПЕ, при последваща бременност (Palatnik A et al., 2016).

ИУРП се разделя на умерена, която съответства на тегло на новороденото или ехографски оценено тегло на плода между 3^{-ти} и 10^{-ти} персантил за съответната гестационна възраст (г.в.), и тежка - при тегло под 3^{-ти} персантил (Vayssière C et al., 2015).

Според срока на изява, ИУРП се подразделя на ранна, изискваща родоразрешение преди 34^{-та} г.с., и късна, изискваща родоразрешение след 34^{-та} г.с. (Senat MV et al., 2011).

Диагнозата на ИУРП предполага точна информация за действителната г.в., включваща данни от ехографски биометрии, извършени на по-ранни етапи от бременността – в 11^{-та}-14^{-та} г.с. или във II-ри триместър. В I-ви триместър, водещ параметър за определяне срока на бременността е главично-седалищната дължина на плода или т.нар. crown-rump length (CRL). Въз основа на този показател се проследява растежа на плода и се възприема евентуално поведение при наличие на съмнение за вероятна ИУРП (Salomon LJ et al., 2010). Рутинно измерваните ултразвукови показатели във II-ри триместър са бипариеталният диаметър (BPD), главичната обиколка (НС), коремната обиколка (АС) и дължината на бедрената кост (FL) (Senat MV et al., 2011). АС съответства най-точно на вероятното тегло, като чувствителността на този показател при диагностициране на ИУРП достига 50-60%. BPD, НС, както и FL се свързват в по-слаба степен с точна преценка на вероятното тегло на плода. Оценяват се не само отделните параметри, но и съотношенията между тях - т.нар. “пондерални индекси”, които отразяват съотношенията на отделните части на тялото на плода. Пондералните индекси са променени при ИУРП с плацентарна генеза, тъй като в тези случаи ретардацията е асиметрична, с най-ранно и най-тежко забавяне на нарастването на АС. Допълнително, наличието на олигохидрамнион е честа находка при ИУРП с плацентарна генеза – среща се в 72-98% от случаите (Senat MV et al., 2011).

За преценка на възможната етиология и патогенеза на ИУРП се извършва Доплерово изследване на кръвотока в някои фетални съдове и в МА на бременната. Така при ИУРП с плацентарен произход са налице нормална фетална морфология и асиметрично изоставане в растежа, съчетани с олигохидрамнион и абнормни ДИ в пъпните и в МА. На по-късни етапи се променя кръвотока и в а. cerebri media и ductus venosus на плода. По отношение на предсказване на риска от развитие на ИУРП,

чувствителността на ДИ на МА във II-ри триместър е между 60-71%, специфичността е между 67-80%, ППС е между 20-54%, ОПС е между 84-88% (Senat MV et al., 2011). В повечето проучвания ППС за ИУРП е по-висока при наличие на инцизури при мониториране на кръвотока в МА, отколкото при наличието само на повишени ДИ над 90-ти персантил. Комбинацията от двата маркера намалява броя на фалшиво положителните резултати и увеличава ППС (Senat MV et al., 2011).

Редица проучвания показват, че сред популацията бременни с ИУРП или с висок риск от такава, Доплеровото изследване на пъпните и мозъчните артерии допълнително позволява идентифициране на плодовете с висок перинатален риск. Според повечето автори, като повишени се разглеждат индекси в пъпните артерии над 90^{-ти} или 95^{-ти} персантил. При повишени ДИ в пъпните артерии се наблюдава по-ниско тегло на новороденото, по-ранен гестационен срок на родоразрешение, по-висока честота на цезаровите сечения (ЦС) поради фетално страдание, по-ниски стойности на оценката по Апгар, по-чест и по-дълъг престой на новородените в интензивно неонатологично отделение (ИНО) и по-продължителен болничен престой, както и по-висока честота на перинаталната смъртност (Senat MV et al., 2011). Крайната степен на патологично променена циркулация в пъпните артерии е липсата на краен диастолен кръвоток, която може да еволюира в инверсия на кръвотока в диастола - т.нар. "обратен диастолен кръвоток". Чувствителността на ДИ на кръвотока в пъпните артерии по отношение на развитието на ИУРП достига 60-70%, специфичността е между 80-90%, ППС - между 50-60%, ОПС - между 80-90% (Senat MV et al., 2011).

При хронична хипоксия на плода настъпва централизация на неговата циркулация. Израз на това е понижаването на ДИ в мозъчните артерии. Измерените ДИ в средната мозъчна артерия на плода са под 5^{-ти} персантил. Стойности на церебро-плацентарното съотношение под 1 свидетелстват за процеси на мозъчна вазодилатация, или респективно за хронична хипоксия на плода, а оттам и за висок риск от неблагоприятен перинатален изход. В този смисъл, препоръчително е изследването и на венозните ДИ в ductus Aranthii (ductus venosus), които също са с тенденция към повишаване при хронична хипоксия. По-късно се наблюдава нулева, а впоследствие – отрицателна "а"-вълна в DV.

В публикация от 2015 г. Vabic и съавт. дискутират предиктивното значение, по отношение на риска от развитие на МПУ, на един нов показател - RI на интраплацентарните вилозни артерии. Последните изхождат перпендикулярно спрямо хоризонталната пластина (в участъци между 1-4 см от инсерцията на пъпната връв).

Предполага се, че този показател притежава по-висока ППС в отчитането на ранните промени, настъпващи във връзка с МПУ, в сравнение с RI, измерен в свободна бримка от пъпната връв (Babic I et al., 2015).

1.4.3. АБРУПЦИО НА ПЛАЦЕНТАТА

Абрупциото на плацентата (АП) представлява частично или пълно отлепване на плацента, разположена на нормално място след 20^{-та} г.с., преди раждането на плода, без да има декларирана родилна дейност или в хода на раждането (Lindqvist PG et al., 2006). Клиничната картина варира от асимптомно протичане до изразено генитално и/или ретроплацентарно кръвотечение, което води до ИУС (Sesbuppha W et al., 2008) и тежка майчина заболяемост. Диагнозата е клинична, базираща се на комбинация от генитално кървене, маточен хипертонус и болка (Fiori O et al., 2007). Етиологията и патогенезата не са напълно изяснени. В преобладаващата част от случаите АП се дължи на съдова патология на бременната и абнормно формиране на плацентата. Патогенетично значение имат и процесите на възпаление и инфекция.

АП се наблюдава по-често при усложнения на бременността, свързани с АХ, с ИУРП, при напреднала възраст на пациентката, при плодове от мъжки пол, при анамнеза за предшестваща бременност с АП (Oyelese Y et al., 2006). По-рядко то се свързва с внезапно понижение на вътрематочното налягане при преждевременно пукване на околоплодния мехур (ППОМ) при многоплодна бременност или хидрамнион, или по причина на външна коремна травма (Oyelese Y et al., 2006). Съобщава се и за случаи с АП при наличие на тромбофилен профил или анамнеза за прекаран ВТЕ (Lindqvist PG et al., 2006). Не е известно наличието на биологични маркери, които имат прогностично значение за евентуално бъдещо развитие на АП. При веднъж прекарано АП рискът от повторен подобен инцидент при последваща бременност е висок (Oyelese Y et al., 2006).

1.4.4. ИНТРАУТЕРИННА СМЪРТ НА ПЛОДА

Според СЗО, в зависимост от гестационната възраст, в която настъпва, интраутеринната смърт на плода (ИУС) се разделя на ранна - преди 20^{-та} г.с., интермедиерна - между 20^{-та}-28^{-ма} г.с., и късна - след 28^{-ма} г.с. Според Центъра за контрол и превенция на заболяванията (Center for Disease Control - CDC), ИУС се разделя на ранна - между 20^{-та}-27^{-ма} г.с., късна - между 28^{-ма}-36^{-та} г.с., ИУС на термин -

между 37^{-ма}-40^{-та} г.с., и следтерминна - след 41^{-ва} г.с. (Centers for Disease Control and Prevention (CDC), 2009).

Причините за ИУС могат да бъдат разнообразни и да са свързани с плода, с организма на бременната или с плацентата (Gutiérrez RG et al., 2004; Basu MN et al., 2018; Quibel T et al., 2014). В 25-60% от случаите те остават неизяснени. Рискови фактори за ИУС могат да бъдат напредналата възраст на бременната, наличието на диабет, АХ, антифосфолипиден синдром (АФЛС), ПЕ, вродени (ВТ) и/или придобити тромбозии (ПТ) (Gardosi J et al., 2013; Rey E et al., 2003). Според едно проспективно проучване ролята на плацентарната патология при ИУС достига 68% (Helgadóttir LB et al., 2013), като значението и нараства с напредване на гестационната възраст (г.в.). ИУРП е важен рисков фактор за ИУС, често във връзка със съпътстващата плацентарна инсуфициенция. Като рисков фактор може да се разглежда и анамнезата за ИУС и/или ИУРП при предшестваща бременност (Ananthan A et al., 2018).

1.5 ТРОМБОФИЛИИ И МЕДИИРАНИ ОТ ПЛАЦЕНТАТА УСЛОЖНЕНИЯ

Тромбозии са вродени или придобити състояния, свързани с повишена съсирваемост на кръвта, а оттам – с повишен риск от тромботични процеси. В тази връзка се делят на вродени тромбозии (ВТ) и придобити тромбозии (ПТ). Според редица проучвания ВТ често се асоциират с усложнения на бременността като хабитуални аборти (ХА), ИУРП, ИУС, развитие на ранна тежка ПЕ с увеличен риск от повтаряемост при последващи бременности, както и с преждевременно отлепване на плацентата (АП) (Dekker GA et al., 1995; Arias F et al., 1998; Kupferminc MJ et al., 1999; Lindqvist PG et al., 1999; Kupferminc MJ et al., 2000; Alfirevic Z et al., 2001; Middeldorp S, 2007; Kujovich JL., 2004; Pabinger I, 2009; Rodger MA et al., 2014). Наличието на тромботичен профил вероятно се свързва с повишен риск от формиране на микротромби в плацентарното съдово русло, а оттам и с повишен риск от плацентарна инсуфициенция, и свързаните с нея усложнения на бременността (Reynolds LP et al., 2010; Brosens I et al., 2011; Franco C et al., 2011). Според други проучвания, ВТ трябва да се считат само като един от многото, но не единствен предразполагащ рисков фактор за развитието на МПУ (Rodger MA. 2011; Said JM et al., 2010). В последните години някои автори разкриват и друга връзка относно генезата на МПУ - между високите серумни нива на липопротеин (а) - Lp(a) и анамнеза за ПЕ през бременността, самостоятелно или в комбинация с късна фетална загуба. Сам по себе

си Lp(a) е важен рисков фактор за развитието на сърдечно-съдови заболявания (ССЗ). Този важен атеротромботичен маркер може да бъде един от възможните рискови фактори в генезата на МПУ и ССЗ (Romagnuolo I et al., 2016).

Най-честите вродени тромбофилии (ВТ) са носителството на *мутация R506Q* на гена за фактор V (известна като Лайденова мутация, FVL-мутация), както и на мутация G20210A на протромбиновия ген (PGM). По-редки, но с много по-голямо клинично значение, са други ВТ, които в акушерската практика у нас се изследват неоправдано рядко - дефицитът на атнитромбин III, дефицитът на протеин S или на протеин C (Middeldorp S, 2011).

Фактор V Leiden представлява точкова мутация, засягаща 1691^{-вия} нуклеотид в хромозома 1, изразяваща се в заместване на аргинин с глутамин на позиция 506. По този начин, FVL става резистентен спрямо активирания протеин C в точката на кливаж – позиция 506, което води до непрекъснато поддържане на прокоагулантната му активност (Yan J et al., 2013, Trani JL et al., 2007). FVL-мутацията е най-често срещаната ВТ, свързана с 40-50% от случаите на венозен тромбоемболизъм (ВТЕ) през бременността (Kjellberg U et al., 2014; Sun JC et al., 2007). Хетерозиготното носителство на мутацията води до 5-10-кратно увеличен риск от ВТЕ, докато хомозиготното – до 25-кратно увеличен такъв (Kjellberg U et al., 2010; Kjellberg U et al., 2014).

Няколко проучвания доказват силната взаимозависимост между FVL-мутацията и феталната загуба във II^{-ри}/ III^{-ти} триместър, но не и със загуба на бременността в I^{-ви} триместър. Счита се дори, че наличието на този тип мутация предотвратява загубата на бременността в ранните и срокове, което се доказва от факта, че при процесите на IVF-оплождане успеваемостта е по-висока при носителите на FVL-мутация. Съществува положителна взаимовръзка между този вид мутация и загубата на плода след 10^{-та} г.с., като тази асоциация става по-силна около 26^{-та} г.с. (Spina V et al., 2000; Dudding TE et al., 2004).

Връзката между ПЕ, като друго възможно усложнение на бременността, и FVL-мутацията е спорна. Не съществуват достатъчно данни в подкрепа на тази корелация, но липсват и данни, които напълно да опровергават връзката между този вид мутация и развитието на ранна тежка ПЕ (Kupferminc MJ et al., 2000; Kjellberg U et al., 2010; Dudding TE et al., 2004). Допуска се обаче, асоциация между FVL-мутацията и АП, като вероятността за наличието на подобна взаимовръзка нараства при хомозиготното носителство (Spina V et al., 2000).

Не съществуват достатъчно данни за наличието на корелация между FVL-мутацията и ИУРП (Hoffmann E et al., 2012). Съществуват данни обаче, за повишен риск при комбинация между FVL-мутацията и G20210A-мутацията на протромбиновия ген (Howley HE et al., 2005). Имайки предвид високата честота на преобладаване на FVL-мутацията сред европейското население (5-9 %), в отсъствието на анамнеза за майчин ВТЕ, не се препоръчва рутинен скрининг сред населението, като част от изясняване на причините за неблагоприятния изход на бременността.

G20210A-мутацията на протромбиновия ген представлява точкова мутация - замяна на гуанин с аденозин на позиция 20210 в протромбиновия ген на хромозома 11 (PGM-мутация). Последната води до повишени циркулиращи нива на протромбин. Тя се среща по-рядко, отколкото FVL-мутацията (McCull MD et al., 2005). PGM-мутацията се свързва с 13-17% от първичния ВТЕ. Наблюдава се при 2-3% от европейското население. Хомозиготните носители, без фамилен анамнез за ВТЕ, са с 2.8% повишен риск от развитие на тромбоза през време на бременността, докато наличието на фамилен анамнез се свързва с 20% по-висок риск (Varga EA et al., 2004). Комбинираното хетерозиготно носителство на FVL и PGM-мутациите се асоциира с 4.6% повишен риск от ВТЕ, независимо от липсата на фамилен анамнез, но не се свързва с повишен риск от развитието на МПУ през бременността, както не се свързва и самостоятелното наличие на G20210A-мутационен профил. (Rodger MA et al., 2014; Silver RM et al., 2010).

Антитромбиновият дефицит е най-рядката ВТ, с честота на проява 0.02-1.1%. Той обаче, се свързва с най-висок тромбогенен риск, увеличаващ се 25-кратно извън бременността (Patnaik MM et al., 2008; Tait RC et al., 1994). Антепарталният тромботичен риск възлиза на 12-60%, а в пуерпериума – на 11-33% (Li W et al., 2004). Съществува положителна асоциация между антитромбиновия дефицит и внезапната смърт на плода *in utero* след 28^{ма} г.с. Наблюдават се други възможни асоциации, например със смърт на плода *in utero* преди 24^{та} г.с., ИУРП и АП (Preston FE et al., 1996; Vossen CY et al., 2004).

Дефицитът на протеин С включва над 160 мутации. Дефектът се среща в 0.2-0.5% от общата популация (Goldenberg NA et al., 2008). Съществува положителна връзка между дефицита на протеин С и ПЕ и вероятно по-слаба асоциация с ИУРП, поради липса на достатъчно данни (Van der Molen EF et al., 2000). Липсват убедителни данни за връзка между този вид мутация и ранната загуба на бременността (Sanson BJ et al., 1996). Важно е обаче да се отбележи, че наблюдаваната в някои случаи *purpura*

fulminans, при някои пациентки, може да бъде свързана с дефицит на протеин С (Seligsohn U et al., 1984; Sills RH et al., 1984).

Над 130 мутации се свързват с дефицит на *протеин S* (PS-дефицит), който е с честота от 0.03-0.13%. Сред пациентките със сериозна фамилна анамнеза, рискът от ВТЕ през бременността възлиза на 6.6% (Borgel D et al., 1997). Съществува положителна връзка между PS-дефицита и загубата на плода. Възможна е и връзка с развитието на други МПУ, като ПЕ, ИУРП, но няма достатъчно убедителни данни за това. Липсва обаче, асоциация между PS-дефицита и АП. Възможно е също и развитието на ригрига на новороденото във връзка с PS-дефицит (Rose PG et al., 1986).

Хомозиготното носителство на С677Т-мутацията в гена за метилентетрахидрофолат редуказата (*МТНFR-мутация*) е най-честата причина за развитието на хиперхомоцистеинемия. Хомозиготното носителство на С677Т-полиморфизма се среща в 10-16% от европейското население. Проучванията показват, че хиперхомоцистеинемията, а не изолираната МТНFR-мутация, се свързва с тромбоемболични инциденти и неблагоприятен изход на бременността (Varga EA et al., 2005). Съществува положителна асоциация между хиперхомоцистеинемията и АП. Възможна е и слаба взаимовръзка с ИУРП и ранната фетална загуба. Липсва връзка между хиперхомоцистеинемията и ПЕ. Допълнително, при МТНFR-мутацията са по-чести дефектите на невралната тръба, като асоциацията е по-силно изразена при хомозиготно носителство. Изследванията показват, че пациентките с този вид тромбофилия не са изложени на повишен риск от тромбози по време на бременността, но са с повишен риск от СА (вкл. ИУС) и/или АП (McCull MD et al., 2005). При бременните с хиперхомоцистеинемия, препоръчителната терапия е тази с фолиева киселина и витамини от група В (вит. В₆ и вит. В₁₂).

Причинно-следствената връзка между МПУ и наличието на ВТ на този етап не може да се счита за дефинитивно доказана (Rodger MA, 2013; Rodger MA et al., 2014; Duffett L et al., 2015). Според едно обширно датско проучване, обхващащо 100 000 бременности за период от 5 години, при пациентките носителки на G20210A- или на G1691A-протромбинови мутации се наблюдават усложнения на бременността като ПЕ, ИУРП, ПР преди 34^{-та} г.с., както и АП (Lykke JA, 2012). Според други автори, наличието на тромбофилен профил не се свързва с повишен риск от развитие на ИУРП (Infante-Rivard C. et al., 2002). Не се доказва и силна взаимозависимост между наличието на тромбофилен профил и даден неблагоприятен изход на бременността

(Lykke JA et al., 2012). Последните резултати се потвърждават и от друг мета-анализ върху няколко проспективни кохортни проучвания (Rodger MA et al., 2014).

Възниква въпросът дали при пациентки с анамнеза за предшестващи бременности с МПУ е необходимо рутинно изследване за ВТ. Според някои автори, диагностицирането на ВТ при пациентки с такава анамнеза може да окаже значително влияние върху проследяването на последващи бременности (Kupferminc MJ et al., 2011). В този смисъл, изследването при бременни с такава анамнеза изглежда подходящо. Нещо повече, редица автори считат, че комбинацията от фактори, като ВТ и предшестваща анамнеза за МПУ, е рискова за повторното им развитие през настоящата бременност. Наличието на ВТ не трябва обаче, да се разглежда като единствен изходен пункт за възприемане на “специфично” поведение при повторни бременности. Информацията за наличието или отсъствието на ВТ не фигурира и в предлаганите понастоящем модели за идентифициране на рискови за МПУ бременности (Rath W, 2011). Вероятно обяснение на този факт е, че въпреки повишаването на относителния риск за МПУ при анамнеза за тромбофилен профил, повишаването на абсолютния такъв остава незначително (Robertson L. et al., 2006).

Антифосфолипидният синдром (АФЛС) представлява автоимунно разстройство на коагулацията - придобита тромбофилия (ПТ), което предразполага към тромбообразуване, и се характеризира с наличието на автоимунни антитела. При повече от половината пациентки с наличие на АФЛС се открива и друго съпровождащо автоимунно заболяване – например, системен лупус еритематозус (СЛЕ) (Movva S, 2017).

Антифосфолипидните антитела предизвикват повишена съсирваемост по няколко различни механизми (Movva S, 2017):

- директно инхибиране на антикоагулантните ефекти на анионните фосфолипид-свързващи протеини, като b2GPI и анексин V;
- инхибиране на функцията на тромбомодулина, активирания протеин С, антитромбиновата активност;
- индуциране функцията на тъканния фактор, PAI-1, vWF-експресията в ендотелните клетки;
- повишаване на тромбоцитната активация;
- индукция на комплементната активация.

Диагнозата на АФЛС изисква наличието поне на *един клиничен критерий*, който може да се свързва или с даден неблагоприятен изход на бременността, или с даден тромботичен инцидент извън бременността (Schreiber K et al., 2011).

Понятието *клиничен критерий*, съгласно ревизията на Sapporo от 2006 г. (Lackner KJ et al., 2006), включва:

1. Тромбоза;
2. Един или повече клинични епизоди на артериална, венозна тромбоза или тромбоза на малките кръвоносни съдове на даден орган, която е обективно доказана и документирана. При хистопатологичната диагноза е възможно да няма значително възпаление на стената на кръвоносния съд.
3. Неблагоприятен изход на бременността:
 - 3 или повече необясними СА преди $10^{-та}$ г.с., при изключване на патология на майчиния и бащиния организъм;
 - един или няколко епизода на ИУС след $10^{-та}$ г.с. на доказани чрез ултразвуково изследване (УЗИ) нормална фетална морфология и нормален кариотип или хистологично доказан морфологично нормален плод;
 - съгласно критериите на Американския колеж по акушерство и гинекология (ACOG, 2002) - необходимост от преждевременно раждане (ПР) преди $34^{-та}$ г.с. поради тежка ПЕ и/или наличие на плацентарна инсуфициенция, и/или на ИУРП под $10^{-ти}$ персантил, съчетана с олигохидрамнион (индекс на околоплодната течност ≤ 5 см), и/или с АП (Movva S, 2017).

Лабораторните критерии, необходими за поставяне на диагнозата, съгласно критериите от Sapporo от 2006 г. включват (Lackner KJ et al., 2006; Miyakis S et al., 2006):

- Наличието на лупусен антикоагулант (LAC) в плазмата, доказан двукратно в разстояние от 12 седмици, според препоръките на международната асоциация за борба с факторите на тромбозата и регулиране процесите на хемостазата (Sidelmann J et al., 2007);
- Наличие на aCL-антитела (антикардиолипинови антитела) в плазмата от IgG-или IgM-изотип, в умерен или висок титър (>99 -ти персантил), потвърдени дву- или многократно в разстояние от 12 седмици, чрез прилагане на метода ELISA;
- Анти-b2-гликопротеин антитяло от IgM или IgG-изотип в серума или в плазмата (в титър >99 -ти персантил), потвърдено дву- или многократно в разстояние от 12 седмици, чрез прилагане на метода ELISA (Movva S, 2017).

За поставяне на диагнозата е необходим двукратен положителен лабораторен резултат (през 12 седмици).

Пациентките се класифицират според Movva S, 2017:

- I – наличието на повече от един лабораторен критерий, независимо от комбинацията помежду им;
- Ia – наличие единствено на LAC;
- Ib – наличие единствено на aCL;
- Ic – наличие единствено на анти-b2-гликопротеин I анти тяло.

Антифосфолипидните антитела представляват автоимунни антитела, насочени срещу фосфолипид-свързващите плазмени протеини и свързани с риск от настъпване на венозни и артериални тромбози, както и усложнения на бременността поради абнормна ТИ и плацентация (Rai R et al., 2006). Пациентки с повече от 3 хабитуални СА и/или с една фетална загуба след 10^{-та} г.с., които са с лабораторни данни за наличие на антифосфолипидни антитела, са с повишен риск от развитие на МПУ при последващи бременности като: фетална загуба след 10^{-та} г.с., ранна тежка ПЕ и/или ИУРП, по-висока неонатална смъртност, в сравнение с пациентки без АМ и без лабораторни данни за антитела (Bouvier S et al., 2014). Например, установена е силна зависимост на АФЛС с ранната фетална загуба преди 24^{-та} г.с. (Opatny L et al., 2006). При анализ на данни от няколко кохортни проучвания се установяват обаче нееднозначни резултати по отношение на подобна взаимовръзка, което вероятно се дължи на различния дизайн на всяко отделно проучване (Nassar A et al., 2011).

Асоциацията между загубата на бременността преди 10^{-та} г.с. и АФЛС е спорна. Тази асоциация е валидна в по-силна степен след установяване на налична ембрионална сърдечна дейност. Повече от 50% от загубата на бременността при пациентки с АФЛС се наблюдава след 10^{-та} г.с. (Di Prima FAF et al., 2011; Oshiro BT et al., 1996). Във II-ри и III-ти триместър на бременността, АФЛС може да доведе до усложнения като ИУРП (между 11.7-31%) самостоятелно или в съчетание с ранна тежка ПЕ, като по-силна е зависимостта между ранната тежка и повтаряща се ПЕ с АФЛС, в сравнение с леката късна такава (Di Prima FAF et al., 2011).

Бременността допълнително увеличава риска от тромботични инциденти при пациентки с АФЛС. Редица проучвания свидетелстват за висок процент на съдови инциденти при бременни с АФЛС, въпреки терапията (Ruffatti A et al., 2006).

Рядък, но животозастрашаващ вариант на АФЛС е т.нар. катастрофален АФЛС (КАФЛС), който се характеризира с множествени тромбози, водещи до полиорганна

недостатъчност. КАФЛС може да се предизвика от инфекция, травма, хирургична интервенция, прекъсване на антикоагулантната терапия, наличие на съпровождащо аутоимунно заболяване. Според едно проучване 43% от КАФЛС през бременността се наблюдават по време на пуерпералния период, като процентът на майчината смъртност може да достигне до 46% (Silver RM, 2018; Rodriguez P et al., 2016).

Въпреки дискутираната роля на антифосфолипидните антитела в генезата на МПУ (Nassar A et al., 2011; de Jesus GR et al., 2014), като ранна тежка ПЕ и/или ИУРП, и късна фетална загуба, досега липсват висококачествени рандомизирани проучвания при пациентки с предшествващи МПУ в това отношение (Duffett L. et al., 2015).

1.6 АНТИТРОМБОТИЧНА МЕДИКАЦИЯ ПРИ ПОВИШЕН РИСК ЗА МЕДИИРАНИ ОТ ПЛАЦЕНТАТА УСЛОЖНЕНИЯ

Във връзка с предполагаемата патогенеза на МПУ се правят опити за тяхната профилактика, като се прилагат НДА и/или НМХ при бременни с повишен риск.

1.6.1. АНТИТРОМБОТИЧНА МЕДИКАЦИЯ С НДА

Аспиринът е медикамент, който упражнява контрол върху хемостазата, като *потиска тромбоцитната агрегация* (Wegert W et al., 2002) и засилва процесите на фибринолиза (Basinski A et al., 1988). Ниските дози аспирин (НДА) също така могат да имат положителен ефект върху ендотелната дисфункция по време на бременност (Chen YH et al., 2006). Освен това, НДА *потискат и активността на ензима циклооксигеназа*, като намаляват синтезата на тромбоксан А₂, без да повлияват тази на простаглицина (West GB, 1972). По този начин НДА *нормализират нарушеното съотношение простаглицин/тромбоксан*, като предотвратяват вазоконстрикцията и хемостазните нарушения, прекъсвайки по този начин една от основните патофизиологични линии в развитието на ПЕ (Caritis SN et al., 1998; Caron N et al., 2009; Patrick J et al., 2015; Sibai VM et al., 1989). Например, в контекста на ПЕ аспиринът води до *понижение на нивата на sFlt-1*, чрез потискане по-специално на циклооксигеназа-1 (COX-1) (Li C et al., 2015).

НДА имат не само антиагрегантно действие, но вероятно *подобряват и функцията на трофобласта* – адаптивен процес, който е нарушен при МПУ (Caritis SN et al., 1998; Coomarasamy A et al., 2003; Panagodage S et al., 2016). Според редица проучвания НДА нямат ефект върху ТИ (Scazzocchio E et al., 2017). Те оказват ефект върху трофобластната тъкан, като намаляват освобождаването на простаглицини, което

е израз на тяхното *противовъзпалително действие* (Roberts MS et al., 1986; Panagodage S et al., 2016). Не на последно място, аспирият притежава и *антиапоптозен ефект* върху трофобластната тъкан, намалявайки оксидативния стрес (Sotiriadis A., 2016).

Съществуват различия в резултатите от отделните проучвания, отнасящи се до приложението на НДА при рискови бременности. Те се дължат на групирането на пациентките, на разликата в използваните дозировки на НДА (60-150 мг/дн), на различния старт на приложената АМ с НДА (плацентацията се осъществява в 14-18^{-та} г.с.), и на наличието на висок/нисък риск за развитие на ПЕ (Villa RM et al., 2013).

Ефектът от приема на НДА е дозозависим. Препоръчаните “ниски” дози аспирин варират широко в литературата - от 60 до 150 mg/дн (Akhigbe RE et al., 2014). NICE институтът, например, препоръчва прием на 75 mg/дн, който да стартира в 12^{-та} г.с. при бременни от високорисковата група (пациентки с анамнеза или фамилна обремененост за тежка ПЕ, с наличие на гестационен диабет/диабет, предхождащ бременността, с ХАХ, бъбречно заболяване или автоимунна болест, многоплодна бременност (NICE Guidelines, 2013).

В различни международни проучвания се проследява влиянието на различното начало на прием на медикамента в различни дози между 13^{-та}-26^{-та} г.с. Интерес представляват резултатите от CLASP-многоцентровото проучване (1994 г.) при 9364 бременни, приемали НДА в дози от 60 mg/дн с цел профилактика на ПЕ (при 74% от пациентките), профилактика на ИУРП (при 12% от пациентките), лечение на ПЕ (при 12% от пациентките) и лечение на ИУРП (при 3% от пациентките). Не се отчита статистически значимо намаление на честотата на ПЕ (12% от случаите), не се отбелязва и съществена промяна в честотата на случаите с ИУРП и/или ИУС, независимо от това дали са свързани или не с придружаваща ПЕ. Съществено намалява обаче, процентът на случаите с ПР. Липсата на положителен ефект в опита за предотвратяване на развитието на МПУ (при рисковите бременни), вероятно се обяснява със сравнително ниските дози аспирин от 60 mg/дн в това проучване (CLASP, 1994). Като цяло по-добри са резултатите при групата бременни с начало на приема преди 20^{-та} г.с. (Tarim E et al., 2006). Изнесени са резултати, противоположни на тези от CLASP-проучването, базиращи се на мета-анализи, проведени във Франция и обхващащи 36 клинични проучвания върху 34 288 пациентки. Спадът в развитието на ПЕ според тях е статистически значим – 10%. Отчита се и намаление в честотата на други неблагоприятни усложнения на бременността, като ИУС, перинатална смърт на

майката и плода, ниско за гестационната възраст тегло на новородено, ПР (Meher S et al, 2017; Alfirevic Z et al, 2001).

Подобни са резултатите от проведеното наскоро в Англия ASPRE-проучване върху АМ с НДА от 150 mg/дн при пациентки с повишен риск от развитие на ранна тежка ПЕ. Бременните са селектирани въз основа на демографски характеристики, общата и акушерска анамнеза, PI при Доплеровото изследване на кръвотока в МА, средното АН, серумните нива на PAPP-A и PLGF между 11 и 13+6 г.с. (времето, в което се извършва комбиниран скрининг за хромозомни аномалии на плода). Случаите са рандомизирани в 2 групи: 798 пациентки, започнали терапия с НДА преди 16^{-та} г.с. и приемащи НДА до 36^{-та}-37^{-ма} г.с. и 822 пациентки, които получават плацебо (без терапия). Бременните с ранна ПЕ (възникваща преди 34^{-та} г.с.) в групата пациентки на АМ с НДА са само 3/798 (0.38%), а в плацебо групата - 15/822 (1.82%). Бременните с интермедиерна ПЕ (развиваща се след 34^{-та} г.с.) в групата с НДА са 13/798 (1.63%), а в плацебо групата - 35/822 (4.26%). Бременните с късна ПЕ в групата с НДА (развиваща се след 37^{-ма} г.с.) възлизат на 40/798 (5.01%), докато тези в плацебо групата са 47/822 (5.72%), като резултатите не са статистически значими (O'Gorman N et al., 2016; Rolnik DL et al., 2017).

Известно е, че първата вълна на ТИ е вече приключила до края на 10^{-та} г.с., докато втората започва не по-рано от 14^{-та}-15^{-та} г.с. При това, активен трофобласт в съдовия лумен е откриван до 22^{-ра} г.с. (Pijnenborg R et al., 1983; Lyall F, 2005). Тези факти обосновават значителното понижаване на честотата на случаите с ПЕ при бременните, започнали АМ с НДА преди 16^{-та} г.с. Намалява вероятността за развитие на ранна тежка ПЕ и особено на такава, съпроводена с протеинурия и с ИУРП, което води и до по-добър перинатален изход (Bujold E et al., 2010; Roberge S et al., 2012).

Гестационната хипертония без протеинурия се разглежда в контекста на заболяване отделно от ПЕ, несвързано с повишена перинатална смъртност (Roberts JM et al., 1993; Saudan P et al., 1998). При пациентки, диагностицирани с гестационна хипертония след 36^{-та} г.с., рискът от развитие на ПЕ съвсем не е минимален, а възлиза на 10%. Това е доказано в редица проспективни проучвания по проблема (Caritis SN et al., 1998; Coomarasamy A et al., 2003). Не без значение е фактът, че честотата на хипертонията, развиваща се преди 37^{-ма} г.с., значително намалява при бременни, започнали приема на НДА преди 16^{-та} г.с., в сравнение с плацебо групите, което в този смисъл намалява вероятността от развитие на късна ПЕ. Като цяло, 9 рандомизирани контролирани проучвания (РКП) при рискови бременни показват приблизително 52%

понижаване на честотата на случаите с ПЕ (Akhigbe RE, 2014) при начало на АМ преди 16^{-та} г.с. Значително по-висок е този процент при начало на АМ в срока 17^{-та}-19^{-та} г.с. и още по-висок е при начало на АМ след 20^{-та} г.с. (Bujold E et al., 2010; Sullivan MH et al., 1998). Съществуват и други мета-анализи в подкрепа на гореизложеното (Roberge S et al., 2012).

Оказва се, че късното начало на прием на НДА (след 20^{-та} г.с.) не води до значими ползи. През 2000 г. Harrington и сътр. публикуват данни от проучване върху 216 високорискови за развитие на ПЕ пациентки. Те са изследвани между 17^{-та}-23^{-та} г.с. и в случаите с високи ДИ в МА е започнато приложение на НДА. Според проучването, лечението с НДА, започнато в посочения срок, не допринася за намаляване на честотата на случаите с ПЕ (Harrington K et al., 2000).

От друга страна, АМ с НДА с начало както преди, така и след 16^{-та} г.с. не води до значимо понижаване на честотата на случаите с ИУРП, която е сходна с тази в контролната група пациентки без АМ (Grivell R et al., 2009; Heyborne KD, 2000; Kinzler WL et al., 2008).

Значение за ефекта от терапията с НДА върху честотата на развитието на МПУ има и това дали тази медикация се прилага при високо- или при нискорискови бременни (Trivedi NA, 2011). Така например, в 19 рандомизирани проучвания са проследени 28 237 бременни, получавали НДА. Те са разделени на високо- и нискорискова групи за развитие на ПЕ. По отношение на високорисковата група, случаите с ПЕ намаляват с 21% при бременните, получавали НДА, предимно за сметка на ранната тежка ПЕ, но не и на умерената и на късната такава в същата група високорискови пациентки при начало на приема в 14^{-та}-16^{-та} г.с. (Caritis SN et al., 1998). Приема се, че НДА водят до умерено намаляване (с 10-20%) на честотата на ПЕ при високорискови бременности. Не се отбелязва ефект от приема на НДА върху честотата на ПЕ при нискорискови бременни. В нискорисковата група пациентки са наблюдавани следните резултати: ПЕ се развива при 6.9% от приемалите НДА и при 7.8% от приемалите плацебо (Rossi AC et al., 2011). Ефектът от АМ с НДА се определя и от времето на прием в денонощието - препоръчително е да бъде вечер, преди лягане (Ayala DE et al., 2013; Hermida RC et al., 1999).

Не се съобщава за сериозни странични ефекти от АМ с НДА (Schiff E et al., 1992). Ползата от приложението на аспирин в интерес на профилактиката на ПЕ оправдава рисковете, които се считат за незначителни. Приемът на НДА в I^{-ви} и II^{-ри} триместър не оказва неблагоприятен ефект върху бременната и плода при

продължително приложение на възможно по-ниски от допустимите дози от медикамента; по-малката продължителност на прием на НДА е свързана с по-нисък риск от възможни странични реакции (Leeson P, 2015). Приемът на медикамента в III^{ти} триместър на бременността, в дози по-високи от 100 mg/дн е свързано с риск от преждевременно затваряне на Ductus arteriosus на плода, който свързва аортата с белодробната артерия. Важно е да се отбележи, че при употребата на нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС) в III^{ти} триместър, в частност НДА, съществува опасност от развитие на олигохидрамнион, белодробна хипертензия при плода, увреждане на бъбречната функция и удължаване на времето на кървене (Schiff E et al., 1992). Препоръчително е прекратяването на приема на аспирин поне една седмица преди предстояща оперативна интервенция. При нормално протичаща бременност приемът на аспирин се спира в 36^{-та} г.с. (Barbieri RL, 2016).

1.6.2. АНТИТРОМБОТИЧНА МЕДИКАЦИЯ С НМХ.

През последните десетилетия се налагат практики за приложение на нефракциониран хепарин (НХ) и нискомолекулни хепарини (НМХ) с цел профилактика на МПУ. Хепаринът е глюкозаминогликан, в чиято структура участват сулфатирани олигозахариди. Той се различава от НМХ по дължината на полимерните единици, откъдето произлиза разликата в молекулните им тегла. НМХ се образуват в резултат на частична хидролиза или ензимно разграждане на НХ. НХ и НМХ **потискат процесите на кръвосъсирване** и имат **естествен антитромбинов ефект** (Mousa SA, 2007), като се свързват с антитромбиновата молекула и по този начин значително увеличават взаимодействието и с факторите на коагулацията Ха и II (протромбин) (Паскалева, 2000; Baglin T et al., 2006; Hirsh J et al., 1998; Hirsh J et al., 2004; van Lennep JER et al., 2011; McCarthy MJ et al., 1998; Thériault T et al., 2016). НХ взаимодейства по подобен начин с тези прокоагулантни протеини, което е съпроводено с удължаване на активираното парциално тромбoplastиново време (аРТТ), от своя страна прилагано при мониториране на степента на антитромботичната активност. Удължаването на аРТТ се балансира от повишените нива на фактор VIII и на фибриногена през бременността (Ajayi AA et al., 2007). НМХ взаимодействат в относително малка степен с фактор II, поради което тяхната активност не води до удължаване на аРТТ. Мониторирането на техния ефект е по-трудно, и е свързано с измерване на анти-фактор Ха-активността (RCOG, 2007). Съгласно препоръките на RCOG терапевтичните граници са между 0.4-1.2 UI/ml. При

аплициране на препоръчителните дозировки на база теглото на пациентката в началото на бременността, при нито една от пациентките не се открива спад в нивата на анти-Ха активността под референтните терапевтични стойности. Следователно, не би трябвало да се налага регулиране на дозата в хода на бременността. Оскъдна е информацията единствено относно дозирането на НМХ при пациентки със затлъстяване. Извън бременността само при тях се препоръчва допълнително регулиране на дозата или апликация в максимални дозировки (Hainer JW et al., 2002). По отношение на еноксапарина, например, е достатъчно определяне на терапевтичните дози единствено въз основа на теглото на пациентката, без да е необходимо допълнително мониториране. Тези данни, както и незначителният риск от хеморагични проблеми, изключват необходимостта от мониториране на анти-Ха активността през бременността при приложение на препоръчаните дозови режими (Wilson SJ et al., 2001; Sanderink GJ et al., 2002).

Освен *антикоагулантен*, НХ и НМХ имат и *не-антикоагулантни ефекти*, които биха могли да имат значение за профилактиката на МПУ (Quenby S et al., 2004). Доказано е, че хепаринът оказва ***обратим ефект върху проапоптозната активност на вилония синцитиотрофобласт*** в серум от пациентки с антикардиолипинови антитела. Той ***стимулира процесите на митоза в трофобластната тъкан***, която притежава рецептори за фибробластен растежен фактор тип-2 (FGFR2). В този смисъл хепаринът има директен ефект върху плацентарните вѐси в контекста на превенция на развитието на ПЕ (Lash GE et al., 2003; Cartwright JE et al., 1999). Хепаринът има значение за превенцията на ПЕ и чрез ***инхибиране на активацията на системата на комплемента*** (Girardi G. et al., 2004).

През последните 10 години предпочитани антитромботични медикаменти за профилактика и лечение на тромбоемболични състояния през бременността са НМХ. Предимствата им са в това, че ограничават три от основните усложнения на хепариновата терапия - кръвотечение, остеопороза, тромбоцитопения (Nelson-Piercy C et al., 1997). Доказано е, че НМХ не преминават през плацентарната бариера във феталната циркулация, което важи и за НХ, поради което и двата вида препарати не се свързват с тератогенен риск или други токсични ефекти върху плода. НМХ имат по-удължено време на престой в циркулацията, което е свързано с по-продължително време на действие. Следователно, НМХ се характеризират с по-висока бионаличност, отчасти и поради по-ниския афинитет към плазмените протеини, противоположно на НХ, а и с липсата на свързване с ендотелните клетки (Quenby S et al., 2004). Не на

последно място, те могат в по-слаба степен, за разлика от НХ, да активират оставащите тромбоцити (Nelson-Piercy C et al., 1997; Quenby S et al., 2004).

Изискванията към хепариновата терапия се увеличават през бременността не само поради увеличаване нивата на свързващите хепарина белтъци, но и поради нарастване на плазмения обем, на бъбречния клирънс, на разграждането на хепарина от плацентата, свързано с намаляване на неговата бионаличност. Не съществуват проспективни проучвания, които да определят адекватните профилактични дози през време на бременността. Ограниченията в приложението на НХ през бременността се дължат на трудната приспособимост на пациентката към изискванията за правилното дозиране на медикамента (най-малко два пъти дневно, при подкожна апликация), както и на потенциалните рискове от нежелани лекарствени реакции (НЛР) при бременните, изразяващи се в остеопороза и хепарин-индуцирана тромбоцитопения (Warkentin TE et al., 1995; Douketis JD et al., 1996).

Известно е, че хепарин-индуцираната остеопороза (ХИО) възниква след продължителна терапия с НХ. Засяга се костната минерална плътност предимно в горната част на бедрената кост и в поязната област на гръбначния стълб. Две проспективни проучвания при бременни жени на терапия с хепарин потвърждават средната загуба на костно вещество от порядъка на 5%, като редукция от 10% и повече в костната плътност се наблюдава при приблизително 1/3 от пациентките (Douketis JD et al., 1996). Абсолютната обратимост на този процес не е напълно доказана, но липсва и пряка зависимост доза-отговор (Douketis JD et al., 1996). В проучване на Dahlman при 184 бременни жени на продължителна профилактична медикация с НМХ (>1 месец) честотата на прешленовите фрактури достига не повече от 2.2% (Douketis JD et al., 1996; Dahlman TC, 1993).

В едно мащабно проучване на Monreal и сътруд., е аплициран dalteparin, 5000 IU (подкожна апликация), който е сравнен с НХ в дозировка от 10 000 IU (също подкожна апликация) при 80 пациентки с данни за дълбока венозна тромбоза (ДВТ). И двата терапевтични режима са назначени за срок от 3-6 месеца. При 6 от 40 пациентки (15%; 95% CI, 6-30%) на терапия с НХ, се наблюдават гръбначни фрактури, в сравнение само с една пациентка на терапия с dalteparin (3%; 95% CI, 0-11%) (Monreal M et al., 1994). Подобни са и резултатите, изнесени в редица други кохортни проучвания в подкрепа на по-благоприятния ефект от приложението на НМХ по отношение на ХИО (Bates SM et al., 2012).

Хепарин-индуцираната тромбоцитопения (ХИТ) е рядко наблюдавана, но тежка НЛР при терапия с НХ (много по-рядко при терапия с НМХ), причинена от образуването на хепарин-зависими антитела от клас IgG, които активират тромбоцитите посредством техните Fc-рецептори, в резултат на което потенциално се ускоряват процесите на артериална и венозна тромбози.

Съществуват два вида ХИТ. По-честа е доброкачествената, обратима неимунна форма, която се наблюдава при пациентки в първите няколко дни от терапията, като нормалният брой на тромбоцитите се възстановява до 5 дни. Това състояние не се счита за животозастрашаващо и не налага преустановяване на хепариновата терапия. По-рядко срещаната, но по-сериозна, е имунната форма на ХИТ (при 3% от пациентките), която настъпва 5-14 дни след терапия с максимални дози хепарин и се съпровожда с риск от дисеминирана тромбоза (Warkentin TE et al., 1995). Съмнение за ХИТ се появява, когато броят на тромбоцитите спадне под $100 \times 10^9/L$ или под 50% от базалното ниво, в интервала 5-15 дни от началото на терапията (Warkentin TE et al., 1995). В този смисъл се препоръчва извършването на контрол на тромбоцитния брой на 5^{-тия} ден от началото на хепариновата терапия, както и периодично в първите две седмици. При тежко изразена ХИТ се налага спиране на терапията с хепарин и заместване с друг антикоагулант. Продължителното аплициране на НХ може да доведе и до по-продължителен антикоагулантен ефект, което може да усложни употребата му непосредствено преди раждането (Bates SM et al., 2004; Bates SM et al., 2012). В едно проучване, антикоагулантният ефект на НХ е наблюдаван в продължение на 28 часа след последната апликация, което е свързано с удължено аРТТ. Препоръчва се преустановяване на апликациите на НХ и НМХ приблизително 12-24 часа преди индукция или планово цезарово сечение (Checketts MR et al., 1999).

За разлика от НХ, приложението на НМХ е широко разпространено, като се има предвид липсата на сериозни странични ефекти (Nelson-Piercy C et al., 1997). Възможна е единствено проявата на кожни алергични реакции, които се характеризират с наличието на еритематозни плаки на мястото на аплициране. Поведението в такива случаи е смяна на НМХ с друг аналогичен медикамент или с хепариноид (RCOG, 2007; Greer IA et al., 2014).

По отношение на потенциалния положителен ефект от приложението на НМХ при рискови за МПУ бременности, публикуваните проучвания са малко на брой и с противоречиви резултати (Alkazaleh F et al., 2004). Повечето проучвания са с малки групи пациентки, с не добре прецизирана методология, а някои – и без контролни

групи. В редица от тях част от бременните са получавали не само НМХ, но и НДА, започнат в различни етапи от бременността (Abheiden C et al., 2016; Ferrazzani S et al., 2006).

Не е известен точният механизъм, по който действат НМХ, за да намалят риска от МПУ. Авторите, които твърдят, че НМХ имат ефект в тази насока, допускат значението и на механизми на действие, които не са свързани с коагулационната каскада, а по-скоро с *потенциране на диференциацията на ЕТ*, необходим в етапите на формиране на плацентата (Quenby S et al., 2004). Благоприятният ефект от апликацията на НМХ се изразява и в неговото *противовъзпалително действие*, свързано с потискане на процесите на прикрепяне на левкоцитите към ендотелните клетки (Lever R et al., 2000), на L-, E- и P-селектин изявата (Nelson RM et al., 1993), както и на изявата на ICAM-1 факторът на междуклетъчно прикрепване под влиянието на тумор-некротичен фактор алфа (TNF- α) (Manduteanu I et al., 2002), които са важни медиатори на възпалението.

Допълнително, НХ и в по-ниска степен НМХ изпълняват *регулираща функция върху растежните фактори*, участващи в плацентарната генеза, чиито нива са доказано понижени при развитие на ПЕ (Maynard SE et al., 2003; Leach RE et al., 2002). В *in vitro* условия хепаринът има *ефект върху изявата на хепарин-свързващия ендотелен растежен фактор (EGF)*, както и на *съдовия ендотелен растежен фактор (VEGF)* (Levine A et al., 2002; Lash GE et al., 2003).

Съществуват 3 рандомизирани контролирани проучвания, които свидетелстват за положителния ефект от АМ с НМХ при пациентки с предшестваща ПЕ (Mello G et al., 2005; Gris JC et al., 2011; de Vries JI et al., 2012). Проучването на Mello и сътр. от 2005 година, обхващащо 80 пациентки, носители на DD-генотип на АКЕ, без наличие на ВТ, описва положителния ефект от ранната апликация на НМХ при бременни с анамнеза за предшестваща ПЕ. Аплицирането на НМХ води до възстановяване на физиологичните съдови промени по време на бременността, нормализиране на АХ, подобряване на ДИ на ниво маточно-плацентарно кръвообращение. Така положителният ефект от АМ с НМХ благоприятства удължаването на срока на протичане на бременността към термин, както и увеличаване на теглото на новороденото (Mello G et al., 2005).

Според друго проучване (2000-2010 г.) рано започнатото приложение на НМХ (еноксапарин) при жени с анамнеза за предшестваща бременност с МПУ (ПЕ, ИУРП, АП) намалява риска от повторение на такива усложнения при повторна бременност

(Gris JC et al., 2010). Gris JC и съавт. в своето рандомизирано контролирано проучване проследяват бременностите при общо 224 пациентки, съставляващи т.нар. NOHA-първична кохорта с анамнеза за предшестваща бременност с тежка ПЕ, но без ИУС. Изключено е наличието на АФЛС. Пациентките са подразделени на две групи: изследвана група от 112 бременни, получаващи профилактични дози НМХ (еноксапарин) от позитивиране на теста за бременност, и контролна група от 112 бременни, които не получават такава медикация. При пациентките от групата с АМ е отчетен по-малък процент на развитие на ПЕ - 8.9% (10/112) спрямо 25% (28/112) при тези без медикация ($p=0.004$). Съгласно мета-анализи от 6 РКП върху 848 пациентки, сред които ETHIG II-, HABENOX-, SPIN-, ALIFE- проучванията, аплицирането на НМХ намалява честотата на повтарящи се МПУ (ПЕ, ИУРП, АП, ИУС), най-вече при анамнеза за предшестваща бременност с тежка ПЕ (Rey E et al., 2009; Rodger MA et al., 2011). АМ с еноксапарин е без странични ефекти, без развитие на тромбоцитопения или усложнения, свързани с обилни кръвотечения през бременността (Gris JC et al., 2011).

В Cochrane database са публикувани резултатите от няколко мета-анализа, които показват положителния ефект от АМ с НХ или НМХ при високорискови бременности по отношение на перинаталната заболяемост и смъртност, както и ПР преди 34^{-та} г.с. По-нисък е процентът на новородените с ниско тегло под 10^{-ти} персантил, като липсва ефект единствено в профилактиката срещу развитието на ПЕ. От проучванията са изключени пациентките, носители на ВТ/ПТ, както и бременните, получаващи АМ поради индикации като хабитуални СА и/или риск от ВТЕ (Dodd JM et al., 2013). Публикувани са и други мета-анализи, проследяващи ефекта на АМ с НМХ при високорискови бременности за късни МПУ (ПЕ, ИУРП, АП), както и за загуба на бременността след 12^{-та} г.с. Първоначалните резултати показват намаление на относителния риск за развитие на МПУ с около 48%, като последващият анализ установява значително понижение на честотата на тежките усложнения на бременността, като ранна тежка ПЕ, тежко АП, ИУРП под 5^{-ти} персантил и загуба на бременността след 20^{-та} г.с. (Duffett L et al., 2015).

В друго многоцентрово рандомизирано контролирано проучване (т.нар. NAPPY-проучване) не се потвърждава подобен благоприятен ефект от АМ с друг вид НМХ - надропарин, аплициран в дози от 3800 UI/дн. с цел профилактика при бременни с анамнеза за предшестващи МПУ (Martinelli I et al., 2012). През 2014 г. са публикувани резултатите и от т.нар. международно TIPPS-проучване върху 289

бременни, с или без тромбофилии, на АМ с НМХ - далтепарин в дози 5000 UI/дн до 20^{-та} г.с. и 5000 UIx2/дн след 20^{-та} г.с. Не се установява подобрене в изхода на бременността по отношение на развитието на ПЕ и/или ИУРП, както и по отношение на загубата на бременността, въпреки АМ (Rodger MA et al., 2014).

1.6.3. АНТИТРОМБОТИЧНА МЕДИКАЦИЯ С НДА И НМХ.

Интерес представляват резултатите от т.нар. FRUIT-RCT рандомизирано многоцентрово проучване, според което не се потвърждава наличието на благоприятен изход на бременността дори при комбинирана АМ (de Vries JI et al., 2012). В проучването са включени 139 пациентки с ВТ и с предшестващо предтерминно родоразрешение поради МПУ като хипертензивни състояния на бременността и/или ИУРП. Данните от проучването показват единствено понижаване на честотата на случаите с ранна тежка ПЕ (преди 34^{-та} г.с.) при комбинирана АМ с НМХ и НДА и с ранно начало на приема преди 12^{-та} г.с., както и понижаване на честотата на случаите с предтерминно родоразрешение поради ранна тежка ПЕ и/или ИУРП преди 34^{-та} г.с. Прибавянето на НМХ към АМ с НДА изглежда има частичен положителен ефект върху протичането на бременността. От една страна, се намалява риска от повторно развитие на ранна тежка ПЕ < 34-та г.с., но от друга страна, липсва съществен ефект върху честотата на повтаряемост общо на МПУ и на умерената ПЕ, както и върху изхода на бременността независимо от гестационния срок. (Van Hoorn ME, 2016).

Комбинираното лечение с НМХ в допълнение към АМ с НДА за превенция на МПУ все още е в рамките на експериментални проучвания. В едно проучване от 2006 г. е изследвано влиянието на комбинираната АМ с НДА и НМХ при пациентки с анамнеза за предшестваща бременност с тежка ПЕ. Проследени са 23 бременни на АМ само с НДА и 31 бременни на АМ едновременно с НДА и НМХ. Изходът на бременността по отношение на нейната продължителност, теглото на новороденото, честотата на случаите с ПЕ се оказва значимо по-благоприятен при пациентките на комбинирана АМ с НДА и НМХ в сравнение с тези на АМ само с НДА ($p < 0.05$). Като цяло, приложението на АМ, независимо от режима и вида ѝ (НДА и НМХ или само НДА) е свързано с подобрен изход на бременността спрямо предшестващата, усложнена бременност (Ferrazzani S et al., 2006).

Резултатите върху протичането и изхода на бременността при приложение на комбинирана АМ са противоречиви. Съчетаването на НДА с НМХ намира най-вече

приложение при профилактика на усложнения на бременността като АФЛС и свързаните с него или придружаващи го рискови фактори. Например, според едно рандомизирано проучване, обхващащо 50 пациентки с повече от 3 СА и наличие на лабораторни данни за антифосфолипидни антитела, АМ само с 81 mg/дн НДА се оказва по-несполучлива в сравнение с комбинираната АМ с НДА и НМХ, при което процентът на живородените значително нараства (Kutteh WH, 1996). Тези резултати се потвърждават впоследствие от други две проучвания от 1997 г. на Rai и сътр. и от 2006 г. на Goel и сътр. (Rai R et al., 1997; Goel N et al., 2006). Други два от съществуващите мета-анализи потвърждават по-добрите резултати от изхода на бременността на фона на АМ едновременно с НМХ и НДА при АФЛС, отколкото самостоятелния прием само на НДА (Mak A et al., 2010; Ziakas PD et al., 2010). Първият мета-анализ включва 4 РКП и 1 нерандомизирано изследване, а вторият - 5 РКП (Franklin RD et al., 2002).

В противовес на гореизложеното се явяват други 3 рандомизирани проучвания, които отхвърлят ползата от добавянето НХ или НМХ към АМ с НДА при АФЛС (Farquharson RG et al., 2002; Triolo G et al., 2003; Laskin CA et al., 2009). В нито едно от тези три проучвания, при приложение на комбинирана АМ с НДА и НМХ в сравнение с АМ само с НДА, не се наблюдава по-висока честота на живородените. По отношение на късните фетални загуби и наличието на антифосфолипидни антитела, Ziakis и сътр. също не установяват полза от допълнителното аплициране на НМХ (Ziakas PD et al., 2010).

Разликите в отделните проучвания се дължат на тяхната хетерогенност по отношение на броя и г.в. при предишните загуби на бременността, различията в титрите на антифосфолипидните антитела, както и неспазването на установените в Саррого критерии за определение на АФЛС. Важно е да се отбележи също така, че единствените проучвания, които показват съществена полза от употребата на хепарин в сравнение с НДА са тези, в които се аплицира НХ, а не НМХ (Duffett L et al., 2015).

Обобщено, индикациите за АМ при рискова бременност са представени в Табл. 1-1 (Bates SM et al., 2004; Kujovich JL, 2004; RCOG, 2015).

Таблица 1-1. Индикации за антикоагулантна терапия при рисковата бременност.

АНТИТРОМБОТИЧНА ПРОФИЛАКТИКА с НМХ	АНТИТРОМБОТИЧНА ПРОФИЛАКТИКА с НДА	АНТИТРОМБОТИЧНА ПРОФИЛАКТИКА с НМХ + НДА
Венозен тромбоемболизъм (ВТЕ) при липса на връзка с временни фактори +/- вродена тромбофилия (ВТ)	Предходна бременност с ранна преходна прееклампсия (ПЕ) и/или ИУРП	Антифосфолипиден синдром (АФЛС)
Високорискови тромбофилии (ВТ) <ul style="list-style-type: none"> • Хомозиготни носители на мутацията R506Q • Хомозиготни носители на мутация G20210A на протромбиновия ген • Комбинирано хетерозиготно носителство на FVL+ PGM • Дефицит на антитромбин 	Диабет и бременност	
Нискорискови ВТ при прекаран ВТЕ <ul style="list-style-type: none"> • Хетерозиготни носители на мутацията R506Q • Хетерозиготни носители на мутация G20210A на протромбиновия ген • Дефицит на Protein S • Дефицит на Protein C • Мутация на C6777T на гена кодиращ MTHFR + хиперхомоцистеинемия 	Хронична хипертония и бременност	
Тромбоцитемия	Автоимунно заболяване и бременност	
	Бъбречно заболяване и бременност	

1.7. ПРОУЧВАНИЯ НА ПРОБЛЕМА У НАС.

У нас са извършвани отделни, несистемни проучвания върху значението на вродените и придобити тромбофилии за възникването на някои усложнения на бременността.

Паскалева и съавт. считат, че наличието на тромбофилен профил се свързва не само с повишен риск от епизоди на ВТЕ по време на бременността, но и с риск от плацентарни усложнения, водещи до развитието на ПЕ, ИУРП, ИУС (Бояновски Б. И сътр., 2000; Чернев Т. Ъ сътр., 2003; Паскалева И. и сътр., 2014). Що се отнася до случаите с АФЛС – въпросът е допълнително разгледан от Колева и сътр. и

Карагъзова и сътр. Усложненията, свързани с него по време на бременността, се изразяват предимно в ембрионални загуби преди 6-та г.с., като с тях се свързват предимно антитела от клас ACL IgG/IgM (Колева Р, 2004; Карагъзова Ж., 2000). АФЛС води и до повишен риск от развитие на ИУРП, свързан с наличието на ACL IgG-антитела (Колева Р. и сътр., 2004).

Също Колева и съавт. установяват в контролна група от 100 български жени с поне една нормално завършила бременност, без акушерски усложнения и без съпътстващи заболявания, честота на носителство на FVL мутация в 6% от случаите, на PGM – в 3%, на мутация C677T на MTHFR ген – в 4.8% и на PAI 4G/4G полиморфизъм – в 16% (Koleva R, 2005). Сравнително високата честота на цитираните тромбофилни дефекти при жени с нормално протекли бременности поставя под въпрос наличието на VT като водещ фактор за развитие на усложнения на бременността.

В друго проучване на същите автори наистина се установява по-висока честота на наследствените форми на тромбофилия сред пациентки с усложнения на бременността като ПЕ, ИУРП, АП, мъртворождане, хабитуални спонтанни аборти. Изтъква се дори, че изследването на тромбофилния профил е с важно клинично значение при пациентки с предшестващи МПУ, като се допуска възможността за тяхната профилактика чрез антитромботична терапия.

Димитрова и съавт. (2004 г.) описват пациентка, носител на FVL-мутация, с 4 абрупции на плацентата с ИУС на плодовете, която по време на 5-тата си бременност е третирана с НМХ. Въпреки това отново настъпва абрупцио в 35-та г.с. Поради това, че острият инцидент настъпва при хоспитализирана вече бременна, се извършва спешно ЦС и се ражда жив плод. В този смисъл, може да се направи предположението, че приложението на НМХ може в известна степен да профилактира формирането на анемични инфаркти на плацентата, но не може да предотврати възникването на АП (В. Димитрова и сътр., 2004).

Маринов и сътр. през 2011 г. в едно предварително съобщение също асоциират наличието на тромбофилен профил с риска от развитие на МПУ, в това число и на немалко случаи на СА (Маринов Б и съавт., 2011). В същата година Маринов представя и резултатите от проучване върху 38 пациентки, 24 от които носители на VT с предшестващи МПУ. Изтъква се потенциалният положителен ефект от приложението на комбинирана АМ с НДА и НМХ върху протичането на бременността при анамнеза за прешестващи МПУ. Препоръчва се обаче, раждането да се води в

болници с развит неонатологичен сектор поради потенциален риск от респираторен дистрес при новороденото, евентуално свързан с апликацията на НМХ (Маринов Б. И съавт., 2011).

1.8. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В обобщение на данните от литературата, може да се каже, че резултатите от АМ при бременни с висок риск от МПУ са противоречиви. Това се дължи на различните критерии за подбор на пациентките и различния дизайн на проучванията, на разликите в прилаганите дози НДА и/или НМХ, както и на разликите в началото и продължителността на терапията.

Приложението на НДА се подкрепя от значителен брой публикации в литературата. Започнато преди 16^{-та} г.с., то е свързано с намалена честота на ранната (преди 34^{-та} г.с.), а според някои автори и на интермедираната (34^{-та}-37^{-ма} г.с.) преекламписия – ПЕ (Beaufils M et al., 1985; Vujold E et al., 2010).

Вероятно във връзка с това е и намаленият процент на ранни ПР преди 34^{-та} г.с.

Данните относно влиянието на АМ с НДА при рискови бременни по отношение намаляване честотата на ИУРП са противоречиви.

Що се отнася до влиянието на АМ с НХ/НМХ върху развитието на МПУ при рискови бременни, анализът на проучванията върху честотата на развиващите се ПЕ, ИУРП, АП, ИУС също е с противоречив характер.

2. ЦЕЛ И ЗАДАЧИ

2.1. ЦЕЛ:

Да се изследва ефектът от приложението на различни видове антитромботична медикация (АМ) при бременности с висок риск за медиранни от плацентата усложнения (МПУ) - преекламписия (ПЕ), интраутеринна ретардация на плода (ИУРП), абрупцио на плацентата (АП), интраутеринна смърт на плода (ИУС), поради предшестваща бременност с такива усложнения.

2.2. ЗАДАЧИ:

2.2.1. Да се анализират **съществуващите у нас практики** за приложение на АМ (антикоагуланти и/или антиагреганти) през бременността от гледна точка на честота, индикации, дозови режими, схеми на приложение.

2.2.2. Да се оцени влиянието на различни видове АМ върху кръвотока в маточните артерии (МА) при бременни с висок риск от развитие на МПУ.

2.2.3. Да се оцени **честотата на повторно развитие на МПУ** при рискови пациентки, получаващи АМ през настоящата бременност поради предшестваща бременност с такива усложнения.

2.2.4. Да се оцени **изходът на бременността** при пациентки с предшестващи МПУ, получаващи АМ през настоящата бременност.

2.2.5. Да се оцени **изходът за новороденото** при пациентки с предшестващи МПУ, получаващи АМ през настоящата бременност.

3. МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ

3.1. ДИЗАЙН НА ПРОУЧВАНЕТО

За периода 2013-2017 г. бяха проведени комбинирани про- и ретроспективни клиничко-епидемиологични, както и срезови проучвания за изясняване на отделни аспекти на АМ при бременни с висок риск за свързани с плацентата усложнения.

3.2. МАТЕРИАЛ НА ПРОУЧВАНИЯТА

3.2.1. Анализ на практиките у нас за приложение на АМ през бременността.

За да се оцени значението на АМ за профилактика на МПУ бяха оценени про- и ретроспективно истории на заболявания на 14 379 пациентки, родили в СБАЛАГ “Майчин Дом” за периода 2012-2016 г. Беше изчислен относителният дял на получавалите някакъв вид АМ през бременността (НДА, НМХ или комбинация от тях). Про- и ретроспективно анализирани бяха и индикациите за АМ така, както бяха отразени в медицинската документация. Поради това, че този подход за анализ на показанията за АМ крие предпоставки за неточности, допълнително беше проведено проучване тип “cross-section”-срезово. Обект на изследване беше група от 84 бременни, при които се прилагаше някакъв вид АМ. Бременните бяха пациентки на Клиника «Фетална медицина» към СБАЛАГ «Майчин дом» или бяха преминали

рутинни ехографски изследвания в МЦ «Фемина» в I-ви или II-ри триместър. На пациентките беше снета анамнеза за придружаващи заболявания и усложнения по време на настоящата и на минали бременности. Анализирани бяха показанията за АМ, видовете използвани медикаменти, дозите им и начините на приложение. Извършен беше описателен анализ.

С цел оценка на влиянието на АМ през бременността върху кръвотока в маточните артерии (МА) при пациентки с повишен риск от МПУ беше извършено комбинирано про- и ретроспективно проучване във II^{-ри} и III^{-ти} триместър на пулсативния индекс (PI) в МА при общо 636 бременни, разпределени в Доплерова изследвана група (ДИГ) и две Доплерови контролни групи (ДКГ). ДИГ включваше 164 бременни, получаващи АМ поради предшестващи бременности с МПУ. Медираните от плацентата усложнения включваха предшестващи ранна ПЕ, ранна ИУРП, АП и/или МР. Пациентките от тази група получаваха НДА x100 мг/дн, НМХ - надропарин x0.3/0.4/0.6 ml sc/24 ч или еноксапарин x0.4 ml sc/24 ч, или едновременно НДА и НМХ. НДА получаваха 43/164 (26.8%) от пациентките от ДИГ (ДИГ-НДА), 72/164 (45%) аплицираха само НМХ (ДИГ-НМХ), а 49/164 (31%) получаваха едновременно НДА и НМХ (ДИГ-НДА+НМХ).

Първата контролна група - Доплерова контролна група 1 (ДКГ-1) включваше 152 пациентки също с анамнеза за предшестващи МПУ, но без АМ през настоящата бременност. Втората контролна група - Доплерова контролна група 2 (ДКГ-2) включваше 320 пациентки с предшестващи нормално протекли бременности, без анамнеза за МПУ и съответно без АМ.

Бяха сравнени следните показатели в трите групи: 1.) процент случаи с двустранно нормални PI в МА; 2.) процент случаи с двустранно повишени PI в МА; 3.) процент случаи със стойности на усреднен PI в МА > 95-ти персантил за г.в. Анализът на резултатите беше извършен чрез t-теста на Student и чрез Fischer's exact test, като стойности на $PI < 0.05$ бяха приемани за статистически значими.

За целите на проучването бяха обхванати 647 пациентки с едноплодна бременност на възраст от 17 до 45 години, включени в изследваната или в контролните групи. Основната изследвана група (ИГ) включваше 169 бременни, с предшестващи медираните от плацентата усложнения (МПУ). МПУ обхващаха предишни ранна тежка прееклампсия (ПЕ), ранна интраутеринна ретардация на плода (ИУРП), абрупцио на плацентата (АП) и/или интраутеринна смърт на плода (ИУС). Последната включваше както случаите с мъртворождаване (МР) след 26-та гестационна

седмица (г.с.), така и тези с аборт на интраутеринно загинал плод преди 26-та г.с. При пациентките с предшестващи МПУ АМ беше започната преди включването им в проучването от проследяващите бременности им лекари. Последните бяха определили вида, началото на медикацията и дозировките. В хода на настоящото проучване регистрирахме единствено резултатите от АМ, без да променяме схемата и.

Изследваният контингент от бременни с МПУ на АМ беше разделен в три подгрупи. Първата подгрупа включваше пациентки, получаващи ниски дози аспирин (ИГ-НДА). Ниските дози аспирин варираха от 75 mg/дн до 100 mg/дн, като най-често прилаганата доза беше 100 mg/дн. Втората подгрупа включваше пациентки, аплициращи НМХ - надропарин x0.3/0.4/0.6 ml sc/дн. или еноксапарин x0.4 ml sc/дн (ИГ-НМХ). Третата група пациентки бяха на АМ едновременно с НДА и НМХ (ИГ-НДА+НМХ). ИГ-НДА включваше 44/169 (26%) пациентки, ИГ-НМХ - 74/169 (44%) пациентки, а 51/169 (30%) бременни съставляваха ИГ-НДА/НМХ.

В изследваните групи и подгрупи бяха оценени следните показатели: средна гестационна възраст (г.в.) при раждането, средно тегло на новородените при раждането, процент на случаите с ПЕ - общо, ранна тежка и умерена, както и този на случаите с ИУРП - общо, тежка и умерена. Беше оценен процентът на случаите с тежка ПЕ спрямо общия брой случаи с ПЕ в съответната група. Като критерии за ИУРП бяха използвани тези на Fenton от кривите за фетален растеж, прилагани в неонатална клиника на СБАЛАГ "Майчин дом". ИУРП беше приемана при тегло на плода под 10-ти персантил за съответната г.в., а тежка ИУРП беше приета при тегло на плода под 3-ти персантил за г.в. Отчетен беше и относителният дял на случаите със спонтанно и предизвикано ПР, както и този на случаите с АП, ИУС, неонатална смърт (ННС), на случаите с цезарово сечение (ЦС) - общо и заради фетален дистрес. Беше оценен и относителният дял на предизвиканите ПР спрямо общия брой ПР. Беше отчетен и процентът на новородените с ниско тегло, с много ниско тегло и с екстремно ниско тегло при раждането, както и на новородените, приети в интензивно неонатологично отделение (ИНО) след родоразрешението. Показателите в ИГ бяха сравнени със съответните в две контролни групи (КГ). Първата контролна група (КГ-1) включваше 158 пациентки също с анамнеза за предшестващи МПУ, но без АМ през настоящата бременност. Втората контролна група (КГ-2) включваше 320 пациентки с предшестващи нормално протекли бременности, без анамнеза за МПУ и съответно без АМ.

3.3 МЕТОДИ НА ИЗСЛЕДВАНЕ

3.3.1. Анкетен метод

Акушерска, минала и фамилна анамнеза.

Снемането на минала и акушерска анамнеза с оглед откриването на рискови фактори за МПУ беше извършено чрез анкетна карта, съставена от 23 въпроса. Беше отчетено наличието на усложнения при предшестващи бременности, като ранна тежка и умерена ПЕ, умерена и тежка ИУРП, АП, ИУС. Информация за крайния изход на бременността беше получена от документацията на бременната (История на бременността и раждането), както и лично от пациентките (чрез лично интервю или по телефона). Задавахме и въпроси относно вида на проведената АМ - вид медикамент, начало и продължителност на приложението. Бяха включени въпроси относно гестационната възраст при раждането - на термин, спонтанно или предизвикано ПР, както и за начина на родоразрешение - вагинално или цезарово сечение (ЦС). Бяха изяснени показанията за ЦС, включително и за ЦС поради фетален дистрес (остър или хроничен). Информация за теглото на новороденото беше получена от История бременността и раждането и на новороденото. Данните за постъпване в ИНО и за настъпила ННС бяха получени от История на новороденото.

3.3.2. Апаратни методи

Ултразвуково изследване (УЗИ)

Ултразвуковото изследване е неинвазивен метод за пренатална оценка на плода, плацентата, околоплодната течност (ОТ) и кръвния ток в майчините и феталните съдове. Чрез него може да се оцени растежът и развитието на плода, да се диагностицират аномалии, да се контролира извършването на инвазивни манипулации, да се търсят маркери за хромозомни аномалии на плода. Може да се оцени локализацията и зрелостта на плацентата и налична патология, количеството на ОТ и двигателната активност на плода. Чрез изследване на кръвотока в МА с помощта на Доплерови методи може да се прогнозира развитието на някои усложнения в по-късна бременност (ранна тежка ПЕ, ИУРП). При вече настъпили усложнения, свързани с хронична хипоксия на плода, се оценява характерът на кръвотока във феталните и майчините съдове.

Доплерово изследване

При оценката на кръвотока в МА във II^{ри} или III^{ти} триместър беше измерван двустранно трансабдоминално PI. Ултразвуковата сонда беше поставена в долния латерален квадрант на коремната област, слабо наклонена медиално. МА се идентифицираха чрез цветен Доплер на нивото на прекръстосването им с a. iliaca externa. Измерването на ДИ беше извършено при минимален ъгъл на инсонация на ултразвуковата сонда спрямо изследвания кръвоносен съд, съгласно критериите на ISUOG (2013 г.) като 'sample-volume' (пробният обем) беше съобразен съгласно размерите на изследвания кръвоносен съд. Допълнително бяха съобразени настройките на филтъра и честотата на повторение на пулсовете (PRF). Използвана беше апаратура Samsung-Medison - Accuvix A30 и A35. Стойности на PI над 95^{-ти} персантил за г.в. бяха приемани за повишени, а под 95-ти персантил – за нормални.

3.3.3. Определения и дефиниции

В рамките на проучването бяха използвани определения, залегнали в актуалния към 2017-2018 г. медицински стандарт по „Акушерство и гинекология” (Наредба №12/21.07.2014 г. за утвърждаване на медицинския стандарт по “Акушерство и гинекология”, обн. ДВ бр. 66 от 08.08.2014 г.).

Срок на бременността (г.с./г.в.) – продължителност на бременността, измерена от първия ден на последната редовна менструация (ПРМ), който се приема за „нулев ден” на бременността. Изразява се в навършени г.с.

Съгласно цитирания медицинския стандарт като **Раждане** се дефинира експулсия на плода след 26^{-та} г.с. и/или телесна маса ≥ 800 гр.

Бременност с висок риск - тази, при която рискът от усложнения по време на бременността и раждането е значително по-висок в сравнение с този в общата популация бременни. Възможните рискови фактори (РФ) са многобройни. Сред тях се включва и анамнеза за предшестващи бременности с МПУ, като тежка ПЕ, ИУРП, АП, ИУС, мъртвораждане (Artal R., 2018).

Преeklampсия (ПЕ) – индуцирана от бременността хипертония (RR>140/90 mmHg), съчетана с протеинурия (> 0.3 g/24 h) след 20^{-та} г.с. В зависимост от срока на клинична изява ПЕ се дели на ранна, изискваща родоразрешение преди 34^{-та} г.с., и късна - развиваща се и изискваща родоразрешение след този срок (Raymond Dahlia BA et al., 2011).

Интраутеринна ретардация на плода (ИУРП)

ИУРП (ИУРП, респ. IUGR - Intrauterine Growth Restriction) се дефинира като раждане на плод с тегло под 10^{-ти} персантил за гестационната възраст. В зависимост от тежестта си ИУРП се разделя на умерена - при тегло на новороденото или ехографски оценено фетално тегло между 3^{-ти} и 10^{-ти} персантил за съответната гестационна възраст, и тежка - при тегло под 3^{-ти} персантил (Vayssière C et al., 2015). Освен това ИУРП може да се подраздели според срока на изява на ранна, изискваща родоразрешение преди 34^{-та} г.с., и късна, изискваща родоразрешение след 34^{-та} г.с. (Senat MV et al., 2011; Quarello E., 2011).

Интраутеринна смърт на плода (ИУС) и мъртвораждаване (МР)

Според СЗО, в зависимост от гестационната възраст, в която настъпва, ИУС се разделя на ранна - преди 20^{-та} г.с., интермедиерна - между 20-28^{-ма} г.с., и късна - след 28^{-ма} г.с. Според Центъра за контрол и превенция на заболяванията ИУС се разделя на ранна - между 20-27^{-ма} г.с., късна - между 28-36^{-та} г.с., ИУС на термин - между 37-40^{-та} г.с., и следтерминна - след 41^{-ва} г.с. (Center for Disease Control and Prevention (CDC). Stillbirths. 2009).

ИУС може да настъпи по всяко време на бременността. За целите на нашето проучване сме включили както случаите преди 26^{-та} г.с., отчитани като аборт, така и тези след 26^{-та} г.с., отчитани като мъртвораждаване. Това съответства на стандарта по Акушерство и гинекология, актуален към началото на 2018 г. (Наредба №12/21.07.2014 г. за утвърждаване на медицинския стандарт по “Акушерство и гинекология”, обн. ДВ бр. 66 от 08.08.2014 г.).

Абрупцио на плацентата (АП)

Абрупциото на плацентата (АП) представлява частично или пълно отлепване на плацента, разположена на нормално място. Диагнозата е клинична, а в някои случаи и ехографска. (Lindqvist PG et al., 2006).

Предтерминно раждане (ПР)

Дефинира се като раждане преди 37 навършени г.с. Допълнително предтерминните раждания се разделят на спонтанни и ятрогенни или предизвикани (индуцирани), независимо от начина на родоразрешение (Наредба №12/21.07.2014 г. за утвърждаване на медицински стандарт по “Акушерство и гинекология”, обн. ДВ бр. 66 от 08.08.2014 г.).

Цезарово сечение (ЦС) поради фетален дистрес се определя като такова, извършено поради индикации, като мониторинни или ултразвукови данни за влошаващо

се състояние на плода при конкретните интраутеринни условия на живот. Такива се нереактивен non-stress test (NST), наличие на децелерации, абнормен кръвен ток в а. umbilicalis и/или ductus venosus и а. cerebri media. За спешното ЦС индикациите са поставени не повече от 2 часа преди извършване на кожния разрез.

Прекъсване на бременността

Предизвикана експулсия на плода и плацентата преди достигане на жизнеспособност на плода - преди 26^{-та} г.с. и тегло под 800 гр., съгласно действащия към началото на 2018 г. стандарт по Акушерство и гинекология.

Ниско тегло на новороденото при раждането

Дефинира се като тегло при раждането под 2500 гр. Тегло при раждането под 1500 гр. се определя като много ниско, а под 1000 гр. - като екстремно ниско.

3.3.4. Методи за статистическа обработка на резултатите

А. Описателни методи

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

2. Честотен анализ на качествени променливи (номинални и рангови), който включва абсолютни честоти, относителни честоти (в проценти), кумулативни относителни честоти - в проценти (Вуков М., 2010).

3. Графични изображения.

Б. Методи за проверка на хипотези

1. Параметрични

1.1 Т-тест за две независими извадки (Independent Samples T-Test) – проверка за равенство на две средни (Fisher L et al., 1993; McKillup S., 2005).

2. Непараметрични методи

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

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

2.3 Тест на Крускал-Уолис (Kruskal-Wallis Test) - сравняване на повече от две независими групи по отношение на характеристиките на количествена променлива, която няма нормално разпределение.

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

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 .

За обработка на данните от проучването, свързано с дисертационната работа, беше използвана версията на SPSS – SPSS for Windows 13.0. (Kinnear P et al., 1997). Статистическата обработка на данните беше извършена от Доц. Мирчо Вуков.

4. РЕЗУЛТАТИ И ОБСЪЖДАНЕ

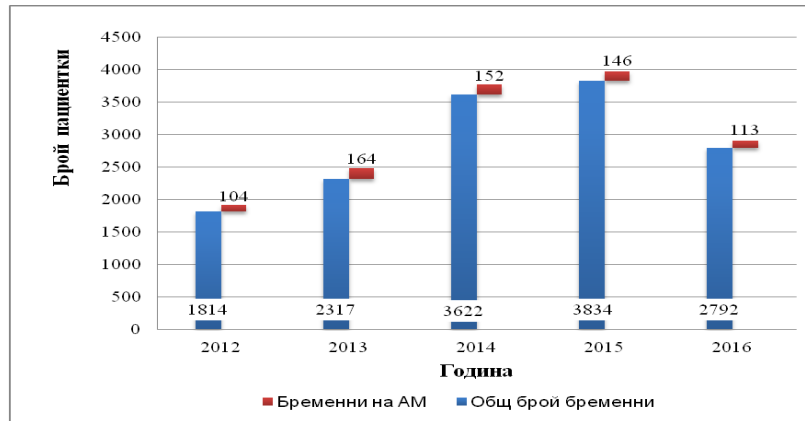
4.1. АНАЛИЗ НА СЪЩЕСТВУВАЩИТЕ У НАС ПРАКТИКИ ЗА АНТИТРОМБОТИЧНА МЕДИКАЦИЯ ПРЕЗ БРЕМЕННОСТТА

4.1-А Честота на случаите с антитромботична медикация през бременността за периода 2012-2016 г. - ретроспективни данни от СБАЛАГ „Майчин Дом“.

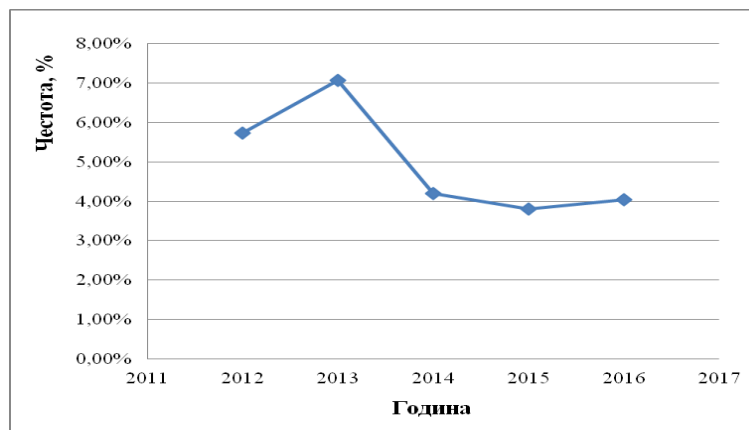
Резултатите са представени въз основа на ретро- и проспективно проучване върху 14 379 пациентки, подбрани на случаен принцип в СБАЛАГ „Майчин дом“ за периода 2012-2016 година.

Броят на пациентките, получавали АМ ретроспективно в годините е показан на Фиг. 4.1-1, а относителният им дял – на Фиг. 4.1-2.

Средногодишно 4.97% от пациентките са били на АМ за изследвания период, като най-висок е процентът през 2013 г. – 7.08% (Вж. Фиг. 4.1-2). През 2012 г. 5.7% (104/1814) от хоспитализираните в СБАЛАГ „Майчин дом“ са получавали някакъв вид АМ – НДА, НМХ, или комбинация от тях (НДА и НМХ). За 2013 г. този процент е бил 7.08% (164/2317), за 2014 г. – 4.2% (152/3622), за 2015 г. – 3.8% (146/3834), а за 2016 г. честота на АМ е била 4.04% (113/2792). Промяната в честотата е показана на фиг. 4.1-2. Няма статистически значими данни за нарастване или намаляване на честотата на случаите с АМ през годините в хода на проучването ($p > 0.05$).



Фиг. 4.1-1. Брой на бременните от СБАЛАГ „Майчин дом” на антикоагулантна и антиагрегантна терапия



Фиг. 4.1-2. Относителен дял на бременните от СБАЛАГ „Майчин дом”, получаващи АМ - 2012-2016 г.

4.1-Б Антитромботична медикация при бременни – данни от анкетно проучване

Поради това, че ретроспективната оценка на индикациите за АМ по медицинската документация е неточна, проведохме допълнително анкетно проучване по проблема при 84 бременни на терапия с НДА, НМХ или комбинация от тях. Бяха анализирани показанията за АМ, видовете използвани медикаменти, дозите им и начините на приложение при 84 бременни, при които се прилагаше някакъв вид АМ.

Съгласно анамнезата, пациентките бяха на един от следните профилактични/терапевтични режими: 1) само ниски дози аспирин (НДА) - 100 мг/дневно; 2) само нефракциониран (НХ) или нискомолекулен хепарин (НМХ) - надропарин 0.3/0.4/0.6 ml sc/24 ч или еноксапарин 0.4 ml sc/24 ч; 3) комбинация от НДА и НМХ.

Показания за антитромботична медикация

В 25/84 (29.8%) от случаите АМ беше провеждана само с НДА, в 20/84 (23.8%) – с НМХ/НХ, а в 39/84 (46.4%) – едновременно с НДА и НМХ. Случаите бяха разделени на 3 подгрупи: А) с добре прецизирани индикации за АМ и адекватно подбрана терапия; Б) с индикации за АМ, но с недобре прецизирана терапия; В) без индикации за АМ (Вж. Табл. 4.1-1).

Подгрупата с добре прецизирани индикации за АМ и адекватно подбрана терапия включваше 18/84 (21.4%) пациентки, от които 12 получаваха НДА, 4 – НМХ/НХ и 2 - комбинация от НДА и НМХ. Лечение с НДА се прилагаше в 8 случая с предишна/настояща ранна тежка ПЕ и/или ИУРП, в 2 – с диабет, в 1 – с хронична хипертония и в 1 – с автоимунно заболяване. НМХ беше аплициран в 2 случая с прекаран ВТЕ без връзка с временни фактори и в 2 – с есенциална тромбоцитемия. При 2 бременни беше прилагана комбинация от НДА и НМХ, при 1 - с АФЛС и при 1 – с анамнеза за флеботромбоза, артериална хипертония и мъртвораждаване.

Подгрупата от 21/84 бременни (25%) с ***индикации за АМ, но с недобре прецизирана терапия***, включваше случаи с показания за приложение или на НДА, или на НМХ, но третирани и с двете групи препарати едновременно. Тя включваше 1 случай с високорискова ВТ, 2 – с автоимунно заболяване (с или без нискорискова ВТ), 1 - с ранна ИУРП, 16 – с предшестващи МПУ (с или без нискорискови ВТ) и 1 – с настояща тежка ПЕ (вж Табл. 4.1-1.).

Сумарно, индикации за АМ имаше в 39/84 (46.4%) от третираните случаи, като в 21/39 (53.8%) от тях видът на медикацията не беше добре прецизиран и имаше „свърхлечение” с комбинация от НДА и НМХ.

При 45/84 (53.6%) от бременните липсваха обосновани показания за АМ (Вж. Табл. 4.1-1.). Те включваха пациентки с неусложнена акушерска анамнеза или такава за ранни (преди 10 г.с.) спонтанни аборти (СА), но без МПУ при предишни бременности. В 17/84 (20.2%) случая се касаеше за пациентки с нискорискови ВТ. Те включваха 2/84 (2.4%) хетерозиготни носители на мутация R506Q, 2/84 (2.4%) носители на изолирана мутация С677Т на гена за МТНFR, водещ до хиперхомоцистеинемия, и 1/84 (1.2%) – носител на същата мутация, комбинирана с друг тромбофилен дефект. 12/84 (14.3%) бременни бяха носители на РАІ 4G/4G полиморфизъм. Последният е свързан с намалена активност на фибринолизата, а не с повишена съсирваемост на кръвта. При 18/84 (21.4%) от бременните бяха отхвърлени ВТ.

Таблица 4.1-1. Видове АМ и показания за нея при 84 бременни

	Само НДА (N=25)	Само НМХ (N=19) или НХ (N=1) (N=20)	НДА+НМХ (N=39)
А. Случаи с добре прецизирани индикации за АМ и адекватно подобрена терапия	12/25 (48%)	4/20 (20%)	2/39 (5.2%)
	<ul style="list-style-type: none"> • Преходна ранна тежка прееклампсия и/или ИУРП – 8 • Диабет – 2 • Хронична хипертония – 1 • Автоимунно заболяване – 1 	<ul style="list-style-type: none"> • Прекаран ВТЕ без връзка с временни фактори - 2 • Есенциална тромбоцитемия - 2 	<ul style="list-style-type: none"> • Антифосфолипиден синдром – 1 • Флеботромбоза + АХ + мъртворождање - 1
	18/84 (21.4%)		
Б. Случаи с наличие на индикации за АМ, но с недобре прецизирана терапия	-	-	21/39 (53.8%)
			<ul style="list-style-type: none"> • Високорискова ВТ -1 • Автоимунно заболяване – 2 • Ранна ИУРП – 1 • Предшестващи МПУ – 16 • Настояща тежка ПЕ – 1
	21/84 (25%)		
А и Б. Общо случаи с индикации за АМ, вкл. не добре прецизирани	39/84 (46.4%)		
В. Случаи без индикации за АМ	13/25 (52%)	16/20 (80%)	16/39 (41%)
	45/84 (53.6%)		

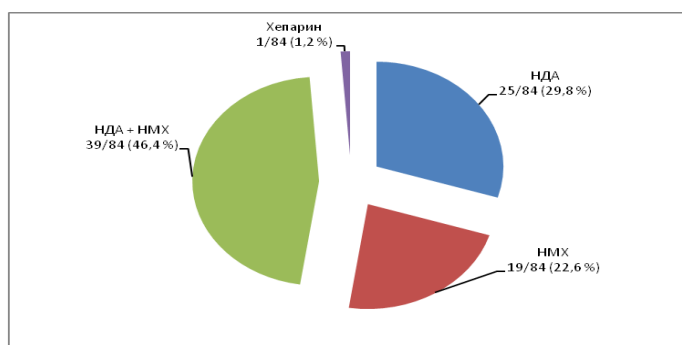
Използвани в Табл. 4.1-1. съкращения: АМ – антитромботична медикация; НМХ – нискомолекулни хепарини; ВТЕ – венозен тромбоемболизъм; ВТ – вродена тромбофилия; НДА – ниски дози аспирин; ПЕ – прееклампсия; ИУРП – интраутеринна ретардация на плода; АФЛС – антифосфолипиден синдром; МПУ – медириани от плацентата усложнения

АМ в тази подгрупа беше назначавана дори на пациентки – носители на нормалния за нашата популация генетичен вариант PAI 4G/5G на PAI гена (5 случая).

При 10/84 (12%) от бременните не бяха провеждани предварителни изследвания, които да доказват необходимост от АМ през бременността.

Видове анти тромботична медицина

На Фиг. 4.1-3. са показани видовете АМ, прилагани в изследваната група. 25/84 (29.8%) от пациентките бяха третирани само с НДА, 19/84 (22.6%) – само с НМХ, 1/84 (1.2%) – с нефракциониран хепарин, а 39/84 (46.4%) – едновременно с НДА и НМХ. Общо 64 пациентки (76.2%) получаваха НДА – самостоятелно или в комбинация с НМХ. 59/84 (70.2%) получаваха НМХ/НХ – самостоятелно или в комбинация с НДА (сумата надхвърля 84 поради това, че в 39 случая бяха прилагани едновременно НДА и НМХ).



Фиг. 4.1-3. Видове анти тромботична медицина

Ниски дози аспирин

НДА – самостоятелно (25) или в комбинация с НМХ (39), получаваха общо 64 бременни (Табл. 4.1-2). Лечението беше индицирано при 12/25 случая (48%), третирани само с НДА, и при 23/39 (59%) от получаващите едновременно НДА и НМХ.

Таблица 4.1-2. Случаи, третирани с НДА – наличие и отсъствие на индикации за лечение

	Общо № (%)	Индицирани за АМ с НДА № (%)	Неиндицирани за АМ с НДА № (%)
Само НДА	25/84 (29.8%)	12/25 (48%)	13/25 (52%)
НДА+НМХ	39/84 (46.4%)	23/39 (59%)	16/39 (41%)
Общо	64/84 (76.2%)	35/64 (54.7%)	29/64 (45.3%)

Използвани в Табл. 4.1-2 съкращения: АМ – анти тромботична медицина; НМХ – нискомолекулен хепарин; НДА – ниски дози аспирин

Сумарно, индикации за приложение на НДА имаше в 35 от 64 случая (54.7%), получаващи тази терапия. Приложението на НДА не беше показано при 29/64 (45.3%) случая (Вж. Табл. 4.1-2.).

Нискомолекулен/нефракциониран хепарин

НМХ/НХ - самостоятелно (20) или в комбинация с НДА (39), получаваха общо 59 бременни (Табл. 4.1-3). Лечението беше индицирано при 4/20 случая (20%), третирано само с НМХ/НХ, и при 2/39 (5.2%) от получаващите едновременно НДА и НМХ. Сумарно, индикации за приложение на НМХ/НХ имаше само в 6 от 59 случая (10.2%), получаващи тази терапия. В останалите 53/59 случая (89.8%) приложението на НМХ не беше показано (Вж. Табл. 4.1-3.).

Таблица 4.1-3. Случаи, третиран с НМХ/НХ – наличие и отсъствие на индикации за лечение

	Общо № (%)	Индицирани за АМ с НМХ/НХ № (%)	Неиндицирани за АМ с НМХ/НХ № (%)
Само НМХ/НХ	20/84 (23.8%)	4/20 (20%)	16/20 (80%)
НДА+НМХ	39/84 (46.4%)	2/39 (5.2%)	37/39 (94.9%)
Общо	59/84 (70.2%)	6/59 (10.2%)	53/59 (89.8%)

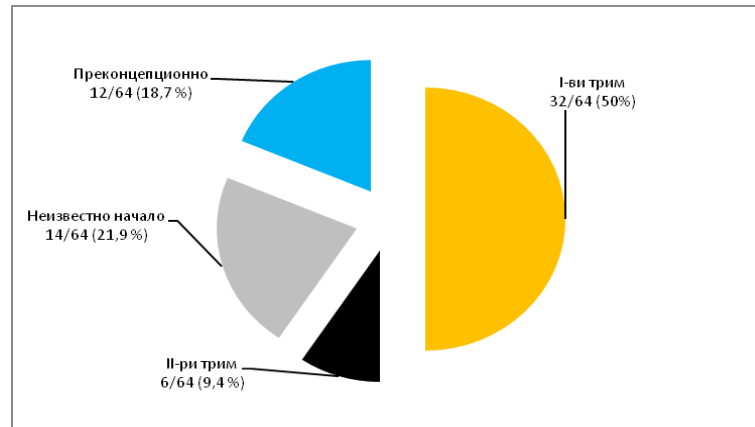
Използвани в Табл. 4.1-3. съкращения: АМ – антитромботична медикация; НМХ – нискомолекулен хепарин; НХ – нефракциониран хепарин; НДА – ниски дози аспирин.

Начало и режими на приложение на антитромботичната медикация

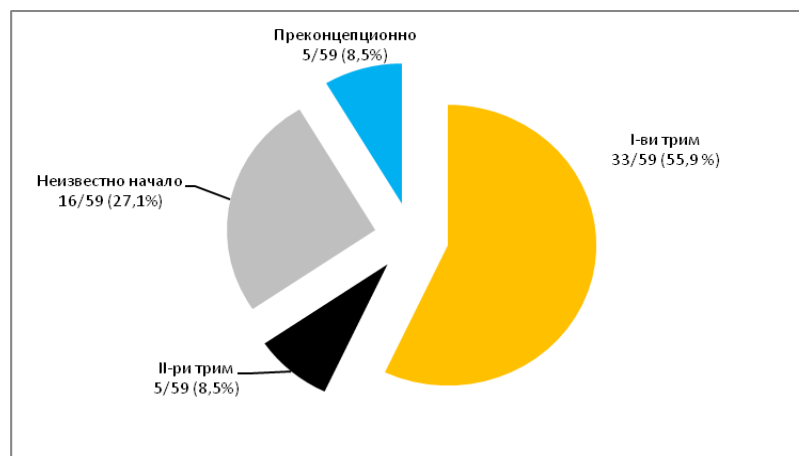
При 12/64 бременни, третиран с НДА (18.7%) – самостоятелно или в комбинация с НМХ, приемът на препарата беше започнат прекоцепционно, при 32/64 (50%) – в I^{вн}, а при 6/64 (9.4%) - във II^{вн} триместър (Фиг 4.1-4.).

При 5/59 бременни (8.5%), получаващи НМХ/НХ (самостоятелно или в комбинация с НДА), аплицирането беше започнато прекоцепционно, при 33/59 (56.9%) - в I^{вн}, а при 5/59 (8.5%) - във II^{вн} триместър (Фиг.4.1-5.).

Не можахме да получим надеждна информация за началото на АМ при 14/64 (21.9%) от третираните с НДА и при 16/59 (27.1%) - от получаващите НМХ/НХ (Вж. Фиг. 4.1-4., Фиг. 4.1-5.).



Фиг. 4.1-4. Начало на анти тромботичната медикация с НДА



Фиг. 4.1-5. Начало на анти тромботичната медикация с НМХ

В 12/84 случая (14.3%) на АМ терапията беше прилагана през ден. Това се отнасяше за 5/64 (7.8%) случая, приемащи НДА, и за 7/58 (12.1%) случая, третиран с НМХ.

ОБСЪЖДАНЕ

Естественият хиперкоагулабилитет през бременността е адаптивен механизъм, чрез който се минимизира неизбежната във връзка с раждането кръвозагуба. Заедно с това, той обуславя и повишен тромботичен риск (Gibson PS, 2009; Lewis G, 2004; Romero A, 2005; Rott H, 2014). При бременни с някои минали/съпътстващи

заболявания, генетични предразположения или усложнения на самата бременност, този риск е допълнително повишен (Sebastian C, 1998). При определени рискови групи се налага анти тромботична медикация през бременността и след раждането.

Анти тромботична медикация през бременността при риск от ДВТ/ВТЕ

Според American College of Chest Physicians (ACCP) в зависимост от степента на риска, бременните се класифицират на такива с висок и с умерено повишен риск от развитие на тромботични инциденти (de Stefano V et al., 2006; Bates SM, 2012). ***В случаите с висок риск е показана профилактика с НМХ през бременността и 6 седмици след раждането.*** Тук се отнасят пациентки с:

- ***високорискови вродени тромбофилии*** - анти тромбинов дефицит, хомозиготни носители на мутация R506Q в гена за фактор V, хомозиготни носители на мутация G20210A на протромбиновия ген, комбинирани хетерозиготни носители на цитираните две мутации;
- ***предходен идиопатичен епизод на ВТЕ, при липса на временен рисков фактор*** (продължителна имобилизация, постоперативен период, употреба на медикаменти или пуерпериум);
- ***предходен епизод на ВТЕ и наличие на вродена тромбофилия***, независимо от вида и.

В случаите с умерено повишен тромботичен риск не се препоръчва анти тромботична профилактика с НМХ по време на бременността, а само 6 седмици след раждането. Тук се отнасят пациентки с:

- ***нискорискови вродени тромбофилии.*** Те включват: хетерозиготното носителство на мутациите на фактор V и на протромбиновия ген, дефицитът на протеин S и протеин C, както и някои други генетични дефекти и полиморфизми. Към последните се отнасят PAI 4G/4G полиморфизмът и мутациите на гена, кодиращ синтеза на MTHFR.
- положителна фамилна анамнеза за ВТЕ, но без носителство на ВТ;
- предходен епизод на ВТЕ, свързан с временен рисков фактор.

Анти тромботична медикация при повишен риск от развитие на медиирани от плацентата усложнения на бременността

През последните десетилетия се налага концепцията за т.нар. **медиирани от плацентата усложнения**, проявяващи се клинично във втората половина на

бременността. Към тях се отнасят прееклампсията (особено ранната), интраутеринната ретардация на плода, абрупциото на плацентата, а напоследък – и преждевременното раждане (Baschat AA, 2015; Roberge S, 2012; Roberge S, 2013; Van Lennepe JER, 2011).

Счита се, че в патогенезата на медираните от плацентата усложнения имат значение фактори като **плацентарна хипоксия и променено съотношение тромбосан/простаглицин в плацентата** в полза на първия (Baschat AA, 2015). Освен това е известно, че при МПУ има **дефектна трофобластна инвазия на спиралните артерии**, при което те не се трансформират адекватно в утеро-плацентарни съдове (Roberge S, 2012). Вероятен рисков фактор за МПУ са и **коагулационните нарушения** при бременната (Bates SM, 2012).

Във връзка с предполагаемата патогенеза на МПУ се правят опити за тяхната профилактика, като се прилагат НДА и/или НМХ при бременни с повишен риск. **Повишеният риск за МПУ може да е свързан с:** анамнезата (прекарани вече подобни инциденти), наличието на хипертония, диабет, бъбречно или автоимунно заболяване (вкл. антифосфолипиден синдром), високи стойности на средното артериално налягане в I^{ви} триместър, абнормен кръвоток в маточните артерии (I^{ви} и II^{ри} триместър), променени нива на някои маркери, които се изследват в I^{ви} триместър в рамките на скрининга за хромозомни аномалии.

Съществуват достатъчно литературни данни, че при рискови за МПУ бременни приемът на НДА (75-150 мг), започнат преди 16 г.с., намалява вероятността от развитие на ранна ПЕ и ИУРП и води до по-добър перинатален изход. Това е доказано както в редица проспективни проучвания (Caritis SN, 1998; Coomarasamy A, 2003; O’Gorman N, 2016), така и в мета-анализи по проблема (Roberge S. 2012, 2013). Ниските дози аспирин потискат активността на ензима циклооксигеназа, като намаляват синтезата на тромбосан А₂. Те имат не само антиагрегантно действие, но вероятно подобряват трофобластната инвазия – адаптивен процес, който е нарушен при медираните от плацентата усложнения (Caritis SN, 1998; Roberge S, 2012).

Във Великобритания беше проведено т. нар. ASPRE-проучване върху АМ с НДА от 150 mg/дн при пациентки с повишен риск от развитие на ранна тежка ПЕ. Бременните са селектирани въз основа на демографски характеристики, обща и акушерска анамнеза, PI при Доплерово изследване на маточните артерии, средно артериално налягане, серумни нива на PAPP-A и PLGF между 11 и 13+6 г.с. (времето, в което се извършва комбиниран скрининг за хромозомни аномалии). Случаите са

рандомизирани в 2 групи – 798 пациентки, започнали терапия с НДА преди 16 г.с. и приемащи НДА до 36-37-ма г.с., и 822 пациентки, които получават плацебо (без терапия). Бременните с ранна ПЕ (възникваща преди 34-та г.с.) в групата пациентки на АМ с НДА са само 3/798 (0.38%), а в плацебо-групата – 15/822 (1.82%). Бременните с интермедиерна ПЕ (развиваща се след 34-та г.с.) в групата с НДА са 13/798 (1.63%), а в плацебо-групата – 35/822 (4.26%). Бременните с късна ПЕ в групата с НДА (развиваща се след 37-ма г.с.) възлизат на 40/798 (5.01%), докато тези в плацебо-групата са 47/822 (5.72%), като резултатите не са статистически значими (O’Gorman N, 2016).

Що се отнася до потенциалния положителен ефект от приложението на НМХ при рискови за МПУ бременности, публикуваните проучвания са по-малко на брой и с противоречиви резултати. Повечето от тях са малки, с не добре прецизирана методология, а някои – и без контролни групи (Gris JC, 2010; Van Lennep JER, 2011). В някои от тях част от бременните са получавали не само НМХ, но и НДА, започнат в различни етапи на бременността (Gris JC, 2010). ***Поради това, към момента АМ с НМХ с цел профилактика на МПУ е индицирана единствено при АФЛС и то – в комбинация с НДА*** (Polzin WY, 1991; Schreiber K, 2011). Не е напълно ясен начинът, по който действат НМХ, за да намалят риска от МПУ. Авторите, които твърдят, че НМХ имат ефект в тази насока, допускат значението и на механизми на действие, които не са свързани с коагулационната каскада (Bates SM, 2004; Gibson PS, 2009, Gris JC, 2010).

Вродени тромбофилии и антиромботична медикация през бременността

При ***високорисковите ВТ*** винаги се прилага АМ през бременността и 6 седмици след раждането с цел профилактика на ВТЕ.

При бременните с нискорискови ВТ рутинното приложение на НМХ през бременността не е оправдано и се прилага само при анамнеза за ДВТ/ВТЕ. Причината е, че независимо от връзката между някои ВТ и МПУ, абсолютният риск от акушерски усложнения е нисък. От друга страна, сумарната честота на ВТ е висока, като в огромна част от случаите се касае за нискорискови ВТ (Bates SM, 2004). Ако в такива случаи НМХ се назначаваха рутинно, би трябвало огромен процент от бременните да получават такава медикация. Така, например, Колева и съвт. установяват в контролна група от 100 български жени с поне една нормално завършила бременност, без акушерски усложнения и без съпътстващи заболявания, честота на носителство на FVL-мутация в 6% от случаите, на PGM – в 3% от случаите, на мутация

C677T на MTHFR-ген – в 4.8% и на PAI 4G/4G полиморфизъм – в 16% (Koleva R., 2005). Kupferminc и съавт. установяват подобни честоти на описаните мутации/тромбофилии в изследвана от тях контролна група от бременни, като съответните цифри са 6%, 3%, 8% и 17% (Kupferminc M, 1999).

Анализът на данните от нашето проучване показва, че като цяло само при 46.4%, от бременните, получаващи АМ (39/84), са били налице мотивирани основания за тази терапия – високорискови ВТ, прекаран ВТЕ, предишни бременности с медиирани от плацентата усложнения, съпътстващи заболявания. Само в 21.4% обаче (18/84), видът на АМ е бил стриктно съобразен с показанията за нея. В 21/84 случая (25%) се касае за «свръхтерапия» предимно за сметка на ненужно прилагане на НМХ. В останалите 53.6% (45/84 случая) АМ е назначена по повод на нискорискови вродени тромбофилии или при отхвърлени такива, без проведени изследвания или при нормални резултати от тях, най-вече - заради предшестващи един или повече ранни СА преди 10 г.с. Приложението на НДА (самостоятелно или комбинирано с НМХ) е било индицирано в 54.7% от случаите, докато на НМХ – само в 10.2%. Комбинираното приложение на НМХ и НДА е било индицирано с адекватно подобрена терапия само в 2 от 39 случая (5.2%), а в останалите 37/39 случая (94.9%) - не!

Следва да се отбележи, че бременните в нашето проучване са били изследвани само за ВТ, които се диагностицират чрез молекулярно-генетични методи (ДНК анализ). Нямаше пациентки, които да са изследвани за ВТ, доказващи се чрез други методи като определяне на нивата на коагулационните фактори и/или на тяхната активност. Сред неизследваните в нашата кохорта ВТ са дефицитът на протеин С и на протеин S (нискорискови ВТ) и дефицитът на антитромбин III, който се отнася към високорисковите ВТ. Нямаше и бременни, които да са изследвани за нива на серумен хомоцистеин, който може да е повишен както при мутации на MTHFR-ген, така и при дефект на ензима цистатионин b-синтетаза (Koleva R, 2005; Kujovich JL, 2004).

При опита за „лечение” с НМХ/НДА в значителна част от случаите не беше взето предвид, че при различните тромбофилни дефекти се засягат различни аспекти на коагулацията и фибринолизата. Поради това, „унифицираното” приложение на АМ с НМХ и/или НДА в редица случаи беше най-малкото дискутабилно, дори - необосновано. Така, например, при PAI 4G/4G полиморфизъм е променена активността на инхибитора на плазминогенния активатор. В резултат на това е потисната фибринолизата на вече образувани тромби, но съсирваемостта на кръвта не е

повишена (Koleva R, 2005; Kujovich JL, 2004). Поради това, приложението на НДА или НМХ при този дефект не е патогенетично оправдано.

От друга страна, при мутации на гена, кодиращ синтеза на МТНFR, се променя пътят на метаболизиране на хомоцистеина и се стига до хиперхомоцистеинемия (Bates SM, 2004; Koleva R, 2005; Kujovich JL, 2004; Kupferminc M, 1999). Тъкмо тя е отговорна за повишения риск от медирани от плацентата усложнения. Съществува терапевтична възможност за повлияване на този процес чрез прием на витамини от групата В – В₆ и В₁₂. В случаите с дефекти на гена за МТНFR патогенетично обоснованата терапия е с витамини от групата В (и фолиева киселина), а не с антикоагуланти и антиагреганти.

Данните от нашето проучване показват, че в 14.3% приемът на НДА и/или НМХ е назначаван през ден, което е напълно несъобразено с фармакокинетиката и на двата препарата. Според повечето автори НМХ с профилактична цел следва да се прилагат еднократно дневно (Baschat A, 2015; Bates SM, 2004; Gris JC, 2010; Knol HM, 2012; Van Lenner JER, 2011; Weitz JL, 1997). Във връзка с увеличаването на плазменния обем (до 60 %) и на гломерулната филтрация (до 50 %), в по-късните срокове на бременността са препоръчват дори двукратни дневни приложения на НМХ. Това е посочено в препоръките на АССР от 2004 г. (Bates SM, 2004). Липсват достатъчно данни за фармакокинетиката при терапевтични дози НМХ през бременността.

Може да се обобщи, че в значителен процент от анализирани случаи АМ при бременни беше провеждана без наличие на индикации за това, без прецизиране и без съобразяване с естеството на съществуващите тромбофилни дефекти и с фармакокинетиката на прилаганите препарати («свърхтерапия» с НМХ).

4.2. ВЛИЯНИЕ НА РАЗЛИЧНИ ВИДОВЕ АНТИТРОМБОТИЧНА МЕДИКАЦИЯ ВЪРХУ КРЪВОТОКА В МАТОЧНИТЕ АРТЕРИИ ПРИ БРЕМЕННИ С ВИСОК РИСК ОТ РАЗВИТИЕ НА МЕДИРАНИ ОТ ПЛАЦЕНТАТА УСЛОЖНЕНИЯ

Влиянието на различните видове АМ върху кръвотока в МА при бременни с висок риск от МПУ беше оценено чрез изследване на индекса на пулсативност (PI) в маточните артерии при бременни с различни видове антитромботична медикация (АМ), провеждана поради предшестващи бременности с медирани от плацентата усложнения (МПУ). Хипотезата ни беше, че АМ би могла да подобри трофобластната

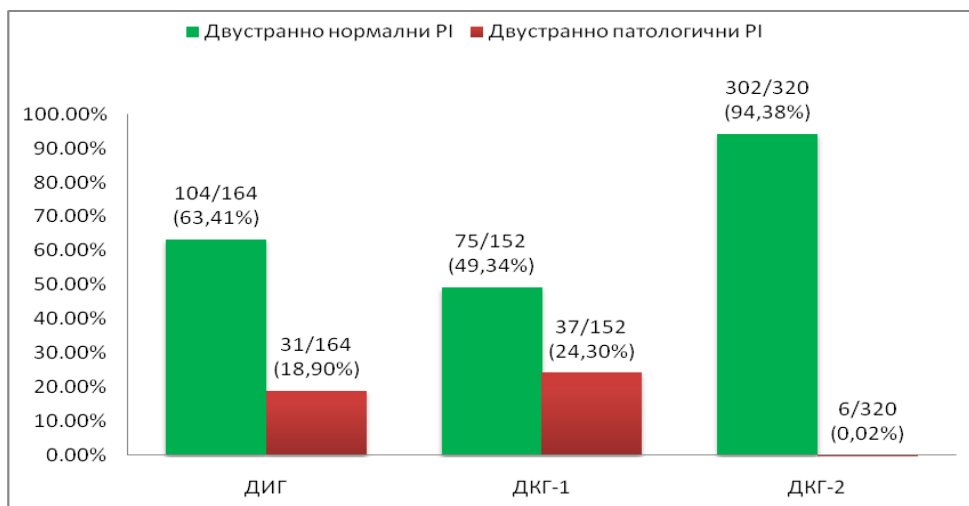
инвазия, а оттам – и утероплацентарния кръвен ток, което би се изразило в увеличен процент на случаите с двустранно нормален утеро-плацентарен кръвен ток и намаление на случаите с двустранно патологичен такъв в Доплеровата изследваната група (ДИГ).

Целта на проведеното от нас проучване беше да се изследват PI в МА при бременни с различни видове АМ, провеждана поради предшестващи бременности с МПУ.

При 164 бременни, получаващи АМ поради предшестващи бременности с МПУ (Доплерова изследвана група - ДИГ), беше извършено срезово проучване на PI в маточните артерии във II^{-ри} или III^{-ти} триместър. МПУ включваха предшестващи ранна прееклампсия, ранна ИУРП, абрупцио на плацентата и/или мъртворождаване. 43/164 (26%) от пациентките приемаха само НДА (100 мг/дн.), 72/164 (44%) аплицираха само НМХ (надропарин x0.3/0.4/0.6 ml sc/24 ч. или еноксапарин x0.4 ml sc/24 ч.), а 49/164 (30%) получаваха едновременно НДА и НМХ. PI над 95-ти персантил (PI>95с) за гестационната възраст (г.в.) бяха приемани за повишени, а под 95-ти персантил – за нормални (O. Gomez, 2008). Беше изчислен процентът на бременните с двустранно нормални и с двустранно повишени PI в маточните артерии, както и относителният дял на случаите с усреднен PI>95с в МА в ДИГ. Посочените показатели бяха сравнени със съответните в 2 контролни групи. Първата Доплерова контролна група (ДКГ-1) включваше 152 пациентки също с анамнеза за предшестващи МПУ, но без АМ през настоящата бременност. Втората Доплерова контролна група (ДКГ-2) включваше 320 пациентки с предшестващи нормално протекли бременности, без анамнеза за МПУ и съответно без АМ. Анализът на резултатите беше извършен чрез t-тест на Student и Fischer's exact test, като стойности на p<0.05 бяха приемани за статистически значими.

При 164 бременни, получаващи АМ поради предшестващи бременности с МПУ (ДИГ), в 104/164 случая (63.41%) бяха установени **двустранно нормални PI в МА**. В Доплеровата контролна група 1 (ДКГ-1) двустранно нормални PI в МА бяха регистрирани в 75/152 случая (49.34%), като *разликата* между ДИГ и ДКГ-1 *беше статистически значима*, p<0.05. Сравнението между ДИГ и ДКГ-2 показа, че в ДИГ процентът на случаите с двустранно нормални PI (104/164 - 63.41%) е *значимо по-нисък* в сравнение със същия в ДКГ-2 (302/320 - 94.38%), при p<0.0001 (вж Фиг. 4.2-1). Анализът на отделните подгрупи в ДИГ показа, че между тях *липсва статистически значима разлика* в процента на пациентките с двустранно нормални PI. В подгрупата

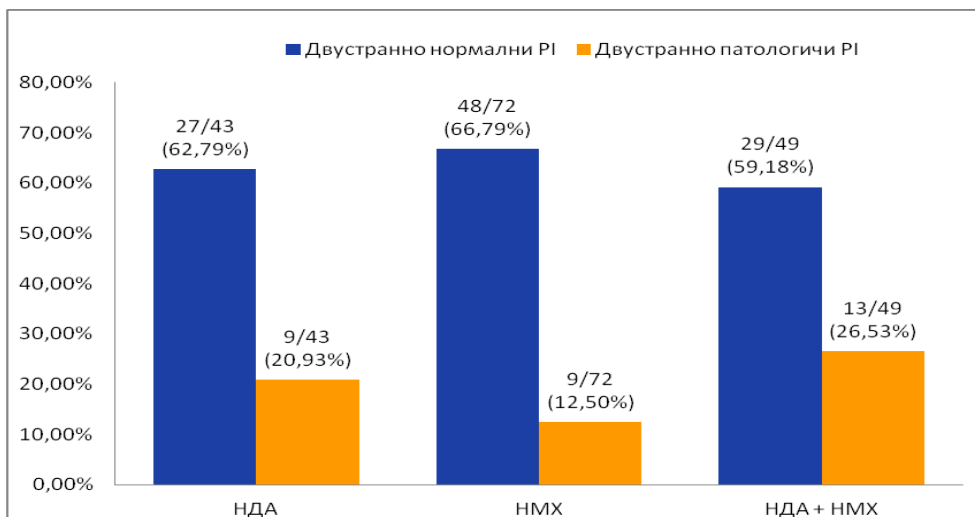
на АМ само с НДА двустранно нормални PI бяха регистрирани в 27/43 (62.79%) случая, в подгрупата на АМ само с НМХ – в 48/72 (66.79%) случая, а в подгрупата, третирана едновременно с НДА и НМХ – в 29/49 (59.18%) случая ($p>0.05$) – Вж. Фиг. 4.2-2.



Фиг.4.2-1 Относителен дял на случаите с двустранно нормални и двустранно патологични PI в маточните артерии в Доплеровата изследваната група (ДИГ) и в двете Доплерови контролни групи (ДКГ-1 и ДКГ-2)

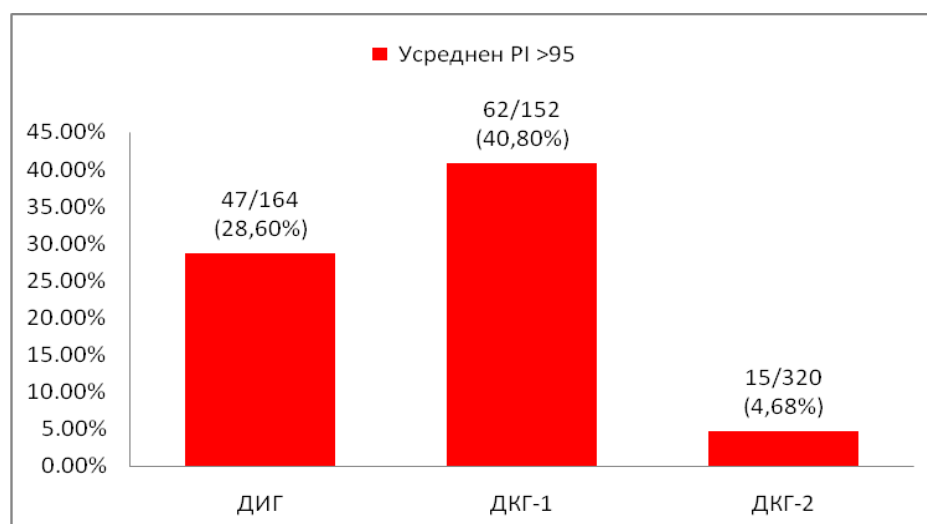
Двустранно патологични PI в МА бяха установени при 31/164 (18.9%) от случаите в ДИГ и при 37/152 (24.3%) от случаите в ДКГ-1, като *разликата* между двете групи *не беше статистически значима* при $p>0.05$ (Фиг. 4.2-1). В ДИГ обаче, случаите с двустранно патологични PI (31/164 - 18.9%) бяха значимо по-чести в сравнение със съответните в ДКГ-2 - 6/320 (0.018%), при ниво на значимост $p<0.05$ (вж Фиг. 4.2-1).

Не се установи и значима разлика в процента на бременните с двустранно патологични PI между подгрупата, получаваща само НДА - 9/43 (20.93%) случая, третирана само с НМХ - 9/72 (12.50%) случая, или на АМ едновременно с НДА и НМХ - 13/49 (26.53%), $p>0.05$ - Фиг. 4.2-2.



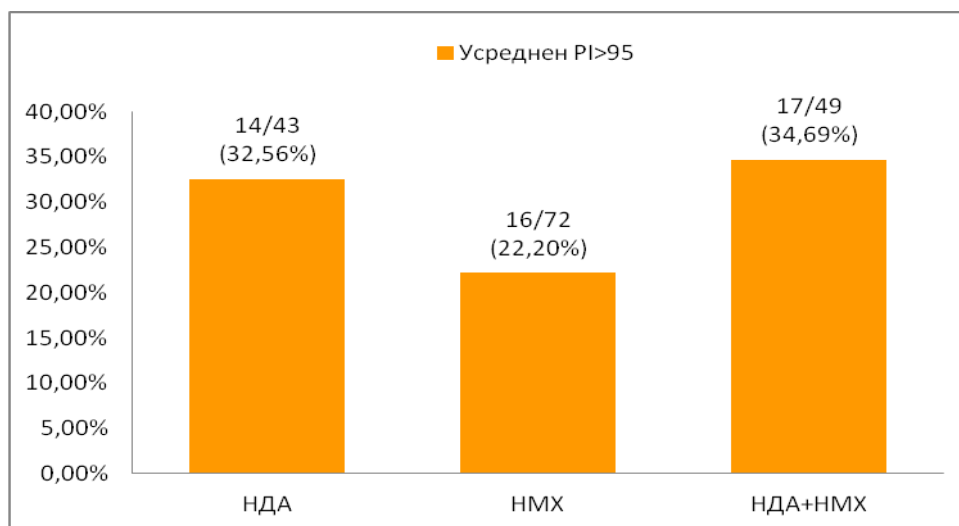
Фиг. 4.2-2 Относителен дял на случаите с двустранно нормални и двустранно патологични PI в маточните артерии в трите подгрупи на Доплеровата изследвана група. НДА – ниски дози аспирин; НМХ – нискомолекулен хепарин

Анализът на случаите с *усреднен PI > 95-ти персантил* за гестационната възраст показва *наличието на статистически значима разлика* между ДИГ и ДКГ-1 по този показател. Усреднен PI > 95с беше установен *значимо по-рядко* в ДИГ в сравнение с ДКГ-1 (съответно 47/164 – 28.6% и 62/152 – 40.8%), $p < 0.05$. Заедно с това обаче, процентът на случаите с усреднен PI > 95с в ДИГ (47/164 – 28.6%) беше *значимо по-висок* от този в ДКГ-2 (съответно 15/320 – 4.68%), $p < 0.05$ – Фиг. 4.2-3.



Фиг. 4.2-3. Относителен дял на случаите с усреднен PI > 95-ти персантил в Доплеровата изследваната група (ДИГ) и в двете Доплерови контролни групи (ДКГ-1 и ДКГ-2)

Допълнително, *не се установи значима разлика* в относителния дял на случаите с усреднен PI>95^{-ти} персантил в отделните подгрупи на ДИГ (Фиг. 4.2-4). В подгрупата, приемаща само НДА, висок усреднен PI беше установен в 14/43 (32.56%) случая, в подгрупата, аплицираща само НМХ – в 16/72 (22.2%) случая, а в тази, третирана едновременно с НДА и НМХ – в 17/49 (34.69%) случая ($p>0.05$).



Фиг.4.2-4 Относителен дял на случаите с усреднен PI>95-ти персантил в отделните подгрупи на Доплеровата изследваната група.

НДА – ниски дози аспирин; НМХ – нискомолекулен хепарин

ОБСЪЖДАНЕ

Изследването на утероплацентарното кръвообращение е от съществено значение при идентифицирането и проследяването на бременности, рискови за развитието на МПУ като ранна тежка ПЕ, ИУРП, абрупцио на плацентата, интраутеринна смърт (ИУС) на плода (Barton JR, 2008; Geerts L, 2007). При прекарани вече МПУ рискът за подобни усложнения при следващи бременности е повишен (Barton JR, 2008; Bramham K, 2011). Водещ фактор в патогенезата на МПУ е нарушената трофобластна инвазия на спиралните артерии, водеща до понижена утероплацентарна перфузия. Израз на нарушената трофобластна инвазия са повишените Доплерови индекси (ДИ) в МА на бременната, които се установяват далеч преди клиничното развитие на самите усложнения (Yinon Y, 2010). Чрез мониториране на ДИ биха могли да се идентифицират част от случаите с висок риск за

развитие на МПУ, респ. за неблагоприятен перинатален изход (Gomez O, 2008; Yinon Y, 2010).

В миналото оценката на кръвотока в МА беше извършвана във II-ри триместър – 20-24^{-та} г.с. Понастоящем тенденцията е тя да се прави по-рано, по времето, когато се провежда скрининга за синдром на Даун в I-ви триместър (11-14 г.с.). Установяването на повишени ДИ в МА позволява да се идентифицират най-вече случаите с риск от развитие на ранна (преди 34^{-та} г.с.) ПЕ и ИУРП. Съществуват проучвания обаче, които показват, че мониторирането на ДИ в МА може да се окаже полезно дори в последния триместър на бременността, когато абнормните индекси в МА могат да прогнозира развитието на късна ПЕ и ИУРП, свързани също с неблагоприятен перинатален изход (Reddy A, 2015).

При интерпретацията на Доплеровите находки в МА са предлагани различни подходи. Оценяват се заедно или поотделно параметри на вълновите криви като индекс на съпротивление (resistance index – RI), индекс на пулсативност (pulsatility index – PI), наличието на диастолни инцизури (diastolic notch). Sekizuka и съавт. въвеждат понятието скор на маточните артерии (СМА), като използват в проучването си индекса на резистентност (RI) (Sekizuka N, 1997). Понятието за СМА по-късно е модифицирано от Hernandez-Andrade и съавт., които изследват индекса на пулсативност (PI) (Hernandez-Andrade E, 2002). В проучване, включващо 741 високорискови бременности в III-ти триместър, авторите разглеждат два показателя във всяка МА - PI и наличието или отсъствието на диастолна инцизура. PI се оценява като за абнормен при стойности над 1.2, абнормно е и наличието на инцизура. Всеки абнормен параметър се оценява с 1 точка. При скор 0 кръвотокът в двете МА е нормален, при скор 1 има само един абнормен параметър (повишен PI или едностранна диастолна инцизура), при скор 2 има два абнормни параметъра, при скор 3 – три, а при скор 4 - четири абнормни параметъра (високи PI и двустранни диастолни инцизури) (Hernandez-Andrade E, 2002; Sekizuka N, 1997). В своето проучване авторите показват, че СМА>2 в III-ти триместър на бременността е свързан с повишен риск от ПР, по-дълъг престой на новороденото в интензивно отделение (ИНО), по-висока честота на оперативните раждания поради фетално страдание, Апгар скор на 5-тата минута под 7, ниско за гестационната възраст тегло на новороденото (Hernandez-Andrade E, 2002).

Според проучване от 2010 г. върху 60 високорискови бременности, усложнени с тежка ПЕ и ИУРП, мониторирането на ДИ в последния триместър на бременността

показва абнормни стойности на индексите в 87% от случаите (Rai L, 2010). В друго ретроспективно проучване на Li и съавт. при 570 бременности, усложнени с ПЕ (тежка и нетежка), се установява, че в III-ти триместър при общо 25% от случаите има диастолни инцизури в МА, като в 15% те са двустранни. При тежка ПЕ инцизури са налице при 35.2% от бременните. Увеличено съпротивление в МА се установява при 57.4% от случаите с тежка ПЕ и при 31.4% от тези с умерена ПЕ (Li H, 2005). При преждевременно родените абнормен кръвоток в МА е имало в 87% от родените преди 34 г.с. и при 71% от родените преди 37 г.с. При нормални ДИ в пъпните артерии честотата на случаите с неблагоприятен перинатален изход е била по-ниска при двустранно нормални ДИ в МА, в сравнение с двустранно патологични такива (Li H, 2005).

В проспективно кохортно проучване на Reddy и съавт. от 2015 г., се сравняват 40 високорискови бременности (свързани с наличие на ИУРП, ПЕ, гестационен диабет) и 40 нормално развиващи се бременности (Reddy A, 2015). Установява се, че повишените ДИ в МА се оказват по-добър прогностичен фактор за неблагоприятен перинатален изход в сравнение само с повишените ДИ в пъпните артерии на плода. Хипотезата е, че високи Доплерови индекси в МА има при онези високорискови бременности, при които има нарушена васкуларизация на плацентата. В случаите с повишени ДИ в МА са по-високи процентът на ПР по индикации от страна на плода, по-дългият престой на новороденото в ИНО и ниското за гестационната възраст тегло в сравнение с нормално развиващи се бременности с нормални ДИ едновременно в пъпните и в МА. Подобни са и резултатите на Vergani и съавт., които сравняват 109 бременности, усложнени с ИУРП, със 185 нормално протичащи бременности. Авторите установяват четирикратно повишаване на риска от неблагоприятен перинатален изход при наличие на повишени стойности на ДИ в МА към термин (Vergani P, 2002). В този смисъл, Hendrick и съавт. задължително препоръчват проследяването на ДИ в МА при високорискови бременности за оценка състоянието на плацентата, а оттам и на кръвотока към плода (Hendrick J, 1998). В проучване на Geerts и съавт. върху 113 бременни с ранна тежка ПЕ между 24 и 34 г.с. при 98.2% от пациентките се установяват абнормни ДИ в МА. Авторите считат, че в тези случаи значение за прогнозирането на риска от неблагоприятен перинатален изход и от тежка неонатална болестност имат оценката на феталното тегло и на кръвотока в ductus venosus (Geerts L, 2007).

В извършеното от нас проучване разгледахме ефекта от приложението на АМ с НДА, НМХ или комбинирана терапия с НДА и НМХ върху РІ в МА при бременни с предшествващи МПУ. В литературата съществуват малък брой проучвания по проблема. В едно от тях от 2001 г., което обхваща 65 пациентки с предишни бременности с МПУ, се наблюдава известно подобрене на ДИ в МА в групата пациентки на комбинирана АМ с НДА и НМХ, в сравнение с групата пациентки на АМ само с НДА (Bar J, 2001). Проучване на Mello и съавт. от 2005 г., също показва благоприятен ефект на АМ с НМХ срещу повторното развитие на тежка ПЕ при последваща бременност (Mello G, 2005). Съществуват обаче, несъответствия в провежданите наскоро *in vitro* изследвания, които демонстрират потискащ ефект на НМХ върху инвазията на трофобласта, особено когато НМХ се аплицира в терапевтични дози (Ganapathy R et al., 2007; Quenby S et al., 2004). Нещо повече, оказва се, че под действието на терапевтични дози НМХ се покачва концентрацията на sFlt-1-киназата и се понижава експресията на VEGF на нивото на ендотелните клетки (Drewlo S et al., 2011). В *in vivo* условия обаче, НМХ има положителен ефект върху показателите на ангиогенезата. Счита се, че тогава НМХ водят до покачване на серумните нива на PLGF, като понижават концентрацията на sFlt-1-киназата. Ефектът им върху кръвотока все още е недобре изяснен. В едно малко проучване при пациентки с АХ по време на бременността апликацията на НМХ води до понижаване на РІ в МА (Torricelli M et al., 2006). Друго подобно проучване обаче, сравнява ефекта на самостоятелната АМ с НДА спрямо този на фона на комбинирана АМ с НДА и НМХ. Съгласно резултатите от това проучване не се установяват статистически значими различия в РІ в МА, въпреки добавянето на НМХ към АМ с НДА (Abheiden C et al., 2016).

В проведеното от нас проучване установихме, че при бременни, получаващи различни видове АМ поради предшествващи МПУ - ДИГ, процентите на случаите с двустранно нормални ДИ в МА се отличават значимо, а тези с двустранно абнормни ДИ в МА незначимо от съответните при бременни със същата анамнеза, но без АМ (ДКГ-1). Процентът на случаите с усреднен РІ>95с също е значимо по-нисък в ДИГ спрямо ДКГ-1.

Допълнително, не се установиха значими различия между процентите на случаите с двустранно нормални РІ в МА нито в трите подгрупи от ДИГ - получаващи само НДА, само НМХ или комбинация от НДА и НМХ, нито в относителния дял на случаите с усреднен РІ над 95-ти персантил за гестационната възраст. Липсваше също

значима разлика и в процента на случаите с двустранно повишени PI в подгрупите от ДИГ, получаващи само НДА, само НМХ или комбинирана АМ с НДА и НМХ.

От друга страна, в ДИГ независимо от получаваната АМ, случаите с нормални, с двустранно повишени PI и с усреднен PI>95-ти персантил (95с) за гестационната възраст бяха значимо по-чести от тези в групата с анамнеза за предишни нормални бременности (ДКГ-2).

Данните от настоящото проучване върху влиянието на АМ върху ДИ при бременни с анамнеза за МПУ са в известна степен противоречиви. Някои показатели, характеризиращи кръвотока в МА са значимо по-добри в ДИГ (напр. по-малко случаи с усреднен PI>95с и повишаване на честотата на случаите с двустранно нормални PI<95с в ДИГ) в сравнение с ДКГ-1. По отношение на други показатели, като двустранно повишени PI в МА също се отбелязват разлики в полза на ДИГ, получаваща АМ (понижаване на честотата на случаите с двустранно повишени PI>95с в ДИГ спрямо ДКГ-1), без обаче разликата да е статистически значима. Данните от проведеното от нас изследване предполагат, че АМ при бременности с предшестващи МПУ вероятно подобрява ТИ на спиралните артерии. Бременните с предшестващи МПУ обаче, независимо от това дали получават или не АМ в указаните дози, имат значимо по-често абнормен утеро-плацентарен кръвоток в сравнение с тези с анамнеза за нормално протекли предишни бременности. Това потвърждава значението и на други патогенетични механизми (освен нарушената ТИ) в патогенезата на МПУ. За да се оцени максимално обективно влиянието на различните видове АМ върху Доплеровите показатели в МА е необходимо провеждането на проспективни проучвания, при точно дефиниране на терапевтичните режими (вид, дози, начало на приложение) и при лонгитудинално проследяване на кръвотока в МА в хода на бременността.

4.3. ЧЕСТОТА НА ПОВТОРНО РАЗВИТИЕ НА МЕДИИРАНИ ОТ ПЛАЦЕНТАТА УСЛОЖНЕНИЯ ПРИ РИСКОВИ ПАЦИЕНТКИ, ПОЛУЧАВАЩИ АНТИТРОМБОТИЧНА МЕДИКАЦИЯ ПОРАДИ ПРЕДШЕСТВАЩА БРЕМЕННОСТ С ТАКИВА УСЛОЖНЕНИЯ.

Извършено беше комбинирано про- и ретроспективно проучване при общо 647 бременни, разпределени в основна изследвана група (ИГ) и две контролни групи (КГ). ИГ включваше 169 бременни, получаващи АМ поради предшестващи бременности с

МПУ. МПУ включваха предшестващи ранна тежка ПЕ, ранна ИУРП, АП и/или мъртвораждане (МР). Съгласно анамнезата, пациентките бяха на един от следните профилактични/терапевтични режими: 1) само ниски дози аспирин (ИГ-НДА); 2) само нефракциониран (НХ) или нискомолекулен хепарин (ИГ-НМХ); 3) комбинация от НМХ и НДА (ИГ-НДА+НМХ).

Контролна група 1 (КГ-1) включваше 158 пациентки с предшестващи МПУ, но без АМ през настоящата бременност. Контролна група 2 (КГ-2) включваше 320 бременни без анамнеза за предшестващи МПУ и без терапия през настоящата бременност.

Резултатите са разглеждани и дискутирани в три направления: 1) честотата на повторно развитие на МПУ - ПЕ (общо, тежка и умерена), ИУРП (общо, умерена и тежка), абрупцио на плацентата, интраутеринна смърт; 2) изход на бременността – средна гестационна възраст при раждането, честота на преждевременните раждания (общо, спонтанни и предизвикани), процент цезарови сечения (общо и заради фетален дистрес); 3) изход за новороденото – средно тегло при раждането, случаи с неонатална смърт, случаи, приети в ИНО, относителен дял на новородените с ниско, много ниско и екстремно ниско тегло.

44/169 (26%) от пациентките от ИГ приемаха само НДА в доза 100 mg/дн., 74/169 (44%) аплицираха само НМХ - Fraxiparine (nadroparin calcium) x0.3/0.4/0.6 ml sc/дн или Clexan (enoxaparin sodium) x0.4 ml sc/дн.), а 51/169 (30%) получаваха едновременно НДА и НМХ.

4.3.1. Честотата на повторно развитие на МПУ при бременните от ИГ, третирани само с НДА (ИГ-НДА), е показана на Табл. 4.3-1.

В групата с предшестващи МПУ, третирана с НДА през настоящата бременност, честотата на случаите **общо с ПЕ** беше 29.54% (13/44 бременни). В групата с аналогична анамнеза, но без терапия (КГ-1), честотата общо на ПЕ беше 17.72% (28/158 бременни), като разликата между двете групи *не беше статистически значима* ($p=0.093$). В КГ-2 (бременни с предшестващи нормални раждания) честотата общо на ПЕ - 0.62% (2/320 пациентки) беше *значимо по-ниска* от тази в ИГ-НДА ($p=0.0001$).

Анализът на данните за случаите **с тежка ПЕ** показва, че при конкретната доза аспирин (100 mg/дн) *няма значима разлика* между ИГ-НДА, в която бяха наблюдавани 11.36% (5/44) случаи с тежка ПЕ и КГ-1, в която бяха регистрирани 12.03% (19/158)

такива случаи – $p=0.904$ (Вж. Табл. 4.3-1.).

В третираната с НДА изследвана група случаите с умерена ПЕ бяха 18.18% (8/44). В КГ-1 случаите с умерена ПЕ бяха *значимо* парадоксално по-малко – 5.7% (9/158) от ИГ-НДА, $p=0.014$. В КГ-2 случаите с умерена ПЕ бяха значимо по-малко от ИГ-НДА – 0.62% (2/320), $p=0.0001$. Парадоксалната разлика между ИГ-НДА и КГ-1 по този показател вероятно се дължи на сравнително малкия брой случаи с умерена ПЕ в тези групи.

Таблица 4.3-1. Честота на повторно развитие на МПУ (ПЕ, ИУРП, АП, ИУС) при пациентки, третираны с НДА

ПОКАЗАТЕЛИ	ИГ-НДА N= 44/169 26%	КГ-1 N= 158	КГ-2 N =320	P 1/2	P 1/3
Случаи с ПЕ – обща N (%)	13/44 29.54%	28/158 17.72%	2/320 0.62%	0.093	<u>0.0001</u>
Случаи с тежка ПЕ – N (%)	5/44 11.36%	19/158 12.03%	-	0.904	-
Случаи с умерена ПЕ – N (%)	8/44 18.18%	9/158 5.70%	2/320 0.62%	<u>0.014</u>	<u>0.0001</u>
Тежка ПЕ/Обща ПЕ	5/13 38.46%	19/28 67.86%	-	0.075	-
Случаи с ИУРП – общо N (%)	8/44 18.18%	45/158 28.48%	16/320 5.0%	0.171	<u>0.0009</u>
Случаи с умерена ИУРП – N (%)	1/44 2.27%	16/158 10.13%	5/320 1.56%	0.097	0.726
Случаи с тежка ИУРП – N (%)	7/44 15.91%	29/158 18.35%	11/320 3.43%	0.711	<u>0.00034</u>
Случаи с абрупцио – N (%)	-	1/158 0.63%	-	-	-
Случаи ИУС – N (%)	-	3/158 1.89%	1/320 0.31%	-	-
Общо МПУ	21/44 47.73%	77/158 48.73%	19/320 5.94%	0.904	<u>0.0001</u>

Като допълнение, в КГ-1 без АМ относителният дял на случаите с тежка ПЕ спрямо общия брой случаи с ПЕ беше 67.86% (19/28), докато в ИГ-НДА този процент беше по-малък – 38.46% (5/13 случая). *Разликата* между тези две групи *не беше статистически значима* ($p=0.075$), но въпреки това беше отчетлива. В КГ-2 липсваха случаи с тежка ПЕ.

В ИГ-НДА бяха регистрирани 18.18% (8/44) случая **общо с ИУРП**, а в КГ-1 този процент беше 28.48% (45/158), като разликата между двете групи *не беше статистически значима* ($p=0.171$). *Процентът* на случаите с ИУРП (общо) от ИГ-НДА беше *значимо по-висок* от този в КГ-2 (с предишна нормална бременност), който беше съответно 5% (16/320) – $p=0.0009$.

Случаите с **умерена ИУРП** в групата, третирана само с НДА бяха 2.27% (1/44), а в контролната група с аналогична анамнеза, но без терапия (КГ-1) – 10.13% (16/158). Разликата по този показател за тези две групи обаче, *не беше статистически значима* ($p=0.097$). Същото важеше и за разликата между ИГ-НДА – 2.27% (1/44) и КГ-2 – 1.56% (5/320), която *беше статистически незначима*, $p=0.726$.

Честотата на случаите с **тежка ИУРП** в групата ИГ-НДА беше 15.91% (7/44), а в КГ-1 беше 18.35% (29/158) – $p=0.711$, като *разликата не беше статистически значима*. Спрямо КГ-2 – 3.43% (11/320) *разликата беше статистически значима*, $p=0.00034$.

Липсваха случаи както с **абрунцио на плацентата (АП)** както в ИГ-НДА, така и в КГ-2. В КГ-1 те възлизаха на 0.63% (1/158).

Липсваха случаи с **ИУС** в ИГ-НДА. В КГ-1 те бяха 1.89% (3/158), а в КГ-2 – 0.31% (1/320). Статистическа обработка на данните не беше възможна поради малкия брой случаи.

Като цяло, **общата честота на МПУ** в ИГ-НДА – 47.73% (21/44) *не се различаваше съществено* от тази в КГ-1 – 48.73% (77/158) при $p=0.904$, но беше *значимо по-висока* от тази в КГ-2 (без предшестващи МПУ и без терапия) – 5.94% (19/320), $p=0.0001$.

4.3.2. Честотата на повторно развитие на МПУ при бременните от ИГ, третиращи само с НМХ (ИГ-НМХ), е показана на Табл. 4.3-2.

В групата с предшестващи МПУ, третирана с НМХ през настоящата бременност честотата **общо на случаите с ПЕ** беше 27.03% (20/74). В групата с аналогична анамнеза, но без терапия (КГ-1), честотата **общо на ПЕ** беше парадоксално по-ниска от тази в ИГ-НМХ - 17.72% (28/158), като разликата *не беше статистически значима*, $p=0.119$. В КГ-2 (бременни с предшестващи нормално протекли бременности) честотата **общо на случаите с ПЕ** - 0.62% (2/320) *беше значимо по-ниска* от ИГ-НМХ ($p=0.0001$) – Вж. Табл. 4.3-2.

Анализът на данните за случаите с **тежка ПЕ** показва, че при конкретната АМ с НМХ няма значима разлика между ИГ-НМХ, в която бяха наблюдавани 12.16% (9/74) случаи с тежка ПЕ, и КГ-1, в която бяха регистрирани 12.03% (19/158) такива случаи – $p=0.976$. В КГ-2 липсваха случаи с тежка ПЕ. В ИГ-НМХ относителният дял на случаите с тежка ПЕ беше 45.00% (9/20), докато в КГ-1 съответният процент беше 67.86% (19/28), като разликата обаче, не беше статистически значима, $p=0.114$ - Вж. Табл. 4.3-2.

Таблица 4.3-2. Честота на повторно развитие на МПУ (ПЕ, ИУРП, АП и ИУС) при пациентки, третираны с НМХ

ПОКАЗАТЕЛИ	ИГ-НМХ N= 74/169 44%	КГ-1 N= 158	КГ-2 N =320	P 1/2	P 1/3
Случаи с ПЕ – обща N (%)	20/74 27.03%	28/158 17.72%	2/320 0.62%	0.119	<u>0.0001</u>
Случаи с тежка ПЕ – N (%)	9/74 12.16%	19/158 12.03%	-	0.976	-
Случаи с умерена ПЕ – N (%)	11/74 14.86%	9/158 5.70%	2/320 0.62%	<u>0.020</u>	<u>0.0024</u>
Тежка ПЕ/Обща ПЕ	9/20 45.00%	19/28 67.86%	-	0.114	-
Случаи с ИУРП – общо N (%)	9/74 12.16%	45/158 28.48%	16/320 5.0%	<u>0.006</u>	<u>0.023</u>
Случаи с умерена ИУРП – N (%)	4/74 5.41%	16/158 10.13%	5/320 1.56%	0.234	<u>0.047</u>
Случаи с тежка ИУРП – N (%)	5/74 6.76%	29/158 18.35%	11/320 3.43%	<u>0.02</u>	0.194
Случаи с абрупцио – N (%)	2/74 2.70%	1/158 0.63%	-	0.194	-
Случаи ИУС – N (%)	-	3/158 1.89%	1/320 0.31%	-	-
Общо МПУ	31/74 41.89%	77/158 48.73%	19/320 5.94%	0.332	<u>0.0001</u>

В третираната с НМХ изследвана група (ИГ-НМХ), случаите с **умерена ПЕ** бяха 14.86% (11/74), парадоксално *статистически значимо повече*, отколкото в КГ-1 – 5.70% (9/158), $p=0.020$. В КГ-2 случаите с умерена ПЕ бяха 0.62% (2/320), като *разликата* спрямо ИГ-НМХ отново *беше статистически значима* ($p=0.0024$).

В ИГ бяха регистрирани 12.16% (9/74) случая **общо с ИУРП**, а в КГ-1 този процент беше 28.48% (45/158), като разликата между двете групи *беше статистически значима* ($p=0.006$). Процентът на случаите общо с ИУРП от ИГ-НМХ беше *значимо по-*

висок от този в КГ-2 (с предишна нормална бременност), който беше съответно 5% (16/320) – $p=0.023$.

Случаите с *умерена ИУРП* в групата, третирана само с НМХ, бяха 5.41% (4/74), а в контролната група с аналогична анамнеза, но без терапия (КГ-1) – 10.13% (16/158). Разликата по този показател за тези две групи *не беше статистически значима* ($p=0.234$). Спрямо КГ-2 обаче – 1.56% (5/320), случаите с умерена ИУРП в ИГ-НМХ се оказаха *значимо повече*, $p=0.047$.

В ИГ-НМХ честотата на случаите с *тежка ИУРП* (5/74 – 6.76%) *беше значимо по-ниска* от тази в КГ-1 (съответно 29/158 – 18.35%), $p=0.02$. В сравнение с КГ-2 – 3.43% (11/320) разликите *не бяха статистически значими*, $p=0.194$.

В ИГ-НМХ случаите с *абрупцио на плацентата* бяха повече в сравнение с КГ-1 – съответно 2/74 (2.7%) и 1/158 (0.63%). Разликата обаче, *не беше статистически значима*, $p=0.194$. В КГ-2 не бяха регистрирани случаи с АП.

Случаите с *ИУС* в ИГ-НМХ не бяха регистрирани. В КГ-1 те възлизаха на 1.89% (3/158), а в КГ-2 – 0.31% (1/320).

Като цяло *честотата общо на МПУ* в ИГ-НМХ – 41.89% (31/74) *не беше значимо различна* от тази в КГ-1 – 48.73% (77/158) при $p=0.332$, но беше *значимо по-висока*, въпреки терапията, от тази в КГ-2 (без предшестващи МПУ) – 5.94% (19/320) – $p=0.0001$.

4.3.3. Честотата на повторно развитие на МПУ при бременните от ИГ, третирани едновременно с НДА и НМХ (ИГ-НДА+НМХ), е показана на Табл. 4.3-3.

Честотата *общо на случаите с ПЕ* в ИГ-НДА+НМХ беше 27.45% (14/51). В групата с аналогична анамнеза, но без терапия (КГ-1), честотата общо на ПЕ беше 17.72% (28/158), като разликата *не беше статистически значима* ($p=0.131$). В КГ-2 (бременни с предшестващи нормално протекли бременности) честотата общо на ПЕ – 0.62% (2/320) *беше значимо по-ниска* от тази в изследваната група ИГ-НДА+НМХ ($p=0.0001$).

Анализът на данните за случаите с *тежка ПЕ* показва, че при комбинирана АМ с НДА и НМХ (като едновременна или последователна апликация) *нямаше значима разлика* между ИГ-НДА+НМХ, в която бяха наблюдавани 15.69% (8/51) случая с тежка ПЕ и КГ-1, в която бяха регистрирани 12.03% (19/158) такива случая – $p=0.496$. В КГ-2 липсваха случаи с тежка ПЕ. В ИГ-НДА+НМХ 57.14% (8/14) от случаите с ПЕ бяха

тежки, докато в КГ-1 това се отнасяше за 67.86% (19/28) от случаите с ПЕ, като *разликата не беше статистически значима* – $p=0.496$ (Вж. Табл. 4.3-3.).

В третираната с комбинирана АМ изследвана група (ИГ-НДА+НМХ), случаите с *умерена ПЕ* бяха 11.76% (6/51), в КГ-1 – 5.70% (9/158), а в контролна група КГ-2 – 0.62% (2/320). *Липсваше статистически значима разлика* за случаите с умерена ПЕ в ИГ-НДА+НМХ спрямо тези в КГ-1 ($p=0.144$). *Разликата* между ИГ-НДА+НМХ и КГ-2 беше *статистически значима* ($p=0.001$) – Вж. Табл. 4.3-3.

Таблица 4.3-3. Честота на повторно развитие на МПУ (ПЕ, ИУРП, АП, ИУС) при пациентки, третирани с НДА и НМХ

ПОКАЗАТЕЛИ	ИГ-НДА+НМХ N= 51/169 30%	КГ-1 N= 158	КГ-2 N =320	P 1/2	P 1/3
Случаи с ПЕ – обща N (%)	14/51 27.45%	28/158 17.72%	2/320 0.62%	0.131	<u>0.0001</u>
Случаи с тежка ПЕ – N (%)	8/51 15.69%	19/158 12.03%	-	0.496	-
Случаи с умерена ПЕ – N (%)	6/51 11.76%	9/158 5.70%	2/320 0.62%	0.144	<u>0.001</u>
Тежка ПЕ/Обща ПЕ	8/14 57.14%	19/28 67.86%	-	0.496	-
Случаи с ИУРП – общо N (%)	8/51 15.69%	45/158 28.48%	16/320 5.0%	0.067	<u>0.004</u>
Случаи с умерена ИУРП – N (%)	2/51 3.92%	16/158 10.13%	5/320 1.56%	0.171	0.250
Случаи с тежка ИУРП – N (%)	6/51 11.76%	29/158 18.35%	11/320 3.43%	0.271	<u>0.008</u>
Случаи с абрупцио – N (%)	1/51 1.96%	1/158 0.63%	-	0.395	-
Случаи ИУС – N (%)	-	3/158 1.89%	1/320 0.31%	-	-
Общо МПУ	23/51 45.09%	77/158 48.73%	19/320 5.94%	0.653	<u>0.0001</u>

В ИГ-НДА+НМХ бяха регистрирани 15.69% (8/51) случаи *общо с ИУРП*, а в КГ-1 този процент беше 28.48% (45/158), като *разликата между двете групи не беше статистически значима* ($p=0.067$). Процентът на случаите общо с ИУРП от ИГ-НДА+НМХ беше *статистически значимо по-висок* от този в КГ-2 (с предишна нормално протекла бременност), който беше съответно 5% (16/320), $p=0.004$.

Случаите с *умерена ИУРП* в групата на комбинирана терапия (ИГ-НДА+НМХ) бяха 3.92% (2/51), а в контролната група с аналогична анамнеза, но без терапия (КГ-1) – 10.13% (16/158). Разликата по този показател за тези две групи *не беше статистически значима* ($p=0.171$). В КГ-2 бяха отчетени 1.56% (5/320) случаи, като разликата между КГ-2 и ИГ-НДА+НМХ не беше статистически значима ($p=0.250$).

Статистически незначима беше разликата в честотата на случаите с *тежка ИУРП* в ИГ-НДА+НМХ – 11.76% (6/51) спрямо КГ-1 – 18.35% (29/158), $p=0.271$. За разлика от това, в КГ-2 случаите с тежка ИУРП – 3.43% (11/320) бяха *значимо по-малко* спрямо ИГ-НДА+НМХ, въпреки приложената АМ, $p=0.008$.

Липсваше значима разлика по отношение на случаите с *абрунцио на плацентата*, които в ИГ-НДА+НМХ бяха 1.96% (1/51), а в контролната група без терапия (КГ-1) – 0.63% (1/158) – $p=0.395$. Не бяха отчетени случаи с АП в КГ-2.

Липсваха случаи с *ИУС* в ИГ-НДА+НМХ. В групата с аналогична анамнеза, но без терапия (КГ-1) те бяха 1.89% (3/158). В КГ-2 (без предшестващи МПУ) този процент беше 0.31% (1/320).

Като цяло честота *общо на случаите с МПУ* в ИГ-НДА+НМХ – 45.09% (23/51) *не се различаваше съществено* от тази в КГ-1 – 48.73% (77/158), при $p=0.653$, но беше *значимо по-висока* от тази в КГ-2 (без предшестващи МПУ) – 5.94% (19/320) – $p=0.0001$.

4.3.4 Сравнението на честотата на повторно развитие на МПУ в трите подгрупи на ИГ (169), получаващи само НДА (N=44), само НМХ (N=74) или едновременно НДА и НМХ (N=51) е представено на Табл. 4-3.4.

Честотата на случаите *общо с ПЕ* в групата, третирана само с НДА беше 29.54% (13/44), в групата, аплицираща само НМХ, беше 27.03% (20/74), а в тази на комбинирана терапия с НДА и НМХ беше 27.45% (14/51). Разликите между трите подгрупи *не бяха статистически значими* ($p>0.05$).

Честотата на *тежката ПЕ* в ИГ-НДА+НМХ – 15.69% (8/51) беше по-висока спрямо тази в ИГ-НДА – 11.36% (5/44) и в ИГ-НМХ – 12.16% (9/74), като разликите *не бяха статистически значими*, $p>0.05$. *Липсваха също така статистически значими различия* между трите групи по отношение на относителния дял на случаите с тежка ПЕ спрямо общия брой случаи с ПЕ в съответната група, $p>0.05$. В ИГ-НДА относителният дял на случаите с тежка ПЕ беше 38.46% (5/13), в ИГ-НМХ – 45.00% (9/20), в ИГ-НДА+НМХ – 57.14% (8/14).

Анализът на данните за честотата на случаите с *умерена ПЕ* показва, че между отделните видове АМ (само с НДА, само с НМХ, комбинация от НДА и НМХ) *няма значима разлика* ($p > 0.05$). В ИГ-НДА честотата и беше 18.18% (8/44), в ИГ-НМХ – 14.86% (11/74), а в ИГ-НДА+НМХ съответно – 11.76% (6/51).

Честотата на случаите *общо с ИУРП* не се различаваше статистически значимо за подгрупите от ИГ на фона на различни видове АМ ($p > 0.05$). Тази честота в ИГ-НДА беше 18.18% (8/44), в ИГ-НМХ – 12.16% (9/74), а в ИГ-НДА+НМХ – 15.69% (8/51).

Липсваше значима разлика и в честотата на случаите с *умерена ИУРП* за трите подгрупи, $p > 0.05$: за ИГ-НДА – 2.27% (1/44), за ИГ-НМХ – 5.41% (4/74), а за групата с комбинирана (ИГ-НДА+НМХ) – съответно 3.92% (2/51).

Таблица 4.3-4. Честота на повторно развитие на МПУ (ПЕ, ИУРП, АП, ИУС) при пациентки с различни видове АМ поради предшестващи МПУ

ПОКАЗАТЕЛИ	ИГ-НДА N= 44/169 26%	ИГ-НМХ N= 74/169 44%	ИГ-НДА+НМХ N= 51/169 30%	P 1/2	P 2/3	P 1/3
Случаи с ПЕ – обща N (%)	13/44 29.54%	20/74 27.03%	14/51 27.45%	0.772	0.960	0.818
Случаи с тежка ПЕ – N (%)	5/44 11.36%	9/74 12.16%	8/51 15.69%	0.897	0.575	0.542
Случаи с умерена ПЕ – N (%)	8/44 18.18%	11/74 14.86%	6/51 11.76%	0.638	0.617	0.379
Тежка ПЕ/Обща ПЕ	5/13 38.46%	9/20 45.00%	8/14 57.14%	0.711	0.484	0.332
Случаи с ИУРП – общо N (%)	8/44 18.18%	9/74 12.16%	8/51 15.69%	0.368	0.575	0.749
Случаи с умерена ИУРП – N (%)	1/44 2.27%	4/74 5.41%	2/51 3.92%	0.412	0.704	0.646
Случаи с тежка ИУРП – N (%)	7/44 15.91%	5/74 6.76%	6/51 11.76%	0.111	0.332	0.555
Случаи с абрупцио – N (%)	-	2/74 2.70%	1/51 1.96%	-	0.787	-
Случаи ИУС – N (%)	-	-	-	-	-	-
Общо МПУ	21/44 47.73%	31/74 41.89%	23/51 45.09%	0.535	0.719	0.795

По отношение на случаите с *тежка ИУРП* разликата между трите подгрупи, получаващи различна АМ, също *не беше статистически значима*. В ИГ-НДА групата

имаше 15.91% (7/44) случаи с тежка ИУРП, в ИГ-НМХ - 6.76% (5/74) и в ИГ-НДА+НМХ – 11.76% (6/51). Разликата между трите подгрупи на ИГ отново *не беше статистическа значима*, $p > 0.05$.

Липсваше значима разлика по отношение на случаите с **абрупцио на плацентата**, които в ИГ-НМХ бяха съответно 2.70% (2/74), а в подгрупата ИГ-НДА+НМХ – 1.96% (1/51) при $p = 0.787$. В ИГ-НДА липсваха случаи с АП.

В трите подгрупи на ИГ липсваха случаи с **ИУС**.

Честотата **общо на МПУ** в подгрупата, получаваща НДА беше 47.73% (21/44), в групата, получаваща НМХ беше 41.89 % (31/74), а в тази, получаваща комбинирана АМ с НДА и НМХ – 45.09% (23/51). Разликите между трите подгрупи *не бяха статистически значими*, $p > 0.05$.

ОБСЪЖДАНЕ

През последните две десетилетия интензивно се проучва ролята на ниските дози аспирин (НДА) и нискомолекулните хепарини (НМХ), приложени самостоятелно или в комбинация, с цел превенция на повтарящи се МПУ. Първоначално се е считало, че значение за превенцията има само **анти тромботичното действие** на посочените групи препарати (Wegert W et al., 2002). Понастоящем се проучва хипотезата, че НДА и НМХ може би **подобряват трофобластната инвазия**, което профилактира развитието на МПУ (Caritis SN et al., 1998). Засега липсва единство в мненията кой тип анти тромботична медикация (АМ) и в какви дози е ефективна за превенция на МПУ при последващи бременности (Bar J et al., 2001; Barton JR et al., 2008; Bramham K et al., 2011; Li H et al., 2005).

Приложението на НДА в опит за превенция на ПЕ се базира върху наблюдаваните отклонения в хемостазния профил вероятно свързани с нарушаване на равновесието между вазодилататорните и вазокontraхиращите простагландини. НДА **потискат производството на тромбоксан повече**, отколкото това на простациклин, като по този начин осигуряват защита срещу вазоконстрикция, респективно прекалено развитие на процесите на кръвосъсирване на плацентарното място (Caritis SN et al., 1998; Caron N et al., 2009; Patrick J et al., 2015; Sibai VM et al., 1989). В допълнение намаленото освобождаване на простаноиди е израз и на **противовъзпалителното действие** на аспирина (Panagodage et al., 2016). В контекста на ПЕ НДА водят до **понижение на нивата на разтворимата fms-подобна тирозин киназа 1 (sFlt-1)**, чрез

потискане по-специално на циклооксигеназа-1 (COX-1) (Li C et al., 2015). Аспиринът също оказва и *антиапоптозен ефект* върху трофобластната тъкан, като намалява оксидативния стрес (Sotiriadis A., 2016).

Първоначално няколко едноцентрови проучвания, повечето от които обхващащи високорискови за развитието на ПЕ бременности, показват съществено намаление на честотата на АХ, придружена с протеинурия, както и на процента на ИУРП на фона на АМ с НДА (Beaufils M et al., 1985; Wallenburg HCS et al., 1986; Schiff E et al., 1989; Uzan S et al., 1991; Hauth JC et al., 1993). Тези проучвания водят до широко разпространената употреба на НДА за профилактика на ПЕ. Понастоящем съществуват достатъчно литературни данни, които свидетелстват, че приемът на НДА, започнат преди 16 г.с., намалява вероятността от развитие на ранна ПЕ при високорискови бременности и особено на такава, съпроводена с протеинурия, и ИУРП (Bujold E et al., 2010; Roberge S et al., 2012). Друго важно откритие е това, че честотата на хипертонията, развиваща се преди 37-ма г.с. значително намалява при бременни, приемащи НДА, в сравнение с плацебо групите. Такова откритие не е без значение, тъй като при пациентки, диагностицирани с гестационна хипертония след 36-та г.с. също има риск от развитие на ПЕ, който възлиза на 10% (World Health Organization. WHO Recommendations for Prevention and Treatment of Pre-Eclampsia and Eclampsia. World Health Organization, 2011). В този смисъл, НДА предотвратяват развитието както на ранните, така и на късните форми на ПЕ. Това е доказано в проспективни проучвания (Coomarasamy A et al., 2003) и в мета-анализи по проблема (Roberge S et al., 2012).

По-късно, няколко по-мощни проучвания отричат благоприятния ефект от терапията с НДА върху опитите за профилактика на МПУ (Italian Study of Aspirin in Pregnancy, 1993; Sibai BM et al., 1993; CLASP, 1994; ECPPA, 1996; Rotchell YE et al., 1998/Golding J., 1998). В проучване на Caritis и съавт., например, обхващащо 2 539 високорискови за МПУ бременности, АМ с НДА не показва положителен ефект в профилактиката на повторното развитие на ПЕ при наличие на предшестваща такава (Caritis SN, 1998). Необходимо е да се отбележи, че като ниски дози аспирин в това проучване се отбелязват такива от порядъка на 60 mg/дн, които изглеждат ниски, съгласно съвременните представи. Понастоящем в някои проучвания се прилагат 150 mg/дн аспирин (O’Gorman N. et al., 2016).

В нашето проучване може да се обобщи, че в изследваната група на АМ само с НДА (ИГ-НДА) честотата общо на случаите с ПЕ беше парадоксално макар и незначимо по-висока спрямо КГ-1 с аналогична анамнеза, но без терапия. Това може да се дължи на сравнително малкия брой случаи в подгрупата, получаваща НДА. В ИГ-НДА обаче, процентът на случаите с тежка ПЕ беше по-нисък от съответния в КГ-1 – със същата анамнеза, но без терапия. Именно случаите с ранна тежка ПЕ преди 34 г.с. се свързват с по-неблагоприятен майчин и перинатален изход в сравнение с тези с късна ПЕ (Gomathy E et al., 2018). В този смисъл, по-високият процент на случаите общо с ПЕ в ИГ-НДА спрямо този в КГ-1 би могъл да се дължи на по-високата честота на случаите с умерена ПЕ в ИГ-НДА спрямо тези с тежка ПЕ. Като допълнение, в КГ-1 без АМ относителният дял на случаите с тежка ПЕ спрямо общия брой случаи с ПЕ беше 67.86% (19/28), докато в ИГ-НДА този процент беше по-малък – 38.46% (5/13 случая). Разликата между тези две групи *не беше статистически значима*, но въпреки това беше отчетлива.

Отбеляза се тенденция и към понижаване на процента на случаите с ИУРП (общо, с умерена и тежка ИУРП) в ИГ-НДА спрямо КГ-1, но разликата не беше статистически значима. В ИГ-НДА, въпреки терапията обаче, честотата на ПЕ, ИУРП (обща и тежка) и общо на МПУ остана статистически значимо по-висока от тази в КГ-2 (с предшестващи нормално протекли бременности).

Не е ясен начинът, по който действат НМХ, ако биха намалили риска от МПУ. Авторите, които твърдят, че НМХ имат ефект в тази насока, допускат значението и на механизми на действие, които не са свързани с коагулационната каскада (Othman M et al., 2010; Sheppard BL, 1999). НХ и НМХ *стимулират диференциацията и инвазията на торфобласта in vivo* (Quenby S, 2004; Leach RE et al., 2004), и *инхибират моноцитната адхезия към активирания ендотел* (Manduteanu I et al., 2007). Тези медикаменти също така *намаляват съдовата резистентност* в *in vitro* (Reantragoon S et al., 1994) и в *in vivo* условия (Mello G et al., 2005; Torricelli M et al., 2006). Що се отнася до потенциалния положителен ефект от приложението на НМХ при рискови за МПУ бременности, публикуваните проучвания са по-малко на брой, в сравнение тези, касаещи ефекта на аспирина, и с противоречиви резултати. В някои от тях част от бременните са получавали не само НМХ, но и НДА, започнат в различни етапи на бременността (Riyazi N., 1998). Съществуват проучвания, които свидетелстват в полза на обещаващата роля на АМ с НМХ с цел профилактика на риска от повторно развитие особено на тежки МПУ, при наличие на предшестваща такава анамнеза

(Rodger MA et al., 2014). Последните проучвания на същите автори обаче, отхвърлят положителния ефект на АМ с НМХ в профилактиката на МПУ.

Липсват убедителни данни за пряка връзка между ВТ и развитието на МПУ. Наличието или отсъствието на ВТ едва ли влияе в толкова висока степен и върху ефекта от антикоагулантната и антиагрегантна терапия. В проучване от март 2017 г. Skeith L и съавт. изтъкват многофакторната етиология на МПУ, отчасти свързана и със свръхактивност на процесите на коагулацията при взаимодействието между майчините и феталните тъкани по време на бременността. Приложението на НМХ според тях не води до съществено понижение на риска от повтарящи се МПУ. Като цяло, авторите отхвърлят аплицирането на НМХ като профилактика при пациентки с предшестващи усложнени бременности, независимо от наличието или липсата на ВТ (Skeith L, 2017).

Съществуват 5 рандомизирани контролирани проучвания, разглеждащи ефекта на АМ върху протичането на бременността при пациентки с анамнеза за предшестващи МПУ (Mello G et al., 2005; Rey E et al., 2009; Gris JC et al., 2010, 2011; Martinelli et al., 2012), като съществува само едно проучване, което разглежда проблема при пациентки с ВТ (de Vries et al., 2012). През 2005 г. Mello и съавт. съобщават за благоприятен ефект на АМ с НМХ при пациентки с предходна бременност с ПЕ и хомозиготна делеция в гена, кодиращ ангиотензин-II конвертиращия ензим. Тази мутация обаче, се открива само при $\frac{1}{4}$ от пациентките с ПЕ, което прави резултатите от това проучване не особено приложими в практиката (Mello et al., 2005). Според друго проучване от 2009 г. антикоагулантната терапия с НМХ, в частност далтепарин, също показва положителен ефект по отношение на профилактиката на МПУ (респ. ИУРП) при пациентки с предшестваща такава анамнеза без наличие на ВТ (Rey E. et al., 2009). В полза на АМ с НМХ с цел превенция на МПУ при последващи бременности са и резултатите от две едноцентрови проучвания, извършени от Gris и сътр. през 2010 г. и 2011 г., които се концентрират по-специално върху случаите с ПЕ и с АП. В тези проучвания са изключени случаите с предшестващи късни фетални загуби. Пациентките в тези две проучвания освен апликация на НМХ са приемали едновременно с това и НДА с различно начало на приема и с различна продължителност в хода на бременността. В проучването на Martinelli и сътр. – т. нар. HAPPY-проучване от 2012 г. обаче, авторите поставят под съмнение благоприятното влияние на АМ с НМХ в опита за предотвратяване повторно развитие на МПУ. Към момента АМ с НМХ с цел профилактика на МПУ е индицирана единствено при АФЛС и то – в комбинация с

НДА (Schreiber K. et al., 2011). Данните от единственото рандомизирано контролирано проучване по отношение на евентуалния положителен ефект от АМ при бременни с ВТ не са потвърдени от други автори (de Vries et al., 2012; Abheiden C et al., 2016).

Резултатите от други едно- и многоцентрови проучвания върху ефекта от АМ само с НМХ не показват съществено понижение на риска от повторни МПУ при високорискови бременности. Според тях този вид АМ понижава риска от повторно развитие на МПУ единствено при пациентки с предшестващо АП ($p=0.006$), но не и с други предишни МПУ (Rodger MA et al., 2016). Според Groom KM и съавт. АМ с НМХ, в частност с еноксапарин при бременни с предшестващи ПЕ и/или ИУРП, например, не оказва благоприятен ефект върху предотвратяването на риска от повторно развитие на МПУ (Groom KM et al., 2017).

В нашето проучване случаите общо с ПЕ бяха незначимо повече в ИГ-НМХ спрямо КГ-1, но предимно за сметка на тези с умерена ПЕ. Честотата на последните беше парадоксално по-висока в ИГ-НМХ в сравнение с тази в КГ-1, вероятно във връзка с по-малка представителна извадка. Липсваше статистически значима разлика в ИГ-НМХ спрямо КГ-1 по отношение на случаите с тежка ПЕ и с АП. По отношение на общата честота на ИУРП, се установи значимо понижаване на нейния процент в ИГ-НМХ спрямо КГ-1, за сметка на случаите с тежка ИУРП, които също бяха статистически значимо по-малко в ИГ-НМХ в сравнение с КГ-1. Като цяло, процентът случаи общо с МПУ не се отличаваше значимо от същия процент в контролната група – също с анамнеза за МПУ, но без терапия. В ИГ-НМХ беше отбелязана и тенденция за по-нисък относителен дял на случаите с тежка ПЕ спрямо общия брой случаи с ПЕ, без разликите с КГ-1 да са статистически значими.

В литературната справка се откриват малко на брой проучвания, засягащи ефекта от приложението на комбинирана АМ върху риска от развитие на МПУ. Такива проучвания са двете едноцентрови на Gris и сътр. (Gris JC et al., 2010; Gris JC et al., 2011). Такова е и FRUIT-проучването, което обхваща пациентки с предшестваща анамнеза за усложнени бременности и ВТ (de Vries et al, 2012) и в което се разглеждат случаи предимно с ранна тежка ПЕ. Прибавянето на НМХ към АМ с НДА изглежда има частичен положителен ефект върху протичането на бременността при пациентки с ВТ. От една страна, се намалява риска от повторно развитие на ранна тежка ПЕ < 34-та г.с., но от друга страна, липсва съществен ефект върху честотата на повтаряемост общо

на МПУ и на умерената ПЕ, както и върху изхода на бременността (de Vries et al., 2012).

Съгласно резултатите от нашето проучване, може да се обобщи, че липсваше статистически значима разлика между ИГ, получаваща комбинирана АМ с НДА и НМХ (ИГ-НДА+НМХ) и КГ-1 по отношение на честотата на повторно развитие на МПУ през настоящата бременност. Наблюдавано беше известно понижаване на честотата на случаите общо, с умерена, и с тежка ИУРП, но разликите не бяха статистически значими. Що се отнася до случаите общо, с тежка и с умерена ПЕ, честотата въпреки АМ беше парадоксално по-висока в ИГ-НДА+НМХ спрямо КГ-1, отново без разликите да бъдат статистически значими. Тези разлики вероятно се дължат на малкия брой случаи в изследваните подгрупи. В ИГ-НДА+НМХ обаче, докато относителният дял на случаите с тежка ПЕ беше 57.14 % от всички случаи с ПЕ, в КГ-1 без терапия този процент беше по-висок – 67.86%.

В изследваните от нас групи, получаващи различни видове АМ поради предшестващи бременности с МПУ, се наблюдаваше значимо по-висока честота на МПУ в сравнение с КГ-2 (бременни без анамнеза за МПУ, с предшестващи нормално протекли бременности). Този факт се отнасяше общо за всички МПУ и поотделно за случаите с ПЕ и ИУРП. Това доказва, че патогенезата на МПУ е сложна и за тяхното възникване имат значение множество фактори, а не само плацентарната хипоперфузия и исхемия.

В извършената от нас литературна справка, не установихме литературни данни, които да сравняват честотата на повторно развитие на МПУ при трите различни типа АМ – 1/ АМ само с НДА; 2/ АМ само с НМХ; 3/ АМ едновременно с НДА и НМХ.

При сравняване на честотата на повторно развитие на МПУ в нашето проучване – общо и по видове, нямаше значими разлики между трите подгрупи, получаващи само НДА, само НМХ или комбинация от тях, по отношение на нито един от анализиранияте показатели. Липсваха статистически значими разлики между трите подгрупи по отношение на процента случаи с ПЕ – общо, умерена и тежка, с ИУРП – общо, умерена и тежка, с абрупцио на плацентата и интраутеринна смърт и общо с МПУ. Въпреки липсата на статистически значими разлики между трите подгрупи на ИГ, отчетливо най-нисък относителен дял на случаите с тежка ПЕ спрямо общия брой случаи с ПЕ беше установен в ИГ-НДА спрямо другите две подгрупи – ИГ-НМХ и ИГ-НДА+НМХ.

С оглед на казаното по горе е уместно при бременни с предшестващи МПУ АМ да се осъществява само с НДА поради ниската цена, лесното приложение и липсата на сериозни странични ефекти. Препоръчително е да се следват съвременните тенденции, като се прилагат дози от 150 мг/дн, чиито ефект е по-изразен в сравнение с този на по-ниските дози (най-нови данни от ASPRE-проучването).

4.4. ИЗХОД НА БРЕМЕННОСТТА ПРИ ПАЦИЕНТКИ С ПРЕДШЕСТВАЩИ МЕДИИРАНИ ОТ ПЛАЦЕНТАТА УСЛОЖНЕНИЯ, ПОЛУЧАВАЩИ АНТИТРОМБОТИЧНА МЕДИКАЦИЯ ПРЕЗ НАСТОЯЩАТА БРЕМЕННОСТ.

Беше анализиран изходът на бременността при пациентки, получаващи АМ поради предшестваща бременност с МПУ, и беше сравнен с този при бременни със същата анамнеза, но без АМ (КГ-1), както и с този при бременни с предшестващи нормални бременности (КГ-2).

4.4.1. Изходът на бременността при пациентки от ИГ на АМ само с НДА спрямо КГ-1 и КГ-2 е представен на Табл. 4.4-1.

Средната гестационна възраст (г.в.) при раждането в групата, получаваща НДА, беше 36.81 г.с., а в тази с аналогична анамнеза, но без терапия (КГ-1) – 36.57 г.с. *Разликата не беше статистически значима* ($p=0.533$). Средната г.в. при раждането в ИГ-НДА обаче, беше *значимо по-малка*, въпреки терапията, от тази в КГ-2 (предшестващи нормално протекли бременности) – съответно 39.16 г.с. ($p=0.0001$).

Честотата общо на **ПР** в ИГ-НДА беше 37.21% (16/43), а в КГ-1 (без терапия) – 41.83% (64/153). *Разликата между двете групи не беше статистически значима* ($p=0.589$). Същевременно обаче, процентът на ПР в ИГ-НДА беше *значимо по-висок* спрямо този в КГ-2 съответно 7.81% (25/320) – $p=0.0001$.

Не съществуваха статистически значими различия в процентите на **предизвиканите ПР** (ППР) между ИГ-НДА – 25.58% (11/43) и КГ-1 – 34.64% (53/153) – $p=0.263$. Процентът на ППР обаче, беше *значимо по-висок* в ИГ-НДА в сравнение с този в КГ-2, при която този процент възлизаше на 4.06% (13/320) – $p=0.0001$ (вж Табл. 4.4-1.).

Относителният дял на ППР спрямо общия брой ПР в ИГ-НДА беше 68.75% (11/16), а в КГ-1 беше 82.81% (53/64), като разликата *не беше статистически значима*,

p=0.208. Относителният дял на ППР в ИГ-НДА беше обаче *незначимо по-висок* в ИГ-НДА в сравнение с КГ-2, за която този показател беше 52% (13/25), p=289.

Процентът на *спонтанните преждевременни раждания (СПР)* в ИГ-НДА беше 11.63% (5/43), в КГ-1 беше 7.19% (11/153), а в КГ-2 беше 3.75% (12/320). *Разликата* между ИГ-НДА и КГ-1 относно разглеждания показател *не беше статистически значима* (p=0.347). И тук СПР бяха *значимо по-чести* в ИГ-НДА спрямо тези в КГ-2 – p=0.039.

Процентът на *ЦС (общо)* за ИГ, третирана с НДА беше 70.45% (31/44), а за КГ-1 беше 63.92% (101/158). *Разликата* между тези две групи *не беше статистически значима* – p=0.477. Същевременно обаче, *процентът* на ЦС в ИГ-НДА беше *значимо по-висок* от този в КГ-2, който беше съответно 42.19% (135/320) – p=0.0001.

Таблица 4.4-1. Изход на бременността при пациентки, третирани с НДА поради предшестващи бременности с МПУ

ПОКАЗАТЕЛИ	ИГ-НДА N=44/169 26%	КГ-1 N= 158	КГ-2 N =320	P 1/2	P 1/3
Средна гестационна възраст при раждането (г.с.)	36.81	36.57	39.16	0.533	<u>0.0001</u>
Преждевременно раждане – общо – N (%)	16/43 37.21%	64/153 41.83%	25/320 7.81%	0.589	<u>0.0001</u>
Предизвикано преждевременно раждане – N (%)	11/43 25.58%	53/153 34.64%	13/320 4.06%	0.263	<u>0.0001</u>
Относителен дял на предизвикани преждевременни раждания/общ брой преждевременни раждания	11/16 68.75%	53/64 82.81%	13/25 52%	0.208	0.289
Спонтанно преждевременно раждане – N (%)	5/43 11.63%	11/153 7.19 %	12/320 3.75%	0.347	<u>0.039</u>
ЦС – общо N (%)	31/44 70.45%	101/158 63.92%	135/320 42.19%	0.477	<u>0.0001</u>
ЦС заради фетален дистрес – N (%)	6/31 19.35%	14/101 13.86%	8/135 5.93%	0.453	<u>0.015</u>
ТОР - N (%)	1/44 2.27%	5/158 3.16%	-	1	-

Цезарово сечение заради фетален дистрес беше извършено в 19.35% (6/31) от случаите в ИГ-НДА, родили по оперативен абдоминален път, и при 13.86% (14/101) от тези в КГ-1, родили по този начин. *Разликата* между тези две групи по този показател също *не беше статистически значима* – $p=0.453$. ЦС заради ФД обаче, беше *значимо по-често* в ИГ-НДА в сравнение с КГ-2, където този процент възлизаше на 5.93% (8/135) – $p=0.015$.

В 1/44 (2.27%) случая от ИГ, третирана с НДА, бременността беше **прекъсната по медицински показания** (тежка ПЕ и/или ИУРП). В КГ-1 този процент беше 3.16% (5/158), като *разликата не беше статистически значима* ($p>0.05$). В КГ-2 нямаше бременности, прекъснати по медицински показания.

4.4.2. Изходът на бременността при пациентки от ИГ на АМ само с НМХ спрямо КГ-1 и КГ-2 е представен на Табл. 4.4-2.

Средната гестационна възраст (г.в.) при раждането в групата, получаваща НМХ, беше 36.7 г.с., а в тази с аналогична анамнеза, но без терапия – 36.57 г.с. *Разликата не беше статистически значима* ($p=0.829$). Средната г.в. при раждането в ИГ-НМХ обаче, беше *значимо по-малка*, въпреки терапията, спрямо тази в КГ-2 (с предшестващи нормално протекли бременности) – съответно 39.16 г.с. - $p=0.0001$ (Вж. Таблица 4.4-2.).

Честотата общо на **ПР** в ИГ-НМХ беше 45.83% (33/72), а в КГ-1 (без терапия) – 41.83% (64/153). *Разликата между двете групи не беше статистически значима* ($p=0.569$). Същевременно обаче, процентът на ПР в ИГ-НМХ беше *значимо по-висок* спрямо този в КГ-2 съответно 7.81% (25/320) – $p=0.0001$.

Не съществуваша статистически значими различия в процентите на **предизвиканите ПР (ППР)** между ИГ, третирана с НМХ – 37.5% (27/72) и КГ-1 – 34.64% (53/153) – $p=0.674$. Процентът на ППР обаче, беше *значимо по-висок* в ИГ-НМХ в сравнение с този в КГ-2, при която този процент беше 4.06% (13/320) – $p=0.0001$ (Вж Табл. 4.4-2.).

Относителният дял на ППР спрямо общия брой на ПР в ИГ-НМХ – 81.8% (27/33) *не се различаваше значимо* от този в КГ-1 – 82.81% (53/64) при $p=0.904$, но беше *значимо по-висок* от този в КГ-2 – 52% (13/25), $p=0.015$.

Процентът на **спонтанните преждевременни раждания (СПР)** в ИГ на лечение с НМХ беше 8.33% (6/72), в КГ-1 беше 7.19% (11/153), а в КГ-2 беше 3.75% (12/320). СПР бяха *незначимо по-чести* в ИГ-НМХ (6/72 – 8.33%) спрямо тези в КГ-1

(11/153 – 7.19%), $p=0.764$. Честотата им спрямо тези в КГ-2 също *не беше статистически значимо по-висока* ($p=0.093$).

Таблица 4.4-2. Изход на бременността при пациентки, третирани с НМХ поради предшестващи бременности с МПУ

ПОКАЗАТЕЛИ	ИГ-НМХ N=74/169 44%	КГ-1 N= 158	КГ-2 N =320	P 1/2	P 1/3
Средна гестационна възраст при раждането (г.с.)	36.7	36.57	39.16	0.829	<u>0.0001</u>
Преждевременно раждане – общо – N (%)	33/72 45.83%	64/153 41.83%	25/320 7.81%	0.569	<u>0.0001</u>
Предизвикано преждевременно раждане – N (%)	27/72 37.5%	53/153 34.64%	13/320 4.06%	0.674	<u>0.0001</u>
Относителен дял на предизвикани преждевременни раждания/общ брой преждевременни раждания	27/33 81.8%	53/64 82.81%	13/25 52%	0.904	<u>0.015</u>
Спонтанно преждевременно раждане – N (%)	6/72 8.33%	11/153 7.19%	12/320 3.75%	0.764	0.093
ЦС – общо N (%)	59/74 79.73%	101/158 63.92 %	135/320 42.19%	<u>0.015</u>	<u>0.0001</u>
ЦС заради фетален дистрес – N (%)	7/59 11.86%	14/101 13.86%	8/135 5.93%	0.719	0.156
ТОР – N (%)	2/74 2.70%	5/158 3.16%	-	1	-

Статистически значимо по-висока беше честотата на **ЦС (общо)** за ИГ, третирана с НМХ - 79.73% (59/74), спрямо тази в КГ-1 - 63.92% (101/158) - $p=0.015$. *Значимо по-висок* беше и процентът на ЦС (общо) в ИГ-НМХ в сравнение с този в КГ-2, който беше съответно 42.19% (135/320) – $p=0.0001$.

Цезарово сечение заради ФД в ИГ-НМХ беше извършено в 11.86% (7/59) и при 13.86% (14/101) в КГ-1. Разликата между тези две групи по този показател *не беше статистически значима* – $p=0.719$. ЦС заради фетален дистрес в ИГ-НМХ се оказа *незначимо по-чести* и спрямо тези в КГ-2 - 5.93% (8/135), $p=0.156$.

В 2.70% (2/74) случая от ИГ, третирана с НМХ, **бременността** беше **прекъсната по медицински показания** (тежка ПЕ и/или ИУРП). В КГ-1 този процент възлизаше на 3.16% (5/158), като разликата *не беше статистически значима* ($p>0.05$). В КГ-2 липсваха бременности, прекъснати по медицински показания.

4.4.3. Изходът на бременността при пациентки от ИГ на АМ с НДА и НМХ спрямо КГ-1 и КГ-2 е представен на Табл. 4.4-3.

Средната гестационна възраст (г.в.) при раждането в групата на АМ, получаваща едновременно НДА и НМХ, беше 36.15 г.с., а в тази с аналогична анамнеза, но без терапия – 36.57 г.с. Разликата *не беше статистически значима* (p=0.200). Средната г.в. при раждането в ИГ-НДА+НМХ обаче, беше *значимо по-малка*, въпреки терапията, спрямо тази в КГ-2 (предшествващи нормално протекли бременности) – съответно 39.16 г.с. (p=0.0001).

Таблица 4.4-3. Изход на бременността при пациентки, третирани едновременно с НМХ и НДА при предшествващи бременности с МПУ

ПОКАЗАТЕЛИ	ИГ- НДА+НМХ N= 51/169 30%	КГ-1 N= 158	КГ-2 N =320	P 1/2	P 1/3
Средна гестационна възраст при раждането (г.с.)	36.15	36.57	39.16	0.200	<u>0.0001</u>
Преждевременно раждане – общо – N (%)	27/48 56.25%	64/153 41.83%	25/320 7.81%	0.08	<u>0.0001</u>
Предизвикано преждевременно раждане – N (%)	22/48 45.83%	53/153 34.64%	13/320 4.06%	0.162	<u>0.0001</u>
Относителен дял на предизвикани преждевременни раждания/общ брой преждевременни раждания	22/27 81.48%	53/64 82.81%	13/25 52%	0.881	<u>0.0238</u>
Спонтанно преждевременно раждане – N (%)	5/48 10.42%	11/153 7.19 %	12/320 3.75%	0.472	<u>0.04</u>
ЦС – общо N (%)	38/51 74.51%	101/158 63.92 %	135/320 42.19%	0.117	<u>0.0001</u>
ЦС заради фетален дистрес – N (%)	7/38 18.42%	14/101 13.86%	8/135 5.93%	0.596	<u>0.024</u>
ТОР – N (%)	3/51 5.88%	5/158 3.16%	-	0.407	-

Честотата общо на ПР в ИГ-НДА+НМХ беше 56.25% (27/48), а в КГ-1 (без терапия) – 41.83% (64/153). Разликата между двете групи по отношение на този

показател не беше статистически значима ($p=0.08$). ПР в ИГ-НДА+НМХ бяха обаче значимо по-чести спрямо КГ-2 - 7.81% (25/320), $p=0.0001$.

Не съществуваха обаче, статистически значими разлики в процентите на **предизвиканите ПР (ППР)** между ИГ, третирана с НДА и НМХ – 45.83% (22/48), като те бяха незначимо повече от ППР в КГ-1 - 34.64% (53/153) при $p=0.162$. Процентът на ППР беше значимо по-висок в ИГ-НДА+НМХ в сравнение с този в КГ-2, при която този процент беше 4.06% (13/320) – $p=0.0001$ (вж Табл. 4.4-3.).

Относителният дял на ППР в ИГ-НДА+НМХ спрямо общия брой ПР беше 81.48% (22/27), а в КГ-1 – 82.81% (53/64), като разликата между двете групи не беше статистически значима, $p=0.881$. В КГ-2 относителният дял на ППР беше значимо по-нисък от този в КГ-1 – 52% (13/25), $p=0.0238$.

Процентът на **спонтанните преждевременни раждания (СПР)** в ИГ на комбинирана АМ с НДА и НМХ беше 10.42% (5/48), в КГ-1 беше 7.19% (11/153), а в КГ-2 беше 3.75% (12/320). Разликата между ИГ-НДА+НМХ и КГ-1 не беше статистически значима ($p=0.472$). СПР обаче, бяха значимо по-чести в ИГ-НДА+НМХ спрямо тези в КГ-2 ($p=0.04$).

Статистически незначимо по-висока беше честотата на **ЦС (общо)** за ИГ, третирана с НДА и НМХ - 74.51% (38/51), спрямо тази за КГ-1 - 63.92% (101/158) - $p=0.117$. Значимо по-висок беше и процентът на ЦС (общо) в ИГ-НДА+НМХ спрямо този в КГ-2, който беше съответно 42.19% (135/320) – $p=0.0001$.

Цезарово сечение заради ФД беше извършено при 18.42% (7/38) от бременните в ИГ-НДА+НМХ и при 13.86% (14/101) от тези в КГ-1. Разликата между двете групи по този показател не беше статистически значима ($p=0.596$). ЦС заради фетален дистрес в ИГ-НДА+НМХ се оказаха значимо по-чести спрямо тези в КГ-2 - 5.93% (8/135) при $p=0.024$.

В 5.88% (3/51) случая от ИГ, третирана с НДА+НМХ, **бременността** беше прекъсната по медицински показания (тежка ПЕ и/или ИУРП). В КГ-1 този процент беше 3.16% (5/158), като разликата не беше статистически значима ($p=0.407$). В КГ-2 липсваха бременности, прекъснати по медицински показания.

4.4.4. В Таблица 4.4-4. са сравнени показателите, отразяващи изхода на бременността на фона на различните видове АМ поради предшестващи бременности с МПУ.

Средната гестационна възраст (г.в.) при раждането в различните подгрупи на АМ (само с НДА, само с НМХ или комбинирано с НДА и НМХ), беше съответно: 36.81 г.с. за ИГ-НДА, 36.7 г.с. за ИГ-НМХ и 36.15 г.с. за ИГ-НДА+НМХ. Разликите *не* бяха статистически значими ($p>0.05$).

Таблица 4.4-4. Изход на бременността при пациентки, третирани с различни видове АМ поради предшестващи бременности с МПУ

ПОКАЗАТЕЛ И	ИГ-НДА N=44/169 26%	ИГ- НМХ N=74/169 44%	ИГ- НДА+НМХ N=51/169 30%	P 1/2	P 2/3	P 1/3
Средна гестационна възраст при раждането (г.с.)	36.81	36.7	36.15	0.413	0.289	0.135
Преждевременно раждане – общо – N (%)	16/43 37.21%	33/72 45.83%	27/48 56.25%	0.473	0.352	0.093
Предизвикано преждевременно раждане – N (%)	11/43 25.58%	27/72 37.5%	22/48 45.83%	0.190	0.363	<u>0.044</u>
Относителен дял на предизвикани преждевременни раждания/общ брой преждевременни раждания	11/16 68.75%	27/33 81.8%	22/27 81.48%	0.303	0.976	0.337
Спонтанно преждевременно раждане – N%)	5/43 11.63%	6/72 8.33%	5/48 10.42%	0.562	0.697	0.857
ЦС – общо N (%)	31/44 70.45%	59/74 79.73%	38/51 74.51%	0.271	0.519	0.818
ЦС заради фетален дистрес – N (%)	6/31 19.35%	7/59 11.86%	7/38 18.42%	0.337	0.368	0.920
ТОР – N (%)	1/44 2.27%	2/74 2.70%	3/51 5.88%	1	0.397	0.621

Честотата **общо на ПР** в ИГ-НДА беше 37.21% (16/43), в ИГ-НМХ съответно 45.83% (33/72), а в ИГ-НДА+НМХ - 56.25% (27/48) т.е. *не бяха отчетени статистически значими разлики* и по този показател ($p>0.05$). По отношение на показателите, характеризиращи **ППР**, *не съществуваха значими разлики* в честотата на ППР между ИГ-НДА - 25.58% (11/43) и ИГ-НМХ - 37.5% (27/72) при $p=0.190$, както и между ИГ-НМХ - 37.5% (27/72) и ИГ-НДА+НМХ - 45.83% (22/48), при $p=0.363$. Честотата на ППР в ИГ-НДА - 25.58% (11/43) обаче, беше статистически значимо по-ниска спрямо тази в групата, третирана с НДА и НМХ - 45.83% (22/48) - $p=0.044$ (Вж. Табл. 4.4-4.).

Относителният дял на ППР в ИГ-НДА беше *най-нисък* - 68.75% (11/16), при 81.8% (27/33) в ИГ-НМХ и 81.48% (22/27) в ИГ-НДА+НМХ, $p>0.05$.

Процентът на **спонтанните преждевременни раждания (СПР)** в ИГ на различна АМ обаче, *не беше статистически значимо различен* ($p>0.05$). В ИГ-НДА СПР бяха 11.63% (5/43), в ИГ-НМХ съответно - 8.33% (6/72), а в ИГ-НДА+НМХ - 10.42% (5/48).

Статистически незначими бяха разликите общо в честотата на ЦС в разглежданите подгрупи: за ИГ-НДА - 70.45% (31/44), за ИГ-НМХ - 79.73% (59/74) и за ИГ-НДА+НМХ - 74.51% (38/51) - $p>0.05$.

Процентът на **Цезаровите сечения заради ФД** в ИГ-НДА беше 19.35% (6/31), в ИГ-НМХ - 11.86% (7/59), а в ИГ-НДА+НМХ съответно - 18.42% (7/38). Разликата между подгрупите по този показател *не беше статистически значима* ($p>0.05$).

По медицински показания (тежка ПЕ и/или ИУРП), бременността беше прекъсната в 2.27% (1/44) от пациентките в ИГ-НДА, в 2.70% (2/74) от пациентките в ИГ-НМХ и в 5.88% (3/51) от пациентките в ИГ-НДА+НМХ, като и тук разликите *не бяха статистически значими* ($p>0.05$).

ОБСЪЖДАНЕ

Въпросът относно ефективността от приложението на АМ при анамнеза за бременности с предшестващи МПУ е без еднозначен отговор. Темата е дискутирана в проучването на Kurfermics M. и сътр. от 2011 г. В проучването са включени общо 72 бременни (съставящи изследвана и контролна групи) без ВТ с предишни ранна тежка ПЕ и/или ИУРП5^{th} персантил (5с), АП и/или ИУС. При 32 от пациентките е била приложена АМ само с НМХ - изследваната група бременни. Останалите 40 пациентки са били без АМ - т. нар. контролна група бременни. Резултатите от проучването

свидетелстват в полза на АМ само с НМХ по отношение на понижаване на честотата на повторни МПУ, което предполага и подобряване на изхода на бременността (Kupfermanc M. et al., 2011). В проучването си от 2017 г. обаче, Skeith L. и сътр. отхвърлят приложението на самостоятелната АМ само с НМХ с цел профилактика на повторното развитие на МПУ.

По отношение на видовете АМ, през 2016 г. Ageia и сътр. публикуват резултати от общо 4 проучвания върху 222 пациентки с ВТ. Сравнен е ефектът от приложението на комбинираната АМ едновременно с НДА и НМХ с този при самостоятелен прием само на НДА по отношение на честотата на живородените. Не се установява статистически значима разлика между двата вида АМ както във връзка с процента на живородените, така и във връзка с честотата на ПР, на случаите с ПЕ, на новородените с ниско тегло. Следователно липсват данни, които да свидетелстват в полза на добавянето на НМХ към НДА с цел подобряване изхода на бременността (Ageia AL et al., 2016).

Въпросът за влиянието на ВТ върху развитието на МПУ и върху протичането и изхода на бременността е разгледан от Dłuski D. и сътр. Ролята на ВТ за развитието на МПУ и свързания с тях неблагоприятен изход на бременността не е напълно и безусловно доказана (Rodger MA, 2011). В проучване от 2018 г. върху честотата на ВТ сред бременности с МПУ Dłuski D. и съвт. установяват, че 32 от 162 пациентки (общо за изследваната и контролните групи) са носители на тромбофилен фактор, от които 25 развиват МПУ, като носителството на ВТ в това проучване включва резистентност спрямо активирания протеин С, дефицит на протеин S, ниски нива на антитромбин III и на хомоцистеин (Dłuski D. et al, 2018). Съгласно анкетираните в нашето проучване 84 пациентки една беше носител на високорискова ВТ – хомозиготен носител на мутация R506Q в гена за FVL, и една – на АФЛС. В тромбофилния профил на останалите, изследвани по този показател бременни, се наблюдаваха единствено нискорискови ВТ, в съответствие с направената от нас литературната справка (Bates SM et al., 2004; Kujovich JL, 2004; RCOG, 2015).

Според друга източници от литературната справка не съществуват достатъчно убедителни данни в полза на приложението на АМ с цел профилактика на развитието на МПУ и свързаните с тях усложнения на бременността. Необходими са допълнителни проучвания преди да се възприеме идеята за антикоагулантна профилактика при рискови бременности в рутинната практика (Dao V. et al, 2009). През 2015 г. Mutlu и сътр. извършват проучване върху 204 бременни с ВТ и с анамнеза

за предишни МПУ (ПЕ, ИУРП, ИУС, АП, повтарящи се фетални загуби), на които е приложена АМ само с НДА, само с НМХ или едновременно с НДА и НМХ. По отношение на подгрупите от изследваната група на самостоятелна терапия с НДА или НМХ не са установени значими различия в гестационната възраст при раждането, теглото на новороденото, начина на родоразрешение, честотата на прием в ИНО. Единствено, в подгрупата на АМ само с НМХ се открива по-висока честота на живородените в сравнение с контролната група бременни без терапия. АМ само с НДА се оказва, че не повлиява изхода на бременността. Що се отнася до АМ едновременно с НДА и НМХ, от една страна, честотата на живородените и гестационният срок при раждането са по-високи в изследваната група на АМ в сравнение с контролната група бременни. От друга страна, липсват значими различия по отношение на теглото на новороденото при раждането, начина на родоразрешение и престоя в ИНО (Mutlu I et al., 2015).

Дали изобщо комбинираната АМ едновременно с НДА и НМХ би довела до по-добри резултати по отношение на изхода на бременността?

Според резултатите от нашето проучване на фона на АМ само с НДА гестационният срок при раждането не се отличава значимо от този в КГ-1, но е значимо по-нисък спрямо КГ-2. Отбелязва се тенденция към по-нисък процент общо на ПР спрямо КГ-1. Относителният дял на случаите с ППР е макар и незначимо по-нисък в групата, третирана с НДА (68.75%) в сравнение с контролната с аналогична анамнеза, но без терапия (82.81%). Процентът на ЦС заради фетален дистрес е незначимо по-висок от този в КГ-1 и значимо по-висок от този в КГ-2.

Съгласно резултатите от нашето проучване, липсваше статистически значима разлика в ИГ пациентки на АМ само с НМХ спрямо КГ-1 по отношение на следните показатели: средна г.в. при раждането и честотата на случаите с ПР (общо, спонтанно и предизвикано), относителния дял на ППР спрямо общия брой преждевременни раждания, бременностите, прекъснати по медицински показания. Установена беше статистически значима разлика в процента на ЦС (общо), които бяха значимо повече в ИГ-НМХ спрямо КГ-1, вероятно във връзка с предшестващата анамнеза за прекарани усложнени бременности. Установи се по-ниска честота на ЦС заради фетален дистрес в ИГ-НМХ спрямо КГ-1, но разликата не беше статистически значима.

Резултатите от нашето проучване не показаха статистически значима разлика в ИГ-НДА+НМХ спрямо КГ-1 по отношение на следните показатели: средна г.в. при раждането, честотата на ПР (общо, спонтанно и предизвикано), ЦС (общо и заради

фетален дистрес). В ИГ-НДА+НМХ честотата на последните два показателя беше макар и незначимо по-висока, въпреки приложената терапия. При сравнение на ИГ и КГ-2 се отчете статистически значима разлика по отношение на повечето показатели (средна г.в., ППР, СПР, ЦС), характеризиращи изхода на бременността, като резултатите бяха значимо по-добри в КГ-2.

При сравняването на трите подгрупи АМ по нито един от анализиранияте показатели, отнасящи се до изхода на бременността (средна г.в. при раждането, ПР - общо, спонтанно и предизвикано, ЦС – общо и заради ФД, бременности, прекъснати по медицински показания) не бяха отбелязани статистически значими различия. В ИГ-НДА обаче, относителният дял на ППР (68.75%) беше отчетливо по-нисък от този в другите две подгрупи на ИГ. В ИГ-НМХ този относителен дял възлизаше на 81.8%, а в ИГ-НДА+НМХ - 81.48%. С оглед на това, че аспиринът в ниски дози е най-лесно приложим, най-евтин и с най-малко странични ефекти, би следвало опитите за профилактика на усложненията и подобряване изхода на бременността при пациентки с предшестващи МПУ, да бъдат правени именно с НДА. При това е уместно да се прилагат по-високи дози – от порядъка на 150 мг/дн, с оглед доказаните им ефекти в най-нови рандомизирани проучвания (ASPREE).

4.5. ИЗХОД ЗА НОВОРОДЕНОТО ПРИ ПАЦИЕНТКИ, ТРЕТИРАНИ С РАЗЛИЧНИ ВИДОВЕ АМ ПОРАДИ ПРЕДШЕСТВАЩИ БРЕМЕННОСТИ С МПУ

4.5.1. Изходът за новороденото при пациентки на АМ само с НДА поради предшестващи бременности с МПУ е показан на Табл. 4.5-1.

При 44 бременни, получаващи АМ с НДА заради предшестващи бременности с МПУ, изходът за новороденото беше сравнен с този при 158 бременни с аналогична анамнеза, но без терапия (КГ-1) и със съответния при 320 бременни без предшестващи МПУ, с нормални предишни бременности (КГ-2).

Средното тегло на новороденото в ИГ, третирана с НДА, беше 2667.38 гр., а в КГ-1 – 2462.6 гр. Разликата *не беше статистически значима* ($p=0.06$). Новородените в ИГ-НДА обаче, се оказаха със *значимо по-ниско* тегло от тези в КГ-2, което възлизаше на 3304.66 гр. ($p=0.0001$).

Процентът на случаите с **ниско тегло на новороденото <2500 гр.** в ИГ-НДА беше 23.8% (10/42), спрямо 33.8% (51/151) в КГ-1 и 3.12% (10/320) в КГ-2. Разликите между ИГ-НДА и КГ-1 *не бяха статистически значими* ($p=0.263$). В КГ-2 броят на

случаите с ниско тегло на плода <2500 гр. беше *значимо по-малък* в сравнение с ИГ-НДА, $p=0.0001$.

Същото се отнасяше и за случаите с *много ниско тегло на новороденото <1500 гр.*, които в ИГ-НДА възлизаха на 9.5% (4/42), в КГ-1 12.58% (19/151) при $p=0.789$, а в КГ-2 – 0.6% (2/320), при $p=0.002$.

Таблица 4.5-1. Изход за новороденото при бременни, третирани с НДА поради предшестващи бременности с МПУ

ПОКАЗАТЕЛИ	ИГ-НДА N =44/169 26%	КГ-1 N= 158	КГ-2 N =320	P 1/2	P 1/3
Средно тегло при раждането (г.с.)	2667.38	2462.6	3304.66	0.060	<u>0.0001</u>
Ниско тегло <2500 гр.	10/42 23.8%	51/151 33.8%	10/320 3.12%	0.263	<u>0.0001</u>
Много ниско тегло <1500 гр.	4/42 9.5%	19/151 12.58%	2/320 0.6%	0.789	<u>0.002</u>
Екстремно ниско тегло <1000 гр.	1/42 2.38%	4/151 2.65%	-	1	-
Случаи с ННС – N (%)	-	1/147 0.68 %	-	-	-
Приети в ИНО – N (%)	20/41 48.78%	83/147 56.46%	46/319 14.42%	0.478	<u>0.0001</u>

Случаите с *екстремно ниско тегло <1000 гр.* в ИГ-НДА бяха 2.38% (1/42), в КГ-1 – 2.65% (4/151), а в КГ-2 липсваха такива случаи. *Разликата* между ИГ-НДА и КГ-1 отново *не беше статистически значима*, при $p>0.05$.

В ИГ-НДА и КГ-2 не бяха регистрирани случаи с *ННС* (0/44 и съответно 0/320). В КГ-1 беше регистриран един такъв случай – 0.68% (1/147). Поради малкия брой случаи *не беше възможна статистическа обработка* на резултатите по този показател.

В *ИНО* бяха приети 48.78% (20/41) от новородените от ИГ-НДА и 56.46% (83/147) от тези в КГ-1. *Разликата* между ИГ-НДА и КГ-1 по този показател *не беше статистически значима* – $p=0.478$. Същевременно процентът на приетите в ИНО от ИГ-НДА беше *значимо по-висок* в сравнение с този в КГ-2 – съответно 14.42% (46/319) – $p=0.0001$.

4.5.2. Изходът за новороденото при пациентки на АМ само с НМХ поради предшестващи бременности с МПУ е показан на Табл. 4.5-2.

Средното тегло на новородените в ИГ, третирана с НМХ, беше 2607.81 гр., а в КГ-1 – 2462.6 гр. *Разликата не беше статистически значима* ($p=0.109$). Новородените в ИГ-НМХ обаче, бяха със *значимо по-ниско тегло* от тези в КГ-2, което беше 3304.66 гр. ($p=0.0001$).

Процентът на бременните с *ниско тегло на новороденото <2500 гр.* в ИГ-НМХ беше 26.38% (19/72), спрямо 33.8% (51/151) в КГ-1 и 3.12% (10/320) в КГ-2. Разликите между ИГ и КГ-1 *не бяха статистически значими* ($p=0.284$), докато в КГ-2, процентът на случаите с ниско тегло на плода <2500 гр. беше *значимо по-нисък* в сравнение с ИГ-НМХ, $p<0.0001$.

Таблица 4.5-2. Изход за новороденото при бременни, третирани с НМХ поради предшестващи бременности с МПУ

ПОКАЗАТЕЛИ	ИГ-НМХ N =74/169 44%	КГ-1 N= 158	КГ-2 N =320	P 1/2	P 1/3
Средно тегло при раждането (г.)	2607.81	2462.6	3304.66	0.109	<u>0.0001</u>
Ниско тегло <2500 гр.	19/72 26.38%	51/151 33.8%	10/320 3.12%	0.284	<u><0.0001</u>
Много ниско тегло <1500 гр.	5/72 6.9%	19/151 12.58%	2/320 0.6%	0.204	<u>0.0001</u>
Екстремно ниско тегло <1000 гр.	3/72 4.16%	4/151 2.65%	-	0.542	-
Случаи с ННС – N (%)	-	1/147 0.68 %	-	-	-
Приети в ИНО – N (%)	30/70 42.86%	83/147 56.46%	46/319 14.42%	0.081	<u>0.0001</u>

Статистически значими разлики между ИГ-НМХ и КГ-1 *липсваха* и за случаите с *много ниско тегло на новороденото <1500 гр.*, които в ИГ-НМХ бяха 6.9% (5/72), а в КГ-1 - 12.58% (19/151) при $p=0.204$. В КГ-2 случаите с много ниско тегло при раждането (2/320 – 0.6%) бяха *значимо по-малко* от тези в ИГ-НМХ, $p<0.0001$.

Случаите с **екстремно ниско тегло <1000 гр.** в ИГ-НМХ бяха 4.16% (3/72), в КГ-1 – 2.65% (4/151), а в КГ-2 липсваха такива случаи. *Разликата* между ИГ и КГ-1 отново *не беше статистически значима*, при $p=0.542$.

Не беше възможна статистическа обработка на резултатите по отношение на случаите с **ННС**, поради наличие само на един такъв случай в КГ-1.

В **ИНО** бяха приети 42.86% (30/70) от новородените в ИГ-НМХ и 56.46% (83/147) от тези в КГ-1. *Разликата* в честотата между ИГ-НМХ и КГ-1 по отношение на този показател *не беше статистически значима* – $p=0.081$. Същевременно *процентът* на приетите в ИНО от ИГ-НМХ беше *значимо по-висок* в сравнение с този от КГ-2 - съответно 14.42% (46/319), $p=0.0001$.

4.5.3. Изходът за новороденото при пациентки на комбинирана АМ с НДА и НМХ поради предшестващи бременности с МПУ е показан на Табл. 4.5-3.

Средното тегло на новородените в ИГ на АМ с НДА и НМХ (ИГ-НДА+НМХ), беше 2420.10 гр., а в КГ-1 – 2462.6 гр. *Разликата не беше статистически значима* ($p=0.677$). Новородените в ИГ-НДА+НМХ обаче, бяха със *значимо по-ниско средно тегло* от тези в КГ-2, съответно 3304.66 гр. ($p=0.0001$) – Вж. Табл. 4.5-3.

Новородените с ниско тегло <2500 гр. в ИГ-НДА+НМХ бяха 22.92% (11/48), а в КГ-1 - 33.8% (51/151). *Разликата не беше статистически значима* при $p=0.159$. Новородените с ниско тегло <2500 гр. в КГ-2 обаче, бяха *статистически значимо по-малко* спрямо ИГ-НДА+НМХ - 3.12% (10/320), $p<0.0001$.

Много ниско тегло <1500 гр. беше отчетено в 4.17% (2/48) от случаите в ИГ-НДА+НМХ, в 12.58% (19/151) от случаите в КГ-1 и в 0.6% (2/320) от случаите в КГ-2. Разликите по отношение на този показател в ИГ-НДА+НМХ спрямо КГ-1 *не бяха статистически значими* при $p=0.099$. В КГ-2 – 0.6% (2/320) обаче, честотата на новородените с много ниско тегло <1500 гр. *беше значимо по-малка* от тази в ИГ-НДА+НМХ – 4.17% (2/48), $p=0.0001$.

Случаите с **екстремно ниско тегло <1000 гр.** бяха, въпреки терапията *парадоксално статистически значимо повече* в ИГ-НДА+НМХ – 16.67% (8/48), спрямо КГ-1 – 2.65% (4/151), при $p=0.00038$. В КГ-2 липсваха случаи с екстремно ниско тегло <1000 гр.

Таблица 4.5-3. Изход за новороденото при бременни на комбинирана АМ с НДА и НМХ поради предшестващи бременности с МПУ

ПОКАЗАТЕЛИ	ИГ-НДА+НМХ N= 51/169 30%	КГ-1 N= 158	КГ-2 N =320	P 1/2	P 1/3
Средно тегло при раждането (гр.)	2420.10	2462.6	3304.66	0.677	<u>0.0001</u>
Ниско тегло <2500 гр.	11/48 22.92%	51/151 33.8%	10/320 3.12%	0.159	<u><0.0001</u>
Много ниско тегло <1500 гр.	2/48 4.17%	19/151 12.58%	2/320 0.6%	0.099	<u>0.0001</u>
Екстремно ниско тегло <1000 гр.	8/48 16.67%	4/151 2.65%	-	<u>0.00038</u>	-
Случаи с ННС – N (%)	2/47 4.25%	1/147 0.68 %	-	0.084	-
Приети в ИНО – N (%)	24/47 51.06%	83/147 56.46%	46/319 14.42%	0.516	<u>0.0001</u>

В ИГ-НДА+НМХ случаите с **ННС** бяха 4.25% (2/47), а в КГ-1 - 0.68% (1/147). Разликата между двете групи по отношение на този показател *не беше статистически значима* – $p=0.084$. В КГ-2 не бяха отчетени случаи с ННС.

В **ИНО** бяха приети 51.06% (24/47) от новородените в ИГ-НДА+НМХ и 56.46% (83/147) от тези в КГ-1. Разликата в честотата между ИГ и КГ-1 по този показател *не беше статистически значима* – $p=0.516$. Същевременно процентът на приетите в ИНО от ИГ-НДА+НМХ беше *значимо по-висок* в сравнение с този в КГ-2 - съответно 14.42% (46/319) – $p=0.0001$.

4.5.4. *Беше сравнен изходът за новороденото в 3^{ме} подгрупи на ИГ, получаващи различни видове АМ заради предшестващи МПУ. Резултатите са представени на Табл. 4.5-4.*

Средното тегло при раждането в ИГ-НДА беше 2667 гр., в ИГ-НМХ - 2607 гр., а в ИГ-НДА+НМХ – 2420 гр. *Разликата* между трите подгрупи на АМ *не беше статистически значима* ($p>0.05$), но беше установена тенденция към по-високо средно тегло на новороденото на фона на АМ с НДА.

Новородените с ниско тегло <2500 гр. в ИГ-НДА бяха 23.8% (10/42), в ИГ-НМХ – 26.38% (19/72), в ИГ-НДА+НМХ – 22.92% (11/48), като отново *не беше отбелязана статистически значима разлика* между трите подгрупи ($p>0.05$).

Същото се отнасяше и за новородените с **много ниско тегло <1500 гр.**, които в ИГ-НДА възлизаха на 9.5% (4/42), в ИГ-НМХ – 6.9% (5/72), в ИГ-НДА+НМХ – 4.17% (2/48). И в тези подгрупи разликите *не бяха статистически значими* ($p>0.05$).

Новородените с екстремно ниско тегло <1000 гр. в ИГ-НДА+НМХ бяха 16.67% (8/48). Този процент беше *значимо по-висок* от съответния в ИГ-НДА - 2.38% (1/42), и от този в ИГ-НМХ – 4.17% (3/72), $p<0.05$. Сравненията между ИГ-НДА и ИГ-НМХ *не показаха статистически значими разлики* в процента на новородените с екстремно ниско тегло при $p=0.617$, но тенденцията към понижаване на процента на новородените с екстремно ниско тегло <1000 гр. беше в полза на АМ с НДА, където тази честота беше по-ниска.

Таблица 4.5-4. Изход за новороденото при бременни на различни видове АМ поради предшестващи бременности с МПУ

ПОКАЗАТЕЛИ	ИГ-НДА N=44/169 69 26%	ИГ-НМХ N=74/169 44%	ИГ-НДА+НМХ N=51/169 30%	P 1/2	P 2/3	P 1/3
Средно тегло при раждането (гр.)	2667.38	2607.81	2420.10	0.485	0.520	0.303
Ниско тегло <2500 гр.	10/42 23.8%	19/72 26.38%	11/48 22.92%	0.286	0.667	0.920
Много ниско тегло <1500 гр.	4/42 9.5%	5/72 6.9%	2/48 4.17%	0.624	0.522	0.308
Екстремно ниско тегло <1000 гр.	1/42 2.38%	3/72 4.17%	8/48 16.67%	0.617	<u>0.020</u>	<u>0.0244</u>
Случаи с ННС – N (%)	-	-	2/47 4.25%	-	-	-
Приети в ИНО – N (%)	20/41 48.78%	30/70 42.86%	24/47 51.06%	0.542	0.384	0.834

Случаи с **ННС** бяха регистрирани само в ИГ-НДА+НМХ – 4.25% (2/47), поради което не беше възможна статистическа обработка.

Процентът на случаите, приети в **ИНО** от ИГ-НДА беше 48.78% (20/41), от ИГ-НМХ - 42.86% (30/70), а от ИГ-НДА+НМХ – 51.06% (24/47). *Разликите* между трите подгрупи *не бяха статистически значими*, $p>0.05$.

Обобщено, *липсваха значими различия* в трите подгрупи на ИГ (ИГ-НДА, ИГ-НМХ, ИГ-НДА+НМХ) по отношение на повечето показатели, характеризиращи изхода

за новороденото. Най-ниско средно тегло беше установено в ИГ-НДА+НМХ, въпреки че *разликите не бяха статистически значими*. В подгрупата на комбинирана АМ процентът на новородените с екстремно ниско тегло <1000 гр. беше *значимо по-висок* спрямо този в ИГ-НДА и в ИГ-НМХ.

ОБСЪЖДАНЕ

През 2013 г. Cochrane публикува данни на базата на многобройни рандомизирани контролирани проучвания във връзка с ефекта на АМ при пациентки с риск от развитие на МПУ поради анамнеза за такива усложнения при предшестваща бременност. Съгласно тези данни съществуват 9 проучвания върху влиянието на антикоагулантната и антиагрегантна терапия при бременни без ВТ, които сравняват показателите на протичане и изход на бременността при изследваните групи пациентки на АМ с НМХ (самостоятелно или в комбинация с НДА) с контролни групи пациентки без терапия (Gris JC et al., 2010; Gris JC et al., 2011; Kincaid-Smith P et al., 1995; Kingdom JCP et al., 2011; Martinelli I, 2012; Mello G et al., 2005; Rey E. et al., 2009; Yu YH et al., 2004a; Yu YH et al., 2010). Проучването на Yu YH сравнява ефекта и на терапията с НХ и НМХ (Yu YH et al., 2004a). От една страна, анализът на резултатите на базата на 7 проучвания върху 710 деца показва статистически значимо понижаване на честотата на новородните с тегло <10-ти персантил на фона на проведената АМ. От друга страна, Lancet също през 2013 г. публикува данни от 8 едно- и многоцентрови проучвания отново върху влиянието на АМ с НМХ в изследваните групи бременни с анамнеза за предшестващи МПУ спрямо контролните групи бременни без терапия. Съгласно резултатите от тези проучвания се оказва, че НМХ не води до значимо понижаване на честотата на повторно развитие на МПУ. Първоначалният интерес към приложението на НМХ с цел превенция на МПУ е основан на антикоагулантните им качества и възможността от намаляване на риска от плацентарна тромбоза и инфаркти на плацентата. Предполага се, че в *in vitro* и *in vivo* условия НМХ имат редица положителни биологични свойства, които водят до превенция на развитието на МПУ. Такива са противоинфламаторен ефект (Mousavi S et al., 2015), потискане на системата на комплемента (Oberkersch R et al., 2010), проангиогенно действие (Bose P et al., 2004; Bose P et al., 2005; Mc Laughlin K et al., 2017; Sobel ML et al., 2011). В този смисъл НМХ биха могли да стимулират ТИ. Съществуват обаче, несъответствия в провежданите наскоро *in vitro* изследвания, които демонстрират потискащ ефект на НМХ върху инвазията на трофобласта, особено когато НМХ се аплицира в терапевтични дози

(Ganapathy R et al., 2007; Quenby S et al., 2004). Нещо повече, оказва се, че под действието на терапевтични дози НМХ се покачва концентрацията на sFlt-1-киназата и се понижава експресията на VEGF на нивото на ендотелните клетки (Drewlo S et al., 2011). В *in vivo* условия обаче, НМХ има положителен ефект върху показателите на ангиогенезата. Счита се, че тогава НМХ водят до покачване на серумните нива на PLGF, като понижават концентрацията на sFlt-1-киназата. Ефектът им върху кръвотока все още е недобре изяснен. В едно малко проучване при пациентки с АХ по време на бременността апликацията на НМХ води до понижаване на RI в МА (Torricelli M et al., 2006). Друго подобно проучване обаче, сравнява освен влиянието на НМХ върху риска от развитие на МПУ, също и ефекта на самостоятелната АМ с НМХ спрямо този на фона на комбинирана АМ с НДА и НМХ. Съгласно резултатите от това проучване не се установяват статистически значими различия в RI в МА, въпреки прибавянето на НМХ към терапията с НДА (Abheiden C et al., 2016).

Първоначално се е считало, че съществува силна зависимост между наличието на ВТ и развитието на МПУ (de Vries JJ et al., 2012; Rey E et al., 2009; Rodger MA et al., 2014). Понастоящем редица проспективни кохортни проучвания отхвърлят ролята на ВТ като основна и първопричина за развитието на МПУ (Duffett L et al., 2015). Затова повечето проучвания върху профилактиката на МПУ включват бременни, независимо от наличието или отсъствието на ВТ.

Първоначално, мета-анализите от 6 проучвания върху 848 пациентки свидетелстват в полза на положителното влияние на НМХ (в частност еноксапарин, далтепарин, надропарин) върху понижаването на риска от повторно развитие на ПЕ, ИУРП, тегло на новороденото <10^{-ти} персантил, АП, фетална загуба >20^{-та} г.с. (Rodger MA et al., 2014). Същите автори през 2016 г. анализират резултатите от проучвания върхи 963 пациентки, като установяват, че терапията с НМХ не води до съществено понижаване на честотата на развитието на ранна тежка ПЕ, ИУРП, АП, ИУС в сравнение с контролните групи (Rodger MA et al., 2016). Резултатите от други 5 проучвания върху 403 пациентки демонстрират положителен ефект от АМ с НМХ (в частност далтепарин, еноксапарин) върху намаляване на риска от развитие на ПЕ, което важи и за двата препарата, но само далтепаринът се свързва с понижаване на риска от развитие и на ИУРП (Mastrolia SA et al., 2016). Наскоро бяха публикувани резултатите от две нови проучвания – „Хепарин-Прееклампсия” проучването и „Еноксапарин за Профилактика на Прееклампсията и Интраутеринната ретардация на Плода”

проучването, които включват пациентки само с висок риск от повторно развитие на МПУ във връзка с предшестваща такава анамнеза, с или без наличие на ВТ. И двете проучвания не отбелязват съществен благоприятен ефект при добавянето на НМХ към стандартно прилаганата АМ с НДА при високорискови за МПУ бременности. Нещо повече, изразява се съмнението, че ако съществува дори умерено положително влияние на НМХ за превенцията на такива усложнения на бременността, то това твърдение вероятно важи за дадени подгрупи с риск от развитие само на ПЕ или на ИУРП, или зависи от специфичните дози на прилагания медикамент (Groom KM et al., 2018).

Що се отнася до потенциалния ефект на НДА, счита се, че ниските дози от медикамента, с начало на прием преди 16 г.с. могат да доведат до макар и незначимо понижаване на относителния риск от повторно развитие на ПЕ и ИУРП, а оттам и до намален риск от раждането на плод с ниско, много ниско и екстремно ниско тегло (Askie LM et al., 2007; Vujold E et al., 2010). През 2018 г. в *American Journal of Obstetrics and Gynecology* е поместена публикация относно ефекта на различните видове АМ върху риска от развитие на ИУРП (Groom KM et al., 2018). В нея са изложени данни, базиращи се на мета-анализи от проучвания върху 20 909 бременни (Roberge S et al., 2017) и представени отделни случаи върху 32 217 бременни (Meher S et al., 2017). Съгласно анализите на резултатите, НДА водят до понижаване освен на честотата на ПЕ, но и на новородените с ниско, много ниско и екстремно ниско тегло при раждането (Meher S et al., 2017). Препоръчва се ранно начало на приема на НДА в перорални дози дози от 100-150 mg (Roberge S et al., 2017).

В нашето проучване се установи, че съществува тенденция за малко по-високо средно тегло на новороденото на фона на АМ само с НДА спрямо КГ-1, въпреки че разликите не бяха статистически значими. Макар и статистически незначимо, по-нисък беше и процентът на приетите в ИНО новородени спрямо КГ-1. Процентът на новородените с много ниско и екстремно ниско тегло в ИГ-НДА беше макар и статистически незначимо по-нисък в сравнение с КГ-1. По отношение на всички показатели, отразяващи изхода на бременността за новороденото обаче, значимо по-добри бяха резултатите в КГ-2 спрямо ИГ-НДА.

В сравнение с КГ-1, в ИГ-НМХ беше регистрирано малко по-високо средно тегло на новороденото, малко по-нисък процент на новородените с ниско тегло < 2500 гр. и много ниско тегло < 1500 гр., и малко по-нисък процент на приетите

в ИНО, без разликите да са статистически значими. Процентът на новородените с екстремно ниско тегло в ИГ-НМХ беше по-висок от този в КГ-1, без разликата да е статистически значима.

Не беше отчетена статистически значима разлика и в ИГ, получаваща комбинирана АМ с НДА и НМХ, спрямо КГ-1 по отношение на средното тегло на новороденото, честотата на случаите с ниско тегло <2500 гр. и с много ниско тегло <1500 гр., както и в честотата на случаите с ННС и на приетите в ИНО новородени, въпреки проведената терапия. Новородените с екстремно ниско тегло <1000 гр. в ИГ-НДА+НМХ обаче, се оказаха парадоксално значимо повече в сравнение с тези в КГ-1. Това може да се дължи на малкия брой случаи, но може да се дължи също и на неблагоприятно взаимно действие между аспирина и НМХ.

Съгласно резултатите от нашето проучване липсваха значими различия в трите подгрупи на ИГ (ИГ-НДА, ИГ-НМХ, ИГ-НДА+НМХ) по отношение на повечето показатели, характеризиращи изхода за новороденото. Най-ниско средно тегло беше установено в ИГ-НДА+НМХ, въпреки че разликите бяха статистически незначими. Процентът на новородените с екстремно ниско тегло <1000 гр. беше парадоксално неочаквано значимо по-висок в ИГ-НДА+НМХ спрямо този в ИГ-НДА и ИГ-НМХ, като най-ниска честота по този показател беше отчетена в ИГ-НДА, без разликите да са статистически значими.

5. ИЗВОДИ

5.1. В значителен процент от анкетираните от нас бременни АМ се провеждаше без реални или при недобре прецизирани индикации, без съобразяване естеството на терапията с вида на наличните хемостазни дефекти (при наличие на такива) и по начин, несъобразен с фармакотерапията на прилаганите препарати. Налице беше свръхупотреба на НМХ при бременни без утвърдени индикации за такава терапия.

5.2. АМ при бременни с предшестващи МПУ води до подобрене на някои показатели, характеризиращи кръвния ток в маточните артерии:

- Процентът на случаите с усреднен PI в маточните артерии >95с е значимо по-нисък в групата с АМ, а този на случаите с двустранно нормални PIs в маточните артерии <95с - значимо по-висок в сравнение с контролната група бременни със същата анамнеза, но без терапия. Няма, обаче, статистически значими различия, между

изследваната и контролната група в процентите на случаите с двустранно повишени Доплерови индекси в МА>95с.

- Няма значими разлики в показателите, характеризиращи кръвотока в МА, между трите подгрупи, получаващи различни видове АМ (само НДА, само НМХ или комбинация от тях).

5.3. АМ при бременни с анамнеза за МПУ, прилагана в дозите от проучването, има известно влияние върху повторното развитие на МПУ през настоящата бременност:

- Относителният дял на случаите с тежка ПЕ спрямо общия брой случаи с ПЕ беше по-нисък в изследваните групи с различна АМ в сравнение с контролните.

- Нямаше значими различия между изследваните и контролните групи по отношение на общата честота на МПУ.

- Нямаше значими разлики в честотата на МПУ (по отделни видове и сумарно) между трите подгрупи, получаващи различни видове АМ.

5.4. АМ при бременни с анамнеза за МПУ, прилагана в дозите от проучването, не влияе значимо върху изхода на бременността, оценен чрез показателите средна г.в. при раждането, процент преждевременни раждания (общо, спонтанни и предизвикани), процент ЦС (общо и заради фетален дистрес), прекъснати бременности.

- Значима разлика се установи само в общия процент на ЦС в подгрупата, третирана с НМХ, който беше значимо по-висок от този в съответната контролна група.

- Не се установиха значими разлики в анализираниите показатели между трите групи, получаващи различни видове АМ, с изключение на процента на предизвиканите преждевременни раждания, който беше най-нисък в групата, приемала само НДА.

5.5. АМ при бременни с анамнеза за МПУ, прилагана в дозите от настоящото проучване, не влияе значимо върху изхода за новороденото, оценен чрез показателите средно тегло при раждането, процент новородени с ниско и много ниско тегло, прием в ИНО, неонатална смъртност, които не се отличават значимо между изследваните и контролните групи с аналогична анамнеза, но без терапия.

- Не съществува значима разлика по отношение на същите показатели и между трите групи, получаващи различни видове АМ.

- Единствената значима разлика беше установена по отношение на процента новородени с екстремно ниско тегло, който в групата, третирана едновременно с НДА и НМХ, беше значимо по-висок както от този в съответната контролна група, така и от тези в групите, третирани само с НДА или само с НМХ.

5.6. Въпреки прилаганата АМ, бременните с предшестващи МПУ имат значимо по-често абнормен кръвоток в МА, по-чести повторни МПУ (по отделни видове и сумарно), но-ниска средна г.в. при раждането, по-висок процент ПР и раждания чрез ЦС и по-наблагоприятни показатели, отразяващи изхода за новороденото в изследваните групи в сравнение със съответните показатели при пациентки с анамнеза за предишни неусложнени бременности.

5.7. С оглед липсата на значими различия между подгрупите, третирани само с НДА, само с НМХ или с комбинация от тях, по отношение на почти всички изследвани показатели (повторно развитие на МПУ, изход на бременността, изход за новороденото), е уместно АМ при пациентки с анамнеза за предшестващи МПУ да се провежда само с НДА.

- В сравнение с НМХ аспирирът е по-евтин, лесно приложим и има минимални странични ефекти.

- Дневна доза от 150 мг вероятно би била по-ефективна от изследваната в настоящото проучване и прилагана доскоро у нас доза от 100 мг.

6. ПРИНОСИ

6.1. Научно-теоретически

6.1.1. За пръв път у нас е проведено изследване (анкетно проучване) и критичен анализ на индикациите, поради които се назначават и провеждат различни видове анти тромботични медикации при бременни.

6.1.2. За пръв път у нас е проведено изследване върху кръвотока в маточните артерии при пациентки, получаващи АМ поради анамнеза за предшестващи бременности с МПУ и е оценен ефектът от медикацията.

6.1.3. За пръв път у нас е проведено системно проучване на ефектите на различни видове АМ при пациентки с предшестващи МПУ върху повторното развитие на МПУ, изхода на бременността и изхода за новороденото.

6.1.3.1. Ефектите на АМ върху повторното развитие на МПУ, изхода на бременността и изхода за новороденото са сравнени между отделни подгрупи, получаващи различни видове АМ, и съответни контролни групи със същата анамнеза, но без терапия, както и с контролна група с предишни нормални бременности.

6.1.3.2. Ефектите на АМ върху повторното развитие на МПУ, изхода на бременността и изхода за новороденото са сравнени между отделните подгрупи, получаващи само НДА, само НМХ или комбинация от НДА и НМХ.

6.2. Научно-приложни

6.2.1. Формулирана е практическа препоръка за провеждането на АМ при бременни с анамнеза за предшестващи МПУ.

7. ЛИТЕРАТУРА

1. Бояновски Б, Русева М, Ганев В, Карагъзова Ж, Младенова А, Николов К, Балева М. (2003) Повишена честота на генетично обусловена тромбофилия и антифосфолипидни антитела при жени с усложнена бременност. Акуш и Гинекол 31(4):3-10.
2. Вуков М. (2010) Кратко въведение в биостатистиката (лекционни записки), Стара Загора, 104 стр.
3. Димитрова В, Колева Р, Савов А, Чернев Т, Хранов Ю, Георгиев Г, Слънчева Б, Райчева С. (2004) Успешен изход на бременността след три предшестващи тежки абрупции на плацентата с мъртъв плод при пациентка – хетерозиготен носител на мутация R506Q на факторV(Leiden). Акуш и Гинекол 43(5):47-54.
4. Колева Р, Чернев Т, Карагъзова Ж, Димитрова В. (2004) Антифосфолипиден синдром и бременност. Акуш и Гинекол 43(1):36-41.
5. Колева Р, Димитрова В, Чернев Т, Савов А, Карагъзова Ж, Мазнейкова В, Кременски И. (2005) Роля на наследствените форми на тромбофилия за развитие на някои акушерски усложнения. Акуш и Гинекол 44(5):18-26.
6. Маринов Б, Праматарова Т, Андреева А, Яръкова Н, Механджиев Ц, Савов А. (2011) Вродени тромбофилии и усложнения при бременните и новородените (предварително съобщение). Акуш и Гинекол 50(2):3-7.
7. Маринов Б, Праматарова Т, Андреева А, Яръкова Н, Савов А. (2011) Нашият опит при третирането на вродените тромбофилии през бременността (предварително съобщение). Акуш и Гинекол 50(2):28-31.
8. Наредба №12/21.07.2014 г. за утвърждаване на медицински стандарт по “Акушерство и гинекология”, обн. ДВ бр. 66 от 08.08.2014 г.
9. Паскалева И, Карагъзова Ж, Дончева Ев, Динева Д. (2014) Мониториране на нискомолекълни хепарини при бременни с наследствени тромбофилни дефекти. Акуш и Гинекол 53(2):3-11.

10. Чернев Т, Янкова З, Мандаджиева М, Димитров А. (2000) Приложение на нискомолекулярен хепарин по време на бременност и раждане при случаи на репродуктивни неблагоприятия, свързани с първичен антифосфолипиден синдром. *Акуш и Гинекол* 39(3):48-51.
11. Чернев Т, Колева Р, Карагъзова Ж, Чернев А. (2003) Антифосфолипидни антитела като причина за неблагоприятен изход за бременността. Терапевтичен подход. *Акуш и Гинекол* 42(2):6-7.
12. Abheiden C, Van Hoorn ME, Hague WM, Kostense PJ, van Pampus MG, de Vries J. (2016) Does low-molecular-weight heparin influence fetal growth or uterine and umbilical arterial Doppler in women with a history of early-onset uteroplacental insufficiency and an inheritable thrombophilia? Secondary randomised controlled trial results. *BJOG* 123:797-805.
13. Ajayi AA, Pharmacols FB, Cooper J, Horn EH, Rubin PC. (2007) Comparison of the effects of unfractionated heparin and the low-molecular-weight heparins dalteparin and enoxaparin on spontaneous platelet aggregation and adenosine diphosphate activity in platelets during the third trimester of pregnancy. *Methods Find Exp Clin Pharmacol* 29(8):539-45.
14. Akhigbe RE. (2014) The role of low-dose aspirin in the prevention of pre-eclampsia. *Niger Med J* 55(1): 86. doi: 10.4103/0300-1652.128180 PMID: PMC4071671.
15. Akolekar R, Syngelaki A, Sarquis R, Zvanca M, Nicolaides KH. (2011) Prediction of early, intermediate and late pre-eclampsia from maternal factors, biophysical and biochemical markers at 11-13 weeks. *Prenat Diagn* 31(1):66-74. doi: 10.1002/pd.2660.
16. Alfirevic Z, Mousa HA, Martlew V, Briscoe L, Perez-Casal M, Toh CH. (2001) Postnatal screening for thrombophilia in women with severe pregnancy complications. *Obstet Gynecol* 97:753-59.
17. Alkazaleh F, Viero S, Simchen M, Walker M, Smith G, Laskin C, Windrim R, Kingdom J. (2004) Ultrasound diagnosis of severe thrombotic placental damage in the second trimester: an observational study. *Ultrasound Obstet Gynecol* 23(5):472-76.

18. American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG). (2002) Practice bulletin: Diagnosis and management of preeclampsia and eclampsia. *Obstet Gynecol* 99(1):159–67.
19. Ananthan A, Nanavati R, Sathe P and Balasubramanian H. (2018) Placental findings in singleton stillbirths: A case-control study. *J Trop Pediatr* 2018 Feb 6 doi.org/10.1093/tropej/fmy006
20. Andraweera PH, Bobek G, Bowen C, Burton GJ, Correa FP, Chaparro A, Dickinson H at al. (2015) IFPA meeting 2015 workshop report: Mechanistic role of the placenta in fetal programming; biomarkers of placental function and complications of pregnancy; late onset fetal growth restriction surveillance and monitoring. *Placenta* 48 Suppl 1:S7-S11. doi: 10.1016/j.placenta.2015.12.012.
21. Ankumah NA, Cantu J, Jauk V, Biggio J, Hauth J, Andrews W, Tita AT. (2014) Risk of adverse pregnancy outcomes in women with mild chronic hypertension before 20 weeks of gestation. *Obstet Gynecol* 123(5):966-72. doi: 10.1097/AOG.0000000000000205.
22. Areia AL, Fonseca E, Areia M, Moura P. (2016) Low molecular weight heparin plus aspirin alone in pregnant women with hereditary thrombophilia to improve live birth rate: meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Gynecol Obstet* 293(1):81-6.
23. Arias F, Romero R, Joist H, Kraus FT. (1998) Thrombophilia: a mechanism of disease in women with adverse pregnancy outcome and thrombotic lesions in the placenta. *J Matern Fetal Med* 7(6):277-86.
24. Artal R. (2018) Overview of high-risk pregnancy. Merck Manual Professional Version.
25. Askie LM, Duley L, Henderson-Smart DJ, Stewart LA. (2007) PARIS Collaborative Group. Antiplatelet agents for prevention of pre-eclampsia: a meta-analysis of individual patient data. *Lancet* 26;369(9575):1791-1798. doi: 10.1016/S0140-6736(07)60712-0.
26. Ayala DE, Ucieda R, Hermida RC. (2013) Chronotherapy with low-dose aspirin for prevention of complications in pregnancy. *Chronobiol Int* 30(1-2):260-79. doi: 10.3109/07420528.2012.717455.

27. Babic I, Ferraro ZM, Garbedian K, Oulette A, Ball CG, Moretti F, Gruslin A. (2015) Intraplacental villous artery resistance indices and identification of placenta-mediated diseases. *J Perinatol* 35(10):793-8. doi: 10.1038/jp.2015.85.
28. Baglin T, Barrowcliffe TW, Cohen A and Greaves M. (2006) Guidelines on the use and monitoring of heparin. *Brit J Haematol* 133(1):19-34.
29. Bar J, Mashiah R, Cohen-Sacher B, Hod M, Orvieto R, Ben-Rafael Z, Lahav J. (2001) Effect of thrombophylaxis on uterine and fetal circulation in pregnant women with a history of pregnancy complications. *Throm Res* 101(4):235-41.
30. Barbieri RL. (2016) When should we stop aspirin during pregnancy? *OBG Manag.* 28(6):13-6.
31. Barton JR, Sibai BM. (2008) Prediction and prevention of recurrent preeclampsia. *Obstet Gynecol* 112(1):359-72. doi: 10.1097/AOG.0b013e3181801d56.
32. Bartsch E et al. (2016) Clinical risk factors for pre-eclampsia determined in early pregnancy: systematic review and meta-analysis of large cohort studies. *BMJ* 353:i1753.
33. Baschat A. (2015) First-trimester screening for pre-eclampsia: moving from personalized risk prediction to prevention. *Ultrasound Obstet Gynecol* 45:119-29.
34. Basinski A, Naylor CD. (1988) Aspirin and fibrinolysis. *Lancet Lond Engl* 2:1188-9.
35. Basu MN, Johnsen IBG, Wehberg S, Sørensen RG, Barington T, Nørgård BM. (2018) Causes of death among full term stillbirths and early neonatal deaths in the Region of Southern Denmark. *J Perinat Med* 46(2):197-202. doi: 10.1515/jpm-2017-0171.
36. Bates SM, Greer IA, Hirsh J, Ginsberg JS. (2004) Use of antithrombotic agents during pregnancy: the seventh ACCP conference on antithrombotic and thrombolytic therapy. *Chest* 126(3):627S-644S.
37. Bates SM, Greer IA, Middeldorp S, Veenstra DL, Prabulos AM, Vandvik PO. (2012) VTE, thrombophilia, antithrombotic therapy, and pregnancy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 141(2Suppl):e691S-e736S. doi: 10.1378/chest.11-2300.

38. Beaufils M, Uzan S, Donsimoni R, Colau JC. (1985) Prevention of pre-eclampsia by early antiplatelet therapy. *Lancet* 1:840-2.
39. Becker R, Vonk R, Vollert W, Entezami M. (2002) Doppler sonography of uterine arteries at 20-23 weeks: risk assessment of adverse pregnancy outcome by quantification of impedance and notch. *J Perinat Med* 30(5):388-94.
40. Becker R. (2011) Identification of high-risk patients for adverse pregnancy outcome based on multivariate logistic regression analysis at 20-23 gestational weeks. *J Perinat Med* 39(6):667-72. doi: 10.1515/JPM.2011.079.
41. Borgel D, Gandrille S, Aiach M. (1997) Protein S deficiency. *Thromb and Haemost* 78(1):351-6.
42. Bose P, Black S, Kadyrov M, Weissenborn U et al. (2005) Heparin and aspirin attenuate placental apoptosis in vitro: implications for early pregnancy failure. *Am J Obstet Gynecol* 192:23-30.
43. Bose P, Black S, Kadyrov M, Bartz C, Shleb et al. (2004) Adverse effects of lupus anticoagulant positive blood sera on placental viability can be prevented by heparin in vitro. *Am J Obstet Gynecol* 191:2125-31.
44. Bouvier S, Nouvellon E, Lissalde G, Mercier E, Peray P, Balducchi JP, Mares P, Gris JC. (2014) Comparative incidence of pregnancy outcomes in thrombophilia positive women from the NOH APS observational study. *Blood* 123:414–21.
45. Boyd HA, Tahir H, Wohlfahrt J, Melbye M. (2013) Associations of personal and family preeclampsia history with the risk of early-, intermediate- and late-onset preeclampsia. *Am J Epidemiol* 178(11):1611-9. doi: 10.1093/aje/kwt189.
46. Bramham K, Briley AL, Seed P, Poston L, Shennan AH, Chappell LC. (2011) Adverse maternal and perinatal outcomes in women with previous preeclampsia: a prospective study. *Am J Obstet Gynecol* 204(6):512. doi: 10.1016/j.ajog.2011.02.014.
47. Brosens I, Pijnenborg R, Vercruyse L, Romero R. (2011) The ‘‘Great Obstetrical Syndromes’’ are associated with disorders of deep placentation. *Am J Obstet Gynecol* 204(3):193-201. doi: 10.1016/j.ajog.2010.08.009 .

48. Bujold E, Roberge S, Lacasse Y, Bureau M, Audibert F, Marcoux S et al. (2010) Prevention of preeclampsia and intrauterine growth restriction with aspirin started in early pregnancy: A meta-analysis. *Obstet Gynecol* 116:402–14.
49. Carbillon L, Challier JC, Alouini S, Uzan M, Uzan S. (2001) Uteroplacental Circulation Development: Doppler Assessment and Clinical Importance. *Placenta* 22(10):795–9.
50. Caritis SN, Sibai BM, Hauth J et al. (1998) Low-dose aspirin to prevent preeclampsia in women at high risk. *N Engl J Med* 338:701-5.
51. Caron N, Rivard GE, Michon N, Morin F, Pilon D, Moutquin JM et al. (2009) Low-dose ASA response using the PFA-100 in women with high-risk pregnancy. *J Obstet Gynaecol Can* 31:1022–7.
52. Cartwright JE, Holden DP, Whitley GS. (1999) Hepatocyte growth factor regulates human trophoblast motility and invasion in a nitric oxide dependent manner. *Br J Pharmacol* 128:181–9.
53. Center for Disease Control and Prevention (CDC). Stillbirths. (2009).
54. Chauleur C, Raia T, Gris JC. (2013) Antithrombotic therapy and pregnancy. *Presse Med* 42(1):1251-8.
55. Checketts MR, Wildsmith JAW. (1999) Central nerve block and thromboprophylaxis—is there a problem? *Brit J Anaest (BJA)* 82(2):164–7.
56. Chen YH, Lin SJ, Chen YL, Liu PL, Chen JW. (2006) Anti-inflammatory effects of different drugs/agents with antioxidant property on endothelial expression of adhesion molecules. *Cardiovasc Hematol Disord Drug Targets* 6:279–304.
57. CLASP (Collaborative Low-dose Aspirin Study in Pregnancy) Collaborative Group. (1994) CLASP: a randomised trial of low-dose aspirin for the prevention and treatment of pre-eclampsia among 9364 pregnant women. *Lancet* 343:619-29.
58. Cnossen JS, Riet G, Mol BW et al. (2009) Are tests for predicting pre-eclampsia good enough to make screening viable? A review of reviews and critical appraisal. *Acta Obstet Gynecol Scand* 88:758-65.

59. Cohen AL, Wenger JB, James-Todd T, Lamparello BM, Halprin E, Serdy S, Fan S, Horowitz GL, Lim KH, Rana S, Takoudes TC, Wyckoff JA, Thadhani R, Karumanchi SA, Brown FM. (2014) The association of circulating angiogenic factors and HbA1c with the risk of preeclampsia in women with preexisting diabetes. *Hypertens Pregnancy* 33(1):81-92. doi: 10.3109/10641955.2013.837175.
60. Cohen M, Bischof P. (2007) Factors regulating trophoblast invasion. *Gynecol Obstet Invest* 64:126-130.
61. Coomarasamy A, Honest H, Papaioannou S, Gee H, Khan KS. (2003) Aspirin for prevention of preeclampsia in women with historical risk factors: a systematic review. *Obstet Gynecol* 101:1319–32.
62. Coppens M, Loquet Ph, Kollen M, de Neubourg F, Buytaert Ph. (1996) Longitudinal evaluation of uteroplacental and umbilical blood flow changes in normal early pregnancy. *Ultrasound Obstet Gynecol* 7:114-21.
63. Czervionke RL, Smith JB, Fry GL, Hoak JC, and Haycraft DL. (1979) Inhibition of prostacyclin by treatment of endothelium with aspirin. Correlation with platelet adherence. *J Clin Invest* 63(5):1089–92. doi: 10.1172/JCI109379.
64. Dahlman TC. (1993) Osteoporotic fractures and the recurrence of thromboembolism during pregnancy and the puerperium in 184 women undergoing thromboprophylaxis with heparin. *Am J Obstet Gynecol* 168(4):1265–70.
65. Davey DA, Mc Gillivray I. (1988) The classification and definition of the hypertensive disorders of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 158: 892– 8.
66. De Jesus GR, Levin NA, Andrade CA, Andreoli L, Chighizola CB, Porter TF, Salmon J, Silver RM, Tincani A and Branch DW. (2014) 14th International Congress on Antiphospholipid Antibodies. Task Force report on obstetric antiphospholipid syndrome. *Autoimmunity Reviews* 13:795–813.
67. De Stefano V, Rossi E, Za T, Leone G. (2006) Prophylaxis and treatment of venous thromboembolism in individuals with inherited thrombophilia. *Semin Thromb Hemost* 32:767–80.

68. De Vries JI, van Pampus MG, Hague WM, Bezemer PD, Joosten JH. (2012) Low-molecular-weight heparin added to aspirin in the prevention of recurrent early-onset pre-eclampsia in women with inheritable thrombophilia: the FRUIT-RCT. *J Thromb Haemost* 10(1):64-72. doi: 10.1111/j.1538-7836.2011.04553.x.
69. Decherney AH, Nathan L, Goodwin TM, Laufer N. (2007) *Current Diagnosis and Treatment in Obstetrics and Gynecology*. New York: McGraw-Hill Medical Publishing Division. Hypertension in pregnancy. p. 318–27
70. Dekker GA, de Vries JIP, Doelitzsch PM, Huijgens PC, von Blomberg BME, Jakobs C, van Geijn HP. (1995) Underlying disorders associated with severe early-onset preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 173:1042–48.
71. Di Prima FAF, Valenti O, Hyseni E, Giorgio E, Faraci M, Renda E, De Domenico R and Monte S. (2011) Antiphospholipid Syndrome during pregnancy: the state of the art. *J Prenat Med* 5(2): 41–53.
72. Dłuski D, Mierzyński R. Poniedziałek-Czajkowska E, Leszczyńska-Gorzela B. (2018) Adverse pregnancy outcomes and inherited thrombophilia. *J of Perinatal Med* 46(4):411-7.
73. Dodd JM, McLeod A, Windrim RC and Kingdom J. (2013) Antithrombotic therapy for improving maternal or infant health outcomes in women considered at risk of placental dysfunction. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. doi: 10.1002/14651858.CD006780.pub3.
74. Douketis JD, Ginsberg JS, Burrows RF, Duku EK, Webber CE, Brill-Edwards P. (1996) The effects of long-term heparin therapy during pregnancy on bone density. A prospective matched cohort study. *Thromb Haemost* 75(2):254–7.
75. Drewlo S, Levytska K, Sobel M, Baczyk D, Lye SJ, Kingdom JC. (2011) Heparin promotes soluble VEGF receptor expression in human placental villi to impair endothelial VEGF signaling. *J Thromb Haemost* 9:2486-97.
76. Dudding TE and Attia J. (2004) The association between adverse pregnancy outcomes and maternal factor V Leiden genotype: a meta analysis. *Thromb Haemost* 91:700–11.

77. Duffett L, Rodger M. (2015) LMWH to prevent placenta mediated pregnancy complications: an update. *BJH* 168(5):619-38.
78. ECPPA (Estudo Colaborativo para Prevencao da Pre-eclampsia com Aspirina) Collaborative Group. (1996) ECPPA: randomised trial of low dose aspirin for the prevention of maternal and fetal complications in high risk pregnant women. *Br J Obstet Gynaecol* 103:39-47.
79. Farquharson RG, Quenby S and Greaves M. (2002) Antiphospholipid syndrome in pregnancy: a randomized, controlled trial of treatment. *Obstet Gynecol* 100:408–13.
80. Fatini C, Gensini F, Battaglini B, Prisco D, Cellai AP, Fedi S, Marcucci R, Brunelli T, Mello G, Parretti E, Pepe G, Abbate R. (2000) Angiotensin- converting enzyme DD genotype, angiotensin type 1 receptor CC genotype, and hyperhomocysteinemia increase first-trimester fetal-loss susceptibility. *Blood Coagul Fibrinol* 11:657–62.
81. Fatini C, Gensini F, Sticchi E, Battaglini B, Prisco D, Fedi S, Brunelli T, Marcucci R, Conti AA, Gensini GF, Abbate R. (2003) ACE DD genotype: an independent predisposition factor to venous thromboembolism. *Eur J Clin Invest* 33:642–7.
82. Ferrazzani S, D'Alessio MC, Fatigante G, Soreca G, De Carolis S, Paradisi G. (2006) Prophylaxis of Recurrent Preeclampsia: Low-Molecular-Weight Heparin plus Low-Dose Aspirin versus Low-Dose Aspirin Alone. *Hypertension in Pregnancy* 25(2):115-27.
83. Ferretti C, Bruni L, Dangles-Marie V et al. (2007) Molecular circuits shared by placental and cancer cells, and their implications in the proliferative, invasive and migratory capacities of trophoblasts. *Hum Reprod Update* 13:121-41.
84. Fiori O, Verstraete L, Berkane N. (2007) Risk factors of abruption placentae among Peruvian women. *Am J Obstet Gynecol* 96:e15
85. Fisher L, van Belle G. (1993) *Biostatistics. A Methodology for the Health Sciences.* John Wiley & Sons, INC. New York. p 991.
86. Franco C, Walker M, Robertson J, Fitzgerald B, Keating S, McLeod A, Kingdom JCP. (2011) Placental infarction and thrombophilia. *Obstet Gynecol* 117: 929–34.

87. Franklin RD and Kutteh WH. (2002) Antiphospholipid antibodies (APA) and recurrent pregnancy loss: treating a unique APA positive population. *Human Reproduction* 17: 2981–5.
88. Ganapathy R, Whitley GS, Cartwright JE, Dash PR, Thilaganathan B. (2007) Effect of heparin and fractionated heparin on trophoblast invasion. *Hum Reprod* 22:2523-7.
89. Gardosi J, Madurasinghe V, Williams M, Malik A, Francis A. (2013) Maternal and fetal risk factors for stillbirth: population based study. *BMJ* 346:f108.
90. Geerts L, Odendaal HJ. (2007) Severe early onset pre-eclampsia: prognostic value of ultrasound and Doppler assessment. *J Perinatology* 27:335-42.
91. Gellersen B, Reimann K, Samalecos A et al. (2010) Invasiveness of human endometrial stromal cells is promoted by decidualization and by trophoblast derived signals. *Hum Reprod* 25:862-73.
92. Ghidini A, Salafia C, Pezzullo JC. (1997) Placental vascular lesions and likelihood of diagnosis of pre-eclampsia. *Obstet Gynaecol* 90:542–5.
93. Gibson PS, Powrie R. (2009) Anticoagulants and pregnancy: When are they safe? *Clev Clin J Med* 76(2):113-27.
94. Girardi G, Redecha P and Salmon JE. (2004) Heparin prevents antiphospholipid antibody–induced fetal loss by inhibiting complement activation. *Nature Medicine* 10:1222–6.
95. Goel N, Tuli A and Choudhry R. (2006) The role of aspirin versus aspirin and heparin in cases of recurrent abortions with raised anticardiolipin antibodies. *Medical Science Monitor* 12:CR132–CR136.
96. Goldenberg NA, Johnson MJ. (2008) Haemophilia, Protein C deficiency. 14:1214-21.
97. Golding J. (1998) A randomised trial of low dose aspirin for primiparae in pregnancy. The Jamaica Low Dose Aspirin Study Group. *Br J Obstet Gynaecol* 105(3):293-9.
98. Gomathy E., Lahari A., Kondareddy R. (2018) Early-onset and late onset preeclampsia – maternal and perinatal outcomes in a rural tertiary health center. *IJRCOG* 7(6):dx.doi.org/10.18203/2320-1770.ijrcog20182333

99. Gomez O, Figueras F, Fernandez S, Benassar M, Martinez JM, Puerto B, Gratacos E. (2008) Reference ranges for uterine artery mean pulsatility index at 11–41 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 32(2):128-32.
100. Greer IA, Aharon A, Brenner B, Gris JC. (2014) Coagulation and Placenta-mediated Complications. *Rambam Maimonides Med J* 5(4):e0034
101. Gris JC, Chauleur C, Faillie JL, Baer G, Mares P, Fabro-Perray P et al. (2010) Enoxaparin for the secondary prevention of placental vascular complications in women with abruptio placentae (The pilot randomized controlled NOH-AP trial). *Thromb Haemost* 104(4):771-9. Doi:10.1160/TH10-03-0167.
102. Gris JC, Chauleur C, Molinari N, Marès P, Fabbro-Peray P, Quéré I, Lefrant JY, Haddad B, Dauzat M. (2011) Addition of enoxaparin to aspirin for the secondary prevention of placental vascular complications in women with severe pre-eclampsia (NOH-PE trial). *Thromb Haemost* 106(06):1053-61.
103. Grivell R, Dodd J, Robinson J. (2009) The prevention and treatment of intrauterine growth restriction. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 23(6):795-807. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2009.06.004.
104. Groom KM, David AL. (2018) The role of aspirin, heparin, and other interventions in the prevention and treatment of fetal growth restriction. *Am J Obstet Gynecol* S829-S840.
105. Groom KM, McCowan LM, Mackay LK. (2017) Enoxaparin for the prevention of preeclampsia and intrauterine growth restriction in women with a history: a randomized trial. *Am J Obstet Gynecol* 216:296.e1-14
106. Gutiérrez RG, Martínez CA, Ponche de León AL, Abrego Olvira E. (2004) Risk factors for stillbirth. *Ginecol Obstet de Mexico* 72:109-15.
107. Hainer JW, Barrett JS, Assaid CA, Fossler MJ, Cox DS, Leathers T, Leese PT. (2002) Dosing in heavy-weight/obese patients with the LMWH, tinzaparin: a pharmacodynamic study. *Thromb Haemost* 87(5):817-23.

108. Harrington K, Kurdi W, Aquilina J, England P, Campbell S. (2000) A prospective management study of slow-release aspirin in the palliation of uteroplacental insufficiency predicted by uterine artery Doppler at 20 weeks. *Ultrasound Obstet Gynecol* 15(1):13-8.
109. Hauth JC, Goldenberg RL, Parker CR Jr et al. (1993) Low-dose aspirin therapy to prevent preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 68:1083-91.
110. Heather AB, Hassaan T, Wohlfahrt J, Melbye M. (2013) Associations of personal and family preeclampsia history with the risk of early-, intermediate- and late-onset preeclampsia. *Am J Epidemiol* 178(11):1611–9.
111. Helgadóttir LB, Turowski G, Skjeldestad FE, Jacobsen AF et al. (2013) Classification of stillbirths and risk factors by cause of death – a case control study. *Acta Obstet et Gynecol Scand (AOGS)* 92(3): 325-33.
112. Hendrik J, Werner R. (1998) Comparison of Doppler Sonographic examinations of the umbilical and uterine arteries in high-risk pregnancies. *Fetal Diagn Ther* 13:150-3.
113. Hermida RC, Ayala DE, Fernández JR, Mojón A, Alonso I, Silva I et al. (1999) Administration time-dependent effects of aspirin in women at differing risk for preeclampsia. *Hypertension* 34:1016–23.
114. Hernandez-Andrade E, Brodzki J, Lingman G, Gudmundsson S, Molin J, Marsal K. (2002) Uterine artery score and perinatal outcome. *Ultrasound Obstet Gynecol* 19:438-42.
115. Hernandez-Diaz S, Toh S, Cnattingius S. (2009) Risk of preeclampsia in first and subsequent pregnancies: prospective cohort study. *BMJ* 338:b2255.
116. Heyborne KD. (2000) Preeclampsia prevention: Lessons from the low-dose aspirin therapy trials. *Am J Obstet Gynecol* 183(3):523-8.
117. Hirsh J, Raschke R. (2004) Heparin and Low-Molecular-Weight Heparin. The Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 126(3):188S–203S

118. Hirsh J, Warkentin TE, Raschke R, Granger C, Ohman EM, Dalen JE. (1998) Heparin and low-molecular-weight heparin: mechanisms of action, pharmacokinetics, dosing considerations, monitoring, efficacy, and safety. *Chest* 114(5 Suppl):489S-510S.
119. Hoffmann E, Hedlund E, Perine T, Lyndrup J. (2012) Is thrombophilia a risk factor for placenta-mediated pregnancy complications. *Arch of Gynecol and Obstet* 286(3):585-589.
120. Howley HE, Walker M and Rodger MA. (2005) A systematic review of the association between factor V Leiden or prothrombin gene variant and intrauterine growth restriction. *Am J Obstet Gynecol* 192:694–708.
121. Husslein H, Haider S, Meinhardt G et al. (2009) Expression, regulation and functional characterization of matrix metalloproteinase-3 of human trophoblast. *Placenta* 30:284-91.
122. Infante-Rivard C, Rivard GE, Yotov WV, Génin E, Guiguet M, Weinberg C, Gauthier R and Feoli-Fonseca JC. (2002) Absence of Association of Thrombophilia Polymorphisms with Intrauterine Growth Restriction. *N Engl J Med* 347:19-25.
123. ISUOG practice guidelines: use of Doppler ultrasonography in obstetrics. 31 January 2013.10.1002/uog.12371.
124. Italian Study of Aspirin in Pregnancy. (1993) Low-dose aspirin in prevention and treatment of intrauterine growth retardation and pregnancy-induced hypertension. *Lancet* 341:396-400.
125. Kincaid SP, North RA, Fairley KF, Kloss M, Ihle BU. (1995) Prevention of pre-eclampsia in high risk women with renal disease: a prospective randomized trial of heparin and dipyridamole. *Nephrology* 1:297-300
126. Kingdom JCP and Drewlo S. (2011) Is heparin a placental anticoagulant in high-risk pregnancies? *Blood* 118:4780-8.
127. Kinnear P, Gray C. (1997) *SPSS for Windows Made Simple*. Psychology Press, East Sussex, UK p 386.

128. Kinzler WL, Vintzileos AM. (2008) Fetal growth restriction: a modern approach. *Curr Opin Obstet Gynecol* 20(2):125-31. doi: 10.1097/GCO.0b013e3282f7320a.
129. Kjellberg U, Rooijen M, Bremme K, Hellgren M. (2010) Factor V Leiden mutation and pregnancy-related complications. *Am J Obstet Gynecol* 203(5):469.e1-e8.
130. Kjellberg U, van Rooijen M, Bremme K, Hellgren M. (2014) Increased activation of blood coagulation in pregnant women with the Factor V Leiden mutation. *Thromb Res* 134(4):837-45. doi: 10.1016/j.thromres.2014.07.037.
131. Knol HM, Schulting L, Veeger NJG, Kluin-Nelemans M. (2012) The risk of postpartum haemorrhage in women using high dose of low-molecular weight heparins during pregnancy. *Thromb Res* 130: 334-8.
132. Koleva R, Dimitrova V, Savov A, Mazneikova V, Chernev T, Karagyozova Zh. (2005) Inherited thrombophilia and pregnancy complications. 1st South East European Congress in Perinatal Medicine. 18-20.03.2005; Tessaloniki, Greece Book of abstracts, p 29.
133. Kuc S, Wortelboer E, Van Rijn BB, Franx A, Visser GH, Schielen PCJ. (2011) Evaluation of 7 serum biomarkers and uterine artery Doppler ultrasound for first-trimester prediction of preeclampsia: a systematic review. *Obstet Gynecol Surv* 66:225–39.
134. Kujovich JL. (2004) Thrombophilia and pregnancy complications. *Am J Obstet Gynecol* 91(2):412-24.
135. Kupfermanc MJ, Eldor A, Steinman N et al. (1999) Increased frequency of genetic thrombophilia in women with complications of pregnancy. *N Engl J Med* 340:9–13.
136. Kupfermanc MJ, Fait G, Many A, Gordon D, Eldor A, Lessing JB. (2000) Severe preeclampsia and high frequency of genetic thrombophilic mutations. *Obstet Gynaecol* 96:45–9.

137. Kupfermanc M, Rimon E, Many A, Maslovitz S, Lessing JB, Gamzu R. (2011) Low molecular weight heparin versus no treatment in women with previous severe pregnancy complications and placental findings without thrombophilia. *Blood Coagul Fibrinol* 22(2):123-6.
138. Kupfermanc MJ, Rimon E, Many A, Sharon M, Lessing JB, Gamzu R. (2011) Low molecular weight heparin treatment during subsequent pregnancies of women with inherited thrombophilia and previous severe pregnancy complications. *J Maternal-Fetal & Neonatal Med* 24(8):1042-45.
139. Kutteh WH. (1996) Antiphospholipid antibody associated recurrent pregnancy loss: treatment with heparin and low dose aspirin is superior to low dose aspirin alone. *Am J Obstet Gynecol* 174:1584–9.
140. Lackner KJ, Peetz D, von Landenberg P. (2006) Revision of the Sapporo criteria for the antiphospholipid syndrome-coming to grips with evidence and Thomas Bayes? *Thromb Haemost* 95(6):917-9.
141. Lash GE, Warren AY, Underwood S, Baker PN. (2003) Vascular endothelial growth factor is a chemoattractant for trophoblast cells. *Placenta* 24:549 –56.
142. Laskin CA, Spitzer KA, Clark CA, Crowther MR, Ginsberg JS, Hawker GA, Kingdom JC, Barrett J and Gent M. (2009) Low molecular weight heparin and aspirin for recurrent pregnancy loss: results from the randomized, controlled HepASA Trial. *J Rheumat* 36:279–87.
143. Leach RE, Kilburn B, Wang J, Liu Z, Romero R, Armant DR. (2004) Heparin binding EGF like growth factor regulates human extravillous cytotrophoblast development during conversion to the invasive phenotype. *Dev Biol* 266: 223–37.
144. Leach RE, Romero R, Kim YM, Chaiworapongsa T, Kiburn B, Das SK, Dey SK et al. (2002) Pre-eclampsia and expression of heparin-binding EGF-like growth factor. *Lancet* 360:1215–9.
145. Leaf RK, Connors JM. (2017) The Role of Anticoagulants in the Prevention of Pregnancy Complications. *Clin Appl Thromb Hemost* 23(2):116-123. doi: 10.1177/1076029615615972.

146. Lecarpentier E, Haddad B, Goffinet F, Tsatsaris Vet al. (2016) Moyens thérapeutiques de la prise en charge de la pré-éclampsie. *Presse Médicale* 45(7-8):638-45.
147. Leeson P. (2015) Updated review identifies no adverse impact on mother or offspring during the perinatal period of aspirin use for prevention of preeclampsia. *Evid Based Med* 20:11 doi:10.1136/ebmed-2014-110056.
148. Lever R, Hoult RS, Page CP. (2000) The effects of heparin and related molecules upon the adhesion of human polymorphonuclear leucocytes to vascular endothelium in vitro. *Br J Pharmacol* 129:533–40.
149. Lewis G, Drife JO, Clutton-Brock T et al. (2004) *Why Mothers Die, 2000–2002. The Sixth Report of the Confidential Enquiries into Maternal Deaths in the United Kingdom*. London: RCOG Press at the Royal College of Obstetricians and Gynaecologists, London NW1 4RG, UK.
150. Li C, Raikwar NS, Santillan MK, Santillan DA, Thomas CP. (2015) Aspirin inhibits expression of sFLT1 from human cytotrophoblasts induced by hypoxia, via cyclo-oxygenase 1. *Placenta* 36(4):446-53. doi: 10.1016/j.placenta.2015.01.004.
151. Li H, Gudnason H, Olofsson P, Dubiel M and Gudmundsson S. (2005) Increased uterine artery vascular impedance is related to adverse outcome of pregnancy but is present in only one third of late third trimester pre-eclamptic women. *Ultrasound Obstet Gynecol* 25:459-63.
152. Li W, Johnson DJ, Esmon CT, Huntington JA. (2004) Structure of the antithrombin thrombin heparin ternary complex reveals the antithrombotic mechanism of heparin. *Nat Struct Mol Biol* 11: 857–62.
153. Lindheimer MD, Taler SJ, Cunningham FG. (2008) Hypertension in pregnancy. *J Am Soc Hypertens* 2(6):484–94.
154. Lindqvist PG, Happach C. (2006) Risk and risk estimation of placental abruption. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 126:160–4.

155. Lindqvist PG, Svensson PJ, Marsaal K, Grennert L, Luterkort M, Dahlback B. (1999) Activated protein C resistance (FV:Q506) and pregnancy. *Thromb Haemost* 81:532–7.
156. Lyall F. (2005) Priming and remodelling of human placental bed spiral arteries during pregnancy-a review. *Placenta* 26 (Suppl A): S31 – S36.
157. Lykke JA, Bare LA, Olsen J, Lagier R, Arellano AR, Tong C et al. (2012) Thrombophilias and adverse pregnancy outcomes: results from the Danish National Birth Cohort. *J Thromb Haemost* 10:1320–5.
158. Mak A, Cheung MW, Cheak AA and Ho RC. (2010) Combination of heparin and aspirin is superior to aspirin alone in enhancing live births in patients with recurrent pregnancy loss and positive anti phospholipid antibodies: a metaanalysis of randomized controlled trials and meta regression. *Rheumatology* 49:281–8.
159. Manduteanu I, Dragomir E, Voinea M, Capraru M, Simionescu M. (2007) Enoxaparin reduces H₂O₂ induced activation of human endothelial cells by a mechanism involving cell adhesion molecules and nuclear transcription factors. *Pharmacology* 79:154–62.
160. Manduteanu I, Voinea M, Capraru M, Dragomir E, Simionescu M. (2002) A novel attribute of enoxaparin: inhibition of monocyte adhesion to endothelial cells by a mechanism involving cell adhesion molecules. *Pharmacology* 65:32–7.
161. Martinelli I, Ruggenenti P, Cetin I, Pardi G, Perna A, Vergani P, Acaia B et al. (2012) Heparin in pregnant women with previous placenta mediated pregnancy complications: a prospective, randomized, multicenter, controlled clinical trial. *Blood* 119: 3269–75.
162. Mastrolia SA, Novack L, Thachil J, et al. (2016). LMWH in the prevention of preeclampsia and fetal growth restriction in women without thrombophilia. A systematic review and metaanalysis. *Thromb Haemost* 116:868-78.

163. Maynard SE, Min JY, Merchan J, Lim KH, Li J, Mondal S, Libermann TA, Morgan JP, Sellke FW, Stillman IE, Epstein FH, Sukhatme VP, Karumanchi SA. (2003) Excess placental soluble fms-like tyrosine kinase 1 (sFlt1) may contribute to endothelial dysfunction, hypertension, and proteinuria in preeclampsia. *J Clin Invest* 111:649–58.
164. McCarthy MJ, Byrne G and Silverman SH. (1998) The setting up and implementation of a venous thromboembolism prophylaxis policy in clinical hospital practice. *J Eval in Clin Prac* (113):2-4.
165. McColl MD, Ellison J, Reid F, Tait RC, Walker ID and Greer IA. (2005) Prothrombin 20210 G→A, MTHFR C677T mutations in women with venous thromboembolism associated with pregnancy. *BJOG* 107(4):565-9.
166. McKillup S. (2005) *Statistics Explained. An Introductory Guide for Life Scientists.* CAMBRIDGE UNIVERSITY press.
167. McLaughlin K, Baczyk D, Potts A, Hladunewich M, Parker JD, Kingdom JC. (2017) Low molecular weight heparin improves endothelial function in pregnant women at high risk of preeclampsia. *Hypertension* 69:180-8.
168. Meads CA, Cnossen JS, Meher S, Juarez-Garcia A, Riet G, Duley L et al. (2008) Methods of prediction and prevention of pre-eclampsia: systematic reviews of accuracy and effectiveness literature with economic modelling. *Health Technol Assess.* 12(6):iii-iv,1-270.
169. Meher S, Duley L, Hunter K, Askie L. (2017) Antiplatelet therapy before or after 16 weeks gestation for preventing preeclampsia: an individual participant data meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol.* 216:121-8.e2
170. Mellembakken JR, Aukrust P, Olafsen MK, Ueland T, Hestdal K, Videm V. (2002) Activation of leukocytes during the uteroplacental passage in pre-eclampsia. *Hypertension* 39:155–60.
171. Mello G, Parretti E, Fatini C, Riviello Ch, Gensini F, Marchionni M, Scarselli GF, Gensini GF, Abbate R. (2005) Low-Molecular-Weight Heparin Lowers the Recurrence Rate of Preeclampsia and Restores the Physiological Vascular Changes in Angiotensin-Converting Enzyme Deficient Women. *Hypertension* 45:86-91.

172. Mello G, Parretti E, Gensini F, Sticchi E, Mecacci S, Scarselli G, Genuardi M, Abbate R, Fatini C. (2003) Maternal-fetal flow, negative events, and preeclampsia. Role of ACE I/D polymorphism. *Hypertension* 41:932–7.
173. Meyer JD, Warren N, Reisine S. (2010) Racial and ethnic disparities in low birth weight delivery associated with maternal occupational characteristics. *Am J Ind Med* 53(2):153-62.
174. Middeldorp S. (2011) Is thrombophilia testing useful? *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2011:150-5. doi: 10.1182/asheducation-2011.1.150.
175. Middeldorp S. (2007) Thrombophilia and pregnancy complications: cause or association? *J Thromb Haemost* 5: 276–82.
176. Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, Branch DW, Brey RL, Cervera R, Derksen RH et al. (2006) International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost* 4:295–306.
177. Monreal M, Lafoz E, Olive A, del Rio L, Vedia C. (1994) Comparison of subcutaneous unfractionated heparin with a low molecular weight heparin (Fragmin) in patients with venous thromboembolism and contraindications to coumarin. *Thromb Haemost* 71(1):7–11.
178. Mousa SA. (2007) Heparin, Low Molecular Weight Heparin and Derivatives in Thrombosis, Angiogenesis and Inflammation: Emerging Links. *Semin Thromb Hemost* 33:524–33.
179. Mousavi S, Moradi M, Khorshidahmad T, Motamedi M. (2015) Anti-inflammatory effects of heparin and its derivatives: a systematic review. *Adv Pharmacol Sci* 2015:507151. doi: 10.1155/2015/507151.
180. Movva S. (2018) Antiphospholipid Syndrome Follow-up. *Rheumatology Updated*: Sep 30, 2018.
181. Mutlu I, Mutlu MF, Biri A, Bulut B, Erdem M, Erdem A. (2015) Effects of anticoagulant therapy on pregnancy outcomes in patients with thrombophilia and previous poor obstetric history. *Blood Coagul Fibrinol* 26(3):267-73.

182. Nassar A, Carrier K, Ramsay M, Rodger T. (2011) The association between antiphospholipid antibodies and placenta mediated complications: a systematic review and metaanalysis. *Thromb Res* 128:77–85.
183. Nelson RM, Cecconi O, Roberts WG, Aruffo A, Linhardt RJ, Bevilacqua MP. (1993) Heparin oligosaccharides bind L-and P-Selectin and inhibit acute inflammation. *Blood* 82:3253–8.
184. Nelson-Piercy C, Letsky EA, De Swiet M. (1997) Low-molecular-weight heparin for obstetric thrombophylaxis: experience of sixty-nine pregnancies in sixty-one women at high risk. *Am J Obstet Gynecol* 176:1062–8.
185. NICE Guidelines. July, 2013.
186. Oberkersch R, Attorresi AI, Calabrese GC. (2010) Low-molecular-weight heparin inhibition in classical complement activation pathway during pregnancy. *Thromb Res* 125:e240-5.
187. O’Gorman N, Wright D, Rolnik DL, Nicolaides KH, Poon LC. (2016) Study protocol for the randomised controlled trial: combined multimarker screening and randomised patient treatment with ASpirin for evidence- based PREeclampsia prevention (ASPRE). *BMJ* 6: e011801.
188. Opatrny L, David M, Kahn SR, Shrier I and Rey E. (2006) Association between antiphospholipid antibodies and recurrent fetal loss in women without autoimmune disease: a metaanalysis. *J Rheumat* 33: 2214–21.
189. Oshiro BT, Silver RM, Scott JR, Yu H, Branch DW. (1996) Antiphospholipid antibodies and fetal death. *Obstet Gynecol* 87:489-93.
190. Othman M, Falcon BJ, and Kadir R. (2010) Global hemostasis in pregnancy: are we using thromboelastography to its full potential? *Semin Thromb Hemost* 36(7):738-46.
191. Oyelese Y, Ananth CV. (2006) Placental abruption. *Obstet Gynecol* 108:1005–16.
192. Pabinger I. (2009) Thrombophilia and its impact on pregnancy. *Thromb Res* 123: S16–S21.

193. Palatnik A, Grobman WA, Miller ES. (2017) Is a history of preeclampsia associated with an increased risk of a small for gestational age infant in a future pregnancy? *Am J Obstet Gynecol* 216(6):625. PMID: 28257963.
194. Panagodage S, Yong HE, Da Silva Costa F, Borg AJ, Kalionis B, Brennecke SP, Murthi P. Silva Costa F, Borg AJ, Kalionis B, Brennecke SP, Murthi P. (2016) Low-dose acetylsalicylic acid treatment modulates the production of cytokines and improves trophoblast function in an in vitro model of early-onset preeclampsia. *Am J Pathol* 186(12):3217–24.
195. Pastore L, Tessitore A, Martinetti S, Toniato E, Alesse E, Bravi MC, Ferri C, Desideri G, Gulino A, Santucci A. (1999) Angiotensin II stimulates inter-cellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) expression by human vascular endothelial cells and increases soluble ICAM-1 release in vivo. *Circulation* 100:1646–52.
196. Patnaik MM, Moll S. (2008) Haemophilia, Inherited antithrombin deficiency: a review. *Haemophilia* 14(6):1229-39.
197. Patrick J, Dillaha L, Armas D, Sessa WC. (2015) A randomized trial to assess the pharmacodynamics and pharmacokinetics of a single dose of an extended-release aspirin formulation. *Postgrad Med* 127:573–80.
198. Philipp CS, Dilley A, Saidi P, Evatt B, Austin H, Zawadsky J, Harwood D, Ellingsen D, Barnhart E, Philips D, Hooper WC. (1998) Deletion polymorphism in the angiotensin-converting enzyme gene as a thrombophilic risk factor after hip arthroplasty. *Thromb Haemost* 80:869–73.
199. Pijnenborg R, Bland JM, Robertson WB, Brosens I. (1983) Uteroplacental arterial changes related to interstitial trophoblast migration in early human pregnancy. *Placenta* 4:397–413.
200. Pijnenborg R, Robertson WB, Brosens I, Dixon G. (1981) Review article: trophoblast invasion and the establishment of haemochorial placentation in man and laboratory animals. *Placenta* 2:71-91.
201. Polzin WJ, Kopelman JN, Robinson RD, Read JA, Brady K. (1991) The association of antiphospholipid antibodies with pregnancy complicated by fetal growth restriction. *Obstet Gynecol* 78:1108-11.

202. Poon LC, Akolekar R, Lachmann R, Beta J, Nicolaides KH. (2010) Hypertensive disorders in pregnancy: screening by biophysical and biochemical markers at 11-13 weeks. *Ultrasound Obstet Gynecol* 35(6):662-70. doi: 10.1002/uog.7628.
203. Preston FE, Rosendaal FR, Walker ID et al. (1996) Increased fetal loss in women with heritable thrombophilia. *Lancet* 348: 913–6.
204. Quenby S, Mountfield S, Cartwright JE, Whitley GS, Vince G. (2004) Effects of Low-Molecular-Weight and Unfractionated Heparin on Trophoblast Function. *Obstet Gynecol* 104(2):354-61.
205. Rai L, Lekshmi S. (2010) Value of third-trimester uterine artery Doppler in high-risk pregnancies for prediction of adverse perinatal outcome. *JSAFOG* 2(1):31-35.
206. Quibel T, Bultez T, Nizard J, Subtil D, Huchon C and Rozenberg P. (2014) Morts fœtales in utero. *J Gynécologie Obstétr et Biol Reproduc* 10.1016/j.jgyn.2014.09.018, 43, 10, (883-907).
207. Rai R and Regan L. (2006) Recurrent miscarriage. *Lancet* 368:601–11.
208. Rai R, Cohen H, Dave M and Regan L. (1997) Randomised controlled trial of aspirin and aspirin plus heparin in pregnant women with recurrent miscarriage associated with phospholipid antibodies (or antiphospholipid antibodies). *Brit Med J* 314: 253–57.
209. Rath W. (2011) Pre-eclampsia and Inherited Thrombophilia: A Reappraisal. *Semin in Thromb Hemost* 37(2):118-24.
210. Raymond D, Peterson E. (2011) A Critical Review of Early-Onset and Late-Onset Preeclampsia. *Obstet Gynecol Survey* 66(8):497-506.
211. Reantragoon S, Arrigo LM, Seoud MM, Dweck HS, Rosenfeld L. (1994) Specific heparin fractions suppress endothelin 1 production in cultured human umbilical vein endothelial cells. *Arch Biochem Biophys* 314:315–22.

212. Reddy A, Malik R, Mehra S, Singh P, Ramachandran L. (2015) Correlation of doppler studies at 34 weeks of gestation with perinatal outcome in high risk pregnancies. *Int J Reprod Contracept Obstet Gynecol* 4(6):1894-9.
213. Rey E, Garneau P, David M, Gauthier R, Leduc L, Michon N, Morin F, Demers C, Kahn SR, Magee LA, Rodger M. (2009) Dalteparin for the prevention of recurrence of placental-mediated complications of pregnancy in women without thrombophilia: a pilot randomized controlled trial. *J Thromb Haemost* 7(1):58-64.
214. Rey E, Kahn SR, David M and Shrier I. (2003) Thrombophilic disorders and fetal loss: a metaanalysis. *Lancet* 361:901–8.
215. Reynolds LP, Borowicz PP, Caton JS, Vonnahme KA, Luther JS, Buchanan DS, Hafez SA, Grazul-Bilska AT, Redmer DA. (2010) Uteroplacental vascular development and placental function: an update. *Int J Dev Biol* 54(2–3):355–66.
216. Rijn BB, Hoeks LB, Bots ML, Franx A, Bruinse HW. (2006) Outcomes of subsequent pregnancy after first pregnancy with early-onset preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 195(3):723-8.
217. Riyazi N, Leeda M, de Vries JIP, Huijgens PC, van Geijn HP, Dekker GA. (1998) Low-molecular-weight heparin combined with aspirin in pregnant women with thrombophilia and a history of preeclampsia or fetal growth restriction: a preliminary study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 80(1):49–54.
218. Roberge S, Nicolaides K, Demers S, Hyett J, Chaillet N, Bujold E. (2017) The role of aspirin dose on the prevention of preeclampsia and fetal growth restriction: systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol* 216(2):110-120.e6.
219. Roberge S, Nicolaides KN, Demers S, Villa P, Bujold E. (2013) Prevention of perinatal death and adverse perinatal outcome using low-dose aspirin: a meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 41: 491-9.
220. Roberge S, Villa P, Nicolaides K, Giguère Y, Vainio M, Bakthi A, Ebrashy A, Bujold E. (2012) Early administration of low-dose Aspirin for the prevention of preterm and term preeclampsia: a systematic review and meta-analysis. *Fetal Diagn Ther* 31:141–6.

221. Roberts JM, Redman, CW. (1993) Pre-eclampsia: more than pregnancy-induced hypertension. *Lancet* 341:1447–51.
222. Roberts JM. (1996) Preventing pre-eclampsia. *Lancet* 348: 281–2.
223. Roberts MS, Joyce RM, McLeod LJ, Vial JH, Seville PR. (1986) Slow-release aspirin and prostaglandin inhibition. *Lancet Lond Engl.* 1:1153–4.
224. Robertson L, Wu O, Langhorne P, Twaddle S, Clark P, Lowe GD, Walker ID, Greaves M, Brenkel I, Regan L, Greer IA. (2006) (TREATS) Thrombophilia in pregnancy: a systematic review. *Br J Haematol* 132(2):171-96.
225. Rodger MA, Carrier M, Le Gal G, Martinelli I, Perna A, Rey E, de Vries JI and Gris JC. (2014) Metaanalysis of low molecular weight heparin to prevent recurrent placenta mediated pregnancy complications. *Blood* 123:822–8.
226. Rodger MA, Gris JC, de Vries JIP, Martinelli I, Rey É, Schleussner E et al. (2016) Low-molecular-weight heparin and recurrent placenta-mediated pregnancy complications: a meta-analysis of individual patient data from randomised controlled trials. *Lancet* 388:2629-41.
227. Rodger MA, Hague W, Kingdom J, Kahn S, Karovitch A, Sermer M, Clement AM et al. (2014) Antepartum dalteparin versus no antepartum dalteparin for the prevention of pregnancy complications in pregnant women with thrombophilia (TIPPS): a multinational open label randomised trial. *Lancet* 384:1673-83. doi: 10.1016/S0140-6736(14)60793-5.
228. Rodger MA, Walker MC, Smith GN, Wells PS, Ramsay T, Langlois NJ, Carson N, Carrier M et al. (2014) Is thrombophilia associated with placenta mediated pregnancy complications? A prospective cohort study. *J Thromb Haemost* 12:469–78.
229. Rodger MA. (2013) An update on thrombophilia and placenta mediated pregnancy complications: what should we tell our patients? *Thromb Res* 131 (suppl 1):S25-7.
230. Rodger MA. (2011) Anticoagulant prophylaxis for placenta mediated pregnancy complications. *Thromb Res* 127 (suppl 3):S76-80.

231. Rodriguez P, Moitinho M, Santacreu I et al. (2016) Catastrophic antiphospholipid syndrome (CAPS): descriptive analysis of 500 patients from the International CAPS Registry. *Autoimmun Rev* 15:1120-4.
232. Rolnik DL, Wright D, Poon LCY, Syngelaki A, O'Gorman N et al. (2017) ASPRE trial: performance of screening for preterm pre eclampsia, *Ultrasound Obstet Gynecol* 50:492 –5.
233. Romagnuolo I, Sticchi E, Attanasio M, Grifoni E, Cioni G, Cellai AP, Abbate R, Fatini C. (2016) Searching for a common mechanism for placenta-mediated pregnancy complications and cardiovascular disease: role of lipoprotein(a). *Fertil Steril* 105(5):1287-1293.e3. doi: 10.1016/j.fertnstert.2016.01.014.
234. Romero A, Alonso C, Rincón M, Medrano J, Santos JM, Calderón E, Marín I, González MA. (2005) Risk of venous thromboembolic disease in women. *Eur J Obstet Gynecol* 121:8-17.
235. Rose PG, Essig GF, Vaccaro PS, Brandt JT. (1986) Protein S deficiency in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 155(1):140-1.
236. Rossi AC, Mullin PM. (2011) Prevention of pre-eclampsia with low-dose aspirin or vitamins C and E in women at high or low risk: a systematic review with meta-analysis. *EJOG* 158(1): 9–16.
237. Rotchell YE, Cruickshank JK, Phillips-Gay M et al. (1998) Barbados Low-dose Aspirin Study in Pregnancy (BLASP): a randomised trial for the prevention of pre-eclampsia and its complications. *Br J Obstet Gynaecol* 105, p. 286-292.
238. Rott H. (2014) Prevention and treatment of venous thromboembolism during HRT: current respective. *Int J of Gener Med* 7:433–40.
239. Royal College of Obstetricians and Gynecologists (RCOG). (2015) Thromboembolic disease in pregnancy and puerperium: acute management. Green-top guideline No.37b p.1-32.
240. Royal College of Obstetricians and Gynecologists (RCOG) (2007) Guideline Number 28. Thromboembolic disease in pregnancy and the puerperium: acute management.

241. Ruffatti A, Tonello M, Del Ross T, Cavazzana A, Grava Ch, Noventa F, Tona F, Iliceto S, Pengo V. (2006) Antibody profile and clinical course in primary antiphospholipid syndrome with pregnancy morbidity. *Thromb Haemost* 96(03): 337-41.
242. Said JM, Higgins JR, Moses EK, Walker SP, Borg AJ, Monagle PT, Brennecke SP. (2010) Inherited thrombophilia polymorphisms and pregnancy outcomes in nulliparous women. *Obstet Gynecol* 115:5–13.
243. Salomon LJ, Pizzi C, Gasparrini A, Bernard JP, Ville Y. (2010) Prediction of the date of delivery based on first trimester ultrasound measurements: An independent method from estimated date of conception Prediction of the date of delivery based on first trimester ultrasound measurements: An independent method from estimated date of conception. *J of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine* 23(1):1-9.
244. Sanderink GJ, Le Liboux A, Jariwala N, Harding N, Ozoux ML, Shukla U, Montay G, Boutouyrie B, Miro A. (2002) The pharmacokinetics and pharmacodynamics of enoxaparin in obese volunteers. *Clin Pharmacol Ther* 72(3):308-18.
245. Sanson BJ, Friederich PW, Simioni P, Zanardi S, Hilsman MV, Girolami A et al. (1996) The risk of abortion and stillbirth in antithrombin, protein C, and protein S-deficient women. *Thromb Haemost* 75(3):387-8.
246. Saudan P, Brown MA, Buddle MA, Jones M. (1998) Does gestational hypertension become pre-eclampsia? *BJOG* 105(11):1177-84.
247. Scazzocchio E, Oros D, Diaz D, Ramirez JC, Ricart M, Meler E et al. (2017) Impact of aspirin on trophoblastic invasion in women with abnormal uterine artery Doppler at 11–14 weeks: a randomized controlled study. *Ultrasound Obstet Gynecol* 49:435–41.
248. Schiff E, Mashiach S. (1992) The use of low dose aspirin in pregnancy. *Am J Reprod Immunol* 28(3-4):153-6.
249. Schiff E, Peleg E, Goldenberg M et al. (1989) The use of aspirin to prevent pregnancy-induced hypertension and lower the ratio of thromboxane A2 to prostacyclin in relatively high risk pregnancies. *N Engl J Med* 321:351-6.

250. Schreiber K, Ateka-Barrutia O, Khamashta M and Hughes GRV. (2011) Obstetric antiphospholipid syndrome – a review. *Fetal and Maternal Med Rev* 22(4): 265-86.
251. Sebastian C, Scherlag M, Kugelmass A, Schechter E. (1998) Primary stent implantation for acute myocardial infarction during pregnancy: use of abciximab, ticlopidine, and aspirin. *Cathet Cardiovasc Diagn* 45:275–9.
252. Sekizuka N, Hasegawa I, Takakuwa K, Tanaka K. (1997) Scoring of uterine artery flow velocity waveform in the assessment of fetal growth restriction and/or pregnancy induced hypertension. *J Matern Fetal Invest* 7:197-200.
253. Seligsohn U, Berger A, Abend M et al. (1984) Homozygous protein C deficiency manifested by massive venous thrombosis in the newborn. *N Engl J Med* 310: 559–62.
254. Senat MV, Quarello E. (2011) Pratique de l'échographie obstétricale au deuxième trimestre. p. 117-133.
255. Sesbuppha W, Chantip S, Dick EJ, Schlabritz-Loutsevitch NE, Guardado-Mendoza R, Butler SD et al. (2008) Still births in *Macaca fascicularis*. *J Med Primatol* 37:169–72.
256. Sheppard BL, Bonnar J. (1981) An ultrastructural study of utero-placental spiral arteries in hypertensive and normotensive pregnancy and fetal growth retardation. *Br J Obstet Gynaecol* 88:695–705.
257. Sheppard BL, Bonnar J. (1999) Uteroplacental hemostasis in intrauterine fetal growth retardation. *Semin Thromb Hemost* 25(5):443-6.
258. Sibai B, Dekker G, Kupferminc M. (2005) Pre-eclampsia. *Lancet* 365:785-99.
259. Sibai BM, Caritis SN, Hauth J. (2003) What we have learned about preeclampsia. *Semin Perinatol* 27(3):239–46.
260. Sibai BM, Caritis SN, Thom E et al. (1993) Prevention of preeclampsia with low-dose aspirin in healthy, nulliparous pregnant women. *N Engl J Med* 329:1213-8.

261. Sibai BM, Mirro R, Chesney CM, Leffler C. (1989) Low-dose aspirin in pregnancy. *Obstet Gynecol* 74:551–7.
262. Sidelmann J, Sjøland JA, Gram J, Bertelsen V, Mourits-Andersen T, Münster H, Münster AM, Jespersen J. (2007) Lupus anticoagulant is significantly associated with inflammatory reactions in patients with suspected deep vein thrombosis. *Scand J Clin Lab Invest* 67(3):270-9.
263. Sills RH, Marlar RA, Montgomery RR, Deshpande GN, Humbert JR. (1984) Severe homozygous protein C deficiency. *J Pediatr* 105: 409–13.
264. Silver RM, Zhao Y, Spong CY, Sibai B, Wendel G Jr, Wenstrom K, Samuels P, Caritis SN, Sorokin Y and al. (2010) Prothrombin gene G20210A mutation and obstetric complications. *Obstet Gynecol* 115(1):14-20. doi: 10.1097/AOG.0b013e3181c88918.
265. Silver RM. (2018) Catastrophic Antiphospholipid Syndrome and Pregnancy. *Semin in Perinatol* 42:26-32.
266. Skeith L, Rodger M. (2017) Anticoagulants to prevent recurrent placenta-mediated pregnancy complications: Is it time to put the needles away? *Thrombs Res* 151(1); S38-S42.
267. Smith GC, Shah I, White IR, Pell JP, Dobbie R. (2007) Previous preeclampsia, preterm delivery, and delivery of a small for gestational age infant and the risk of unexplained stillbirth in the second pregnancy: a retrospective cohort study. *Am J Epidemiol* 165: 194–202.
268. Sobel ML, Kingdom J, Drewlo S. (2011) Angiogenic response of placental villi to heparin. *Obstet Gynecol* 117:1375-83.
269. Sotiriadis A. (2016) Low-dose aspirin plus low-molecular-weight heparin for the prevention of pre-eclampsia: yes, no or maybe. *Ultrasound Obstet Gynecol* 47(5):539-41. doi: 10.1002/uog.15921.
270. Spina V, Aleandri V, Morini F. (2000) The impact of the factor V Leiden mutation on pregnancy. *Hum Reprod Update* 6(3):301-6.

271. Sullivan MH, Clark NA, de Swiet M, Nelson-Piercy C, Elder MG. (1998) Titration of antiplatelet treatment in pregnant women at risk of preeclampsia. *Thromb Haemost* 79(4):743-6.
272. Sun JC and Joffe HV. (2007) *The Most Common Inpatient Problems in Internal Medicine*. Saunders/Elsevier. 1st edition.
273. Surkan PJ, Stephansson O, Dickman PW, Cnattingius S. (2004) Previous preterm and small for gestational age births and the subsequent risk of stillbirth. *N Engl J Med* 350:777–85.
274. Suzuki Y, Ruiz-Ortega M, Lorenzo O, Ruperez M, Esteban V, Egado J. (2003) Inflammation and angiotensin II. *Int J Biochem Cell Biol* 35:881–900.
275. Tait RC, Walker ID, Perry DJ, Islam SI, Daly ME, McCall F, Conkie JA, Carrell RW. (1994) Prevalence of antithrombin deficiency in the healthy population, *Brit J Hematol* 87:106-12.
276. Tancredi S, Bujold E, Giguère Y, Renald MH, Girouard J, Forest JC. (2015) Mid-trimester maternal serum AFP and hCG as markers of preterm and term adverse pregnancy outcomes. *J Obstet Gynaecol Can* 37(2):111-6.
277. Tarim E, Bal N, Kilicdag E, Kayaselcuk F, Bag T, Kuscu E. (2006) Effects of aspirin on placenta and perinatal outcomes in patients with poor obstetric history. *Arch Gynecol Obstet* 274: 209 –14.
278. Thangaratnam S, Langenveld J, Mol BW, Khan KS. (2011) Prediction and primary prevention of pre-eclampsia. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 25:419–33.
279. Thériault T, Touchette M, Goupil V, Echenberg D and Lanthier L. (2016) Thromboprophylaxis adherence to the ninth edition of American college of chest physicians antithrombotic guidelines in a tertiary care centre: a cross sectional study. *J Eval in Clin Prac* 22(6):956-61.

280. Torricelli M, Reis FM, Florio P, Severi FM, Bocchi C, Picciolini E, Guidoni CG, Petraglia F. (2006) Low molecular weight heparin improves the performance of uterine artery Doppler velocimetry to predict preeclampsia and small for gestational age infant in women with gestational hypertension. *Ultrasound Med Biol* 32:1431–5.
281. Trani JL, Lawson JH. (2007) Hypercoagulable states associated with chronic venous insufficiency. *Venous Ulcers*.
282. Triolo G, Ferrante A, Ciccia F, Palumbo A, Perino A, Castelli A, Giarratano A and Licata G. (2003) Randomized study of subcutaneous low molecular weight heparin plus aspirin versus intravenous immunoglobulin in the treatment of recurrent fetal loss associated with antiphospholipid antibodies. *Arthritis and Rheumatism* 48:728–31.
283. Trivedi NA. (2011) A meta-analysis of low-dose aspirin for prevention of preeclampsia. *J Postgrad Med* 57:91–5.
284. Turner JA. (2010) Diagnosis and management of pre-eclampsia: an update. *Int J Womens Health* 2:327-37.
285. Uzan S, Beaufils M, Breart G, Bazin B, Capitant C, Paris J. (1991) Prevention of fetal growth retardation with low-dose aspirin: findings of the EPREDA trial. *Lancet* 337:1427-31.
286. Vainio M, Kujansuu E, Koivisto AM, Mäenpää J. (2005) Bilateral notching of uterine arteries at 12–14 weeks of gestation for prediction of hypertensive disorders of pregnancy. *Acta Obstet et Gynecol Scan* 84(11):1062-7.
287. Van der Molen EF, Verbruggen B, Nováková I, Eskes TK, Monnens LA, Blom HJ. (2000) Hyperhomocysteinemia and other thrombotic risk factors in women with placental vasculopathy. *BJOG* 107(6):785-91.
288. Van Hoorn ME, Hague WM, van Pampus MG, Bezemer D, de Vries JI. (2016) Low-molecular-weight heparin and aspirin in the prevention of recurrent early-onset pre-eclampsia in women with antiphospholipid antibodies: the FRUIT-RCT. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 197:168-73. doi: 10.1016/j.ejogrb.2015.12.011.

289. Van Lennep JER, Meijer E, Klumper FJCM, Middeldorp JM, Bloemenkamp KWM, Middeldorp S. (2011) Prophylaxis with low-dose low-molecular weight heparin during pregnancy and postpartum: is it effective? *JTH* 9(3):473-80.
290. Varga EA, Moll S. (2004) Prothrombin 20210 Mutation (Factor II Mutation), *Circulation* 110:e15-e18
291. Varga EA, Sturm AC, Misita CP, Moll S. (2005) Homocysteine and MTHFR Mutations Relation to Thrombosis and Coronary Artery Disease. *Circulation* 111:e289-e293. doi: 10.1161/01.CIR.0000165142.37711.E7
292. Vayssière C, Sentilhes L, Ego A, Bernard C, Cambourieu D at al. (2015) Fetal growth restriction and intra-uterine growth restriction: guidelines for clinical practice from the French College of Gynaecologists and Obstetricians. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 193:10-8. doi: 10.1016/j.ejogrb.2015.06.021.
293. Vergani P, Roncaglia N, Andreotti C, Alessandra A, Teruzzi M, Pezzullo JC, Ghidini A. (2002) Prognostic value of uterine artery Doppler velocimetry in growth restricted fetuses delivered near term. *Am J Obstet Gynecol* 187:932-6.
294. Villa PM, Kajantie E, Räikkönen K, Pesonen AK, Hämäläinen E, Vainio M, Taipale P, Laivuori H. (2013) Aspirin in the prevention of pre-eclampsia in high-risk women: a randomised placebo-controlled PREDO Trial and a meta-analysis of randomised trials. *BJOG* 120(1):64-74. doi: 10.1111/j.1471-0528.2012.03493.x.
295. Von Depka M, Czwalińska A, Wermes C, Eisert R, Scharrer I, Ganser A, Ehrenforth S. (2003) The deletion polymorphism in the angiotensin-converting enzyme gene is a moderate risk factor for venous thromboembolism. *Thromb Haemost* 89:847-52.
296. Vossen CY, Preston FE, Conard J et al. (2004) Hereditary thrombophilia and fetal loss: a prospective follow up study. *J Thromb Haemost* 2: 592-6.
297. Vucić N, Frleta M, Petrović D, Ostojić V. (2009) Thrombophilia, preeclampsia and other pregnancy complications. *Acta Med Croatica* 63(4):297-305.

298. Wallenburg HCS, Dekker GA, Makovitz JW, Rotmans P. (1986) Low-dose aspirin prevents pregnancy-induced hypertension and pre-eclampsia in angiotensin-sensitive primigravidae. *Lancet* 1:1-3
299. Walsh SW. (2004) Eicosanoids in preeclampsia. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 70:223–32.
300. Warkentin TE, Levine MN, Hirsh J et al. (1995) Heparin-induced thrombocytopenia in patients treated with low-molecular-weight heparin or unfractionated heparin. *N Engl J Med* 332(20):1330–5.
301. Wegert W, Graff J, Kaiser D, Breddin HK, Klinkhardt U, Harder S. (2002) Effects of antiplatelet agents on platelet-induced thrombin generation. *Int J Clin Pharmacol Ther* 40:135–41.
302. Weitz JI. (1997) Low-molecular-weight heparins. *N Engl J Med* 337:688-98.
303. West GB. (1972) Aspirin and the prostaglandins. *Chem Drug* 198:196–7.
304. Wilson SJ, Wilbur K, Burton E, Anderson DR. (2001) Effect of patient weight on the anticoagulant response to adjusted therapeutic dosage of low-molecular-weight heparin for the treatment of venous thromboembolism. *Haemostasis* 31(1):42-8.
305. World Health Organization (WHO). (2011) Recommendations for Prevention and Treatment of Pre-Eclampsia and Eclampsia.
306. Xu B, Nakhla S, Makris A, Hennessy A. (2011) TNF-alpha inhibits trophoblast integration into endothelial cellular networks. *Placenta* 32:241-6.
307. Yan J, Rennert H. (2013) Molecular Testing for Factor V Leiden and Prothrombin Gene Mutations in Inherited Thrombophilia. In: *Transfusion Medicine and Hemostasis (Second Edition)*, Chapter 148. p 915–20.
308. Yinon Y, Kingdom JCP, Odutayo A, Moineddin R, Drewlo S, Lai V, Cherney DZI, Hladunewich MA. (2010) Vascular dysfunction in women with a history of preeclampsia and intrauterine growth restriction. *Circulation* 122:1846-53.

309. Youssef A, Righetti F, Morano D, Rizzo N, Farina A. (2011) Uterine artery Doppler and biochemical markers (PAPP-A, PIGF, sFlt-1, P-selectin, NGAL) at 11 + 0 to 13 + 6 weeks in the prediction of late (>34 weeks) preeclampsia. *Prenat Diagn* 31(12):1141-6. doi: 10.1002/pd.2848.
310. Yu YH, Shen LY, Zou H, Wang ZJ, Gong SP. (2010) Heparin for patients with growth restricted fetus: a prospective randomized controlled trial. *J of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine* 23(9):980-7.
311. Yu YH, Shen LY, Zhong M, Zhang Y, Su GD, Gao YF, et al. (2004) Effect of heparin on fetal growth restriction. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi* 39(12):793-6.
312. Ziakas PD, Pavlou M and Voulgarelis M. (2010) Heparin treatment in antiphospholipid syndrome with recurrent pregnancy loss: a systematic review and metaanalysis. *Obstet Gynecol* 115:1256–62.