

УНИВЕРЗИТЕТ „СВЕТИ КИРИЛ И МЕТОДИЈ“ СКОПЈЕ
МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ СКОПЈЕ
ШКОЛА ЗА ДОКТОРСКИ СТУДИИ



Докторска дисертација:

**ЕВАЛУАЦИЈА НА СЕРУМСКИТЕ НИВОА НА ПЛАЦЕНТАРНИТЕ
АНГИОГЕНИ КАЈ ТРУДНИЦИТЕ СО ПРЕЕКЛАМПСИЈА И НА
ВЛИЈАНИЕТО НА НИВНИОТ СООДНОС НА ПРОЦЕНКАТА НА
ТЕЖИНАТА НА КЛИНИЧКАТА СЛИКА, МАТЕРНАЛНИОТ И
ПЕРИНАТАЛНИОТ ИСХОД**

Докторанд:

Д-р Игор Самарциски

*Универзитетска клиника за
гинекологија и акушерство*

Ментор:

Проф. Д-р Весна Антовска

*Универзитетска клиника за
гинекологија и акушерство*

Скопје, 2019

Абстракт

Вовед: Прееклампсија (ПЕ) е дел од спектарот на хипертензивните нарушувања кои ја комплицираат бременоста, синдром кој претставува мултисистемско прогресивно пореметување во бременоста со специфична колекција на знаци и симптоми кои настануваат заради сериозна дисфункција на повеќе органи. Иако повеќето од бремености комплицирани со прееклампсија завршуваат во термин, или блиску до терминот, со добар матернален и перинатален исход, ненавремен или несоодветен третман на прееклампсијата може да води кон сериозен ризик по животот и здравјето на мајката и фетусот/новороденото.

Цел: Цел на оваа студија е да се определат серумските концентрации на плацентарните ангиогени sFlt-1 и PlGF кај пациентките кои се хоспитализирани заради клиничка сомнеж за прееклампсија кај единечна бременост после 24-та гестациска недела, да се примени ангиогениот sFlt1/PlGF сооднос, како нов био-маркер за проценка на состојбата, и да се анализира влијанието на sFlt1/PlGF на потврдата на дијагнозата, проценката на клиничката тежината, третманот, матерналниот и перинатален исход.

Материјал и методи: Студијата е проспективно - ретроспективна и вклучува 100 пациентки регрутирани од хоспитализираните пациентки на Универзитетската клиника за гинекологија и акушерство во Скопје, со приемна дијагноза прееклампсија (ПЕ), во период од една година. Тие беа поделени во две групи: проспективна, испитувана група (ИГ) од 50 пациентки, и (2) ретроспективна, контролната група (КГ) од 50 пациентки. Двете групи имаат две подгрупи: рана ПЕ (бременост <34 гестациски недели) и доцна ПЕ (бременост >34 гестациски недели).

Кај пациентките од ИГ квантитативно се одреди нивото на ангиогените PlGF и sFlt-1 во серумот со целосно автоматизирана електрохемилуминисцентна метода на анализатор ECLIA-Cobas e 411 за ин-витро одредување на хормони во серум. Пациентките се клинички проценети и третирани согласно применетите дефинирани вредности на sFlt-1/PlGF како дополнителен био-маркер за проценка на ПЕ кој до сега не се користеше во нашата клиничка практика: (1) sFlt1/PlGF сооднос < 38 - исклучува ПЕ, независно од гестацијата, за најмалку една недела, (2) sFlt1/PlGF > 85 (рана ПЕ) или >110 (доцна ПЕ) - потврдува умерена ПЕ, (3) sFlt1/PlGF > 655 (рана ПЕ) или >201 (доцна ПЕ) – потврдува тешка ПЕ. Пациентките од КГ беа хоспитализирани на клиниката со дијагноза прееклампсија и третирани според класичен клинички

протокол, една година пред започнување на студијата. Користен е прашалник кој вклучува анамнестички, демографски податоци, информации за сегашната бременост, лична, обстетричка како и семејна анамнеза. Анализирани се и споредени резултатите од податоците за матерналниот и неонатален исход кои се колекционирани од медицинската документација по третманот и исписот од клиниката.

Резултати: Клиничката проценка на тежината на ПЕ на прием, согласно класичниот клинички протокол (хипертензија, протеинурија, биохемија и фетална состојба), не покажа сигнификантна разлика во проценката во двете групи. Застапеноста на умерената и тешката форма на ПЕ помеѓу пациентките од ИГ и КГ беше: 60% и 40% vs 56% и 44%. Квантитативното одредување на серумската концентрацијата и соодносот на плацентарните ангиогени sFlt1 / PlGF, со автоматската електро-хемилуминисцентна метода, е брзо, поуздано и лесно применливо во клинички и амбулантски услови. Ангиогената активност се движеше од ниска (sFlt-1/PlGF – 20,05), умерена (sFlt-1/PlGF – 182,5) до висока (sFlt-1/PlGF – 610,02), што укажува на можна дистинкција на „не - ангиогена“ и „ангиогена“ форма на синдромот ПЕ. Трудниците од ИГ со рана ПЕ имаа повисоко средно ниво на sFlt-1/PlGF (375,4) од трудниците доцна ПЕ кои имаа средно sFlt-1/PlGF ниво 167,8.

Дефинираните гранични (cutoff) вредности на sFlt1/PlGF, во комбинација со стандардниот протокол за проценка на ПЕ, покажуваат сигнификантна корелација ($p=0.000001$) со потврда на дијагнозата ПЕ („има ПЕ“ = болнички третман), или отфрлање на ПЕ за период од најмалку 1 недела („нема ПЕ“ = амбулантски третман). Статистичката анализа за постоење на ПЕ, после примената на граничните вредности на sFlt1/PlGF во ИГ, потврди сигнификантно поретка застапеност на ПЕ кај пациентките од ИГ – 74% vs 96% во КГ кај која дијагностиката се базираше врз досегашниот стандарден клинички протокол ($\text{Chi-square} = 9.5 \text{ df}=1 \text{ p}=0.002$).

Дефинитивната одлука за продолжување на болничкиот третман vs прекин на болнички третман, покажа дека пациентките од ИГ, кај кои се примени sFlt1/PlGF за проценка на ПЕ, сигнификантно повеќе ($p=0.014$) се испишани дома 16% (8/50), во споредба со пациентките од КГ 2% (1/50).

Нивото на sFlt-1/PlGF кај 8 пациентки од ИГ кај кои се прекина болничкиот третман беше сигнификантно понизок во однос на останатите 42 пациентки кои продолжија со болнички третман до породувањето (sFlt-1/PlGF 12,1 vs 482,2) $p=0.000001$. Породување

со царски рез почесто беше застапено во КГ- 86% (43/50) vs 70% (35/50) во ИГ (p=0.054). Пациентките од КГ сигнификантно (p<0.0001) подолго време биле хоспитализирани одколку трудниците од ИГ (14.4 дена vs 9.5 дена). Во групите трудници со рана ПЕ и доцна ПЕ, значајно подолга хоспитализација имаа трудниците од КГ – 17.7 vs 10.9, и, 11.2 vs 8.4 (p<0.0001, p=0.002 консеквентно). Крвни деривати почесто (p=0.23) примале трудниците од КГ во споредба со ИГ – 54% (27/50) vs 42% (21/50). Статистички сигнификантна беше разликата на гестациските недели на прием и породување, меѓу ИГ и КГ со рана и доцна ПЕ (p<0.0001). Просечната разлика во гестациски недели меѓу прием и породувањето е 4.2±1.3 во ИГ со рана ПЕ наспроти 2.1±0.9 со рана ПЕ во КГ, а просечната разлика во гестациски недели меѓу прием и породувањето во ИГ со доцна ПЕ е 1.4±0.6, наспроти 0.5±0.1 во КГ со доцна ПЕ. Новородените од двете подгрупи на ИГ имаа поголема родилна тежина во споредба со новородените од двете подгрупи на КГ, но статистичката анализа покажаа сигнификантна разлика само во тежината на новородените од ИГ и КГ со рана ПЕ. (p=0.021). Неонаталниот морталитет беше помал за 6% кај новородените од пациентките во ИГ – 8% (4/50) vs 14% (7/50) во КГ, но без статистичка сигнификантност (p=0.44). Подолг престој во единицата за интензивна неонатална нега имаа новородените од КГ со рана и доцна ПЕ. Новородените од ИГ кумулативно престојуваа за пократко од новородените од КГ за вкупно 75 дена, но сепак таа разлика е со ниска статистичка сигнификантност (p=0.17).

Заклучок: Ангиогениот сооднос sFlt-1/PlGF во серумот на пациентките сомнителни за прееклампија може реално да се примени во процесот на дијагностиката, како дополнителен био-маркер и вредна алатка во проценката на ПЕ. Примената на sFlt-1/PlGF во клиничката практика влијае на подобрување на третманот на пациентките со прееклампија со што се подобруваат како матерналниот, така и перинаталниот исход. Оваа метода треба да имплементира како добра клиничка практика, и да влезе во алгоритмот за менаџмент на пациентките со прееклампија.

Клучни зборови: прееклампија, sFlt-1, PlGF, хипертензија, протеинурија.

UNIVERSITY „ST. CYRIL AND METHODIUS”

MEDICAL FACULTY-SKOPJE

SCHOOL FOR DOCTORAL STUDIES



Doctoral dissertation:

**EVALUATION OF THE SERUM LEVELS OF PLACENTAL
ANGIOGENS IN PREGNANCY WITH PREECLAMPSIA AND THE
INFLUENCE OF ITS RATIO ON CLINICAL SEVERITY ASSESSMENT,
MATERNAL AND PERINATAL OUTCOME**

Doctoral candidate:

D-r Igor Samardjiski

*University clinic of gynecology and
obstetrics*

Mentor:

Prof. D-r Vesna Antovska

*University clinic of gynecology and
obstetric*

Skopje, 2019

Abstract

Introduction: Preeclampsia (PE) is a part of the spectrum of hypertensive disorders who complicate the pregnancy, a syndrome that represents a multisystem progressive disorder in pregnancy with a specific collection of signs and symptoms that result from serious dysfunction of multiple organs. Although most of the pregnancies complicated with preeclampsia end up at term, or close to the term with good maternal and perinatal outcome, but untimely or inadequate treatment of preeclampsia can lead to a serious risk to the life and health of the mother and the fetus / newborn.

Purpose: The purpose of this study is to determine the serum concentrations of placental angiogens sFlt-1 and PlGF in patients who have been hospitalized due to clinical suspicion of preeclampsia in single pregnancies after 24 weeks of gestation, with goal to use the angiogenic sFlt1 / PlGF ratio, as a new bio-marker for the assessment of the condition, and to analyze the influence of sFlt1 / PlGF ratio on confirmation of the diagnosis, the assessment of clinical weight, treatment, maternal and perinatal outcome.

Material and Methods: The study is prospectively - retrospective and includes 100 patients recruited from hospitalized patients at the University Clinic of Gynecology and Obstetrics in Skopje with a pre-eclampsia (PE) as a work diagnosis, for a period of one year. They were divided into two groups: a prospective, investigated group (IG) of 50 patients, and (2) a retrospective, control group (CG) of 50 patients. Both groups have two subgroups: early PE (pregnancy <34 gestation weeks) and late PE (pregnancy > 34 weeks gestation).

In patients from investigation group, the levels of angiogens PlGF and sFlt-1 in serum were quantitatively determined with a fully automated electrogenerated chemiluminescence (ECL) method of the ECLIA-Cobas e 411 analyzer for in-vitro determination of serum hormones. Patients were clinically evaluated and treated according to the applied and defined values of sFlt-1 / PlGF as an additional bio-marker for PE assessment that has not been used in our clinical practice to date: (1) sFlt1 / PlGF ratio < 38 - excludes PE, regardless of gestation, at least a one week, (2) sFlt1 / PlGF > 85 (early PE) or > 110 (late PE) - confirms moderate PE, (3) sFlt1 / PlGF > 655 (early PE) or > 201 (late PE) - confirms heavy PE. Patients from control group (CG) were hospitalized at the clinic with a diagnosis of pre-eclampsia and treated according to a classic clinical protocol, one year before the start of the study. A questionnaire that includes anamnestic, demographic data, information on current pregnancy, personal, obstetric and family history was analyzed and compared with a result of maternal

and neonatal outcome data collected from the medical records after the treatment and leaving the clinic.

Results: The clinical assessment of the PE severity at admission, according to the classical clinical protocol (hypertension, proteinuria, biochemistry and fetal state), did not show a significant difference in the assessment of both groups. The prevalence of moderate and severe form of PE among patients from IG and CG was: 60% and 40%, vs 56% and 44%. The quantitative determination of the serum concentration and the ratio of placental angiogens sFlt1 / PIGF with the automated electrochemiluminescence method is fast, conceived and easily applicable in clinical and outpatient conditions. The angiogenic activity ranged from low (sFlt-1 / PIGF-20.05), moderate (sFlt-1 / PIGF-182.5) to high (sFlt-1 / PIGF-610.02), which suggesting a possible distinction of "non-angiogenic" and "angiogenic" form of the PE syndrome. Patients from investigation group with early PE had a higher intermediate level of sFlt-1 / PIGF (375.4) with a comparison of late PE in pregnant women, with a mean sFlt-1 / PIGF level 167.8.

The defined cut-off values of sFlt1 / PIGF ratio, in combination with the standard PE estimation protocol, show a significant correlation ($p = 0.000001$) with confirmation of the diagnosis PE ("there is PE" = hospital treatment), or rejection of PE diagnosis for a period at least 1 week ("no PE" = outpatient treatment). The statistical analysis of the PE existence after application of the sFlt1 / PIGF limit values in IG confirmed a significantly lower prevalence of PE in patients from IG - 74% vs 96% in the CG, in which the diagnosis was based on the current standard clinical protocol (Chi-square = 9.5 df = 1 $p = 0.002$).

The definitive decision to continue hospital treatment vs disruption of hospital treatment showed that patients from IG in whom sFlt1 / PIGF was used for PE assessment, significantly increased ($p = 0.014$) discharge home 16% (8/50), in comparison with patients from CG 2% (1/50).

The level of sFlt-1/PIGF was significantly lower in 8 patients from IG with disruption of hospital treatment, in relation to the remaining 42 patients who continued with hospital treatment until delivery (sFlt-1/PIGF 12.1 vs 482.2) $p = 0.000001$. Cesarean delivery was more commonly reported in CG - 86% (43/50) vs. 70% (35/50) in IG ($p = 0.054$). Patients from CG were significantly ($p < 0.0001$) hospitalized longer than pregnant women from IG (14.4 days vs 9.5 days). In groups of pregnant women with early and late PE, significantly longer hospitalization had a pregnant woman from the CG - 17.7 vs 10.9, and, 11.2 vs 8.4 (p

<0.0001, $p = 0.002$ respectively). Blood derivatives more often ($p = 0.23$) received pregnant women from CG compared to IG - 54% (27/50) vs 42% (21/50). Statistically significant was the difference in gestational weeks of admission and delivery, between IG and CG with early and late PE ($p < 0.0001$). The average difference in gestational weeks between admission and delivery is 4.2 ± 1.3 in IG with early PE versus 2.1 ± 0.9 with early PE in CG, and the average difference in gestation weeks between admission and delivery in IG with a late PE is 1.4 ± 0.6 , versus 0.5 ± 0.1 in patient from CG with late PE. Blood derivatives more often ($p = 0.23$) received pregnant women from CG compared to IG - 54% (27/50) vs 42% (21/50). Statistically significant was the difference in gestational weeks of admission and delivery, between IG and CG with early and late PE ($p < 0.0001$). The average difference in gestational weeks between admission and delivery is 4.2 ± 1.3 in IG with early PE versus 2.1 ± 0.9 with early PE in CG, and the average difference in gestation weeks between admission and delivery in IG with a late PE is 1.4 ± 0.6 , versus 0.5 ± 0.1 in patient from CG with late PE. The newborns of the two IG subgroups had a higher birth weight compared to newborns from the two subgroups of the CG, but statistical analysis showed a significant difference only in the body weight of neonates from IG and CG with early PE ($p = 0.021$). Neonatal mortality was 6% lower in neonates from IG patients - 8% (4/50) vs 14% (7/50) in CG, but without statistical significance ($p = 0.44$). Long-term stay in the intensive neonatal care unit included newborns from CG with early and late PE. Newborn infants from IG were cumulatively staying shorter than newborn from CG for a total of 75 days, but this difference was statistically significant ($p = 0.17$).

Conclusion: The angiogenic sFlt-1/PlGF ratio in the serum of patients susceptible to preeclampsia can be realistically applied in the diagnostic process as an additional bio-marker and valuable tool in assessment of PE. The use of sFlt-1 / PlGF in clinical practice affects the improvement of the treatment of patients with preeclampsia, which improves both maternal and perinatal outcome. This method should be implemented as a good clinical practice, and to enter the management algorithm for patients with preeclampsia.

Key words: preeclampsia, sFlt-1, PlGF, hypertension, proteinuria.

ЛИСТА НА КОРИСТЕНИ КРАТЕНКИ

1. ПЕ – Прекалмпсија
2. sFlt-1 – солубилна fms like-тирозин киназа-1
3. PlGF – плацентарен фактор на раст
4. VEGF – васкуларен ендотелен фактор на раст
5. VEGF-R1 - рецептор 1 на васкуларниот ендотелен фактор на растот
6. VEGF-R2 - рецептор 2 на васкуларниот ендотелен фактор на растот
7. ХПБ - хипертензивно пореметување во бременост
8. кДа - килодалтони
9. NPV – негативна предиктивна вредност
10. ПИН - хипертензија која се јавува само во бременост
11. ИГ – испитувана група
12. КГ – контролна група
13. Г.Н. – гестациска недела
14. HELLP Sy – хипертензивен синдром кој се карактеризира со појава на хемолиза, зголемени црнодробни ензими и ниска вредност за тромбоцитите
15. IUGR – интраутерин застој во растот на фетусот
16. AST (или SGOT) – аспартат трансминаза
17. ALT (или SGPT) – аланин трансминаза
18. LDH – лактат дехидрогеназа
19. Hb - хемоглобин
20. Hct - хематокрит
21. Tr - тромбоцити
22. RI – индекс на отпор
23. PI – индекс на пулсативност
24. pg – пикограми
25. mL – милилитри
26. μ L - микролитри
27. C/U index – церебро/умбиликален сооднос
28. mmol - милимоли
29. L - литар
30. p – value – „ p “ вредност, статистички тест на хипотеза
31. АБИ – акутна бубрежна инсуфициенција

32. КП – крвен притисок
33. AFI – amniotic fluid index
34. HLA-C - хуман леукоцитарен антиген
35. НК (natural killer) – клетки природни убијци
36. TNF (tumor necrosis factor) – тумор некротизирачки фактор
37. БМИ – индекс на телесна маса
38. NICU (neonatal intensive care unit) – единица за неонатална интензивна нега
39. ОИИТ – одделение за интензивна неонатална терапија
40. Notch– забец

СОДРЖИНА

1. ВОВЕД.....	1
1.1. Историски поглед кон синдромот прееклампсија / еклампсија	2
1.2. Класификација на хипертензивните нарушувања во бременост	5
1.3. Гестациска хипертензија	5
1.4. Хронична хипертензија	6
1.5. Суперпонирана прееклампсија	6
1.6. Прееклампсија / еклампсија	6
1.6.1 Клинички карактеристики на прееклампсија.....	8
1.6.2 Еклампсија.....	8
1.6.3 Фетус и новородено.....	9
1.6.4. Етиологија.....	12
1.6.5. Генетски фактори	12
1.6.6. Имунолошки фактори.....	13
1.6.7. Инфламаторни фактори	13
1.6.8. Плацентарен фактор (дисфункција на постелката).....	13
1.6.9. Ризик фактори за појава на прееклампсија	14
1.6.10. Патогенеза на прееклампсијата	17
1.6.11 Ангиогени фактори sFlt-1 и PlGF кај прееклампсија	19
1.6.12 sFlt-1 (soluble fms-like tyrosine kinase-1).....	20
1.6.13 Плацентарен фактор на раст (placental growth factor-PlGF)	22
1.6.14 Дисбаланс на плацентарните ангиогени (sFlt-1/PlGF ratio) и прееклампсијата.....	24
1.6.15. ПЕ специфични гранични (cut off) вредности на sFlt-1/PlGF ^[86]	25
1.6.16. Клиничко значење на sFlt-1/PlGF	26
1.6.17 Менаџмент на прееклампсија	27
1.6.18. Превенција	28
2. МОТИВ и ЦЕЛИ	29
2.1. МОТИВ	29
2.2. ЦЕЛИ.....	30
3. МАТЕРИЈАЛ и МЕТОДИ.....	31
3.1. МАТЕРИЈАЛ.....	31
3.1.1. Одобрение за студијата	31
3.1.2. Дизајн на истражувањето.....	31

3.1.3. Популација на истражување.....	31
3.1.4. Методи за собирање на податоци.....	32
3.1.5. Информирана согласност.....	32
3.1.6. Протокол на студијата и регрутирање на пациенти во студијата	32
3.2. МЕТОДОЛОГИЈА.....	33
3.2.1. Анкетен прашалник	33
3.2.2. Собирање на податоци и нивното чување	33
3.2.3. Анализа на податоците.	33
3.2.4. Матернален исход	34
3.2.5. Фетален статус и исход	34
3.2.6. Неонатален исход.....	35
3.2.7. Одредување на серумска концентрација на PIGF и sFlt-1	35
3.2.8. Квантитативно одредување на концентрација на растворлива fms like-тирозин киназа-1 (sFlt-1) во хуманиот серум	37
4. РЕЗУЛТАТИ	40
4.1. АНАМНЕСТИЧКИ ПОДАТОЦИ ЗА ПАЦИЕНТКИТЕ ОД ИГ И КГ	41
4.1.1. Возраст на пациентките.....	41
4.1.2. Претходни породување (паритет).....	43
4.1.3. Претходни абортуси.....	43
4.1.4. Претходна мртвороденост	45
4.2. ГЕСТАЦИСКА НЕДЕЛА НА ПРИЕМ во ИГ и КГ	47
4.3. ПРОЦЕНКА НА ТЕЖИНАТА НА ПРЕЕКЛАМПСИЈА НА ПРИЕМ	49
4.4. КРВЕН ПРИТИСОК НА ПРИЕМ	51
4.4.1. Систолен крвен притисок	51
4.4.2. Дијастолен крвен притисок	52
4.5. ПРОТЕИУРИЈА НА ПРИЕМ.....	53
4.6. ТРОМБОЦИТЕМИЈА НА ПРИЕМ	56
4.7. ИСПИТУВАНА ГРУПА – АНГИОГЕН СООДНОС sFLT-1/PIGF.....	58
4.7.1 Ниско, умерено и високо ниво на sFlt-1/PIGF	59
4.7.2 Корелација на крвниот притисок со висината на sFlt-1/PIGF.....	61
4.7.3. Корелација на протеинуријата со висината на sFlt-1/PIGF	62
4.8. КЛАСИФИКАЦИЈА на ПЕ во ИГ ВО КОРЕЛАЦИЈА СО sFLT-1/PIGF.....	62
4.8.1 Тежина на ПЕ во ИГ < 34 гн и ИГ > 34 г.н.според вредностите на соодносот sFlt-1/PIGF	63
4.9 Тежина на ПЕ во ИГ и КГ после одреден sFlt-1/PIGF во ИГ	64

4.9.1 Тежина на ПЕ во подгрупите на ИГ и КГ после sFlt-1/PIGF	66
4.9.2. Класификација на ПЕ на прием за споредба	67
4.10. ПЛАНИРАН ТРЕТМАН	67
4.11. ДЕФИНИТИВЕН ТРЕТМАН	68
4.11.1. Ниво на sFlt-1/PIGF кај пациентки од ИГ испишани дома.....	69
4.11.2. Дефинитивен третман во ИГ и КГ.....	70
4.11.3. ТРЕТМАН – испис ДОМА / ПИН клиника	71
4.11.4. Испишани пациентки од ИГ и КГ за домашен третман	72
4.12. МАТЕРНАЛЕН ИСХОД	73
4.12.1. Начин на породување ИГ vs КГ	73
4.12.2. Начин на породување кај рана и доцна ПЕ во ИГ и КГ	74
4.12.3. Времетраење на хоспитализацијата	75
4.12.4. Времетраење на хоспитализација кај рана ПЕ и доцна ПЕ	76
4.12.5. Трансфузија на крвни деривати во ИГ и КГ	77
4.12.6. Перипартални компликации во ИГ и КГ	79
4.13. ПЕРИНАТАЛЕН ИСХОД ПОСЛЕ ТРЕТМАНОТ	80
4.13.1. Гестациска недела на завршување на третманот	80
4.13.2. Гестациска недела на прием vs. на завршување на третманот	82
4.13.3. Неонатална родилна тежина на завршување на третманот	83
4.13.4. Апгар скорот во 1-ва и 5-та минута.....	84
4.14. ПЕРИНАТАЛЕН МОРБИДИТЕТ И МОРТАЛИТЕТ	85
4.14.1. Неонатален морталитет	85
4.14.2. Споредба на гестациската недела на прием и на породувањето	86
4.14.3. Придобивка во гестациски недели на испишаните 8 пациентки	87
4.14.4. Престојот на новородените на одделот за интензивна нега (ОИИТ-NICU).....	88
5. ДИСКУСИЈА	90
5.1 ВОЗРАСТ НА ПАЦИЕНТКИТЕ КАКО ФАКТОР НА РИЗИК ЗА ПЕ	91
5.2 АКУШЕРСКА АНАМНЕЗА	92
5.2.1 Паритет	92
5.2.2 Абортуси	92
5.2.3 Мртвороденост	93
5.2.4 гестациска возраст на прием	93
5.3 КЛИНИЧКА ПРОЦЕНКА НА ПЕ	93
5.3.1 Значење на хипертензијата и протеинуријата за клиничката проценка на ПЕ..	94

5.3.2 Поместување од златниот стандард за клиничка проценка на ПЕ.....	95
5.3.3 Значење на sFlt-1/PlGF за клиничката проценка на прееклампсија	96
5.4 ОГРАНИЧУВАЊА НА СТУДИЈАТА И ПЕРСПЕКТИВА ЗА ИДНИ ИСТРАЖУВАЊА	104
6. ЗАКЛУЧОЦИ	105
7. РЕФЕРЕНЦИ.....	108

1. ВОВЕД

Прееклампсија (ПЕ) е дел од спектарот на хипертензивните нарушувања кои ја комплицираат бременоста. Истата представува комплексен медицински проблем, ексклузивитет на хуманата популација, состојба која е многу повеќе од појава на хипертензија и протеинурија за време на бременоста или после породувањето ^[1,2].

ПЕ е синдром, мултисистемско прогресивно пореметување во бременоста со специфична колекција на знаци и симптоми кои настануваат заради сериозна дисфункција на повеќе органи. Екстремно варијабилната клиничка презентација ја рефлектира комплексноста на патолошката состојба. Прееклампсијата најверојатно не е самостоен ентитет, туку финален, заеднички пат кој го рефлектира матерналниот патолошки одговор на бременост.

Иако повеќето од бременостите комплицирани со прееклампсија завршуваат во термин, или близу до него со добар матернален и перинатален исход, ненавремен или несоодветен третман на прееклампсијата може да води кон сериозен ризик по животот и здравјето на мајката и фетусот/новороденото.

Со прееклампсија се соочуваат 3-10% од бремените жени ^[3]. Матерналната смртност од прееклампсија се движи од околу 15% во развиените земји, до дури 35-40% во помалку развиените. ПЕ се обвинува за повеќе од 70.000 директни матернални смртни исходи годишно на глобално ниво. Со други зборови таа е вистински убиец на мајките, и е водечка причина за матернален морбидитет и морталитет особено во неразвиените земји ^[4,5].

Се проценува дека на секој загубен живот заради компликации од прееклампсијата дури 50-100 други трудници преживуваат состојба блиску до фатален исход (near miss). Истите пациентки се соочуваат со сигнификантен морбидитет и значителен здравствен ризик во понатамошниот живот ^[6,7,8].

Прееклампсијата има значително влијание и на перинаталниот морбидитет и морталитет. Самостојно прееклампсијата е одговорна за 15-20% од сите предвремени породувања и има огромен удел во зголемување на прематуритетот, вклучувајќи го и

јатрогениот, кој сам по себе претставува најчеста причина за перинатален и неонатален морталитет.

Поради комплексноста на состојбата и потребата од мултидисциплинарен пристап, при што третманот на ПЕ најчесто се одвива во терциерни здравствени установи со користење на најскапите здравствените услуги, не е за занемарување ниту материјално-економскиот импакт на лекувањето на ПЕ врз здравствените системи, дури и во развиените земји ^[9,10].

1.1. Историски поглед кон синдромот прееклампсија / еклампсија

Старите записи за прееклампсијата се поврзани со најтешката форма на болеста еклампсија (eclampsia – блескава светлина). Но и покрај тоа што еклампсијата има драматична слика, не е за изнедадување што сепак има малку стари записи во врска со истата. Пред се заради тоа што еклампсијата не ја разликувале од епилепсијата ^[11]. Дури и во релативно новите книги за акушерство како тие на *Burton* и *Exton* (1751) не се спомнуваат конвулзии во бременост ^[12,13]. Единствено конвулзиите се наведуваат во тек на бременоста и породувањето во доцните едиции на книгата од *Mauriceau* (1668) ^[14].

Еден од првите описи на еклампсијата е пронајден во стариот Египет. *Bernhart* (1939) цитира записи на папирус од времето на фараонот Кахун кој датира околу 2200 години пред новата ера. Записот гласи: “За да жената не го прегризе јазикот за време на продувањето ставете и дрвена прачка во устата“. Веројатно е дека во стариот запис се зборува за еклампсија ^[15]. Во индиската *Atharva-Veda*, од непозната дата, се опишува состојба во бременост налик на еклампсија. Се зборува и за чување на *amulet* (амајлија) која штити од конвулзии при породувањето ^[16].

Од времето на античката хеленска култура, помеѓу 5-от и 4-от век пред новата ера (п.н.е), има записи во врска со главоболката придружена со гадење и конвулзии како лош знак за исходот на бременоста. Хипократ (*Hippocrates*) во своите Афоризми (Секција 6, Бр.30) запишал: “Се покажува фатално за жена ако добие напад во тек на бременоста“ ^[17]. Многу подоцна, во вториот век п.н.е, *Galen* коментира: “тетанички конвулзии се особено погубни за бремените жени“^[18].

Во првиот век од новата ера (н.е.), *Celsus* опишува фатални конвулзии кај трудниците, со пород на мртов фетус ^[19]. Во своето истражување *Chesley* (1974) коментира дека епилепсија и еклампсија не биле диференцирани за следните 1500 години ^[11].

Во времето на раниот и средниот век заради објективните околности немало речиси никаков напредок во истражувањата во медицинската наука, меѓутоа со ренесансата и напредокот на сознанијата помеѓу другито и за медицината, за првпат *Gabelchoverus* (1596) разликува четири типа на епилепсија (од главата, од абдоменот, од гравиден утерус и од екстремитети), а за прв пат зборот *eclampsia* се појавува во “Гинеколошкиот преглед“ на *Varandaeus* објавен во 1619 година. *Francois Mauriceau* (1668) прв систематски ја опишува еклампсијата и нотира дека прворотките се со поголем ризик за развој на конвулзии отколку повеќеротките, а како причина ги наведува лохиите или интарутерина фетална смрт. Тој дури препорачува две до три флеботомии за време на бременоста со цел превенирање на еклампсијата.

Во тек на 18-от и 19 век се забележуваат значителни истражувања со желба за објаснување на состојбата. *Boissier de Sauvages* (1739) за прв пат прави јасна дистинкција помеѓу еклампсијата и епилепсијата. *William Tyler Smith* (1849 год.) ја изнесува својата теорија за “токсични елементи“ според која здравјето на жената за време на бременоста зависи од соодветно исфрлање на “отпадни материи“ кое доколку не се случи се акумулираат токсини (*toxemia of pregnancy*) во крвта кои предизвикуваат иритација на нервниот систем. Како третман повторно се советува испуштање на венска крв од кубиталните вени, а за првпат се применуваат и опијати како дополнителен третман на конвулзиите (*Denmann*). За првпат *Demant* (1797 год.) забележува поврзаност помеѓу едематозни трудници и еклампсијата, а *Lever* (1843 год.) прв нотира албумини во урина кај екламптична трудница. Во исто време *Robert Johnes* (1843) препознава предупредувачки симптоми за еклампсија како главоболка, привремен губиток на вид, болка во абдомен и едеми на екстремитетите, со што се смета дека биле поставени основите за научниот концепт за прееклампија.

Иако истражувањата во изминатиот 20-ти век не успеаа да ја утврдат точната етиологијата на прееклампијата, сепак имаше навистина значаен напредок во објаснувањето на патофизиолошките промени. Според *Chesley* (1984) терминот “прееклампијачна“ состојба за прв пат се нотира во учебник од 1903 година, но според истиот автор овој термин како ексклузивна акушерска дијагноза започнува да се

употребува дури од 1961 година. Во табелата бр. 1 се прикажува еволуцијата на научната мисла во насока на терминологијата и класификацијата на хипертензивните состојби во бременост и ПЕ во изминатиот век.

Табела 1. Класификација на прееклампсија – еклампсија во 20-от век

Публикација/година	Терминологија	Опис на класификацијата
<i>Eastman & Hellman/1966</i>	Токсемии во бременост (<i>Toxemias of pregnancy</i>)	I. поделба: - акутна токсемија во бременост (пееклампсија и еклампсија) - хронична хипертензија - неклассифицирана токсемија II. дијагностички критериуми за прееклампсија: хипертензија+едем и/или протеинурија после 24 г.н.
<i>Pritchard & McDonald/1976</i>	Хипертензивни нарушувања во бременост (<i>Hypertensive disorders of pregnancy</i>)	I. “токсемии во бременост“ се заменуваат со “хипертензивни нарушувања во бременоста“ II. дијагностички критериуми за прееклампсија: хипертензија+едем и/или протеинурија после 20 г.н
<i>Hibbard/1988</i>	Хипертензија индуцирана во бременост (<i>PIH – pregnancy induced hypertension</i>)	I. под веќе постоечката класификација во “хипертензивни нарушувања во бременоста“, прееклампсијата била сместена во подгрупата “хипертензија индуцирана во бременост“ заедно со хипертензија која се јавува во бременост без знаци за прееклампсија II. дијагностички критериуми за прееклампсија: - лесна/средна ПЕ: хипертензија+едем - тешка ПЕ: хипертензија+протеинурија со или без едем или церебрални или визуелни нарушувања после 20-24 г.н.

За третманот на хипертензивните состојби во бременост и ПЕ во првата половина на изминатиот век се препорачувало итно завршување на бременоста со царски рез што резултирало со висока стапка на мајчина и неонатална смртност, додека од втората половина започнува да преовладува линијата на *Stroganoff* (1899), што значело третман на невролошките симптоми и чекање на спонтан почеток на породување при што сите вагинални прегледи се извршувале во лесна анестезија. Во ова време се воведува и магнезиум сулфатот $MgSO_4$ како антиконвулзив, поточно прва перорална употреба од *Horn* (1906) и прва интравенска употреба од *Lazard et Dorsett* (1920). *Roberts* (1989) објавува истражување каде во основа на ова зболување за прв пат препознава еднотелијално нарушување како резултат на плацентарна дисфункција.

1.2. Класификација на хипертензивните нарушувања во бременост

Прееклампсијата е дел од спектарот на хипертензивни нарушувања кои ја комплицираат бременоста. Според International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy (ISSHP), Работната група за национална едукативна програма за висок крвен притисок (NHBPEP), и други стручни асоцијации, хипертензивните состојби во бременост се класифицираат како ^[21,43]:

- Гестациска хипертензија;
- Хронична хипертензија;
- Суперпонирана прееклампсија (на хронична хипертензија);
- Прееклампсија/еклампсија;

Иако секое од овие нарушувања може да се појави изолирано, тие се сметаат за прогресивни манифестации на еден процес и се верува дека имаат заедничка етиологија.

1.3. Гестациска хипертензија

Карактеристиките на гестациската хипертензија се следниве:

- крвен притисок од $\geq 140/90$ mmHg за прв пат во текот на бременоста;
- нормална протеинурија;
- крвниот притисок се враќа на нормална вредност за помалку од 12 недели по породувањето;

- крајна дијагноза поставена дури по породувањето;

1.4. Хронична хипертензија

Хроничната хипертензија се карактеризира со покачен крвен притисок од $\geq 140/90\text{mmHg}$ пред бременоста, или хипертензија пред 20-та гестациска недела (г.н.), а не може да се припише на гестациската хипертензија, или хипертензија за прв пат дијагностицирана по 20 г.н. која опстојува после 12 недели по породувањето. Претходно постоечката хронична хипертензија може да прогредира во суперпонирана ПЕ која се презентира како нова појава на протеинурија по 20 гестациска недела.

1.5. Суперпонирана прееклампсија

Суперпонирана ПЕ се карактеризира појава на протеинурија од $\geq 0.3\text{ g}/24\text{h}$, кај жена со хронична хипертензија, пред 20 г.н., ненадејно зголемување на протеинуријата или крвниот притисок, или пад на бројот на тромбоцитите под $100,000/\text{microL}$, кај трудница со хипертензија и протеинурија пред 20 гестациска недела.

1.6. Прееклампсија / еклампсија

Прееклампсија се дефинира со појава на хипертензија од $\geq 140/90\text{mmHg}$ измерена во два наврати во временска дистанца од најмалку 4 часа, во вториот или третиот триместар од бременоста кај претходно нормотензивна пациентка, и протеинурија од $\geq 0.3\text{ g}$ протеини/24h урина, или најмалку 0,3 во односот помеѓу протеини/креатинин во една порција на урина, или квалитативни протеини во урина од 100mg/L (+) во најмалку 2 произволни примероци на урина земени по пауза од најмалку 4 часа ^[22].

Според долгогодишниот златен стандард за проценка на клиничката тежина на ПЕ, хипертензијата, протеинуријата и хематолошкиот статус (крвни елементи, хемостаза, деградациони продукти, гестациска недела и фетална сосотојба) прееклампсија се презентира во две форми ^[20]:

- 1) Умерена форма на ПЕ се карактеризира со хипертензија до $150/100\text{mmHg}$ при крајот на бременоста, присуство на умерена протеинурија, биохемиски анализи во рамки на референтни вредности, добра состојба на фето-плацентарната единица и отсуство на забавување на растот на фетусот. За оваа форма е можна домашна нега

и почесто амбулантско следење на параметрите за ПЕ и фето-матерналната сосотојба.

Критериуми за лесна (умерена) прееклампсија:

- хипертензија до 150/100mmHg при крајот на бременоста
- умерена протеинурија (++)
- биохемиски параметри во нормални граници
- нема засегање на фето-плацентарната единица

2) Тешка форма на ПЕ се дефинира со хипертензија од $\geq 160/110\text{mmHg}$, масивна протеинурија ($\geq 5 \text{ g}/24\text{h}$) и клиничко-лабораториските наоди кои одат во прилог на мулти-органска дисфункција. Истата се среќава кај околу 25% од сите случаи на прееклампсија.

Најтешката живото-загрозувачка форма, со инциденца од 0,56 на 1000 породувања, се манифестира со тешка хепатална дисфункција, HELLP синдром (хемолиза, покачени функционални тестови на хепарот, тешка тромбоцитопенија), ДИК, церебрална хеморагија, акутна бубрежна инсуфициенција, белодробен едем, еклампсија, слепило и евентуален смртен исход.

Критериуми за тешка прееклампсија:

- Хипертензија $\geq 160/110\text{mmHg}$;
- Хепатални ензими (трансаминази) двократно повисоки од нормално;
- Епигастрична болка или болка под десен ребрен лак;
- Протеинурија $\geq 5 \text{ g}/24\text{h}$ (+++);
- Олигурија $< 500 \text{ ml}/24\text{h}$;
- Серумски креатинин $> 1.1 \text{ mg/dl}$;
- Тромбоцитопенија $< 100.000/\mu\text{L}$;
- Хемолиза;
- HELLP синдром;
- Белодробен едем;
- Пореметување на видот;

- Невролошки симптоми;
- Еклампсија;
- Фетален застој на растот (IUGR);
- Фетална смрт.

Кај трудници со појава на хипертензија без протеинурија, било кој од следниве наоди се дијагностички знак на прееклампија:

- тромбоцити $< 100,000/\mu\text{L}$;
- креатинин $>1.1 \text{ mg/dL}$ во отсуство на други бубрежни заболувања;
- трансаминаза (AST, ALT, SGPT) најмалку два пати повисоки од нормалните;
- белодробен едем;
- церебрални симптоми (eclampsia);
- визуелни симптоми (lightening scotoma);

1.6.1 Клинички карактеристики на прееклампија

Клиничката манифестација на ПЕ е хетерогена, варира од случај до случај, и ја усложнува дијагностиката која што не секогаш е едноставна и лесна.

Пациентките со тешка форма на ПЕ покажуваат симптоми од засегањето на повеќе органи, и можат да се жалат на следново:

- Главоболка;
- Визуелни нарушувања: заматен вид, блескави скотоми;
- Променет ментален статус;
- Слепило: кортикално или ретинално;
- Диспнеа;
- Едем: претибијален едем, едем на горните екстремитети и на лицето;
- Епигастрична болка или болка под десениот ребрен лак;
- Слабост и малаксаност: може да посочува на хемолитична анемија;
- Клонус: може да укаже на зголемен ризик од конвулзии (еклампија);

1.6.2 Еклампсија

Еклампсија, компликација на тешката прееклампија, се дефинира како нов конвулзивен пристап (grand mal), и/или необјаснета кома за време на бременоста или

после породувањето, кај пациентка со знаци и симптоми на прееклампсија. Најмногу еклампсии се случуваат во третиот триместар од бременоста, а околу 80% од сите екламптични напади се јавуваат за време на породувањето или во првите 48 часа после породувањето ^[23,24].

Еклампсија се јавува кај 1 од 200 пациентки со прееклампсија во случај да не е администрирана профилакса со магнезиум сулфат ^[25,26].

1.6.3 Фетус и новородено

Заради компромитирање на утеро-плацентарната перфузија кај ПЕ можно е нарушување на феталната добросостојба, што за последица има зголемена инциденца на интраутериниот застој во растот на фетусот. Зголемен е ризикот од ненадејна фетална смрт, заради хроничната малнутриција, и ризикот од прераното одлепување на постелката (abruptio placentae) која се јавува кај 4-10% од случаите на тешката ПЕ ^[27]. Високиот перинатален морбидитет и морталитет најчесто се должи на секвелите од прематуритетот и малата родилна тежина. Респираторен дистрес, некротизирачки ентероколитис, интравентрикуларна хеморагија, сепса и перинатална смрт се особено чести кај новородените породените заради ПЕ пред 34 г.н. ^[28,29]. Подолгиот престој на одделите за неонатална интензивна нега, на тие новороденчиња, го зголемува и така високиот ризик од лош исход.

Поради мноштвото термини блиску поврзани со прееклампсијата, се наметнува потребата од јасно разграничување на овие состојби преку клинички и лабораториски знаци/симптоми, како и заради подобрата прегледност во воведот на оваа дисертација, во табелата бр. 2 се прикажани дефинициите и карактеристиките на ПЕ и состојбите поврзани со ова заболување.

Табела 2. Прееклампсија – дијагноза

Состојба	Дефиниција
Состојби поврзани со прееклампсија	
Хипертензија	<ul style="list-style-type: none"> • КП>140/90mmHg (две мерења во дистанца од 4h, во една недела) • Хипертензија според наведените критериуми која е под антихипертензивна терапија, без разлика на измерените вредности во момент на преглед
Хронична хипертензија	<ul style="list-style-type: none"> • Хипертензија дијагностицирана пред концепцијата или во првата половина на бременоста (<20 г.н.) и која трае постпартално (>12 недели)
Протеинурија	<ul style="list-style-type: none"> • >0.3gг протеини/24часа • Во итни случаи: дипстик >2+; или >30mg/dl во примерок урина; или протеин/креатинин однос во примерок урина >30mg протеин/mmol креатинин
Гестациска хипертензија	<ul style="list-style-type: none"> • Хипертензија (без протеинурија) за првпат – de novo дијагностицирана после 20 г.н.
Прееклампсија	<ul style="list-style-type: none"> • De novo дијагностицирана хипертензија со протеинурија после 20 г.н.
Суспектна прееклампсија	<ul style="list-style-type: none"> • Сомнеж за прееклампсија преку инклузиони клинички симптоми без лабораториски наоди
Тешка прееклампсија	<p>Прееклампсија и најмалку еден од следните наоди:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Систолен КП>160mmHg и/или дијастолен КП>110mmHg(две мерења со разлика >6h во една недела) • Протеинурија (>5gг протини/24ч или дипстик>3+ во два примерока на урина земени на растојание од 4 часа) • Нарушена бубрежна ф-ја (серумски креатинин >0.9mg/dl или олигурија <500ml/24ч) • Белодробен едем • Нарушена ф-ја на хепар (зголемени хепатални ензими, епигастрична болка или болка во десниот горен квадрант) • Невролошки симптоми (главоболка, веребрални или визуелни

	нарушувања)
	<ul style="list-style-type: none"> • Хематолошки нарушувања (тромбоцитопенија, знаци за хемолиза) • IUGR
Еклампсија	<ul style="list-style-type: none"> • Појава на тоничко-клинични грчеви кај жена со прееклампија за кои не постои друга причина
Суперпонирана прееклампија	<ul style="list-style-type: none"> • Хронична хипертензија + почеток на протеинурија после 20 г.н • Хронична хипертензија и протеинурија пред 20 г.н. • Нагло зголемување на протеинуријата или, • Нагло зголемување на КП или, • Клинички или лабораториски знаци за тешка прееклампија
Рана/Доцна прееклампија	<ul style="list-style-type: none"> • Рана прееклампија: <34+0 г.н • Доцна прееклампија: >34+0 г.н.
HELLP Синдром	<ul style="list-style-type: none"> • Зголемено ниво на аспартат трансминаза AST (>70 IU/L) • Намалени тромбоцити (<100000 μl) • Зголемени нивоа на лактат дехидрогеназата LDH (>600 IU/L)
Состојби поврзани со фетус	
IUGR (Intrauterine growth restriction) – интраутерин застој во рсатот	<ul style="list-style-type: none"> • Проценета фетална тежина или абдоминален обем <5 перцентил • Патолошки процес кој го инхибира потенцијалот на раст на фетусот. Овој процес треба да се демонстрира најмалку еднаш после 22 г.н преку еден од следните критериуми: <ul style="list-style-type: none"> - Олигохидрамнион (AFI < 10 перцентил) - Патолошки проток низ art. umbilicalis (PI > 95 перцентил) - Проценета фетална тежина или абдоминален обем <5 перцентил
SGA (Small for gestational age) – мал за гестациската возраст	<ul style="list-style-type: none"> • Проценета фетална тежина или абдоминален обем <5 перцентил • Отсуство на патолошки процес (отсуство на критериумите за IUGR)

Извор: Hunt et al. (2014)

1.6.4. Етиологија

И покрај тоа што е направен голем прогрес во последната деценија, научната заедница сеуште не успеа да ја детерминира точната етиологијата за развој на синдромот прееклампсија – еклампсија. Се смета дека состојбата е последица на интеракцијата на бројни генетски, имунолошки и надворешни фактори кои ја иницираат патофизиолошката каскада која на крајот доведува до засегање на сите органски системи.

Механизмот преку кој се појавува прееклампсијата не е јасен, но сигурно е дека во развојот на состојбата учествуваат многубројни фактори од страна на мајката, таткото и самиот фетус. Неколку фактори се сметаат за најзначајни ^[37]:

- генетски, нутритивни и фактори на природната средина
- имунолошка интолеранција на идната мајка
- абнормална плацентација
- инфламаторни фактори

1.6.5. Генетски фактори

Истражувањата укажуваат на инволвирање на повеќе гени во развојот на прееклампсијата. Повеќе од 100 мајчини и таткови гени се испитувани заради поврзаност со прееклампсија, вклучувајќи ги тие за кои се знае дека имаат улога во васкуларните заболувања, регулација на крвниот притисок, шеќерната болест и имунолошките функции.

За одбележување е дека ризикот од прееклампсија има позитивна корелација помеѓу блиски роднини. Студиите покажуваат дека 20-40% од ќерките и 11-37% од сестрите на жените кои имале прееклампсија исто така развиваат прееклампсија ^[38]. Забележана е висока стапка од околу 40% на ПЕ и кај сестрите близначки.

Мала е веројатноста дека ќе се докаже доминација на еден единствен ген во експресијата на прееклампсијата, впрочем истата е и генетски и фенотипски комплексна болест.

1.6.6. Имунолошки фактори

Имунолошките фактори долго време се посочувани како најбитни во патофизиологијата на ПЕ. Една од важните компоненти на ваквиот став, беше недоволното разбирање на улогата на мајчината интолеранција кон антигените кои потекнуваат од таткото, а се составен дел на фетусот и постелката ^[38].

Таа фето-матернална имунолошка интолеранција се дефинираше со нарушената кооперација помеѓу клетките убијци (NK - natural killer) од матката, и феталните хумани леукоцитарни антигени (HLA-C). Имунолошките фактори се поткрепуваа со наодите на патоанатомските супстрати кај кои се забележуваа хистолошки промени слични како кај феноменот на отфрлање на трансплантат.

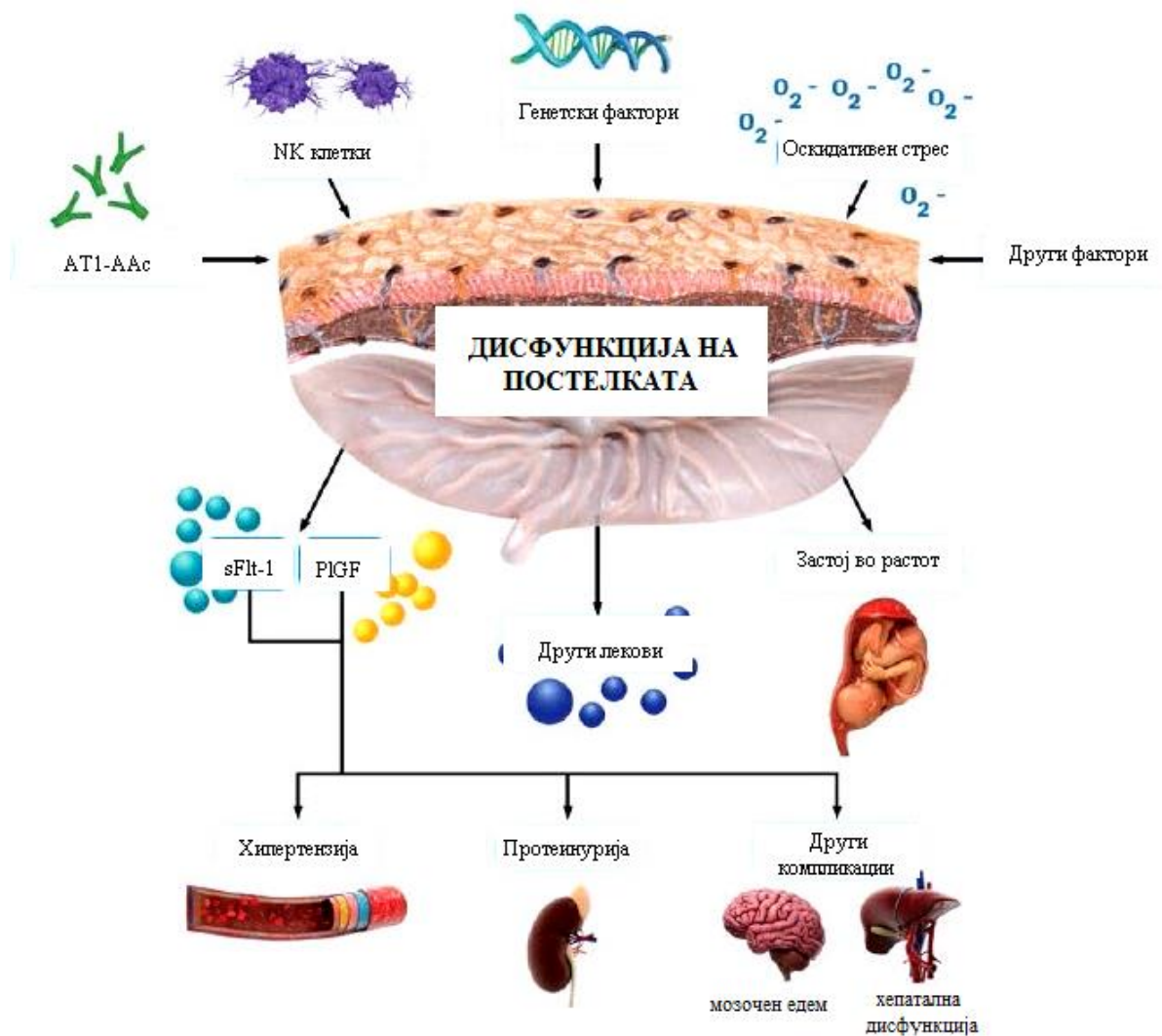
1.6.7. Инфламаторни фактори

Повеќе студии ги промовираа инфламаторните фактори, од типот на тумор некротизирачк ифактор (TNF - tumor necrosis factor), интерлеукините, различните липидни молекули и синцицијалните партикли, како можни контрибутори за прееклампијата, но ниту една од нив не успева да го докаже тоа до крај ^[39].

1.6.8. Плацентарен фактор (дисфункција на постелката)

Бројни студии од почетокот на 21 век укажуваат на постелката како централно место во етиопатогенезата на прееклампијата. Имено, абнормална трофобластна инвазија и несоодветното ремоделирање на утерините крвните садови во процесот на формирањето на постелката на почетокот на бременоста, се прикажуваат како главна причина за хипертензијата, протеинуријата и мултиорганската дисфункција, кои се манифестираат кај синдромот ПЕ ^[40,41]. Впрочем, истражувањата покажуваат дека степенот на несоодветната трофобластна инвазија и ендотелна трансформација (псевдо-васкулогенеза), во првиот триместар, е во директна корелација со тежината на клиничката експресија на прееклампијата. Имено, плацентарната хипоперфузија и хипоксија, заради некомплетното васкуларно ремоделирање, по не до крај разјаснета патека, води кон ослободување на сиситемски вазоактивни материи кои предизвикуваат вазоконстрикција, сиситемско ендотелно оштетување, зголемена капиларна пропустливост, хиперкоагулабилност, тромбоцитарна дисфункција и

потенциран инфламаторен одговор, што се заедно предизвикува мултиорганска дисфункција и хетерогеност на клиничката слика кај прееклампсија [42].



Слика 1. Дисфункција на постелката - фактори кои влијаат и краен ефект [128]

1.6.9. Ризик фактори за појава на прееклампсија

Фактори на ризик од прееклампсија и нивните шанси се следниве [10]:

- Нулипаратет (3:1);
- Возраст над 40 години (3:1);
- Црна раса (1.5:1);
- Семејна историја (5:1);
- Хронична бубрежна болест (20:1);

- Хронична хипертензија (10:1);
- Антифосфолипиден синдром (10:1);
- Дијабетес мелитус (2:1);
- Повеќеплодна бременост (4:1);
- Прекумерна телесна тежина (3:1);
- Тромбофилија (3:1);
- Хомозиготност за ангиотензиноген ген T235 (20:1);
- Хетерозиготност за ангиотензиноген ген T235 (4:1);

Подолга низа на години, секако и во денешно време, се инсистира на детекцијата на бремените жени кои се со ризик за развој на прееклампсија. Постојат повеќе скрининг методи кои се базираат врз детекција и издвојување на определени фактори (социјални, антрополошки, медицински) кои се повеќе или помалку застапени во анамнезата (гинеколошко-акушерска, семејна, личната) во популацијата на бремените кои се соочиле со прееклампсија. Од фундаментален значај е предконцепциската идентификација на мајорните ризик фактори за прееклампсија, како што се хроничната хипертензија, реналните заболувања, дебелината, шеќерната болест, автоимуните заболувања, конгениталната и стекнатата тромбофилија. Таквите состојби би требало, доколку тоа е можно, да се одстранат или минимизираат пред бременоста со навремено и адекватно информирање околу животниот стил и соодветниот режим на исхраната. Од друга страна, покрај досегашната долгогодишна практика за евалуација на состојбата, се наметнува потребата од применлива дополнителна метода за погзактна клиничката предикција на можните компликации и евентуалниот лош исход кај трудниците кои се соочуваат со прееклампсија во тековната бременост. Ризик факторите кои континуирано се наведуваат во литературата како адекватна подлога за комплицирање на бременоста со прееклампсија подетално се наведени во Табела бр.3.

Табела 3: Ризик фактори за ПЕ

ПРЕКОНЦЕПЦИСКИ И/ИЛИ ХРОНИЧНИ
Ризик фактори поврзани со партнерот
<p>Мултипаритет, примипаритет, адолесцентна бременост</p> <p>Ограничена изложеност на сперматозоиди, инсеминација од донор, ИВФ оплодување со донирана јајце клетка</p> <p>Орален секс (намален ризик)</p> <p>Оплодување со партнер кој претходно оплодил жена со последователна прееклампсија</p>
Ризик фактори кои не се поврзани со партнерот
<p>Претходна бременост со прееклампсија</p> <p>Возраст, интервал помеѓу две бремености</p> <p>Семејна историја за прееклампсија</p>
Постоење на други специфични заболувања
<p>Хронична хипертензија или бубрежна болест</p> <p>Дебелина (БМИ>30), инсулинска резистенција, мала родилна тежина на мајката</p> <p>Гестациски дијабет, Дијабет тип 1</p> <p>Резистенција на а-С-протеин (фактор V – мутација), дефицит на S - протеин</p> <p>Присуство на антифосфолипидни антитела</p> <p>Хиперхомоцистинемија</p> <p>Српеста анемија</p>
Надворешни фактори
<p>Пушење (намален ризик)</p> <p>Стрес, психосоцијални потешкотии</p>
Ризик фактори поврзани со бременоста
<p>Повеќеплодова бременост</p> <p>Структурни аномалии на плодот</p> <p>Фетален хидропс</p> <p>Хромозомски абнормалности на плодот</p> <p>Хидатиформна мола</p> <p>Инфекција на уринарниот тракт</p>

Извор: Dekker and Sukcharoen, 2004

1.6.10. Патогенеза на прееклампсијата

Научната заедница сеуште не успеа да ја детерминира до крај патофизиолошката патека кон развојот на синдромот прееклампсија – еклампсија, но е се поблиску до целта. Патогенезата на ПЕ е комплексна. Се смета дека состојбата е последица на интеракцијата на бројни генетски, имунолошки и надворешни фактори кои ја иницираат патофизиолошката каскада која на крајот води кон засегање на сите органски системи.

Со оглед на фактот дека дефинитивното повлекување (лекување) на прееклампсијата се постигнува со одстранување (породување) на постелката се наметнува логичната претпоставка дека централното место во етиопатогенезата на болеста ја завзема постелката.

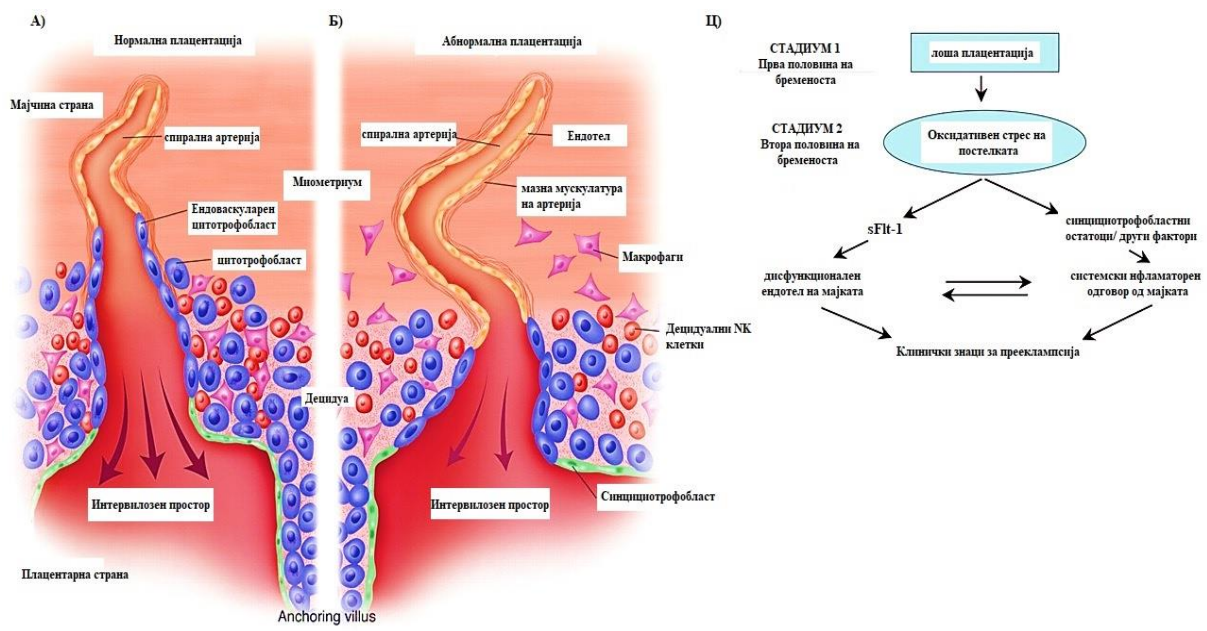
Нешто што е повеќе од јасно, а се потврдува со повеќегодишни многубројни истражувања на текот на болеста, е дека прееклампсијата е болест со две фази ^[20]. Првата фаза е предклиничка, асимптоматска фаза, која се одвива на клеточно и молекуларно ниво на почетокот на бременоста во периодот на ембриогенезата и плацентогенезата. Втората, клиничка фаза, препознатлива по експресијата на сите знаци и симптоми на ПЕ, настапува после 20-та гестациска недела.

1) Асимптоматска (предклиничка) фаза – абнормална плацентација

Концептот на две фази ја дефинира првата фаза како асимптоматска, предклиничка фаза. Се објаснува со абнормална плацентација за време на првиот триместар од бременоста. Несоодветниот имунолошки одговор на идната мајка кон тековната бременост предизвикува пореметување на развојот на плацентата ^[30]. Имено, плацентацијата кај цицачите е поврзана со екстензивна ангиогенеза заради оформување на оптимална крвоснабдителна мрежа која ќе го опскрбува фетусот со нутриенти и кислород. Во нормални услови цитотрофобластот врши ендоваскуларна инвазија на спиралните утерини артериоли и авто-конверзија од епителен во ендотелен фенотип (ендотелна трансформација - псевдоваскулогенеза). Овие инвазивни фетални клетки го заменуваат ендотелниот слој на садовите на матката, трансформирајќи ги од садови со мал калибар во капацитивни садови од голем калибар. Васкуларното ремоделирање на спиралните утерини артериоли започнува во првиот триместар и завршува во 18-20 гестациска недела, овозможувајќи оптимален проток на крв во

утеро-плацентарната единица, кој е неопходен за нормален раст и развој на фетусот во текот на бременоста [31,32].

Кај ПЕ, оваа трансформација е нецелосна, дефектна [33,34,36]. Нарушената инвазија и ендотелизација на цитотрофобластот, ограничена на површинската децидуа, ја формира плацентарната васкуларна мрежа на спирални артериоли со мал профил и голем отпор на проток, што резултира со намалена плацентарна перфузија. Патохистолошките анализи на постелките од пациентките со ПЕ укажуваат токму на плацентарна хипоперфузија и исхемија. Наодите вклучуваат акутна атероза, дифузна васкуларна опструкција на плацентарните артериоли: депонирање на фибрин, задебелување и некроза на интимата, оштетување на ендотелот, инфарктизирани и склеротично стеснети спирални артериоли со карактеристична недоволна ендоваскуларна инвазија на цитотрофобластот и несоодветно ремоделирање на спиралните утерини артериоли [35].



Слика 2. Абнормалната плацентација и развој на прееклампсија: А) нормална плацентација Б) абнормална плацентација Ц) двата стадиуми при развој на прееклампсија [129]

Примарната причина зошто инвазивниот трофобласт не успева да ги нападне мајчините крвни садови и претрпи трансформација (псевдоваскулогенеза), не е јасен. Како можни причини повторно се спомнуваат имунолошки и генетски фактори како и хипоксичен (оксидативен) стрес на почеток на бременоста кој влијае на диференцијација на трофобластот ^[44,45].

2) Симптоматска (клиничка) фаза – ендотелна дисфункција

Втората, симптоматска фаза, типично се манифестира после 20-та гестациска недела на бременоста, со хипертензија, протеинурија и низа други знаци и симптоми кои се резултат на оштетување на бројни органски системи.

Имено, несоодветната ангиогенеза и оксидативен стрес заради хипоксија предизвикува ослободување на вазоактивни материи од постелката во мајчината циркулација. Евидентирани се меѓу другото про-ангиогени и анти-ангиогени белковини и тоа во небалансиран сооднос, што се покажа како еден од круцијалните моменти во патофизиолошката каскада кај ПЕ. Студиите покажаа дека дисбалансот помеѓу про-ангиогените и анти-ангиогените фактори кои ги продуцира плацентата, предизвикува системска ендотелна дисфункција и воспалителен одговор, генерализирана вазоконстрикција и зголемен системски васкуларен отпор, активација на коагулациската каскада и зголемена васкуларна пермеабилност, а сето тоа резултира со клиничка манифестација на прееклампсијата: хипертензија, бубрежно нарушување (протеинурија), хепатална дисфункција, невролошки и хематолошки нарушувања. Неретко се јавува и интраутерин застој во растот на плодот. Колку порано клинички се манифестираат овие промени, толку полоша е прогнозата како за мајката така и за фетусот или новороденото ^[46, 47].

1.6.11 Ангиогени фактори sFlt-1 и PlGF кај прееклампсија

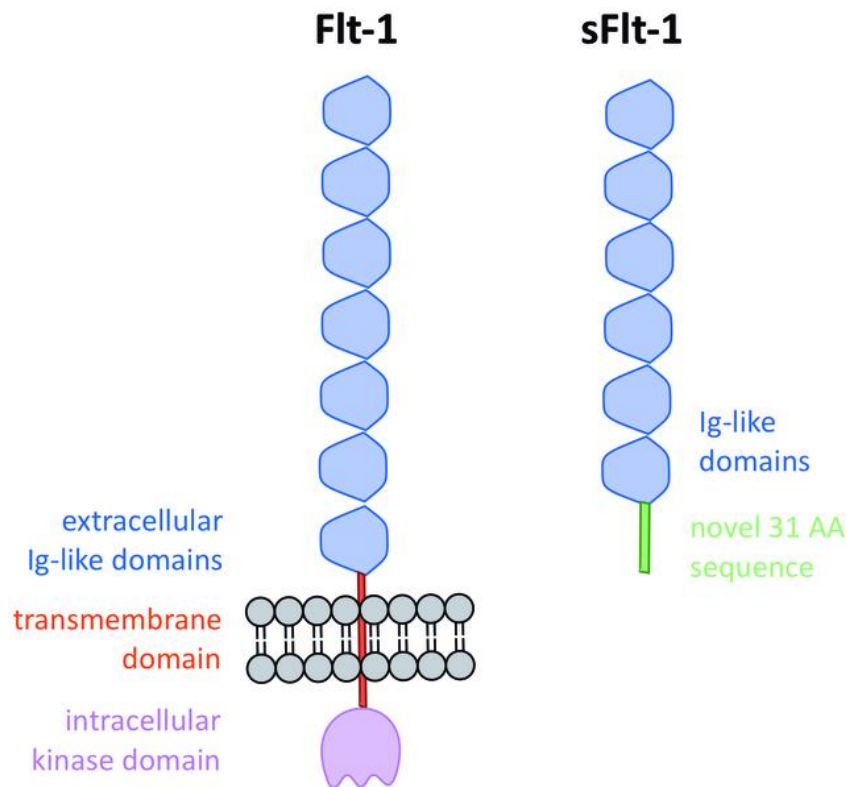
Во првата декада на 21-от век започнуваат интензивни истражувања за улогата на плацентарните ангиогени белковини, sFlt-1 (soluble fms-like tyrosine kinase-1) и PlGF (placental growth factor), во патофизиологијата на прееклампсијата и нивната можна употреба како нови био-маркери во дијагностиката и прогнозата на болеста. Иако

молекуларната структура на овие ангиогени е утврдена во 80-те години на изминатиот век, првите клинички студии за нив како биомаркери и предиктори се објавени две децении подоцна *Zhou* (2003), *Levin* (2006), *Karumanchi* (2007), *Salahudin* (2007), *Stepan* (2008) итн. Студиите недвосмислено потврдуваат дека ексцесивната продукција на плацентарниот анти-ангиоген sFlt-1 има значително влијание во патогенезата на ПЕ [48-51,53]. Неговото влијание се остварува преку антагонизмот со обата про-ангиогени плацентарни фактори, VEGF (vascular endothelial growth factor) и PlGF, хомолог на VEGF, врзувајќи се со нив во циркулацијата и спречувајќи ги во интеракцијата со нивните ендогени рецептори.

1.6.12 sFlt-1 (soluble fms-like tyrosine kinase-1)

sFlt-1 е протеин тирозин киназа со анти-ангиогени карактеристики. Тој е кратка, растворлива форма на транс-мембранскиот рецептор на васкуларниот ендотелен фактор на растот (vascular endothelial growth factor) VEGF-R1 (Flt-1). Кај луѓето sFlt-1 е важен во регулацијата на создавањето на нови крвни садови во различни ткива, вклучувајќи ги бубрезите, корнеата и матката [57, 58]. За време на гравидитетот воглавно потекнува од трофобластот на плацентата, а мал дел доаѓа од моноцитите и васкуларниот ендотел [54]. На почеток на нормална бременост серумската концентрација на sFlt-1 е висока. Кон крајот на првиот триместар, од некаде 8-12 г.н па се до 16-20 г.н. нивото се намалува, за да повторно постепено се зголемува од 26-та до 30-та гестациска недела. sFlt-1 рапидно се зголемува од 35-та до 39-та г.н. и се враќа на нормално ниво после породувањето на постелката [70]. Нивото на серумскиот sFlt-1 кај преекламптичните бремености е значително повисоко отколку кај нормалните бременост.

Кај луѓето системот на VEGF (PlGF) има два трансмембрански рецептори вклучени во ангиогенезата: VEGF-R1 (Flt-1) и VEGF-R2. Овие рецептори содржат седум Ig-налик домени. VEGF-R1 е специфичен за ангиогените фактори VEGF-A, VEGF-B и PlGF, додека VEGF-R2 се поврзува со VEGF -A, VEGF -C, VEGF -D и VEGF-E.



Слика 3. Структура на sFlt-1 и Flt-1 (VEGF-R1)

VEGF-R1 (Flt-1) има 10 пати послаба киназа-активност отколку VEGF-R2, и е двоен регулатор во ангиогенезата односно има негативна улога во ангиогенезата за време на ембриогенезата, но некои негови домеини ја промовираат функцијата на моноцитно/макрофагниот систем со што се добива позитивната улога во ангиогенезата. Врзувачкиот афинитет на Flt-1, како и на sFlt-1, за VEGF-A и PlGF е изразито голем. Врзувајќи се со висок афинитет за про-ангиогените фактори VEGF и PlGF и намалувајќи ја нивната слободна фракција во крвта, го редуцира формирањето и растот на новите крвни садови во постелката ^[56]. Со ова sFlt-1 директно ја антагонизира улогата на VEGF и PlGF преку блокирање на нивната интеракција со VEGF-R1 и VEGF-R2 ^[55,56]. *In vitro* ефектите на sFlt-1 се вазоконстрикција и ендотелна дисфункција, имитирајќи ги ефектите на плазмата од жени со прееклампсија. Аденовиралниот генски трансфер на sFlt-1 кај бремени стаорци создава синдром сличен на ПЕ, и вклучувал хипертензија, протеинурија и гломеруларна ендотелиоза ^[50,51].

Levin и соработниците ^[52] први прикажеле истражување во кое концентрацијата на sFlt-1 започнува да расте приближно 5 недели пред почетокот на симптомите на прееклампсија, како и дека средните серумски концентрации на sFlt-1 кај бремени со прееклампсија за три пати биле повисоки од нормалните бремености. Нивоата на серумски sFlt-1 корелирале со тежината на клиничката слика. Повеќе истражувања го потврдуваат фактот дека покачените вредности на серускиот sFlt1 во мајчината циркулација се забележуваат пред клиничкиот почеток на болеста и се во корелација со тежината на истата ^[60,61,62].

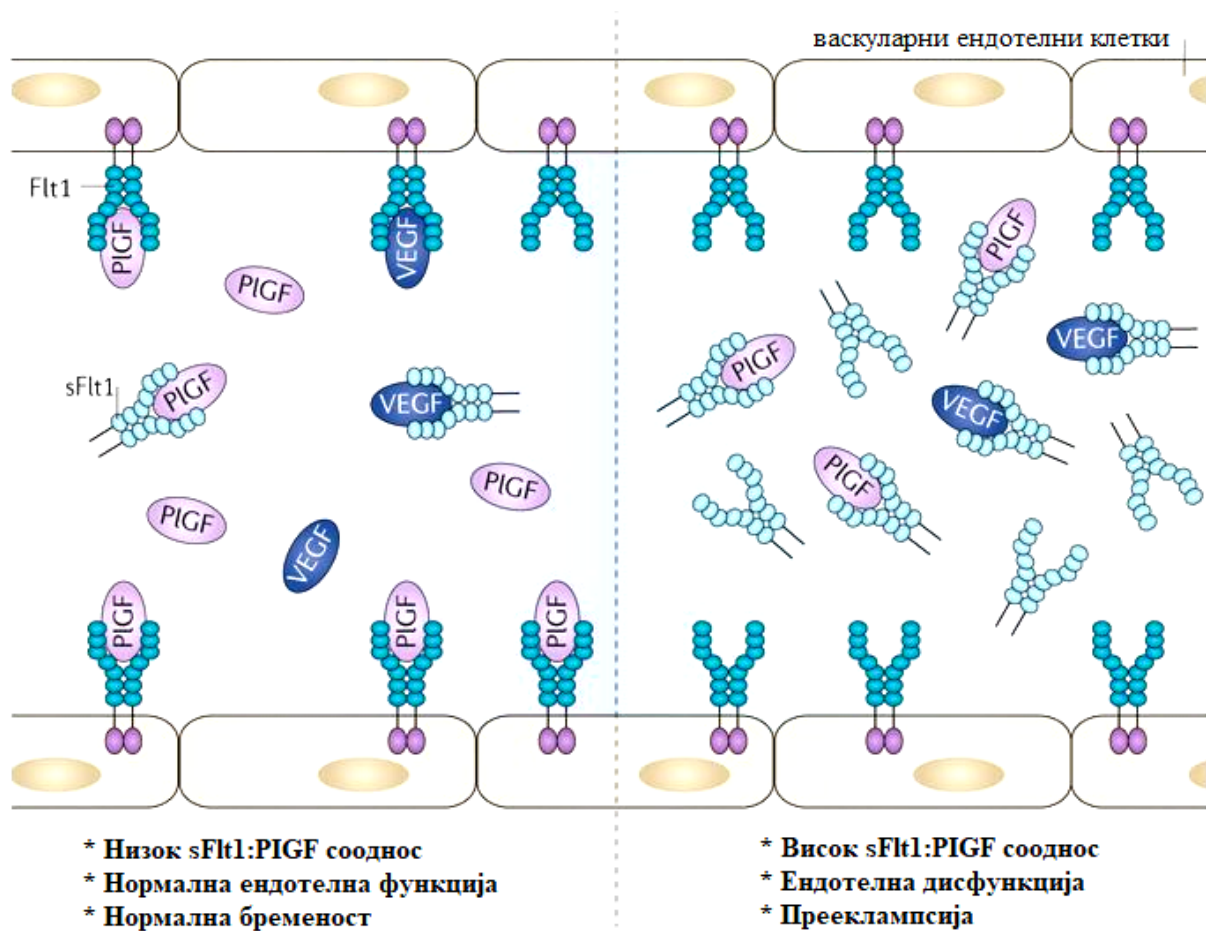
Многу последователни студии во скорешниот изминат период ја афирмираат патофизиолошката улога на sFlt-1 (soluble fms-like tyrosine kinase-1), како важен патогенетски медијатор на прееклампсијата ^[63-66].

1.6.13 Плацентарен фактор на раст (placental growth factor-PlGF)

Плацентарниот фактор на раст – PlGF (placental growth factor) про-ангиоген протеин, дел е од фамилијата vascular endothelial growth factor VEGF (A, B, C, D). Тој има сигнификатна сличност на VEGF-A со преку 42% заеднички аминокиселински секвенци ^[68]. Сите VEGF и нивните рецептори се присутни во човечката плацента. Ендотелните клетки се основната цел на VEGF и PlGF на кои делуваат како фактор на преживување на новоформираните капилари во постелката, штитејќи го интегритетот на васкуларниот ендотел ^[69]. PlGF е локализиран на трофобластот и на ендотелот од примарните плацентарни ресички ^[70] и го контролира растот и диференцијацијата на трофобластот, поточно е одговорен за процесот на трофобластната инвазија и ендотелна трансформација - псевдо-васкулогенеза ^[71,72]. Со други зборови, PlGF е одговорен за нормалната плацентација преку стимулација на ангиогенезата. PlGF ја поттикнува и поддржува вазодилатацијата на спиралните артериоли во матката, што е од исклучителна важност за оптималната плацентарна градба и понатамошна функција на постелката ^[76,77]. Во нормална бременост серумската концентрација на PlGF се зголемува започнувајќи од 8-та г.н. го достигнува својот врв некаде од 29-32 г.н. и започнува да се намалува од 33-та г.н. до крајот на бременоста ^[78,79].

PlGF има четири изоформи: PlGF-1, PlGF-2, PlGF-3 и PlGF-4. Тој е мал протеин (=30 кДа) и за разлика од VEGF-A, кој се поврзува со VEGFR-1 (Flt-1) и VEGFR-2, PlGF се поврзува само со VEGFR-1 (Flt-1).

Интеракцијата меѓу PlGF и неговиот рецептор VEGFR-1 (Flt-1) директно е инхибирана од sFlt-1, при што преко намалување на билошкиот ефект на PlGF води до нарушена ангиогенеза и ендотелна дисфункција со вазоконстрикција, екстравазација на плазмата, исхемија и инфламација [73]. Се покажува дека зголемената продукција на sFlt-1 од страна на трофобластот, во услови на перзистентна хипоксија, води кон ангиоген дизбаланс (пореметен сооднос помеѓу sFlt-1 и PlGF), кој се смета за еден од критичните патогени фактори во развојот на прееклампсијата [74,75,80].



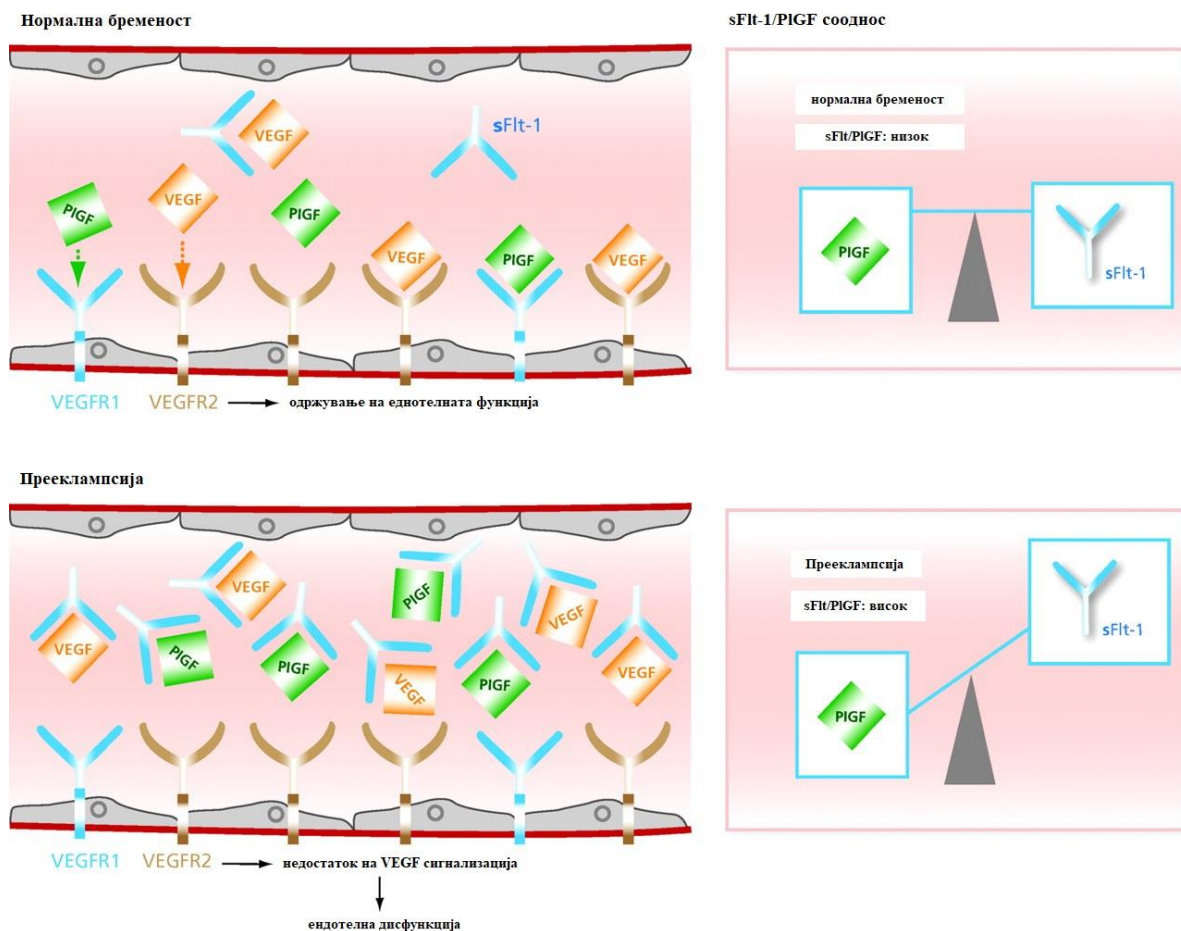
Слика 4. Интеракција на sFlt1 и PlGF (VEGF) [130]

Зголемувањето на нивото на sFlt-1 и намалувањето на нивото на PlGF во серумот, што резултира со зголемен сооднос sFlt-1/PlGF, е поизразено во втората половина од бременоста, кога впрочем и настапува симптоматската фаза на ПЕ. Преминацијата на анти-ангиогенот sFlt-1 го инхибира и оневозможува про-ангиогениот ефект на PlGF, предизвикувајќи дефект во плацентарната нео-васкулогенеза. Инхибицијата на

вазодилатацијата преку намалување на ефектот на PlGF резултира со хипертензија заради вазоконстрикција, како и со системска дисфункција на васкуларниот ендотел, што во крајна линија води кон мултиорганската дисфункција која е карактеристична за клиничкиот синдром прееклампсија.

1.6.14 Дисбаланс на плацентарните ангиогени (sFlt-1/PlGF ratio) и прееклампсијата

Зголеменото серумско ниво на sFlt-1 и намаленото ниво на PlGF кај прееклампсија, консекутивно резултира со нивен зголемен сооднос (sFlt-1/PlGF ratio). Скорешните студии потврдуваат дека одредувањето на соодносот sFlt-1/PlGF во серумот на пациентките има повеќекратен бенефит во менаџментот на ПЕ. Имено, соодносот sFlt-1/PlGF е многу повисок кај раната прееклампсија и кај потешките форми на болеста.



Слика 5. Ангиоген дисбаланс кај прееклампсија [131]

Дисбалансот на ангиогените фактори изразен преку sFlt-1/PlGF може да се забележи дури и пред појавата на клиничките симптоми, што придонесува за подобра прогностичка тријажа на пациентки со висок ризик од појава на ПЕ.

sFlt-1/PlGF може да се користи како биомаркер за дистинкција на пациентките со ПЕ од пациентките кои имаат друга хипертензивна сосотојба во бременост, а кои немаат потреба од болнички третман (гестациска хипертензија, хронична хипертензија). Имено, пациентките со гестациска или хронична хипертензија немаат сигнификантно поразличен sFlt-1/PlGF однос од здравите пациентки.

Со оглед на тоа дека со досегашниот дијагностички пристап не можеше да се предвиди клиничкиот тек во смисол на предикција на непожелниот исход кај ПЕ, ангиогениот сооднос sFlt-1/PlGF би можел да се користи за пообјективно утврдување на клиничката состојба и ургентност во третманот заради висок ризик од дополнителни компликации [81,82]. Недвосмислено се покажа дека пациентките со потешки форми на ПЕ имаат сигнификантно покачен sFlt-1/PlGF споредено со другите, и дека sFlt-1/PlGF сооднос корелира со висок ризик, што укажува на потребата од итно завршување на бременоста.

Скорешните резултати од една голема, проспективна, мултицентрична студија, покажуваат применливи cut-off вредности на sFlt-1/PlGF, полезни за идентификација и подобра диференцијација на текот на прееклампсијата. Идентифицирана е sFlt-1/PlGF cut-off вредност од < 38, која има негативна предиктивна вредност (НПВ) од 99,3% за отфрлање на дијагнозата ПЕ во следниот период од една недела, со 80% сензитивност и 78,3% специфичност. Позитивна предиктивна вредност (ППВ) на sFlt-1/PlGF соодносот над 38 за ПЕ во следните 4 недели е 36,7% со сензитивност од 66,2% и специфичност од 83,1% [86,91,92]. Евалуирани се и веќе се имплементираат во некои европски центри, гестациски специфични гранични (cut-off) вредности на sFlt-1/PlGF соодносот за дијагноза и предикција на клиничкиот тек на ПЕ.

1.6.15. ПЕ специфични гранични (cut off) вредности на sFlt-1/PlGF [86]

- sFlt-1/PlGF < 38 – исклучува ПЕ за период од 1 до 4 недели независно од гестациската недела, (NPV 99,3%, сензитивност 80% и специфичност 78,3%); се препорачува третман според дискреционото право на лекарот.

- sFlt-1/PlGF 38 – 85 – ризик од појава на ПЕ во следните 4 недели (третман - почеста контрола на 1-2 недели зависно од гестацијата, планирање на породувањето со приближување на терминот).
- sFlt-1/PlGF > 85 до 34 г.н. (рана ПЕ), и >110 по 34 г.н. (доцна ПЕ) - потврда за ПЕ со сензитивност од 95% и специфичност од 84%. (третман според утврдените клинички патеки).
- sFlt-1/PlGF >650 – тешка рана ПЕ, >201 тешка доцна ПЕ - третман во специјализирано клиничко одделение со интензивен матернален и неонатален мониторинг заради потреба од породување во следните 24-48 часа.

1.6.16. Клиничко значење на sFlt-1/PlGF

Многубројни истражувања го афирмираат одредувањето на sFlt-1/PlGF во периферната крв како дијагностички тест за прееклампија воедно и како предиктор за текот на болеста. Исто така, други студии известуваат за употребната вредност на sFlt-1/PlGF во диференцијалната дијагноза на ПЕ.

Определување на sFlt-1/PlGF, како дополнителен био-маркер за евалуација на ПЕ од неодамна е инкорпорирано во упатството за третманот на хипертензивните сосотојби кај трудници во Германија, како и од страна на британската препорака за хипертензија во бременост (NICE guidelines for HDP) ^[83-85,95]. Формалната препорака за sFlt-1/PlGF се уште не е влезена во официјален протокол, но интернационалните експерти за употребата на ангиогените маркери се блиску до консензусот за клиничката употребата на sFlt-1/PlGF кај пациентки со ПЕ. Серумскиот sFlt-1/PlGF не ги исклучува останатите техники за мониторинг и третман на пациентките со ПЕ, туку се користи во контекст на истите во согласност со клиничките знаци и симптоми.

Анализа на sFlt-1/PlGF може да даде вредни информации за клиничкиот тек на ПЕ и брзината на прогресија на болеста, како и да послужи во диференцијацијата на различни формите форми на хипертезија во бременост. Воедно, брзото и реално индивидуализирање на ризикот врз база на sFlt-1/PlGF овозможува да се прилагоди клиничкиот менаџментот на пациентките со ПЕ, а со тоа да се намали севкупниот морбидитет и морталитет ^[87-90].

1.6.17 Менаџмент на прееклампсија

Завршувањето на бременоста е единствен лек за прееклампсија!

Основни цели при менаџмент на бременост комплицирана со прееклампсија се:

1. Завршување на бременоста со најмала можна траума по мајката или новороденчето, и
2. Комплетна реставрација на мајчиното здравје после породувањето.

Кај пациентките со лесна форма на прееклампсија најчесто е доволно соодветно домашно и амбулантско лекување со редовно следење на параметрите за прееклампсија и фето-матерналната сосотојба.

Тешката форма на прееклампсија наложува мандаторна хоспитализација со интензивен фето-матернален мониторинг, антиконвулзивна превенција, антихипертензива терапија и последователно скоро породување.

Круцијално прашање, покрај состојбата на мајката, е зрелост на фетусот односно гестациската недела (г.н.) во која се манифестира прееклампсија:

- После 37-та г.н - антихипертензивна терапија, превенција на еклампсија и индукција на породувањето.
- Од 34-та до 37-та г.н. – можен е експектативен (конзервативен) пристап со евентуална администрација на кортикостероидна терапија за созревање на феталното белодробие и планирање на скоро породување зависно од фето-матерналната сосотојба.
- Пред 34 г.н. конзервативен третман треба да се спроведува во терциерен фето-матернален центар ^[93, 94]. Породувањето не треба да се одложува, после иницијална стабилизација на мајката, без оглед на гестациската недела во случај на една или повеќе од следните состојби:
 - Немоžност да се контролира хипертензијата и покрај антихипертензивната терапија
 - Матернална пулс оксиметрија под 90% или белодробен едем кој е рефрактерен на терапија
 - Прогресивно влошување на бубрежната и/или хепаталната функција
 - Хемолиза, HELLP Sy.

- Постоечки невролошки симптоми или еклампсија
- Абрупција на постелката
- Реверзен енд-дијастолен проток во папачната артерија, фетален дистрес
- Перипартална фетална смрт
- Превијабилен фетус (помалку од 24 гестациски недели)

Повеќе автори и професионални здруженија како Американскиот колеџ на обстетричари и гинеколози (2013) го поддржуваат ставот дека ризикот по здравјето на мајката при конзервативен (експектативен) менаџмент на прееклампсија пред лимитот на феталната вијабилност (под 23-24 г.н.) повеќекратно го надминуваат можниот бенефит за фетусот ^[95,96].

1.6.18. Превенција

Последните две децении се направени и анализирани повеќе стратегии за превенција на прееклампсијата ^[97,98]. До денес ниту една од нив не се покажа како безрезервно ефективна. Сугерирани се следните можни опции:

- Суплементи во исхраната (витамин Е, Ц, Д, калциум, магнезиум и др.)
- Рестриктивен внес на готварската сол во исхраната
- Редукција на физичката активност и лежење
- Антитромботична терапија

Единствена препорака за превенција, која што преку мета-анализа на 30.000 жени во рандомизирана студија за аспирин како превенција на прееклампсија, покажа каква-таква редукција на инциденцата и морбидитетот кај прееклампсија, а не покажа евиденција за акутен ризик, е следната:

Се препорачува започнување на администрација на дневна доза од 60-80 mg Аспирин пред 16-та гестациска недела на трудници со медицинска историја за претходно рано појавена прееклампсија со предтерминско породување пред 34 гестациска недела, или прееклампсија во повеќе од една претходна бременост ^[99].

2. МОТИВ и ЦЕЛИ

2.1. МОТИВ

Земајќи го во предвид фактот дека проценката на прееклампсијата која се базира врз вредноста на хипертензијата и протеинуријата како досегашен „златен стандард“, има позитивна предиктивна вредност од само 30% за антиципирање на компликациите, се наметнува потребата од дополнителни параметри за попрецизна евалуација на клиничката состојба и превенција на компликациите. Мотив на оваа докторска дисертација е обид за имплементацијата на sFlt-1/PlGF соодносот, како пилот студија, за пообјективното согледување на тежината на клиничката состојба на пациентките со прееклампсија и определување на ургентноста на породувањето, како дефинитивен третман. Од друга страна, дел од пациентките би можеле да се третираат експектативно, во домашни услови со амбулантско-поликлиничка контрола, со што би се избегнала непотребната хоспитализација а во крајна линија преуранетото породување и јатрогениот прематуритет.

Со определувањето на серумското ниво и соодносот на плацентарните ангиогени (sFlt-1/PlGF) како дополнителен био-маркер за постоењето и тежината на прееклампсијата, се очекува да се подобри тријажата во смисол на диференцијацијата на пациентките со ПЕ од трудниците кои во моментот немаат ПЕ, туку некоја друга форма на хипертензивно пореметување во бременост (ХПБ). Со оваа метода ќе се доближиме кон основната цел на третманот на ХПБ, а особено на третманот на ПЕ, а тоа е правовремено породување како лек на избор.

Воедно, мотив е и воведувањето на sFlt-1/PlGF како нов параметар во клиничката практика, за прв пат во нашата средина, со цел за унапредување на здравствената заштита на бремените жени, и намалување на перинаталниот морбидитет и морталитет.

2.2. ЦЕЛИ

- (1) Да се определат серумските концентрации на плацентарните ангиогени sFlt-1 и PlGF кај пациентките кои се хоспитализирани заради клиничка сомнеж за прееклампсија кај единечна бременост после 24-та гестациска недела.
- (2) Да се утврди соодносот на ангиогените (sFlt-1/PlGF) и да се процени тежината на прееклампсијата врз основа на дефинираните гранични вредности на соодносот sFlt-1 / PlGF на прием.
- (3) Да се утврди влијанието на sFlt-1/PlGF сооднос на клиничката одлука за болнички или амбулантски третман.
- (4) Да се утврди влијанието на sFlt-1/PlGF сооднос на гестациската недела и начинот на завршување на бременоста кај пациентките кои продолжиле со болнички третман или биле амбулантски мониторирани до продувањето.
- (5) Да се направи споредба на мајчиниот и перинаталниот исход кај пациентките од испитуваната група кај кои се применил ангиогениот сооднос sFlt-1/PlGF за клиничка проценка на ПЕ, со пациентките од контролната група кои биле третирани во склад со клиничкиот протокол за ПЕ без определување на sFlt-1/PlGF како дополнителен био-маркер за проценка на тежината на клиничката состојба.
- (6) Да се евалуира дали серумскиот sFlt-1/PlGF може да се користи во алгоритмот за менаџмент на прееклампсија, како реален и употреблив био-маркер за диференцијација, проценка на тежината и правовремен третман на ПЕ.

3. МАТЕРИЈАЛ и МЕТОДИ

3.1. МАТЕРИЈАЛ

3.1.1. Одобрение за студијата

Студијата е оспроведена во склад со етичките начела и одобрена од Етичката комисија за истражувања на луѓе, при Медицинскиот факултет во Скопје, Универзитет Св. Кирил и Методиј, Република Македонија. (19-та седница на Етичката комисија. 13.12.2016, Решение Бр.03-5578/4).

Пациентките беа детално информирани, усмено и писмено запознати со методите кои се користат и во рутинската практика. Сите пациентки потпишаа информирана согласност за учество во студијата.

3.1.2. Дизајн на истражувањето

Испитувањето е дизајнирано како проспективно - ретроспективна студија. Истата се реализираше на Универзитетската клиниката за гинекологија и акушерство во Скопје, каде се изврши регрутирање на пациентки хоспитализирани на Одделот за перипарталната интензивна нега, со работна дијагноза прееклампсија. На институтот за епидемиологија и статистика со медицинска информатика, се изврши обработка и анализа на добиените податоци.

3.1.3. Популација на истражување

Во испитувањето проспективно се анализираа 50 пациентки (ИГ) кои се хоспитализирани на Клиниката за Гинекологија и акушерство со работна приемна дијагноза за прееклампсија и истите се мониторираани и третирани по протокол во кој е внесено определување на sFlt-1/PlGF како дополнителен параметар за проценка на ПЕ кој до сега не се користеше во досегашната клиничка практика.

Контролната група (КГ) се состои од 50 пациентки кои веќе биле третирани на Клиниката за Гинекологија и акушерство со дијагноза прееклампсија и регрутирани по случаен избор за период од една година пред започнување на студијата. Ретроспективно се анализирани третманот, матерналниот и перинаталниот исход.

3.1.4. Методи за собирање на податоци

На сите учеснички во студијата им беа земени податоци за нивната социодемографска и медицинска состојба преку детален анкетен прашалник специјално дизајниран за оваа студија.

3.1.5. Информирана согласност

По приемот на одделот со работна дијагноза прееклампсија, пациентките кој ги исполнуваа сите поставени критериуми за учество во студијата, беа запознаени со целта на студијата, информирани за сите моменти кои се во нивен интерес и потпишаа информирана согласност со која го потврдија своето доброволно учество во студијата. Оние пациентки кај кои се идентификуваше некој од критериумите за исклучување од студијата или постоење на медицинско пореметување контраиндицирано со истражувањето, не беа вклучени во студијата.

3.1.6. Протокол на студијата и регрутирање на партиципанти во студијата

Критериуми за партиципација во клиничката студија:

I. Инклузиони критериуми

Единечна бременост по 24 гестациска недела, со работна дијагноза:

- Прееклампсија
- Хипертензија во бременост (pregnancy induced hypertension-PIH)

II. Ексклузиони критериуми:

- бременост помала од 24 г.недела
- повеќеплодна бременост
- трудници со анамнеза за претходна прееклампсија
- трудници со хронично бубрежно, срцево, автоимуно или малигно заболување.
- трудници со дијабет тип 1
- трудници во фаза на активно породување
- пациентки од испитуваната група (ИГ) кај кои дефинитивната одлука за времето и начинот на породувањето не ја донесе кандидатот докторанд.

3.2. МЕТОДОЛОГИЈА

3.2.1. Анкетен прашалник

Со анкетен прашалник се собраа социодемографски податоци за пациентот, детални податоци за фамилијарни заболувања, репродуктивното здравје, должина на менструалниот циклус, како и податоци за здравјето по системи. при физикалниот преглед се нотираа клинички знаци за прееклампсија.

3.2.2. Собирање на податоци и нивното чување

Потребните демографски податоци беа колектирани од историјата на болеста. Добиените резултати од лабораториските анализи, за секоја пациентка одделно се заштитени со посебна лозинка и се сочувани во hard copy верзија и во електронската база на податоците. Во тек на хоспитализацијата матерналниот статус се следеше со евалуација на:

- крвен притисок;
- квалитативна (dipstick) и квантитативна протеинурија (24 часовна);
- комплетна крвна слика (Hb, Hct, Tr);
- бубрежна функција (acidum uricum, urea, creatinin);
- црнодробна функција (LDH, AST, ALT);
- коагулационен статус;
- очно дно;
- рефлекси;
- doppler на arteria uterina (RI, notch);
- sFlt-1 / PlGF (испитувана група).

3.2.3. Анализа на податоците.

Анализите се изработени на потполно автоматизиран биохемиски анализатор на Abbot Architect, USA.

Мерење на крвниот притисок, квалитативна и квантитативна анализа на протеинуријата, комплетната крвна слика (Hb, Hct, Tr), проценката на бубрежната функција (acidum uricum, urea, creatinin), црнодробната функција (LDH, AST, ALT),

коагулационен статус и одредување на серумската вредноста на односот sFlt-1 / PlGF на испитуваната група, се изведуваше со претходно точно утврдена динамика.

Добиените лабораториски параметри послужија за евалуација на тежината на преекламсијата со цел навремен и соодветен третман. По потреба конзилијарно се проценуваше клиничката тежина на пациентките со евалуација на очното дно (офталмолог), тетивните рефлекси (невролог), и бубрежната функција (нефролог).

3.2.4. Матернален исход

Матерналниот исход се евалуираше преку:

- времетраење на хоспитализација;
- начин на породување (вагинално, царски рез);
- еклампсија;
- привремено слепило;
- акутна бубрежна инсуфициенција (АБИ), полиурија;
- HELLP синдром;
- перипартална хеморагија;
- трансфузија на крв;
- дополнителни оперативни интервенции;
- exitus letalis.

3.2.5. Фетален статус и исход

Феталниот статус се мониторираше со стандардни методи за проценка на феталната состојба:

- ехо-сонографија (гестациска старост, фетална големина, застој на феталниот раст – IUGR)
- Doppler RI, PI, C/U index (a. umbilicalis, a. cerebri media)
- кардиотокографија (CTG)
- био-физички профил
- интраутерина фетална смрт

По породувањето неонатолог/педијатар ја вршеше проценката на новороденото. Неонаталниот исход се дефинираше преку гестацијата на породувањето-прематуритет) родилната тежина, перинаталната асфиксија, престојот во единицата за неонатална интензивна нега и неонаталната смртност.

3.2.6. Неонатален исход

- Апгар скор
- гестација на породување
- прематуритет
- породилна тежина
- перинатална асфиксија (pH)
- престој на одд. за неонатална интензивна терапија (ОИИТ – NICU)
- неонатална смрт

3.2.7. Одредување на серумска концентрација на PlGF и sFlt-1

Концентрацијата на PlGF и sFlt-1 во серумот се одредуваше на целосно автоматизиран анализатор ECLIA (electrochemiluminescence immunoassay) Cobas e 411 за ин-витро одредување на хормони во серум.

Квантитативно одредување на концентрација на плацентарен фактор на раст - PlGF во серум се одредуваше со имуноесеј за квантитативно определување на плаценталниот фактор со сендвич имунолошки принцип.

Принцип на тестот

Сендвич принцип

- Прва инкубација: 50 µL примерок, биотинилиран моноклоналан PlGF-специфично антители и моноклонално PlGF-специфично антители означено со рутениум комплекс реагираат за да формираат сендвич комплекс.
- Втора инкубација: По додавањето на микрочестички обложени со стрептовидин, комплексот се врзува за цврста фаза преку интеракција на биотин и стрептавидин.

- Реактивната смеса се аспирира во мерната ќелија каде што микрочестичките се магнетски зафатени на површината на електрода. Неврзаните супстанции потоа се отстрануваат со ProCell / ProCell M. Напонот на електродата потоа индуцира хемилуминисцентна емисија која се мери со фотомултипликатор.
- Резултатите се одредуваат преку преку калибрациона крива посебно генерирана на самиот инструмент со калибрација од 2 точки и обезбедена главна-мастер крива преку реагенс баркод или е-бар-код.

Припрема на реагенси

- Реагенси спремни за употреба, доставени во китот
- Ракпакот за реагенс е означен како PLGF.
- M: микрочестички обложени со стрептовидин, 1 шише, 6,5 мл:
- Микрочестици обложени со стрептовидин 0,72 мг / мл; конзерванс.
- R1: Anti- PIGF -Ab ~ биотин (сива капа), 1 шише, 8 мл:
- Биотинилирани моноклонални анти-PIGF антитела (гљувци) 0,6 мг / л;
- фосфатен пуфер 50 ммол / Л, рН 6.0; конзерванс.
- R2: Анти-PIGF-Ab ~ Ru, 1 шише, 8 мл: Моноклонални (гљувчешки), анти-PIGF антитела, означени со рутениум комплекс 4,0 мг / л; фосфатен пуфер 50 mmol / L, рН 6.0; конзерванс
- Контроли за квалитет- PreciControl Multimarker

Припрема на примероци

Китот е наменет за одредување на концентрацијата на плацентарен PIGF во серум. Примероците се изработуваат веднаш по вадење крв или се чуваат смрзнати на -40° С.

Пресметка на резултати

Анализаторот автоматски ја пресметува концентрацијата на анализите поединечно за секој примерок во pg / mL.

Перформанс на тестот

Анализаторот автоматски ја пресметува концентрацијата на анализите на секој примерок во pg / mL.

Ограничувања и опсези

Мерен опсег

3-10000 pg / mL (дефинирано со граница на детекција и максимум од мастер кривата). Вредности под 3 pg / mL се пријавени како <3 pg / mL. Вредности над мерниот опсег се пријавени како > 10000 pg / mL.

Аналитичка специфичност

Моноклоналните антитела што се користат се високо специфични против човечки PlGF.

3.2.8. Квантитативно одредување на концентрација на растворлива fms like-тирозин киназа-1 (sFlt-1) во хуманиот серум

Имуноесеј за квантитативно определување на растворлива fms like-тирозин киназа-1 (sFlt-1) во хуманиот серум со сендвич имунолошки принцип.

Принцип на тестот

Сендвич принцип

- Прва инкубација: 20 µL примерок, биотинилиран моноклонално sFlt-1-специфично антитело и моноклонално sFlt-1-специфично антитело маркирани со комплекс од рутениум, реагираат за да формираат сендвич комплекс.
- Втора инкубација: По додавањето на микрочестички обложени со стрептавидин, комплексот се врзува за цврста фаза преку интеракција на биотин и стрептавидин.

- Реактивната смеса се аспирира во мерната ќелија каде што микрочестичките се магнетски зафатени на површината на електродата. Неврзаните супстанции потоа се отстрануваат со ProCell / ProCell M. Со примена на напон, електродата потоа индуцира хемилуминисцентна емисија која се мери со фотомултипликатор.
- Резултатите се одредуваат преку калибрациона крива посебно генерирана на самиот инструмент со калибрација од 2 точки и обезбедена главна-мастер крива преку реагенс баркод или е-бар-код.

Припрема на реагенси

- Реагенси спремни за употреба, доставени во китот
- Реагенсниот носач е означен како sFlt-1.
- M: микрочестички обложени со стрептовидин, 1 шише, 6,5 mL: Микрочестици обложени со стрептовидин 0,72 mg / mL; конзерванс.
- R1: Anti-sFlt-1-Ab ~ биотин, 1 шише, 9 mL: Биотинилирани моноклонални анти-sFlt-1 антитела (глувчешки) 0.5 mg/L; фосфат пуфер 100 mmol/ L, pH 7,2; конзерванс.
- R2: Anti-sFlt-1-Ab ~ Ru (bpy), 1 шише, 9 mL: Моноклонални anti-sFlt-1 антитела (глувчешки) означени со рутениум комплекс 1,0 mg/L; фосфат пуфер 100 mmol/ L, pH 7,2; конзерванс.

Припрема на примероци

Китот е наменет за одредување на концентрацијата на растворлива FMS like-тирозин киназа-1 (sFlt-1) во хуманиот серум. Примероците се изработуваат веднаш по вадење крв или се чуваат смрзнати на -40° C.

Пресметка на резултати

Анализаторот автоматски ја пресметува концентрацијата на анализите на секоја од нив примерок во pg / mL.

Калибрација

Следливост: Овој метод е стандардизиран за комерцијално достапен sFlt-1 тест.

Контрола на квалитет

За контрола на квалитет се користи PreciControl Multimarker.

Пресметка

Анализаторот автоматски ја пресметува концентрацијата на анализите на секој примерок во pg / mL.

Мерен опсег

10-85000 pg / mL (дефинирано со граница на детекција и максимум од главната крива).
Вредности под 10 pg / mL се означуваат како <10 pg / mL. Вредности над мерниот опсег се означуваат како > 85000 pg / mL.

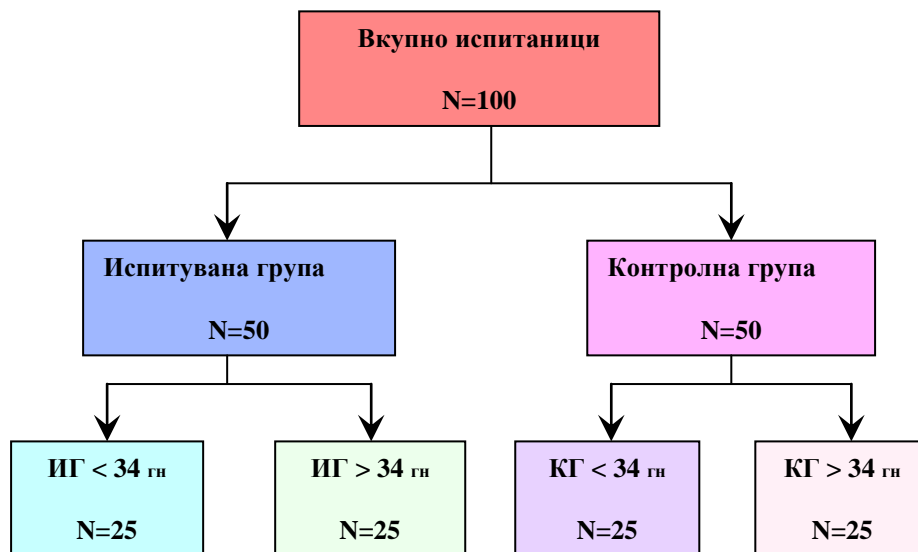
Аналитичка специфичност

Моноклоналните антитела што се користат се високо специфични против човечки растворлива fms like-тирозин киназа-1 (sFlt-1) во хуманиот серум.

4. РЕЗУЛТАТИ

Во овој дел од истражувањето прикажани се резултатите добиени со обработка и анализа на 100 испитанички, пациентки од Клиниката за гинекологија и акушерство во Скопје, хоспитализирани на одделот за Перипартална Интензивна Нега (ПИН), со работна дијагноза прееклампсија (ПЕ).

Пацентките се поделени во 2 основни групи, секоја со по 2 подгрупи: испитувана група (ИГ) од 50 пациентки, кај кои беше одредено серумското ниво и меѓусебниот на плацентарните ангиогени sFlt-1 и PlGF во моментот на прием, и резултатот користен како дополнителен маркер за тежината на ПЕ, од кои првата подгрупа од 25 пациентки со бременост до 34 гестациски недели (рана ПЕ), и 25 со бременост подолга од 34 гестациски недели (доцна ПЕ); контролна група (КГ) од 50 пациентки, кои претходно биле третирани по тековниот протокол за ПЕ, без определување и користење на плацентарните ангиогени sFlt-1/PlGF, од кои 25 пациентки со бременост до 34 гестациски недели, и 25 пациентки со бременост подолга од 34 гестациски недели (г.н.) (табела бр. 4, слика 6).



Слика 6. Број на пациентки во ИГ и КГ и поделба на подгрупи по г.н.

Табела 4. Број на пациентки во ИГ и КГ и поделба на подгрупи по г.н.

	n (%)
ИГ < 34	25 (25)
ИГ > 34	25 (25)
КГ < 34	25 (25)
КГ > 34	25 (25)

4.1. АНАМНЕСТИЧКИ ПОДАТОЦИ ЗА ПАЦИЕНТКИТЕ ОД ИГ И КГ

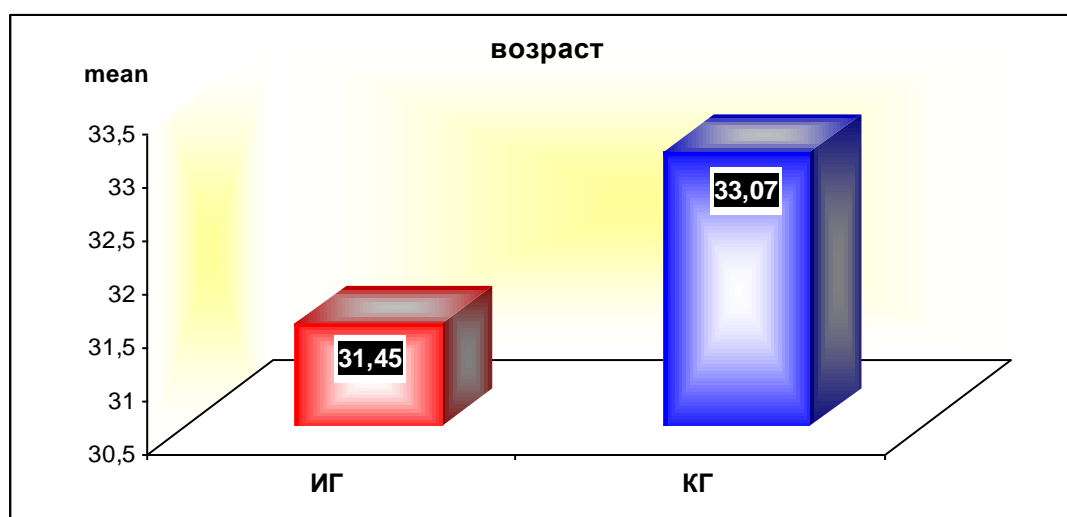
4.1.1. Возраст на пациентките

Пациентките од ИГ беа несигнификантно помлади од пациентките од КГ ($p=0.19$). Трудниците од ИГ беа на возраст од 21 до 45 години, со просечна возраст од 31.45 ± 5.8 години, додека трудниците од КГ беа на возраст од 18 до 42 години, просечно 33.05 ± 5.3 години. (табела 5, слика 7)

Табела 5. Возраст на пациентките од ИГ и КГ

групи	Descriptive Statistics (возраст)			p value
	n	mean \pm SD	min - max	
ИГ	50	31.45 ± 5.8	21 – 45	0.19 ns
КГ	50	33.07 ± 5.3	18 – 42	

p (Student t-test)



Слика 7. Возраст на пациентките од ИГ и КГ

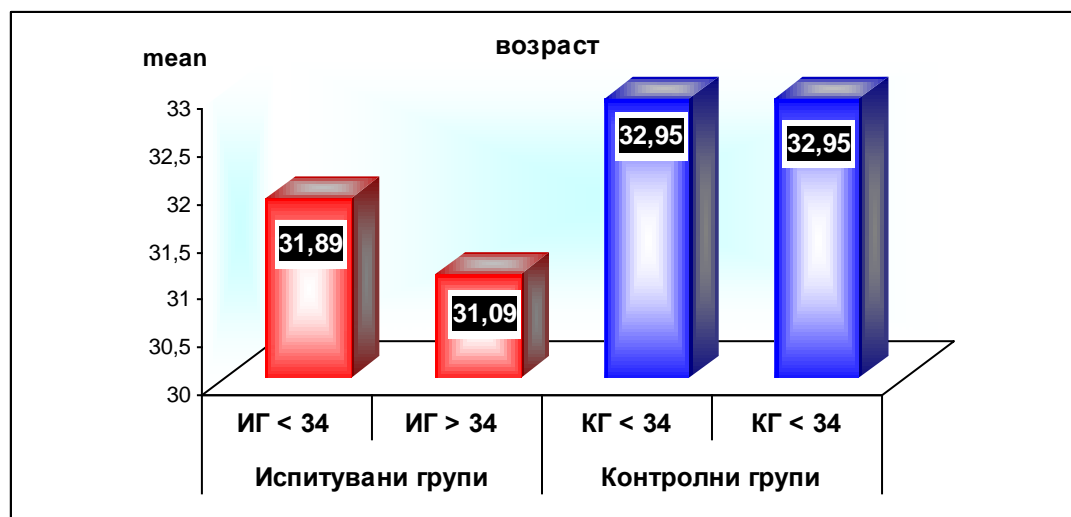
Статистички несигнификантна помала просечна возраст беше регистрирана во испитуваната група со бременост помала од 34 гестациски недели, споредено со контролната група со бременост помала од 34 гестациски недели - 31.89 ± 5.3 vs 32.95 ± 5.4 ; $p=0.54$.

Просечната возраст на пациентките од испитуваната и контролната група со бременост поголема од 34 гестациски недели беше иста - 31.09 ± 6.3 vs 31.85 ± 5.4 ; $p=0.25$ (табела 6, слика 8).

Табела 6. Возраст на пациентките во подгрупите на ИГ и КГ (< 34г.н. и > 34г.н.)

групи	Descriptive Statistics (возраст)			
		n	mean \pm SD	min - max
Испитувани групи	ИГ < 34гн	25	31.89 ± 5.3	21 – 45
	ИГ > 34гн	25	31.09 ± 6.3	21 – 44
Контролни групи	КГ < 34гн	25	32.95 ± 5.4	20 – 40
	КГ > 34гн	25	31.85 ± 5.4	20 – 40
p value	ИГ vs КГ >34 гн $p=0.98$ ns ИГ vs КГ <34 гн $p=0.5$ ns			

p (Student t-test)



Слика 8. Возраст на пациентките во подгрупите на ИГ и КГ (< 34гн и > 34гн)

4.1.2. Претходни породување (паритет)

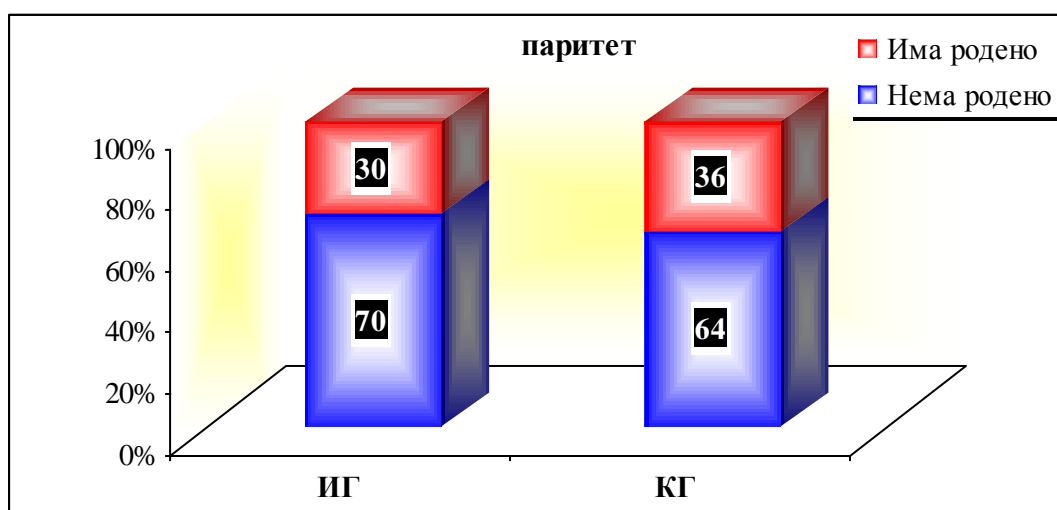
Повеќе пациентки од ИГ беа прворотки (нулипари) односно претходно не раѓале - 70% (35/50) vs 64% (32/50) од пациентките од КГ.

Тестираната разлика во дистрибуцијата на пациентки кои претходно немаат и имаат родено, меѓу испитуваната и контролна група пациентки статистички беше несигнификантна ($p=0.52$) (табела 7, слика 9).

Табела 7. Паритет во ИГ и КГ

Паритет	n	ИГ n (%)	КГ n (%)	p value
Нема родено	67	35 (70%)	32(64%)	0.52 ns
Има родено	33	15 (30%)	18(36%)	
вкупно	100	50	50	

Chi-square = 0.4 df=1 p=0.52



Слика 9. Паритет во ИГ и КГ

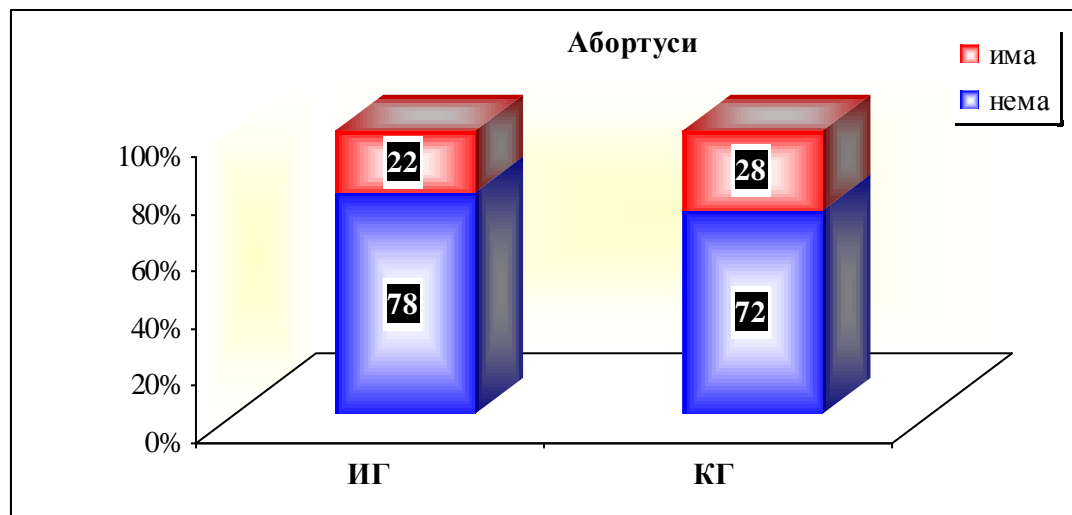
4.1.3. Претходни абортуси

Абортуси несигнификантно поретко имале пациентките од ИГ ($p=0.36$). Со историја на абортус беа 22% (11/50) трудници од ИГ, а 28% (14/50) од КГ. (табела 8, слика 10.)

Табела 8. Абортуси во ИГ и КГ

Абортуси	ИГ	КГ	p value
нема	39(78%)	36(72%)	0.36 ns
има	11(22%)	14(28%)	
вкупно	50	50	

Chi-square = 0.83 df=2 p=0.36



Слика 10. Абортуси во ИГ и КГ

Претходни абортуси имале 32% (8/25) трудници од ИГ со доцна ПЕ (бременост поголема од 34 гестациски недели) и 36% (9/25) од КГ со доцна ПЕ .

Во двете групи со бременост помала од 34 гестациски недели (рана ПЕ), трудниците од ИГ поретко од КГ имаа претходна историја на абортус – 12% (3/25) и 20% (5/25).

И при вака извршената анализа на претходни абортуси во двете групи со нивна стратификација во однос на гестациската недела на прием, резултатите покажаа дека трудниците од ИГ несигнификантно поретко од оние од КГ имале претходни абортуси (p=0.84, p=0.44 консеквентно). (табела 9, слика 11.)

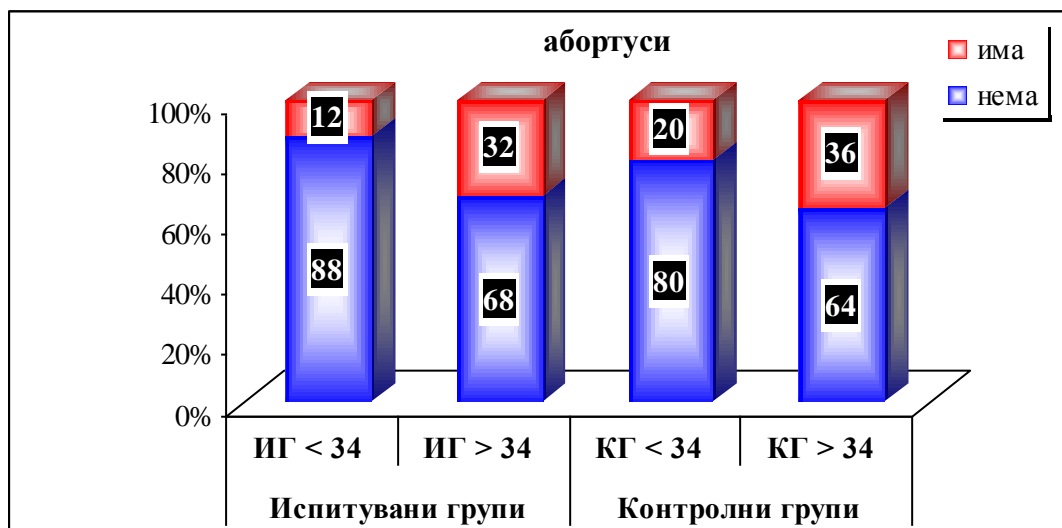
Табела 9. Абортуси во подгрупите на ИГ и КГ

Абортуси	Испитувани групи		Контролни групи	
	ИГ < 34 n (%)	ИГ > 34 n (%)	КГ < 34 n (%)	КГ > 34 n (%)
нема	22(88%)	17(68%)	20(80%)	16(64%)

има	3(12%)	8(32%)	5(20%)	9(36%)
p-value	ИГ vs КГ >34гн p=0.84 ns		ИГ vs КГ <34 гн p=0.44 ns	

ИГ vs КГ >34гн Chi-square = 0.04 df=1 p=0.84

ИГ vs КГ <34 гн Chi-square = 0.6 df=1 p=0.44



Слика 11. Абортуси во подгрупите на ИГ и КГ

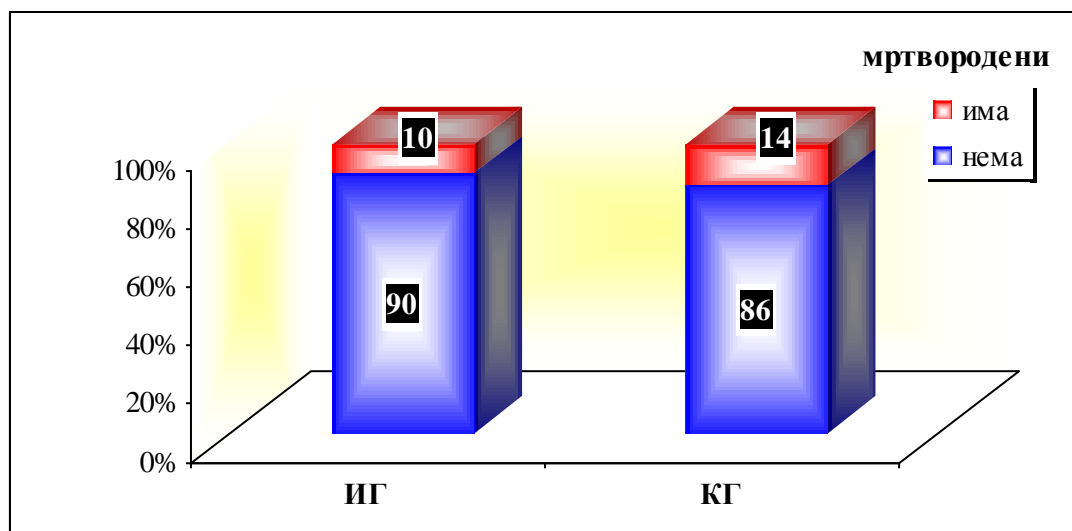
4.1.4. Претходна мртвороденост

Мртвородено незначајно почесто имаа трудниците од КГ – 14% (7) vs 10% (5) во КГ (p=0.54). (табела 10, слика 12.)

Табела 10. Мртвороденост во ИГ и КГ

мртвородени	n	ИГ n (%)	КГ n (%)	p value
нема	88	45 (90)	43 (86)	0.54 ns
има	12	5 (10)	7 (14)	
вкупно	100	50	50	

Chi-square = 0.38 df=2 p=0.54



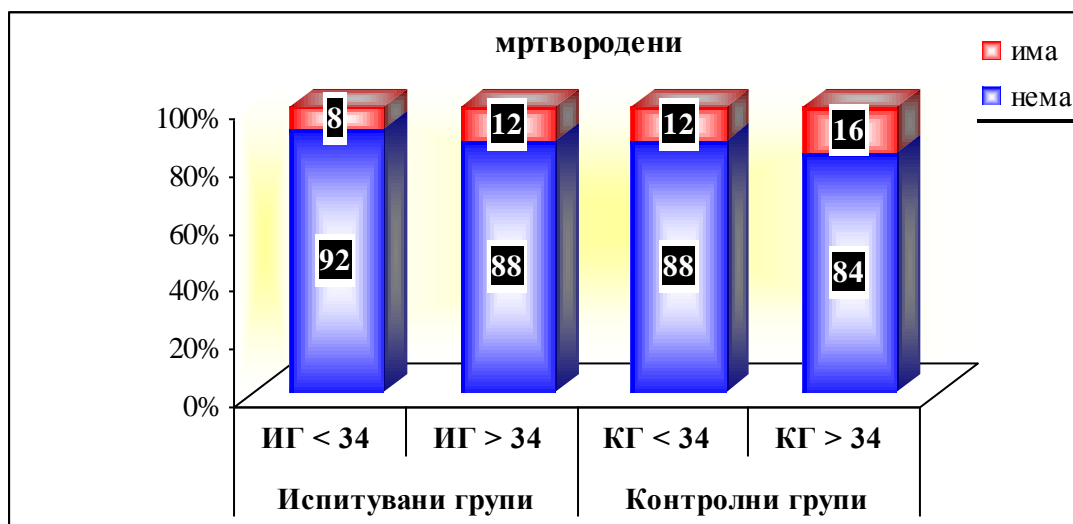
Слика 12. Мртвороденост во ИГ и КГ

Не беше најдена статистички сигнификантна разлика во дистрибуцијата на трудници со и без историја на мртвородени деца, меѓу ИГ и КГ со бременост помала (рана ПЕ) и поголема (доцна ПЕ) од 34 гестациски недели ($p=1.0$). (табела 11, слика 13.)

Табела 11. Мртвороденост во подгрупите на ИГ и КГ

мртвородени	Испитувани групи		Контролни групи	
	ИГ < 34 n (%)	ИГ > 34 n (%)	КГ < 34 n (%)	КГ > 34 n (%)
нема	23 (92)	22 (88)	22(88)	21 (84)
има	2(8)	3(12)	3(12)	4 (16)
p-value	ИГ vs КГ >34гн $p=1.0$ ns		ИГ vs КГ <34 гн $p=1.0$ ns	

p (Fisher exact, two tailed test)



Слика 13. Мртвороденост во подгрупите на ИГ и КГ

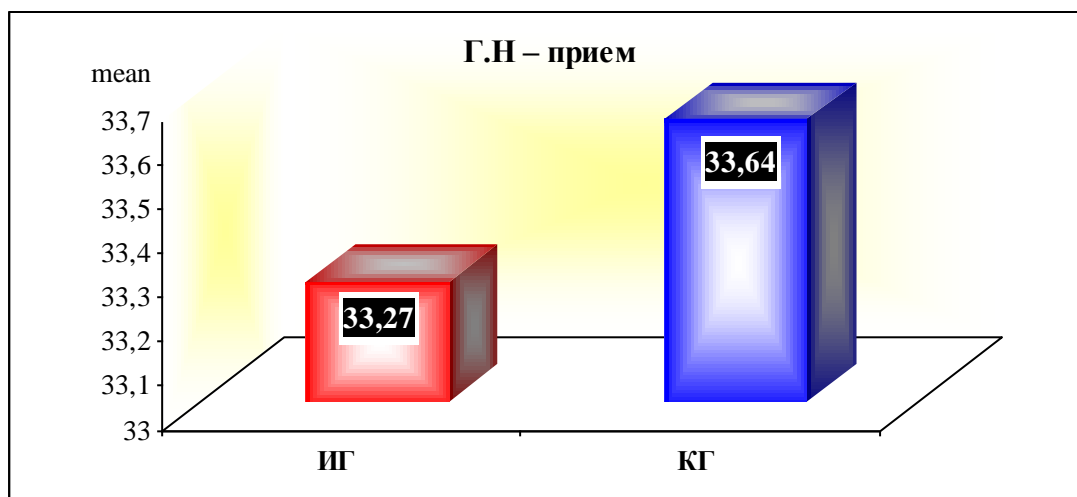
4.2. ГЕСТАЦИСКА НЕДЕЛА НА ПРИЕМ во ИГ и КГ

На прием, пациентките од испитуваната и контролна група не се разликуваа сигнификантно во однос на гестациската недела на бременост ($p=0.72$), и истата имаше просечна вредност од 33.27 ± 5.3 во ИГ, и 33.64 ± 3.7 во КГ. (табела 12, слика 14.)

Табела 12. Гестациска недела на прием во ИГ и КГ

групи	Descriptive Statistics (Г.Н – прием)			p value
	n	mean \pm SD	min - max	
ИГ	50	33.27 ± 5.3	10.1 – 40.4	0.72 ns
КГ	50	33.64 ± 3.7	25.6 – 40.2	

p (Student t-test)



Слика 14. Гестациска недела на прием во ИГ и КГ

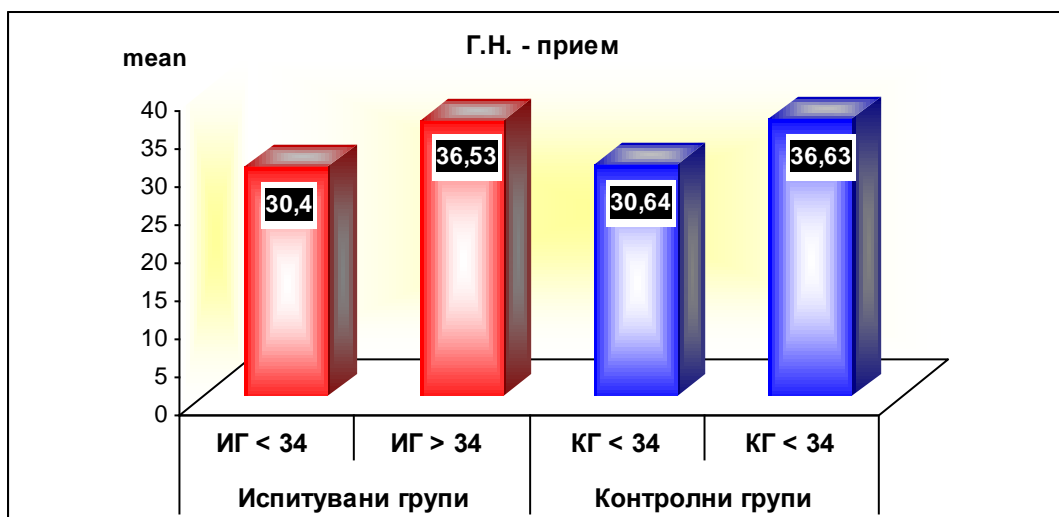
Во ИГ и КГ со бременост помала од 34 гестациски недели (рана ПЕ), просечната гестациска недела беше околу 30 недели - 30.4 ± 2.5 и 30.64 ± 2.4 . ($p=32$).

Гестациската недела на бременост на прием во испитуваната и контролна група со бременост подолга од 34 недели (доцна ПЕ) беше просечно околу 36 недели - 36.53 ± 1.8 и 36.63 ± 1.8 консеквентно ($p=0.85$). (табела 13, слика 15)

Табела 13. Гестациска недела на прием во подгрупите од ИГ и КГ

групи		Г.Н. - прием		
		n	mean \pm SD	min - max
Испитувани групи	ИГ < 34	25	30.40 ± 2.5	25.5 – 34.0
	ИГ > 34	25	36.53 ± 1.8	34.1 – 40.4
Контролни групи	КГ < 34	25	30.64 ± 2.4	25.6 – 33.6
	КГ > 34	25	36.63 ± 1.8	34.2 – 40.2
p-value	ИГ vs КГ >34 гн	$p=0.85$ ns		
	ИГ vs КГ <34 гн	$p=0.76$ ns		

p (Student t-test)



Слика 15. Гестациска недела на прием во подгрупите од ИГ и КГ

4.3. ПРОЦЕНКА НА ТЕЖИНАТА НА ПРЕЕКЛАМПСИЈА НА ПРИЕМ

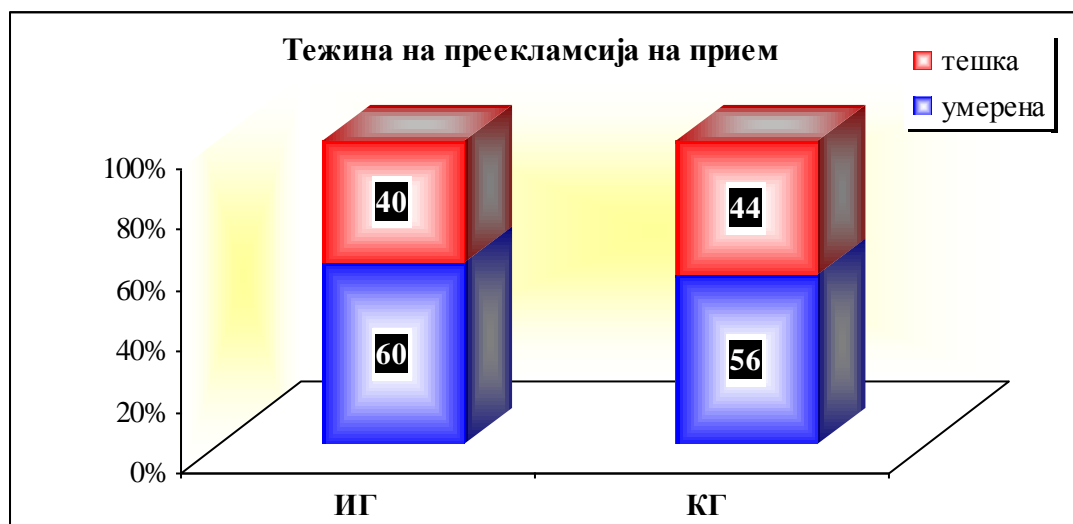
На прием, умерена ПЕ почесто беше дијагностицирана кај трудниците од ИГ – 60% (30/50) vs 56% (28/50), додека тешка форма на прееклампсија почесто имаа трудниците од КГ – 44% (22/50) vs 40%(20/50). (табела 14, слика 16)

Опишаните разлики во дистрибуција на трудници со умерена и тешка прееклампсија, а во зависност од нивната припадност во испитувана или контролна група, **статистички не се потврдија како сигнификантни (p=0.68).**

Табела 14. Тежина на ПЕ на прием во ИГ и КГ

Тежина на преекламсија на прием	n	ИГ n (%)	КГ n (%)	p value
умерена	58	30 (60)	28 (56)	0.68 ns
тешка	42	20 (40)	22 (44)	

Chi-square=0.61 df=1 p=0.685



Слика 16. Тежина на ПЕ на прием во ИГ и КГ

Трудниците од ИГ и КГ со бременост помала од 34 гестациски недели (рана ПЕ), и бременост поголема од 34 гестациски недели (доцна ПЕ), на прием не се разликуваа сигнификантно во однос на тежината на преекламсија ($p=0.57$, $p=0.54$ консеквентно). (табела 15, слика 17)

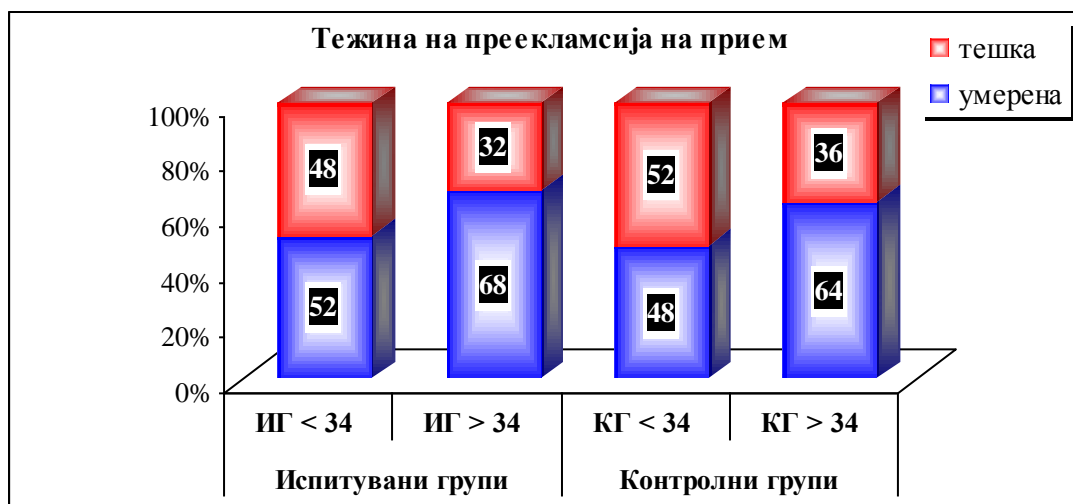
На прием, во групите со рана ПЕ, умерена преекламсија незначајно почесто беше регистрирана во ИГ– 52% (13/25) vs 48% (12/25), а тешка преекламсија почесто во КГ– 52% (13/25) vs 48% (12/25). И во групите со доцна ПЕ, на прием незначајно почесто беше застапена умерена преекламсија во ИГ – 68% (17/25) vs 64% (16/25).

Табела 15. Тежина на ПЕ на прием, во подгрупите од ИГ и КГ

Тежина на преекламсија на прием	Испитувани групи		Контролни групи	
	ИГ < 34 n (%)	ИГ > 34 n (%)	КГ < 34 n (%)	КГ > 34 n (%)
умерена	13(52)	17(68)	12(48)	16 (64)
тешка	12(48)	8(32)	13(52)	9 (36)
вкупно	25	25	25	25

ИГ vs КГ <34 г.н. Chi-square=0.08 df=1 $p=0.77$,

ИГ vs КГ >34 гн Chi-square=0.09 df=1 $p=0.76$



Слика 17. Тежина на ПЕ на прием, во подгрупите од ИГ и КГ

4.4. КРВЕН ПРИТИСОК НА ПРИЕМ

4.4.1. Систолен крвен притисок

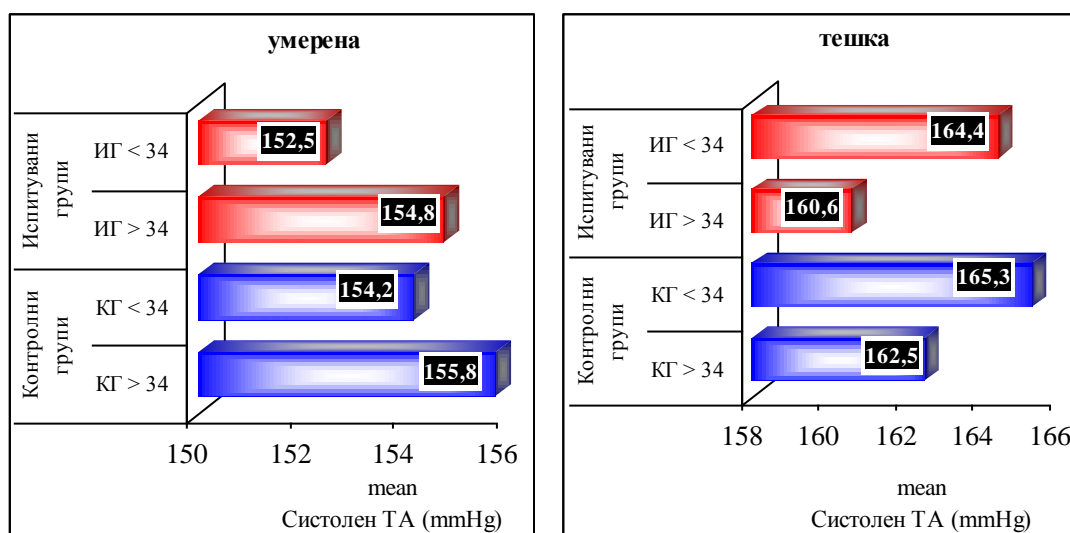
Пациентките од КГ, со рана ПЕ и умерена преекламсија, имаа несигнификантно повисоки просечни вредности на систолен притисок (систолен ТА), споредено со пациентките од ИГ, со рана и умерена ПЕ (154.2 ± 21.2 vs 152.5 ± 11.6 , $p=0.62$). Несигнификантно повисоки просечни вредности на систолен ТА беа измерени во КГ, со доцна и умерена преекламсија, споредено со трудниците од ИГ, со доцна и умерена преекламсија (155.8 ± 11.8 vs 154.8 ± 14.6 , $p=0.27$). (табела 16, слика 18)

Во КГ трудници со бременост помала и поголема од 34 г.н. и тешка преекламсија, беа измерени несигнификантно повисоки просечни вредности на систолен ТА, споредено со трудниците од ИГ, со бременост помала и поголема од 34 г.н. и тешка преекламсија (165.3 ± 13.2 vs 164.4 ± 14.6 , $p=0.75$; 162.5 ± 12.2 vs 160.6 ± 11.6 ; $p=0.43$)

Табела 16. Систолен ТА во подгрупите од ИГ и КГ кај умерена и тешка ПЕ

Систолен ТА mmHg / Тежина на ПЕ	Испитувани групи		Контролни групи		p-value
	ИГ < 34 mean \pm SD	ИГ > 34 mean \pm SD	КГ < 34 mean \pm SD	КГ > 34 mean \pm SD	
умерена	152.5 ± 11.6	154.8 ± 14.6	154.2 ± 21.2	155.8 ± 11.8	ИГ vs КГ <34 гн $p=0.62$ ns ИГ vs КГ >34 гн $p=0.27$ ns
тешка	164.4 ± 14.6	160.6 ± 11.6	165.3 ± 13.2	162.5 ± 12.2	ИГ vs КГ <34 гн $p=75$ ns ИГ vs КГ >34 гн $p=0.43$ ns

p (t-test)



Слика 18. Систолен ТА во подгрупите од ИГ и КГ кај умерена и тешка ПЕ

4.4.2. Дијастолен крвен притисок

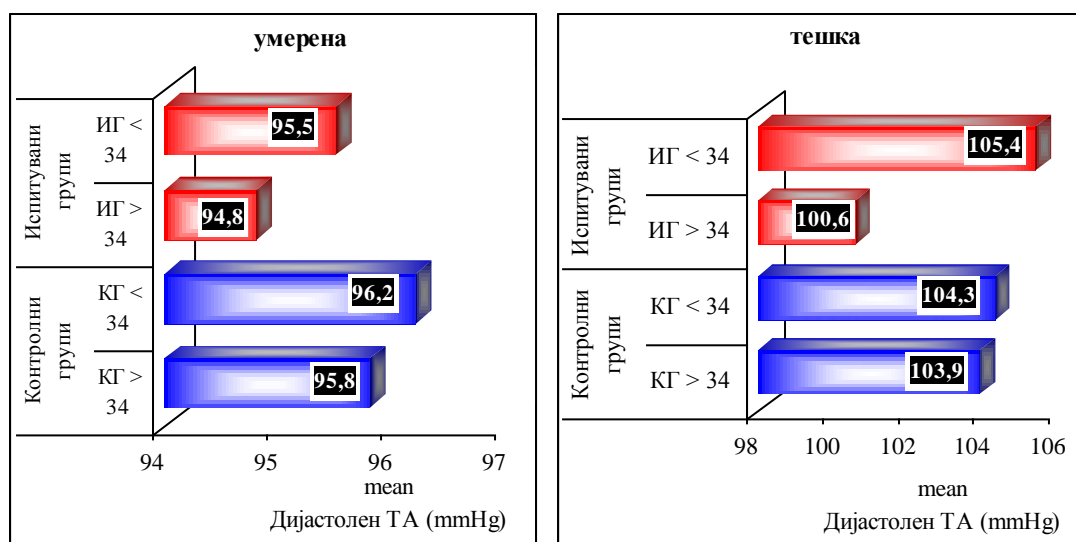
Вредностите на дијастолниот притисок (дијастолен КП) беа несигнификантно различни меѓу пациентките од ИГ и КГ, со рана и умерена на прееклампија (95.5 ± 12.8 vs 96.2 ± 17.6 , $p=0.89$), и со доцна и умерена форма на прееклампија (94.8 ± 13.1 vs 95.8 ± 10.3 , $p=0.87$). (табела 17, слика 19)

Дијастолниот КП имаше несигнификантно различни вредности и меѓу пациентките од ИГ и КГ, со бременост помала од 34 гестациски недели и тешка ПЕ (105.4 ± 15.8 vs 104.3 ± 13.3 , $p=0.7$), и со бременост поголема од 34 гестациски недели и тешка форма на ПЕ (100.6 ± 14.9 vs 103.9 ± 12.3 , $p=0.23$).

Табела 17. Дијастолен ТА во подгрупите од ИГ и КГ кај умерена и тешка ПЕ

Дијастолен ТА mmHg / Тежина на ПЕ	Испитувани групи		Контролни групи		p-value
	ИГ < 34 mean \pm SD	ИГ > 34 mean \pm SD	КГ < 34 mean \pm SD	КГ > 34 mean \pm SD	
умерена	95.5 ± 12.8	94.8 ± 13.1	96.2 ± 17.6	95.8 ± 10.3	ИГ vs КГ <34 гн, $p=0.89$ ns ИГ vs КГ >34 гн, $p=0.87$ ns
тешка	105.4 ± 15.8	100.6 ± 14.9	104.3 ± 13.3	103.9 ± 12.3	ИГ vs КГ <34 гн, $p=0.7$ ns ИГ vs КГ >34 гн, $p=23$ ns

p (t-test)



Слика 19. Дијастолен ТА во подгрупите од ИГ и КГ кај умерена и тешка ПЕ

4.5. ПРОТЕИНУРИЈА НА ПРИЕМ

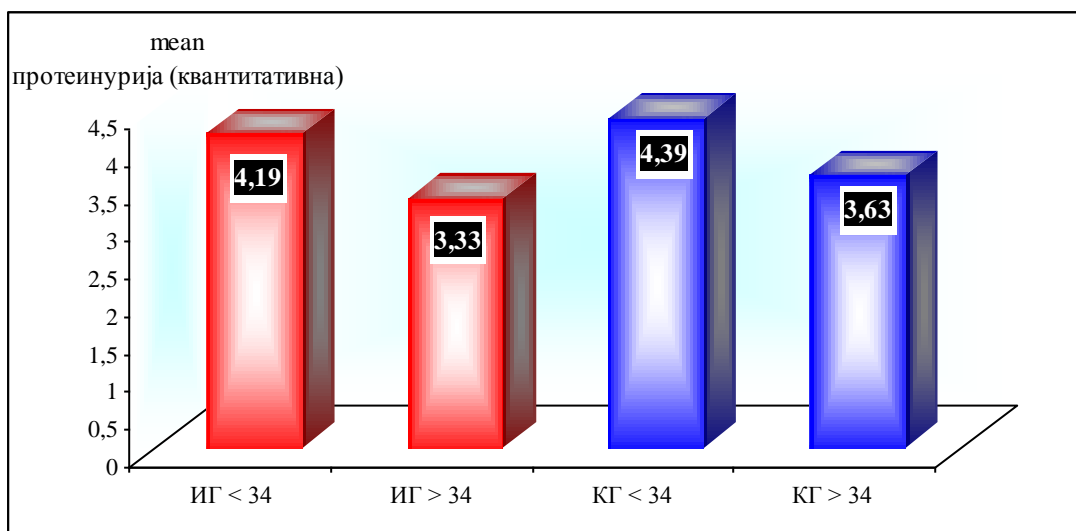
Не беше потврдена статистички сигнификантна разлика во квантитативните вредности на протеинуријата и меѓу трудниците од испитуваната и контролна група со бременост помала од 34 гестациски недели (рана ПЕ). Просечните вредности на протеинуријата изнесуваа 4.19 ± 2.3 во ИГ, а 4.39 ± 5.2 во КГ.

Квантитативните вредности на протеинуријата беа несигнификантно пониски кај трудниците од ИГ со бременост поголема од 34 гестациски недели (доцна ПЕ), споредено со трудниците од КГ со бременост поголема од 34 гестациски недели ($p=0.15$). Просечните вредности на протеинуријата изнесуваа 3.33 ± 3.9 во ИГ, а 3.63 ± 3.04 во КГ. (табела 18, слика 20)

Табела 18. Квантитативна протеинурија во подгрупите од ИГ и КГ

групи	протеинурија (квантитативна)		
	n	mean \pm SD	Median (IQR)
ИГ < 34	25	4.19 ± 2.3	1.0 (0.44 – 6.7)
ИГ > 34	25	3.33 ± 3.9	0.82 (0.38 – 4.9)
КГ < 34	25	4.39 ± 5.2	1.73 (1.14 – 7.21)
КГ > 34	25	3.63 ± 3.04	1.32 (0.7 – 5.6)
p value	ИГ vs КГ >34 гн $p=0.15$ ns ИГ vs КГ <34 гн $p=0.44$ ns		

p (Mann-Whitney U Test)



Слика 20. Квантитативна протеинурија во подгрупите од ИГ и КГ

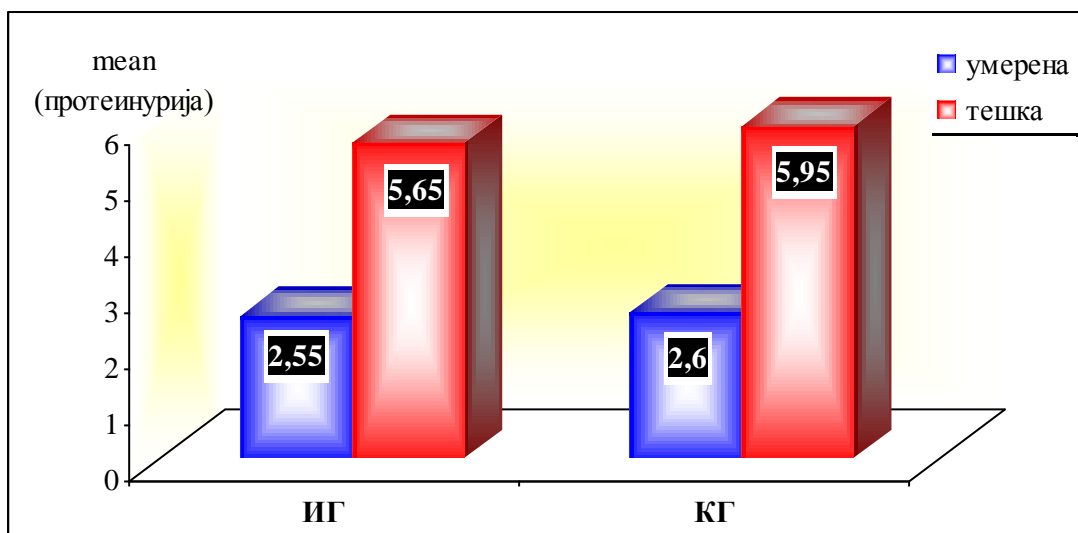
Резултатите од истражувањето не потврдија статистички сигнификантна разлика меѓу трудниците од испитуваната и контролна група со умерена ПЕ, а во однос на протеинуријата изразена во g/24h ($p=0.84ns$). Просечните вредности на протеинуријата изнесуваа 2.55 ± 1.4 во ИГ со умерена ПЕ, 2.6 ± 1.2 во КГ со умерена ПЕ.

Статистички несигнификантна беше разликата во вредностите на протеинуријата, и меѓу тешките форми на ПЕ меѓу двете испитувани групи ($p=0.63$). Во испитуваната и контролна група со тешка прееклампсија беа измерени просечни вредности на протеинурија од 5.65 ± 3.4 и 5.95 ± 2.8 консеквентно. (табела 19, слика 21.)

Табела 19. Протеинурија кај умерена и тешка ПЕ во ИГ и КГ

протеинурија/тежина на ПЕ	ИГ	КГ	p value
	mean \pm SD	mean \pm SD	
умерена	2.55 ± 1.4	2.6 ± 1.2	0.84 ns
тешка	5.65 ± 3.4	5.95 ± 2.8	0.63 ns

p (Mann-Whitney test)



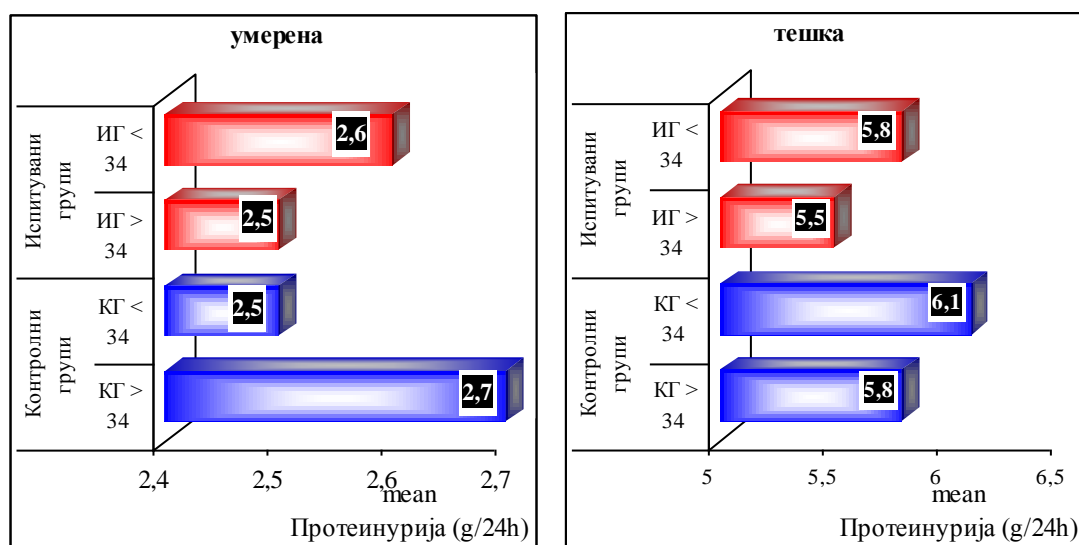
Слика 21. Протеинурија кај умерена и тешка ПЕ во ИГ и КГ

Во ИГ и КГ со бременост помала и поголема од 34 г.н. со умерена форма на ПЕ беа измерени несигнификантно различни вредности на протеинурија ($p=0.75$, $p=0.5$). Просечната протеинурија во групите со бременост помала од 34г.н.(рана ПЕ), и со умерена форма на ПЕ беше 2.6 ± 1.2 и 2.5 ± 1.9 консеквентно, а во групите со бременост поголема од 34 г.н. (доцна ПЕ) 2.5 ± 0.9 и 2.7 ± 1.9 консеквентно (**табела 20, слика 22**).

Во ИГ и КГ трудници, со бременост помала од 34 г.н., и тешка форма на прееклампсија, беа измерени просечни вредности на протеинурија од 5.8 ± 1.9 и 6.1 ± 3.2 консеквентно, а во групите со тешка прееклампсија и бременост поголема од 34 гестациски недели 5.5 ± 1.6 и 5.8 ± 2.9 консеквентно. Статистичката анализа како несигнификантни ги потврди разликите во вредностите на протеинуријата меѓу ИГ и КГ со бременост помала од 34 гестациски недели и тешка прееклампсија ($p=0.57$), и меѓу ИГ и КГ со бременост подолга од 34 гестациски недели и тешка прееклампсија ($p=0.52$).

Табела 20. Протеинурија кај умерена и тешка ПЕ во подгрупите од ИГ и КГ

Протеинурија (g/24h) / Тежина на ПЕ	Испитувани групи		Контролни групи		p-value
	ИГ < 34 mean ± SD	ИГ > 34 mean ± SD	КГ < 34 mean ± SD	КГ > 34 mean ± SD	
умерена	2.6 ± 1.2	2.5 ± 0.9	2.5 ± 1.9	2.7 ± 1.9	ИГ vs КГ <34 гн, p=0.75 ns ИГ vs КГ >34 гн, p=0.5 ns
тешка	5.8 ± 1.9	5.5 ± 1.6	6.1 ± 3.2	5.8 ± 2.9	ИГ vs КГ <34 гн, p=0.57 ns ИГ vs КГ >34 гн, p=0.52 ns



Слика 22. Протеинурија кај умерена и тешка ПЕ во подгрупите од ИГ и КГ

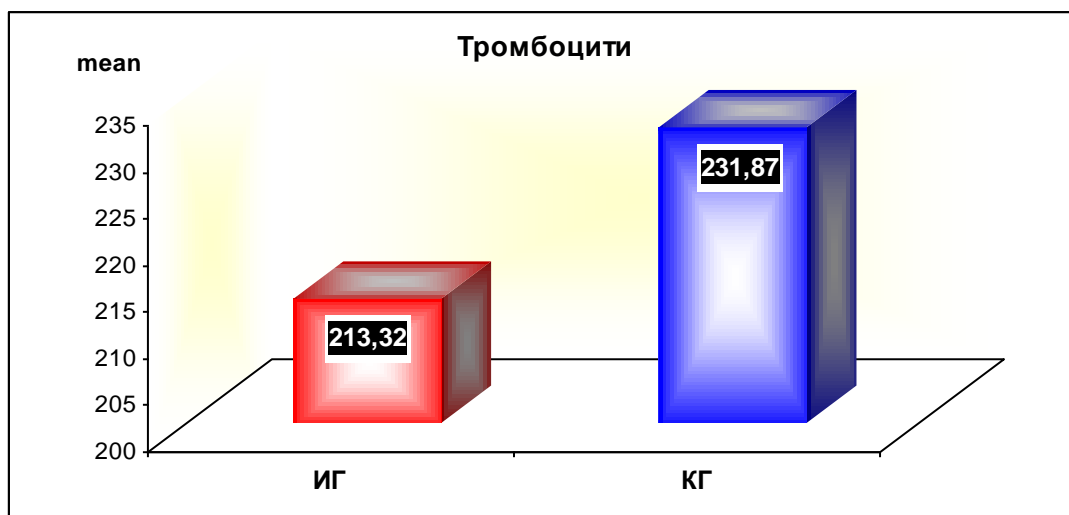
4.6. ТРОМБОЦИТЕМИЈА НА ПРИЕМ

Тромбоцитите имаа несигнификантно различни вредности кај трудниците во двете групи (p=0.3). Просечните вредности на тромбоцити изнесуваа 213.3 ± 66.9 во испитуваната група, 231.9 ± 92 во контролната група трудници, и беа во рамки на референтните. (табела 21, слика 23)

Табела 21. Тромбоцитен статус на прием во ИГ и КГ

групи	Тромбоцити			p value
	n	mean ± SD	min - max	
ИГ	50	213.32 ± 66.9	47 - 375	0.305 ns
КГ	50	231.87 ± 91.97	55 - 416	

p (Student t-test)



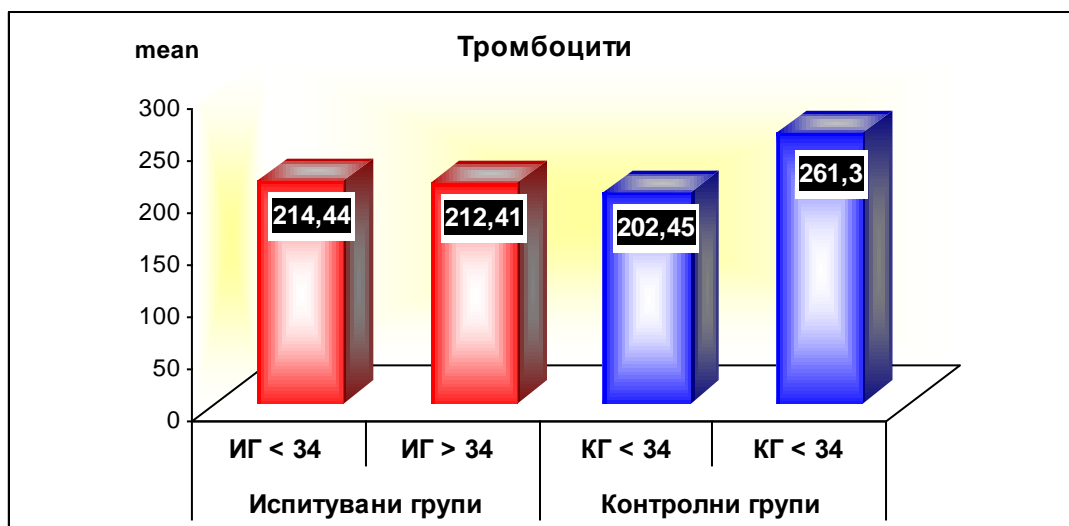
Слика 23. Тромбоцитен статус на прием во ИГ и КГ

Просечните вредности на тромбоцити изнесуваа во двете испитувани групи 212.41 ± 69.2 и 214.44 ± 65.8 консеквентно, а 261.3 ± 73.6 и 202.45 ± 100.6 во двете контролни групи. Статистички сигнификантна беше разликата меѓу ИГ и КГ со бременост поголема од 34 гестациски недели ($p=0.032$), а несигнификантна меѓу ИГ и КГ со бременост помала од 34 гестациски недели ($p=0.67$) (табела 22, слика 24).

Табела 22. Тромбоцитен статус на прием во подгрупите од ИГ и КГ

групи	Тромбоцити			
	n	mean \pm SD	min - max	
Испитувани групи	ИГ < 34	25	214.44 ± 65.8	47 – 287
	ИГ > 34	25	212.41 ± 69.2	93 – 375
Контролни групи	КГ < 34	25	202.45 ± 100.6	55 – 416
	КГ > 34	25	261.3 ± 73.6	112 – 414
p value	ИГ vs КГ >34 гн $p=0.032$ sig			
	ИГ vs КГ <34 гн $p=0.67$ ns			

p (Student t-test)



Слика 24. Тромбоцитен статус на прием во подгрупите од ИГ и КГ

4.7. ИСПИТУВАНА ГРУПА – АНГИОГЕН СООДНОС sFlt-1/PlGF.

Кај 50 трудници примени со дијагноза прееклампсија беше одредена вредноста на серумско ниво на плацентарните ангиогени и нивен сооднос sFlt-1/PlGF. Минималните измерени вредности на sFlt-1/PlGF сооднос беа 2, максималните 1782, просечната вредност беше 271.18 ± 323.0 . (табела 23.)

Табела 23. Ангиоген сооднос sFlt-1/PlGF кај испитуваната група

Испитувана група	sFlt-1/PlGF однос		
	n	mean \pm SD	range
ИГ	50	271.18 ± 323.0	2 – 1782

Трудниците со бременост помала од 34 гестациски недели (рана ПЕ) имаа повисоки серумски вредности на sFlt-1/PlGF од трудниците со бременост поголема од 34 гестациски недели.

Вредност на sFlt-1/PlGF во серум, групата трудници со бременост поголема од 34 гестациски недели (доцна ПЕ) се движеше во интервал од 2 до 988, просечно изнесуваше 167.86 ± 241.3 , додека во групата трудници со бременост помала од 34

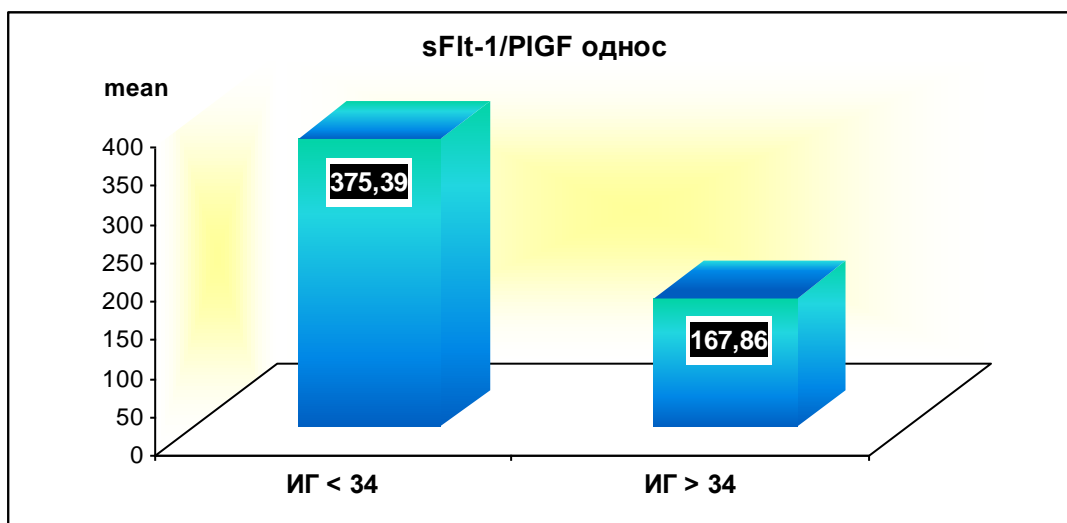
гестациски недели (рана ПЕ), вредностите на овој маркер се движеа во интервал од 3 до 1782, со просечна вредност од 375.39 ± 433.0 .

Статистичка разлика во вредноста на серумскиот sFlt-1/PlGF меѓу групите со бременост поголема и помала од 34 гестациски недели беше потврдена за вредност на $p=0.064$. (табела 24, слика 25)

Табела 24. Ангиоген сооднос sFlt-1/PlGF во ИГ кај пациентки < 34 и > 34 г.н.

групи	sFlt-1/PlGF однос			p value
	n	mean \pm SD	range	
ИГ < 34	25	375.39 ± 433.0	3 – 1782	0.064 ns
ИГ > 34	25	167.86 ± 241.3	2 – 988	

p (Mann-Whitney U Test)



Слика 25. Ангиоген сооднос sFlt-1/PlGF во ИГ кај пациентки < 34 и > 34 г.н.

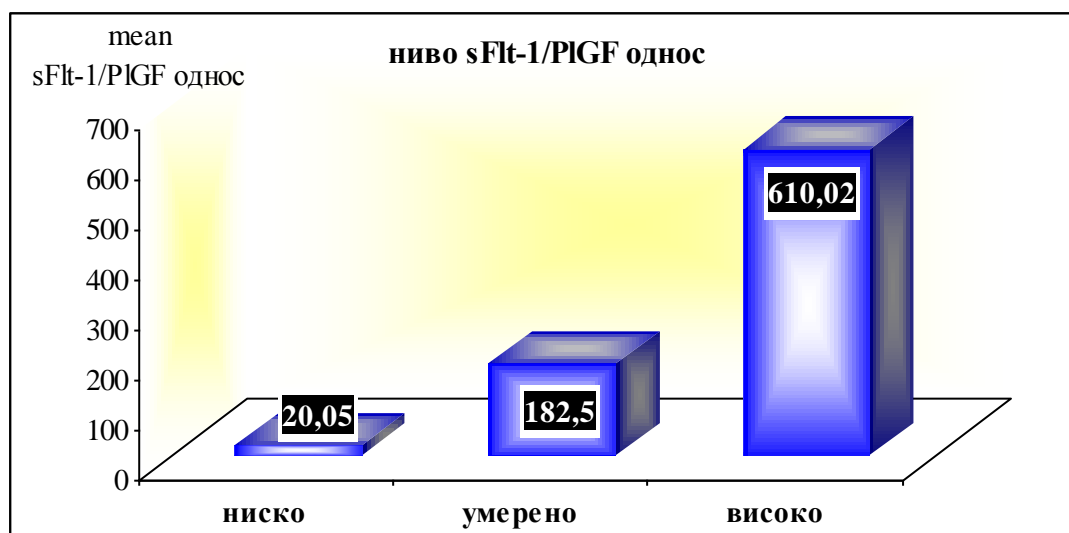
4.7.1 Ниско, умерено и високо ниво на sFlt-1/PlGF

Во табела 25 прикажани се просечните, минимални и максимални вредности на односот sFlt-1/PlGF кај трудниците од ИГ со ниско, умерено и високо ниво на овој параметар (табела 25, слика 26).

Табела 25. Нивоа на sFlt-1/PlGF сооднос

Нивоа на sFlt-1/PlGF	sFlt-1/PlGF однос			p value
	n	mean ± SD	range	
НИСКО	13	20.05 ± 6.2	2 - 38	ниско/умерено/високо ^a p=0.0001 sig
УМЕРЕНО	24	182.5 ± 147.9	50 - 447	ниско / умерено ^b p=0.023 sig
ВИСОКО	13	610.02 ± 479.8	220 - 1782	ниско / високо ^b p=0.000057 sig

^ap (Kruskal-Wallis test), ^bp (Mann-Whitney test)

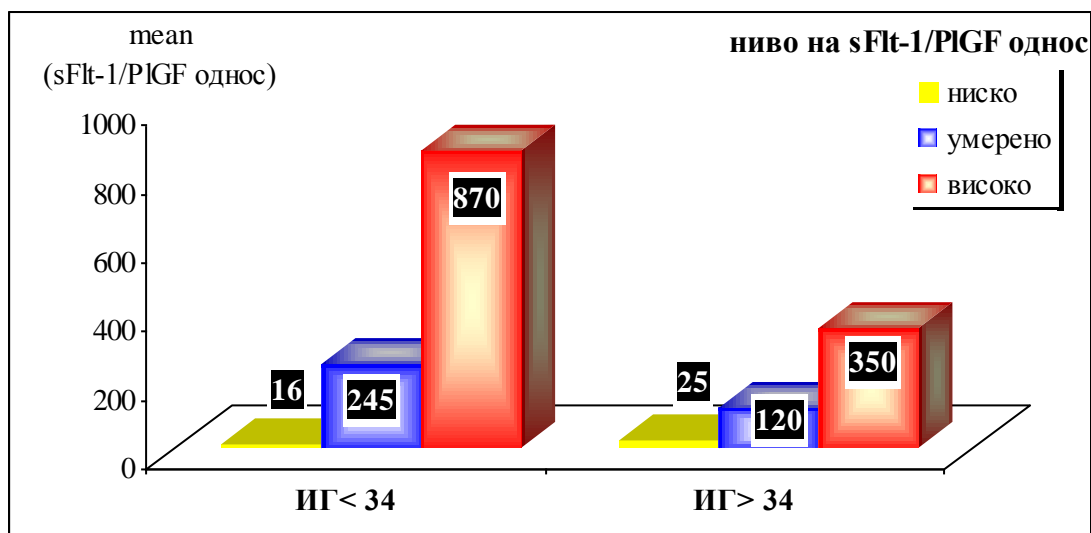


Слика 26. Нивоа на sFlt-1/PlGF сооднос

Во **табела 26** прикажани се просечните, минимални и максимални вредности на односот sFlt-1/PlGF кај трудниците од ИГ со ниско, умерено и високо ниво на овој параметар, а во зависност од должината на бременоста. (**слика 27**)

Табела 26. Ниво на sFlt-1/PlGF кај рана и доцна ПЕ

Ниво на sFlt-1/PlGF (рана и доцна ПЕ)	ИГ < 34		ИГ > 34	
	(n)	ниво (range)	(n)	ниво (range)
НИСКО (n=13)	(5)	16 (3-38)	(8)	25 (2-36)
УМЕРЕНО (n=24)	(11)	245 (78-447)	(13)	120 (40-180)
ВИСОКО (n=13)	(9)	870 (662-1782)	(4)	350 (220-988)



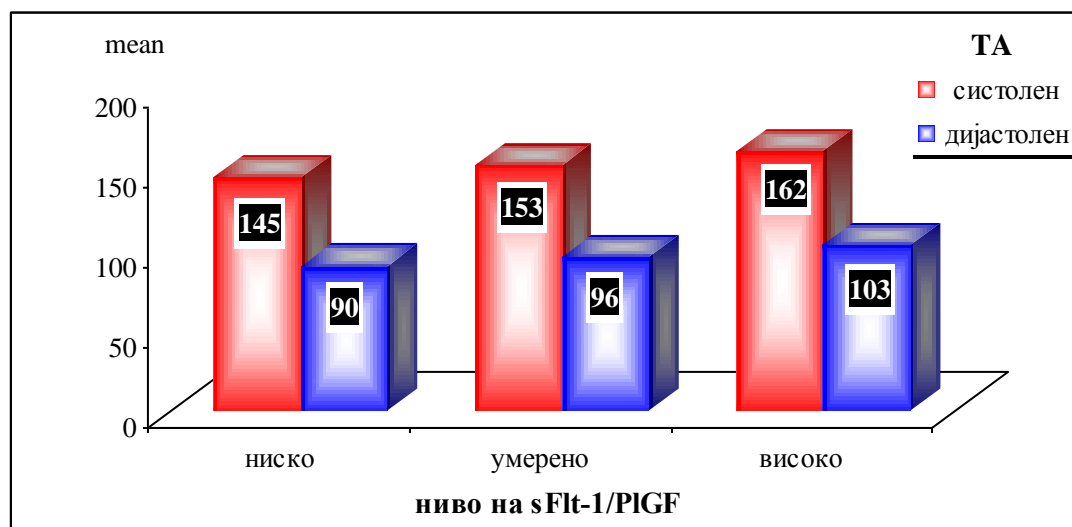
Слика 27. Ниво на sFlt-1/PlGF кај рана и доцна ПЕ

4.7.2 Корелација на крвниот притисок со висината на sFlt-1/PlGF

Во табела 27 прикажани се просечните вредности на систолниот и дијастолен притисок, кај трудниците од ИГ со ниско, умерено и високо ниво на ангиогениот сооднос sFlt-1/PlGF. (слика 28)

Табела 27. ТА кај ниско, умерено и високо ниво на sFlt-1/PlGF

ниво на sFlt-1/PlGF	n	систола (mmHg)		дијастола (mmHg)	
		mean ± SD	mean ± SD	mean ± SD	mean ± SD
ниско	13	145 ± 29.4	90 ± 34.8		
умерено	24	153 ± 30.3	96 ± 31.0		
високо	13	162 ± 41.5	103 ± 42.5		



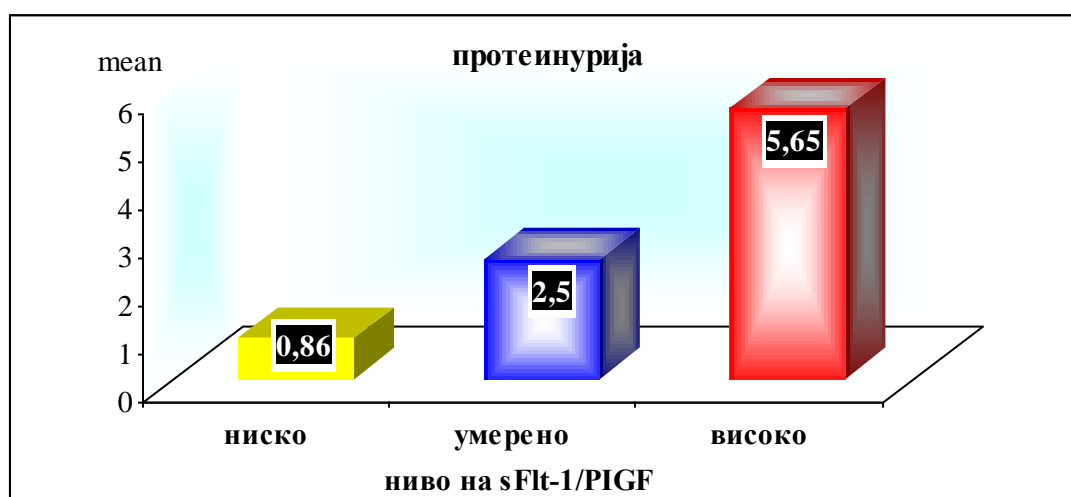
Слика 28. ТА кај ниско, умерено и високо ниво на sFlt-1/PlGF

4.7.3. Корелација на протеинуријата со висината на sFlt-1/PlGF

Во табела 28 прикажани се на протеинурија, кај трудниците од ИГ со ниско, умерено и високо ниво на односот sFlt-1/PlGF. (слика 29)

Табела 28. Протеинурија кај ниско, умерено и високо ниво на sFlt-1/PlGF

ниво на sFlt-1/PlGF	протеинурија		
	n	mean ± SD	range
ниско	13	0.86 ± 0.12	0.44 - 1.5
умерено	24	2.55 ± 1.1	0.9 - 4.7
високо	13	5.65 ± 2.4	3.4 - 7.2



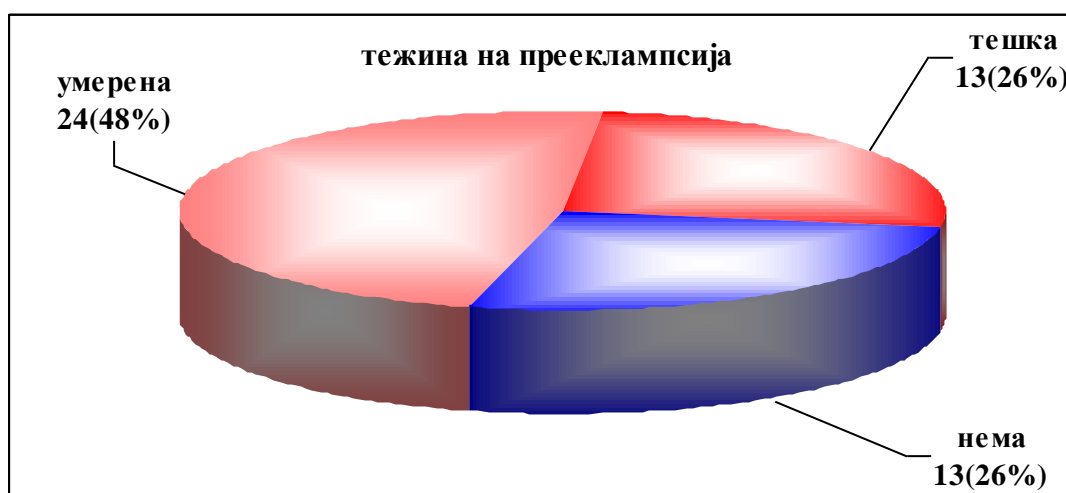
Слика 29. Протеинурија кај ниско, умерено и високо ниво на sFlt-1/PlGF

4.8. КЛАСИФИКАЦИЈА на ПЕ во ИГ ВО КОРЕЛАЦИЈА СО sFLT-1/PlGF

Според вредноста на серумскиот sFlt-1/PlGF и веќе спомнатите гранични вредности кои исклучуваат или потврдуваат ПЕ, и во корелација со класичите клиничко-лабораториски параметри, **26%** (13/50) трудници во ИГ примени со работна дијагноза прееклампија беа класифицирани како трудници без кои во моментот **немаат ПЕ**, а **74%** (37/50) кај кои се **потврди ПЕ**, од кои **48%** (24/50) со **умерена ПЕ**, **26%** (13/50) со **тешка ПЕ**. (табела 29 и 30, слика 30)

Табела 29. Тежина на ПЕ во ИГ според вредности на sFlt-1/PlGF односот

пreekлампсија	sFlt-1/PlGF однос			p value
	n	mean ± SD min-max	rang	
Нема ПЕ	13(26%)	20.05 ± 6.2	2-38	0.000001 sig
Има ПЕ	37(74%)	396.57 ± 372.0	50-1782	



Слика 30. Тежина на ПЕ во ИГ

Табела 30. Тежина на ПЕ во ИГ и ниво на sFlt-1/PlGF

тежина на ПЕ (ИГ)	sFlt-1/PlGF	n (%)
Нема	20.05 ± 6.2	13 (26)
Умерена	182.5 ± 147.9	24 (48)
Тешка	610.02 ± 479.8	13 (26)

4.8.1 Тежина на ПЕ во ИГ < 34 гн и ИГ > 34 г.н.според вредностите на соодносот sFlt-1/PlGF

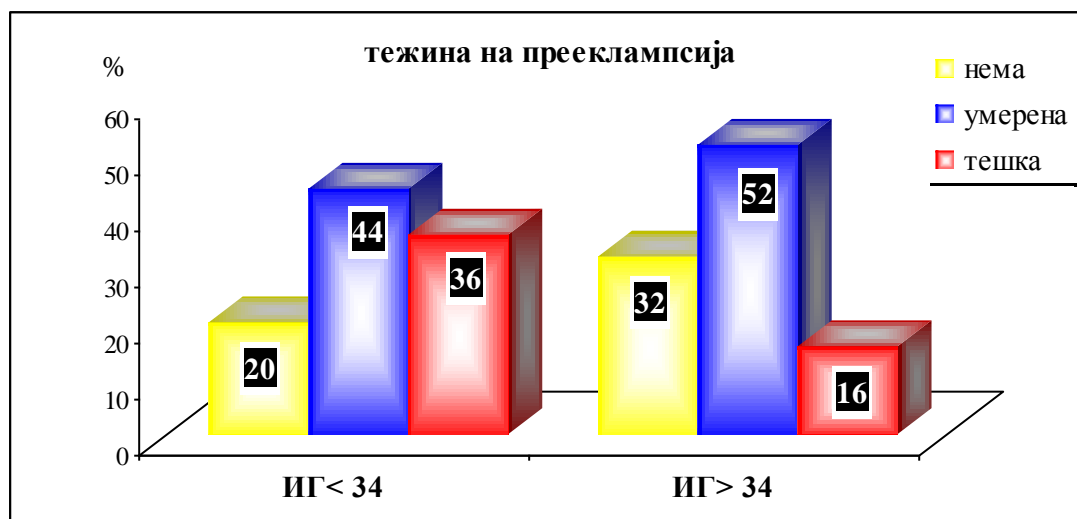
Дистрибуцијата на трудниците од ИГ со рана ПЕ и доцна ПЕ во однос на варијаблата ИМА / НЕМА пreekлампсија, како и во однос на тежината на пreekлампсија е прикажана во табела 31.

Анализата на резултатите покажува дека по извршеното одредување на серумскиот sFlt-1/PIGF, прееклампија иницијално била дијагностицирана несигнификантно почесто кај трудниците со рана ПЕ ($p=0.33$), односно кај 80% (20/25), и кај 68% (17/25) трудници со доцна ПЕ.

Должината на бременост немаше сигнификантно влијание и на тежината на прееклампијата ($p=0.17$). Тешка прееклампија имале 55% (9/20) пациентки со рана ПЕ, и 23.5% (4/17) со доцна ПЕ. (слика 31)

Табела бр. 31 Тежина на ПЕ во ИГ < 34 г.н. и ИГ >34 г.н.

тежина на ПЕ во ИГ	ИГ < 34 n (%)	ИГ > 34 n (%)	p value
нема	5 (20)	8 (32)	0.33 ns
умерена	11(44)	13(52)	
тешка	9 (36)	4 (16)	0.17 ns
има / нема прееклампија	Chi-square = 0.94 df=1 p=0.33		
умерена / тешка прееклампија	Chi-square = 1.86 df=1 p=0.17		



Слика 31. Тежина на ПЕ во ИГ<34гн и ИГ>34гн

4.9 Тежина на ПЕ во ИГ и КГ после одреден sFlt-1/PIGF во ИГ

Клиничката проценка на ПЕ во ИГ, по апликацијата на sFlt-1/PIGF, покажа дека кај 74% (37/50) пациентки беше потврдена дијагнозата ПЕ. Во истата група доминираа

трудници проценети за умерена ПЕ – 48% (24/50), додека останатите 26% (13/50) пациентки се проценија за тешка ПЕ.

Клиничката проценка на пациентките во КГ (протокол без sFlt-1/PlGF) покажа дека две трудници (4%) немаа ПЕ, 52%(26/50) беа класифицирани како умерена ПЕ, а останатите 44%(22/50) биле проценети за тешка форма на ПЕ. (табела 32, слика 32)

Статистичката анализа потврди сигнификантно поретка застапеност на ПЕ кај пациентките од ИГ – 74% vs. 96% во КГ (Chi-square = 9.5 df=1 p=0.002).

Во однос на тежината на ПЕ, резултатите покажаа дека умерен степен несигнификантно различно беше регистриран кај пациентките од ИГ и КГ, додека процентуалната застапеност на тежок степен на ПЕ беше сигнификантно повисока во КГ – 44% (22/50) vs 26% (13/50),

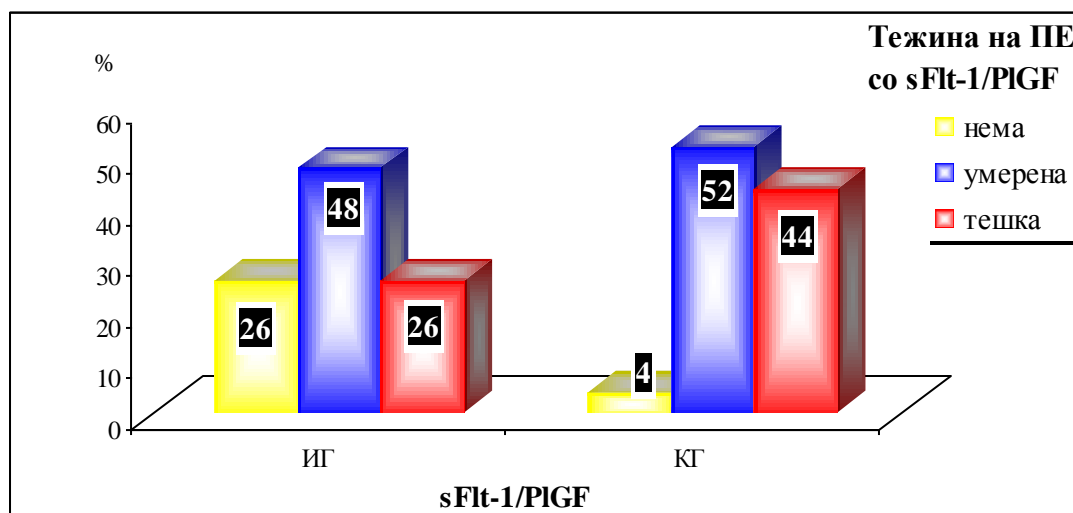
Табела 32. Тежина на ПЕ во ИГ и КГ после одреден sFlt-1/PlGF во ИГ

Тежина на ПЕ со sFlt-1/PlGF	n	ИГ	КГ	p value
нема	15(15%)	13 (26%)	2 (4%)	0.002 sig
умерена	50(50%)	24 (48%)	26 (52%)	0.34 ns
тешка	35(35%)	13 (26%)	22 (44%)	0.031 sig

присутна / отсутна ПЕ, Chi-square = 9.5 df=1 p=0.002

умерена ПЕ, p=0.34

тешка ПЕ, p=0.031



Слика 32. Тежина на ПЕ во ИГ и КГ после одреден sFlt-1/PlGF во ИГ

4.9.1 Тежина на ПЕ во подгрупите на ИГ и КГ после sFlt-1/PIGF

Анализата на тежината на ПЕ во групите со рана и доцна ПЕ, покажа статистичка сигнификантност меѓу ИГ и КГ со бременост и рана ПЕ, за $p=0.056$, а меѓу ИГ и КГ со бременост и доцна ПЕ за $p=0.06$.

Кај трудниците со **рана ПЕ** на прием, во ИГ кај кои се определи ангиогениот сооднос, почесто беше поставена дијагноза нема ПЕ (**sFlt-1/PIGF <38**), во споредба со КГ – 20% (5/25) vs 0; умерена ПЕ (**sFlt-1/PIGF >85**), беше дијагностициран кај 44% (11/25) во ИГ наспроти 48% (12) во КГ, а тешка ПЕ (**sFlt-1/PIGF >655**) кај 36% (9/25) пациентки од ИГ наспроти 52% (13/25) од КГ.

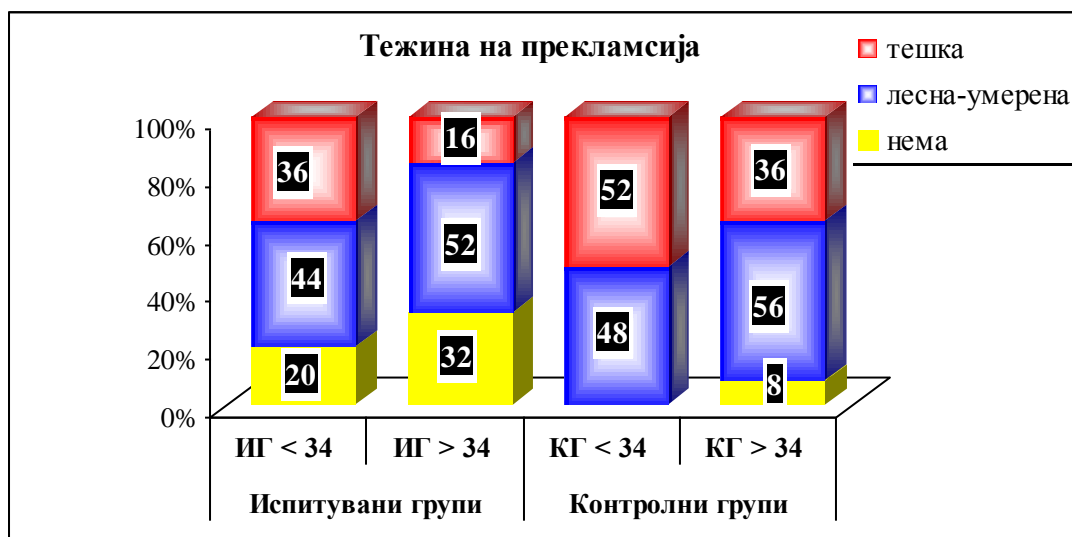
Кај трудниците со **доцна ПЕ**, во ИГ кај кои се определи ангиогениот сооднос споредено со трудниците од КГ, почесто беше поставена дијагноза нема ПЕ (**sFlt-1/PIGF <38**), – 32% (8/25) vs 8%(2/25), а поретко беше определена тешка ПЕ (**sFlt-1/PIGF >201**) – 16% (4/25) vs 36% (9/25), додека и во двете групи доминираа пациентки со умерена ПЕ (**sFlt-1/PIGF >110**) – 52%(13/25) vs 56% (14/25). (табела 33, слика 33)

Табела 33. Тежина на ПЕ во подгрупите на ИГ и КГ после sFlt-1/PIGF

Тежина на ПЕ	Испитувани групи		Контролни групи	
	ИГ < 34 n (%)	ИГ > 34 n (%)	КГ < 34 n (%)	КГ > 34 n (%)
нема	5 (20)	8 (32)	0	2 (8)
умерена	11(44)	13 (52)	12(48)	14 (56)
тешка	9 (36)	4 (16)	13(52)	9 (36)
вкупно	25	25	25	25
p-value	ИГ vs КГ >34 гн $p=0.06$		ИГ vs КГ <34 гн $p=0.056$	

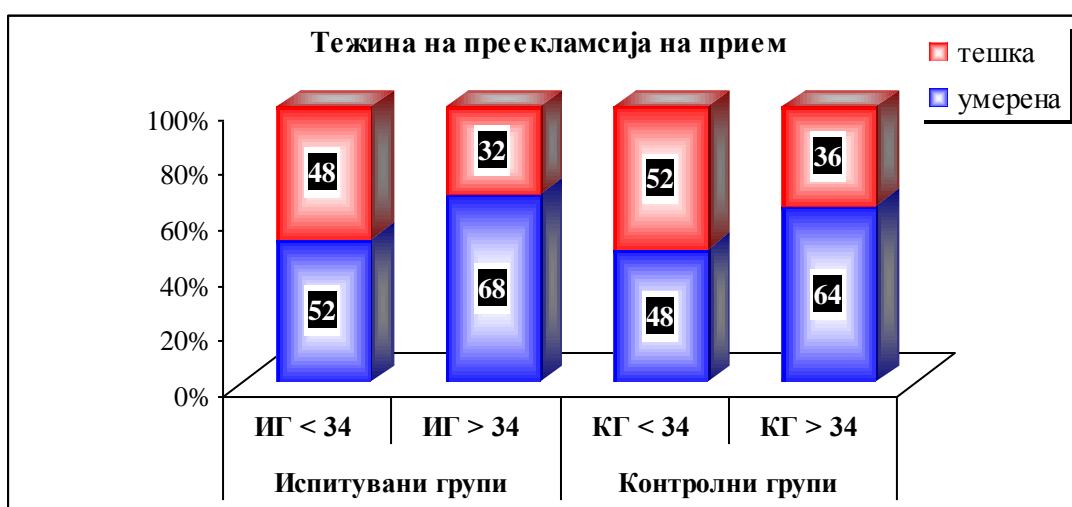
ИГ vs КГ > 34 гн Chi-square = 5.6 df=2 $p=0.06$ (гранична сигнификантност)

ИГ vs КГ < 34 гн Chi-square = 5.8 df=2 $p=0.056$ (гранична сигнификантност)



Слика 33. Тежина на ПЕ во подгрупите на ИГ и КГ после sFlt-1/PlGF

4.9.2. Класификација на ПЕ на прием за споредба



Слика 34. Тежина на ПЕ на прием, во подгрупите од ИГ и КГ

4.10. ПЛАНИРАН ТРЕТМАН

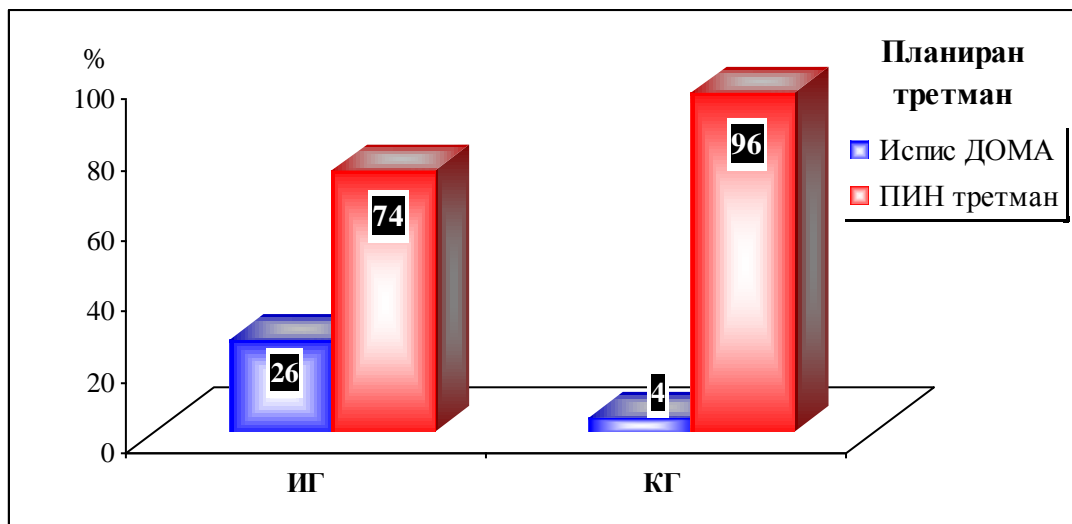
По спроведената имплементација на sFlt-1/PlGF планираниот третман предвидувал 26% (13/50) трудници од ИГ да бидат пуштени дома, а 74% (37/50) да продолжат третман на одд. ПИН. Кај трудниците од КГ, се планирало 4% (2/50) да бидат пуштени дома, а 96% (48/50) да продолжат со третман на одд. ПИН. (табела 34, слика 35)

И статистички се потврди **сигнификантна разлика во планираниот третман** меѓу трудниците од двете групи (**p=0.002**). Значајно почесто продолжување со третманот на ПИН било планирано кај трудниците од КГ.

Табела 34. Планиран третман

Планиран третман	ИГ		КГ		p value
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	
Испис ДОМА	15	13 (26)	2(4)		0.002 sig
ПИН третман	85	37 (74)	48 (96)		
вкупно	100	50	50		

Chi-square = 9.5 df=1 p=0.002



Слика 35. Планиран третман

4.11. ДЕФИНИТИВЕН ТРЕТМАН

По второто тестирање, после три дена, кај 5 од 13 пациентки со претходно ниво на sFlt-1/PlGF до 38, но сите 5 (2 рана ПЕ, 3 доцна ПЕ) имаа иницијално sFlt-1/PlGF најблиску до граничната вредност од 38 (sFlt-1/PlGF - 36, 36, 37, 38, 38), добиени се контролни повисоки нивоа од 38 (sFlt-1/PlGF - 65, 80, 48, 55, 52). Следствено на новите резултати се направи корекција на претходниот планиран испис од 26%(13/50). Дефинитивно се прекина хоспиталниот третман и се испратени на домашен мониторинг, **16%** (8/50)

пациентки од ИГ, две пациентки < 34 г.н. и три пациентки > 34 г.н., со средна вредност на sFlt-1/PlGF од 12.1 ± 4.2 (rang 2-25).

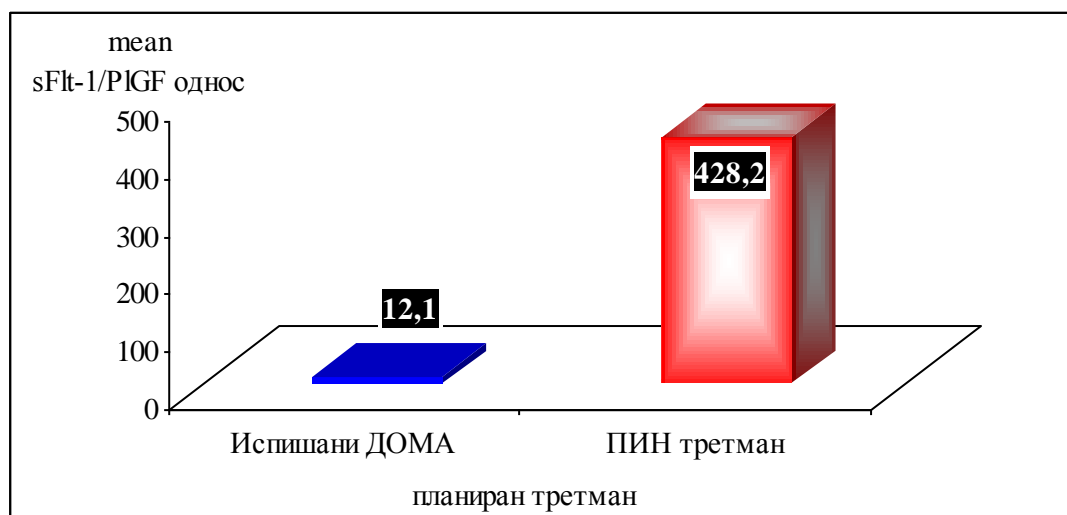
На **табела 34а. и слика 35а.** се прикажани нивоата на sFlt-1/PlGF кај 8(16%) пациентки од ИГ кај кои мониторингот е продолжен во домашни услови.

Пациентките кај кои е продолжен третманот во болнички услови до дефинитивниот третман породување 42(84%), sFlt-1/PlGF во просек беше 428.2, сигнификантно повисок во однос на групата испишани.

4.11.1. Ниво на sFlt-1/PlGF кај пациентки од ИГ испишани дома

Табела 34а. sFlt-1/PlGF кај 8 пациентки од ИГ испишани дома

Третман во ИГ со sFlt-1/PlGF однос	sFlt-1/PlGF однос			p value
	n	mean \pm SD min-max	rang	
Испис ДОМА	8(16%)	12.1 ± 4.2	2-25	0.000001 sig
ПИН третман	42(84%)	428.2 ± 371.2	50-1782	



Слика 35а. sFlt-1/PlGF кај 8 пациентки од ИГ испишани дома

4.11.2. Дефинитивен третман во ИГ и КГ

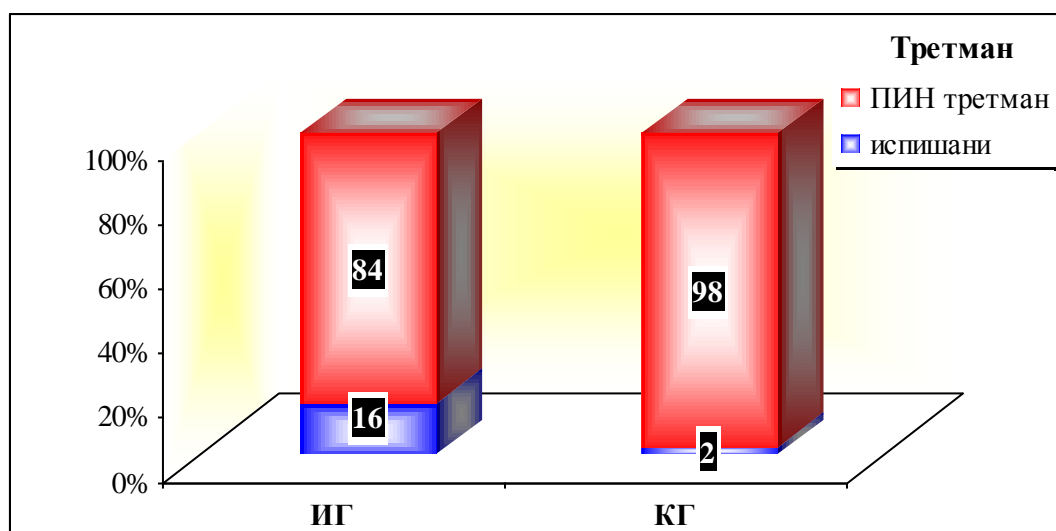
Во оваа анализирана група на трудници, испишани беа повеќе пациентки од ИГ компарирано со тие од КГ, односно тие во помал број останаа за хоспитален третман до крајот на бременоста. Презентираните резултати покажуваат дека испишани беа 16% (8/50) трудници од ИГ, а само една од КГ, на болничко лекување останаа 84% (42/50) трудници од ИГ, и 98% (49/50) од КГ (табела 35, слика 36).

Почестото се испишаа трудниците од ИГ со одреден серумски ангиоген сооднос sFlt-1/PlGF, во однос на трудниците од КГ, кај кои овој био-маркер не беше одреден, и статистички се потврди како **сигнификантно за вредност на $p=0.014$** .

Табела 35. Дефинитивен третман

Третман	n	ИГ n (%)	КГ n (%)	p value
Испишани ДОМА	9	8 (16)	1 (2)	0.014 sig
ПИН третман	91	42 (84)	49 (98)	
вкупно	100	50	50	

Chi-square = 5.9 df=1 p=0.014



Слика 36. Дефинитивен третман

4.11.3. ТРЕТМАН – испис ДОМА / ПИН клиника

Статистички несигнификантна беше разликата меѓу испишаните трудници и болнички лекуваните трудници со рана ПЕ, а во зависност од припадноста во испитуваната или контролната група ($p=0.066$). Од ИГ групата, кај кои беше применет sFlt-1/PlGF сооднос на ангиогените, 12% (3/25) беа испишани дома, а ниту една трудница од контролната групата КГ. На хоспитален третман останале 88% (22/25) трудници од ИГ, а сите 25 трудници од КГ кај кои овој серумски маркер не беше применуван во клиничката евалуација на ПЕ. (табела 35а, слика 36а)

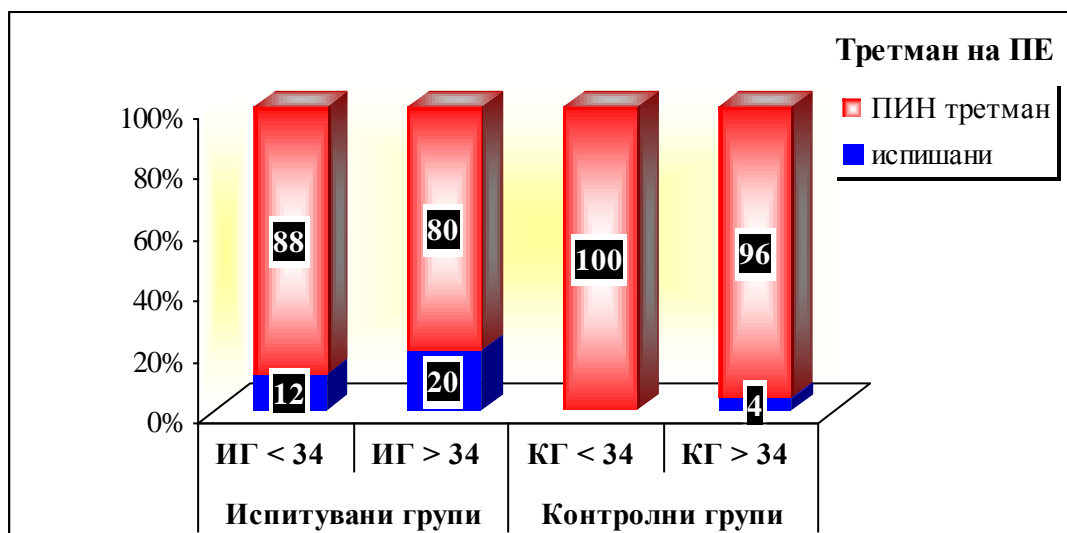
Испишани беа 20% (5/25) трудници од ИГ со доцна ПЕ, а само една трудница или 4%(1/25) од КГ со доцна ПЕ. Сепак разликата во дистрибуција на испишаните (дома) и болнички третирање трудници со бременост поголема од 34 гестациски недели (доцна ПЕ), а во зависност од припадноста во испитувана или контролна група не беше доволна за статистичка сигнификантност ($p=0.19$).

Статистичката несигнификантност на евидентната процентуалната разлика на испишаните 12% и 20% (рана ПЕ) од ИГ vs 0% и 4% (доцна ПЕ) на испишани од КГ се должи на релативно малите групи испитанички.

Табела 35а. Третман – испис ДОМА / ПИН клиника

Третман на ПЕ	Испитувани групи		Контролни групи	
	ИГ < 34 n (%)	ИГ > 34 n (%)	КГ < 34 n (%)	КГ > 34 n (%)
Испис - ДОМА	3 (12)	5 (20)	0	1 (4)
ПИН - третман	22 (88)	20 (80)	25 (100)	24 (96)
вкупно	25	25	25	25
p-value	ИГ vs КГ >34гн $p=0.19$ ns		ИГ vs КГ <34гн $p=0.066$ ns	

p (Fisher exact, two tailed test)



Слика 36а. Третман – испис ДОМА / ПИН клиника

Испитувани беа 12% (3/25) пациентки од ИГ со бременост помала од 34 гестациски недели (рана ПЕ), а ниту една со иста должина на бременост од КГ.

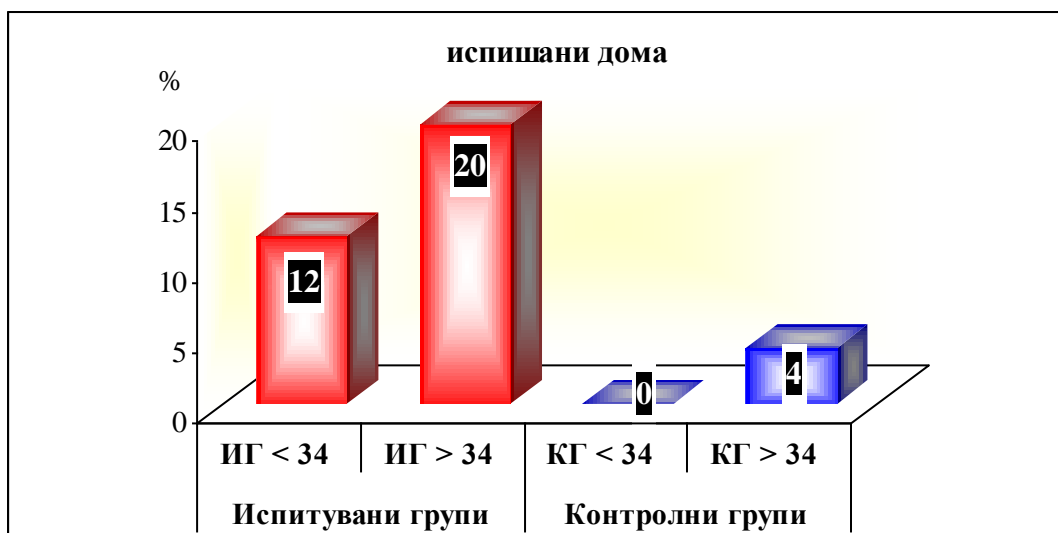
Со бременост поголема од 34 гестациски недели (доцна ПЕ) се испишаа 20% (5/25) трудници од ИГ, а само една (4%) од КГ. (табела 35б, слика 36б.)

4.11.4. Испитувани пациентки од ИГ и КГ за домашен третман

Табела 35б. Испитувани дома

ИСПИШАНИ ДОМА	Испитувани групи		Контролни групи	
	ИГ < 34 n/25 (%)	ИГ > 34 n/25 (%)	КГ < 34 n (%)	КГ > 34 n (%)
	3 (12)	5(20)	0	1 (4)

p-value ИГ vs КГ >34гн p=0.23 ns ИГ vs КГ <34гн p=0.19 ns
p (Fisher exact, two tailed test)



Слика 366. Испишани дома

4.12. МАТЕРНАЛЕН ИСХОД

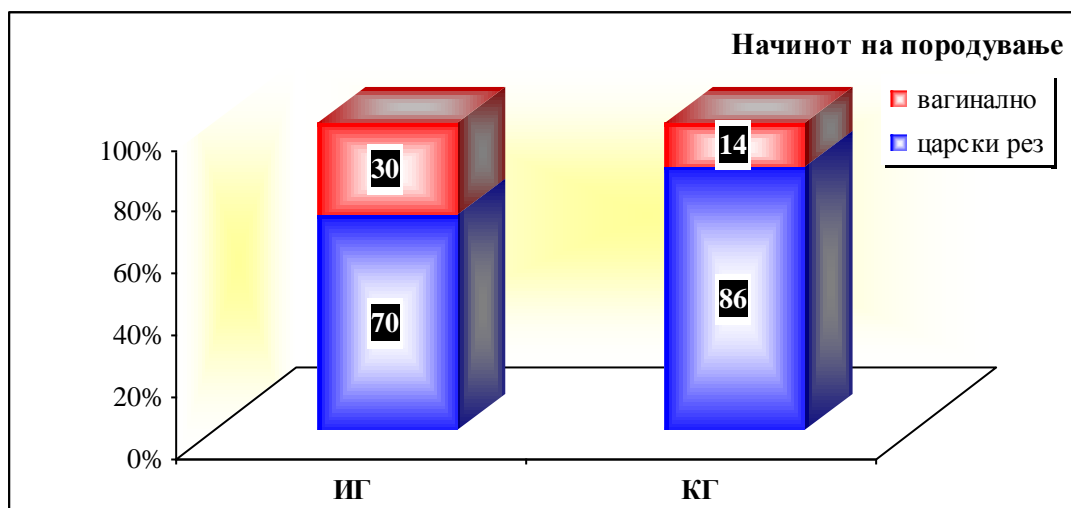
4.12.1. Начин на породување ИГ vs КГ

Трудниците од ИГ и КГ се разликуваа во однос на начинот на породување. Почесто со царски рез биле породени трудниците од КГ – 86% (43/50) vs. 70% (35/50), додека почесто вагинално се породиле трудниците од ИГ – 30% (15/50) vs. 14% (7/50). (табела 36, слика 37). Статистичката сигнификантност беше одредена за вредност на $p=0.054$.

Табела 36. Начин на породување ИГ vs КГ

Начин на породување	n	ИГ n (%)	КГ n (%)	p value
царски рез	78	35 (70)	43 (86)	0.054 ns
вагинално	22	15 (30)	7 (14)	
Вкупно	100	50	50	

Chi-square= 3.7 df=1 $p=0.0535$



Слика 37. Начин на породување ИГ vs КГ

4.12.2. Начин на породување кај рана и доцна ПЕ во ИГ и КГ

Трудниците од КГ со рана ПЕ, почесто од трудниците од ИГ со рана ПЕ се породиле со царски рез – 92% (23/25) vs 76% (19/25). Во групата со бременост помала од 34 гестациски недели, вагинално се породиле 8% (2/25) трудници од КГ, 24% (6/25) од ИГ. Почестата застапеност на завршување на бременоста со царски рез во КГ трудници со бременост помала од 34 гестациски недели (рана ПЕ) во однос на ИГ со рана ПЕ, не се потврди и статистички како сигнификантна ($p=0.25$).

Тестирана беше и разликата во процентуалната застапеност на пациентки породени со царски рез меѓу ИГ и КГ, и истата беше потврдена за $p=0.13$.

Разликата во начинот на породување не беше доволна за статистичка сигнификантност и меѓу трудниците од ИГ и КГ со доцна ПЕ ($p=0.21$). Трудниците од КГ со доцна ПЕ, почесто од трудниците од ИГ со доцна ПЕ се породиле со царски рез – 80% (20/25) vs 64% (16/25).

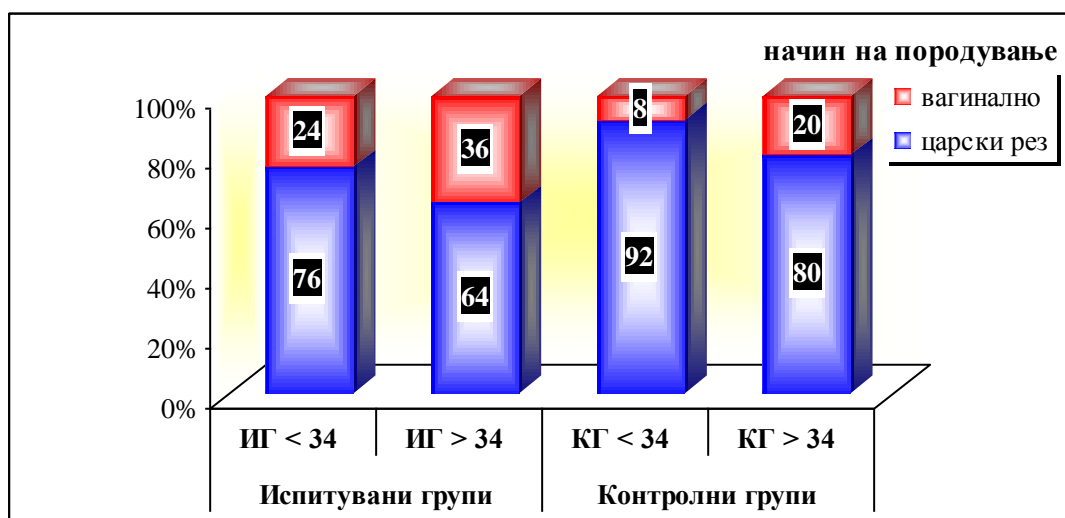
И меѓу овие групи ја тестиравме разликата во процентуалната застапеност на пациентки породени со царски рез меѓу ИГ и КГ, и истата беше потврдена за $p=0.21$. (табела 37, слика 38)

Табела 37. Начин на породување кај рана и доцна ПЕ во ИГ и КГ

	Испитувани групи		Контролни групи	
	ИГ < 34 n (%)	ИГ > 34 n (%)	КГ < 34 n (%)	КГ > 34 n (%)
царски рез	19 (76)	16 (64)	23 (92)	20 (80)
вагинално	6 (24)	9 (36)	2 (8)	5 (20)
вкупно	25	25	25	25
p-value	ИГ vs КГ >34гн ^a p=0.21ns		ИГ vs КГ <34гн ^b p=0.25 ns	

^a p (Chi-square) = 1.6 df=1 p=0.207

^b p (Fisher exact, two tailed test)



Слика 38. Начин на породување кај рана и доцна ПЕ во ИГ и КГ

4.12.3. Времетраење на хоспитализацијата

Должината на хоспитализација се движеше од 5 до 19 дена во ИГ, 7 до 24 дена во КГ.

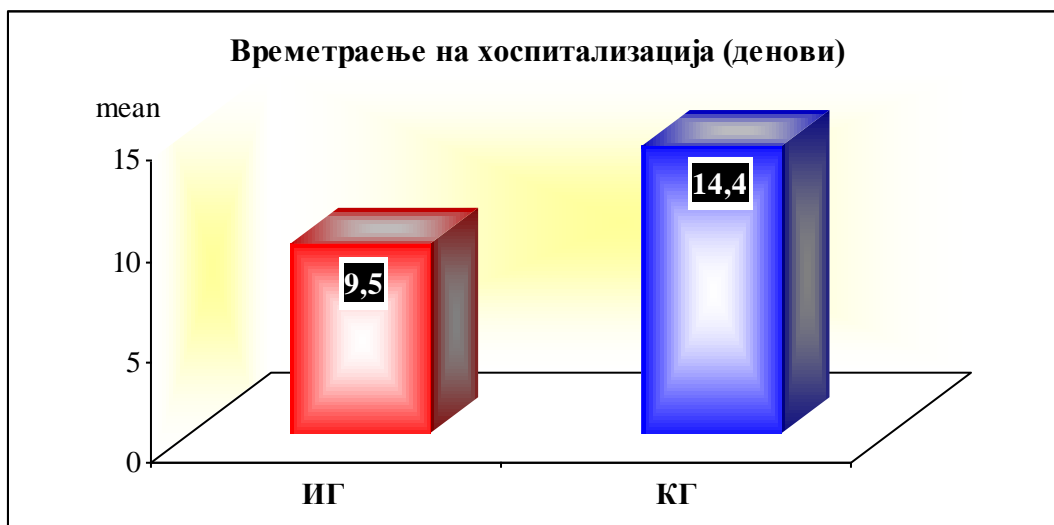
Просечната хоспитализација во ИГ беше 9.5 ± 3.8 дена, а 14.4 ± 3.9 дена во КГ.

Трудниците од КГ подолго време биле хоспитализирани од трудниците од ИГ, со статистички докажана сигнификантност за $p < 0.0001$ (табела 38, слика 39)

Табела 38. Времетраење на хоспитализација во ИГ и КГ

групи	Времетраење на хоспитализација (денови)			p value
	n	mean \pm SD	range	
ИГ	50	9.5 ± 3.8	5 – 19	<0.0001 sig
КГ	50	14.4 ± 3.9	7 – 24	

p (Student t-test)



Слика 39. Времетраење на хоспитализација во ИГ и КГ

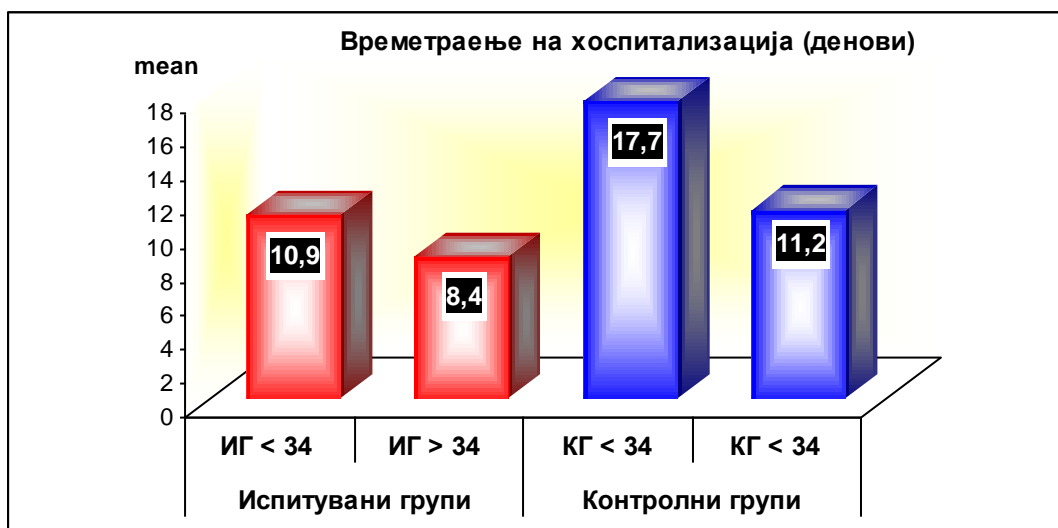
4.12.4. Времетраење на хоспитализација кај рана ПЕ и доцна ПЕ

Статистичка сигнификантна разлика беше потврдена во должината на хоспитализација меѓу трудниците од ИГ и КГ, со бременост помала и поголема од 34 гестациски недели (рана и доцна ПЕ) ($p < 0.0001$, $p = 0.002$ консеквентно).

Во групите трудници со бременост помала и поголема од 34 гестациски недели, значајно подолга хоспитализација имаа трудниците од КГ – 17.7 ± 3.6 vs 10.9 ± 3.4 , и , 11.2 ± 4.1 vs 8.4 ± 4.2 консеквентно. (табела 39, слика 40)

Табела 39. Времетраење на хоспитализација кај рана ПЕ и доцна ПЕ

групи		Времетраење на хоспитализација (денови)		
		n	mean \pm SD	min - max
Испитувани групи	ИГ < 34	25	10.9 ± 3.4	5 – 19
	ИГ > 34	25	8.4 ± 4.2	4 – 15
Контролни групи	КГ < 34	25	17.7 ± 3.6	7 – 24
	КГ > 34	25	11.2 ± 4.1	5 – 15
p-value		ИГ vs КГ >34гн	$p = 0.002$ sig	ИГ vs КГ <34гн $p < 0.0001$ sig



Слика 40. Времетраење на хоспитализација кај рана ПЕ и доцна ПЕ

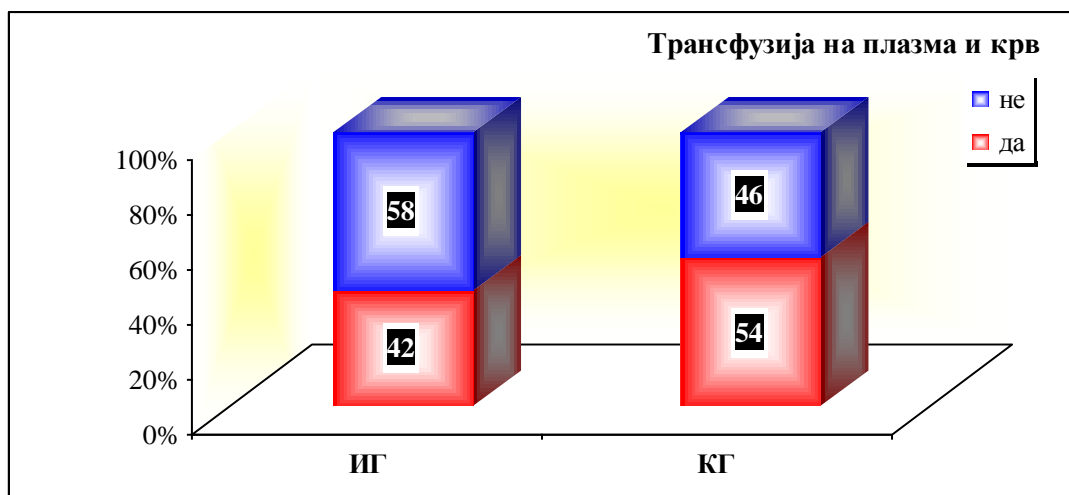
4.12.5. Трансфузија на крвни деривати во ИГ и КГ

Трансфузија на крв и плазма поретко примале трудниците од ИГ во споредба со КГ – 42% (21/50) vs 54% (27/50). Не беше најдена статистички сигнификантна разлика меѓу трудниците од испитуваната и контролна група во однос на варијаблата примала/ не примала трансфузија на крв и плазма ($p=0.23$). (табела 40, слика 42)

Табела 40. Трансфузија на крв и плазма

Трансфузија на плазма и крв	n	ИГ n (%)	КГ n (%)	p value
да	50	21 (42)	27 (54)	0.23 ns
не	50	29 (58)	23 (46)	

Chi-square=1.4 df=1 $p=0.23$



Слика 41. Трансфузија на крв и плазма

Статистички несигнификантна беше разликата меѓу трудниците од испитуваната и контролна група со бременост поголема од 34 гестациски недели (доцна ПЕ), и бременост помала од 34 гестациски недели (рана ПЕ), а во однос на варијаблата примила / не примила трансфузија на крв и плазма ($p=0.57$, $p=0.24$ консеквентно). (табела 41, слика 42)

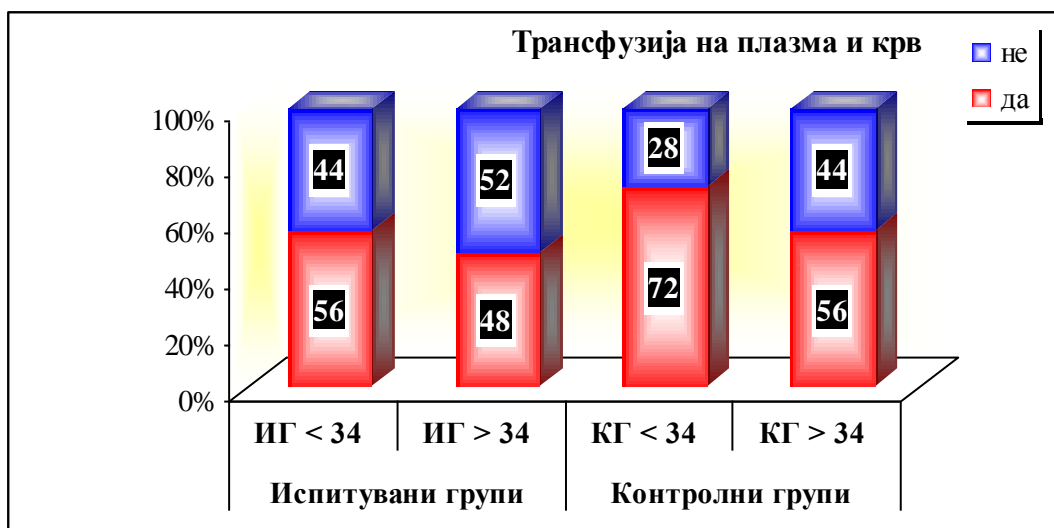
Давање на крв и плазма било индицирано кај 48% (12/25) трудници од ИГ со доцна ПЕ, 56% (14/25) трудници од КГ со доцна ПЕ, 56% (14/25) трудници од ИГ со рана ПЕ, и кај 72% (18/25) трудници од КГ со рана ПЕ.

Табела 41. Трансфузија на крв кај рана ПЕ и доцна ПЕ

Трансфузија на плазма и крв	Испитувани групи		Контролни групи	
	ИГ < 34 n (%)	ИГ > 34 n (%)	КГ < 34 n (%)	КГ > 34 n (%)
да	14 (56)	12 (48)	18 (72)	14 (56)
не	11 (44)	13 (52)	7 (28)	11 (44)
вкупно	25	25	25	25
p-value	ИГ vs КГ >34гн $p=0.57ns$		ИГ vs КГ <34гн $p=0.24ns$	

ИГ vs КГ >34гн Chi-square=0.3 df=1 $p=0.57$

ИГ vs КГ <34гн Chi-square=1.39 df=1 $p=0.24$



Слика 42. Трансфузија на крв кај рана ПЕ и доцна ПЕ

4.12.6. Перипартални компликации во ИГ и КГ

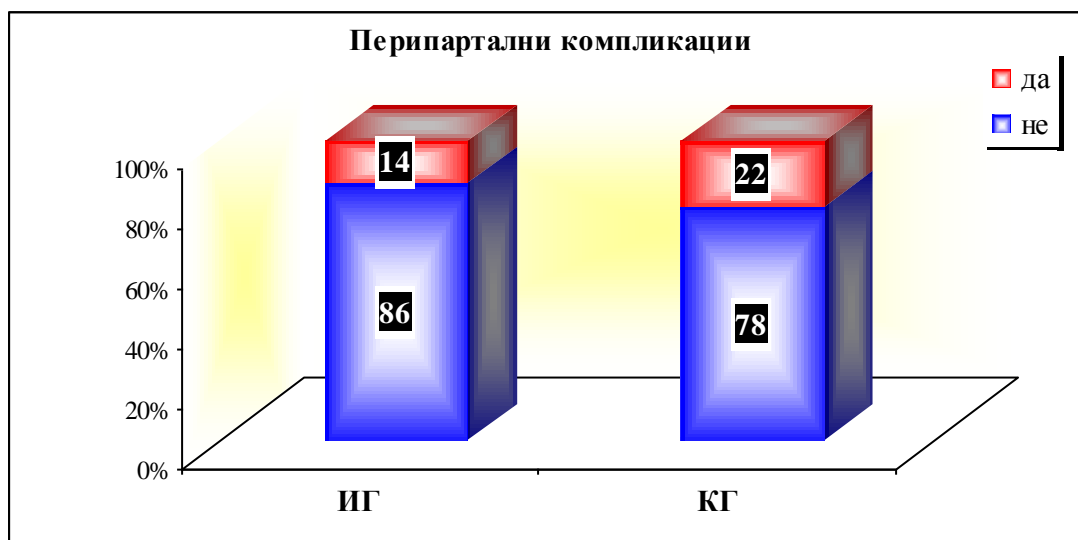
Перипартални компликации беа регистрирани кај 14% (7/50) трудници од ИГ, и кај 22% (11/50) од КГ. (табела 42аб, слика 43)

Тестираната разлика во дистрибуција на трудници со и без перипартални компликации, а во однос на нивната припадност во испитувана или контролна група, статистички не се потврди како сигнификантна ($p=0.3$).

Табела 42а. Перипартални компликации

Перипартални компликации	n	ИГ n (%)	КГ n (%)	p value
не	50	43 (86)	39 (78)	0.3 ns
да	50	7 (14)	11 (22)	

Chi-square=1.08 df=1 p=0.298



Слика 43. Перипартални компликации

Табела 426. Перипартални компликации

перипартални компликации	Испитувани групи		Контролни групи	
	ИГ < 34 n (%)	ИГ > 34 n (%)	КГ < 34 n (%)	КГ > 34 n (%)
не	20 (80)	23(92)	17(68)	22(88)
Еклампсија	1 (4)	0	1(4)	0
HELLP	1(4)	0	1(4)	0
политрансфузија	1(4)	1(4)	2(8)	2(8)
транзиторна амауроza	0	0	1(4)	0
Акутна бубрежна инсуф.	1(4)	1(4)	1(4)	1(4)
Белодробен едем,	1(4)	0	2(8)	0
вкупно	25	25	25	25

4.13. ПЕРИНАТАЛЕН ИСХОД ПОСЛЕ ТРЕТМАНОТ

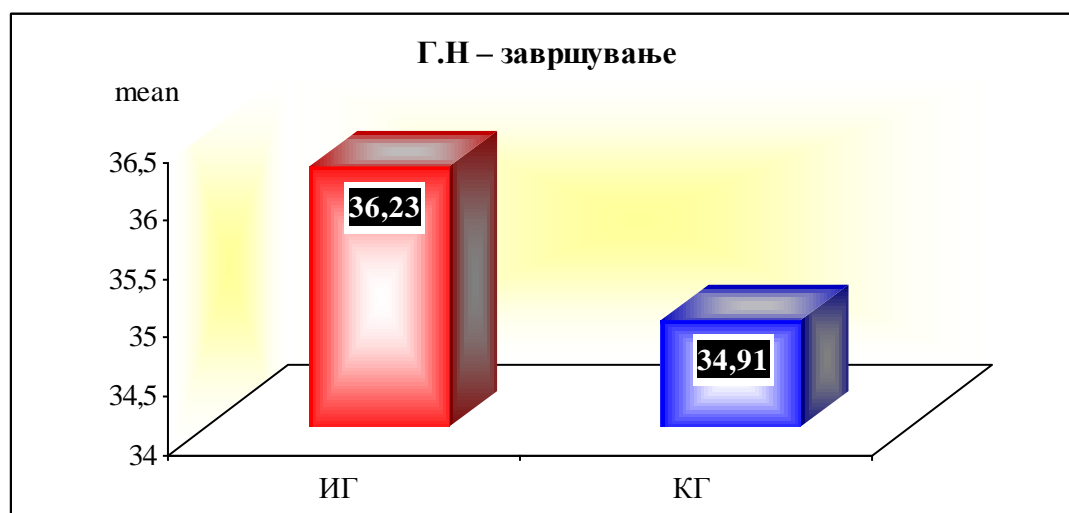
4.13.1. Гестациска недела на завршување на третманот

На крајот на следењето, пациентките од испитуваната и контролна група не се разликуваа сигнификантно во однос на гестациската недела на бременост ($p=0.31$), и истата имаше просечна вредност од 36.23 ± 5.3 во ИГ, и 34.91 ± 3.7 во КГ. (табела 43, слика 44)

Табела 43. Гестациска недела на завршување на третманот

групи	Descriptive Statistics (Г.Н – завршување)			p value
	n	mean ± SD	min - max	
ИГ	50	36.23 ± 5.3	26.2 – 40.5	0.31ns
КГ	50	34.91 ± 3.7	27.1 – 40.3	

p (Student t-test)



Слика 44. Гестациска недела на завршување на третманот

Статистички сигнификантна разлика во гестациската недела на завршување на бременоста се потврди меѓу испитуваната и контролна група со рана ПЕ- 34.65 ± 3.9 vs 32.72 ± 2.3 . Разликата од 1.93 недели во просек се потврди како сигнификантна за $p=0.038$. Не беше најдена сигнификантна разлика во гестациската недела на завршување на бременост меѓу испитуваната и контролна група, со доцна ПЕ- 37.92 ± 2.1 vs 37.10 ± 1.9 ($p=0.15$). (табела 44, слика 45)

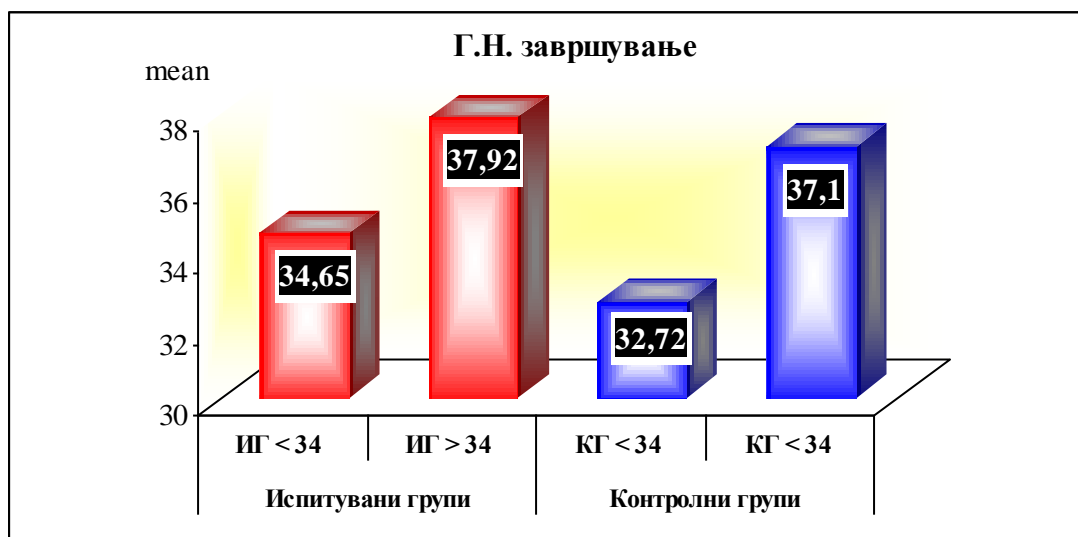
Табела 44. Гестациска недела на завршување кај рана ПЕ и доцна ПЕ

групи		Descriptive Statistics (Г.Н – завршување)		
		n	mean ± SD	min - max
Испитувани групи	ИГ < 34	25	34.65 ± 3.9	26.2 – 39.5
	ИГ > 34	25	37.92 ± 2.1	34.5 – 40.5
Контролни групи	КГ < 34	25	32.72 ± 2.3	27.1 – 34.2
	КГ > 34	25	37.10 ± 1.9	34.4 – 40.3

ИГ vs КГ >34 гн $p=0.15$ ns

ИГ vs КГ <34 гн $p=0.038$ sig

p(Student t-test)

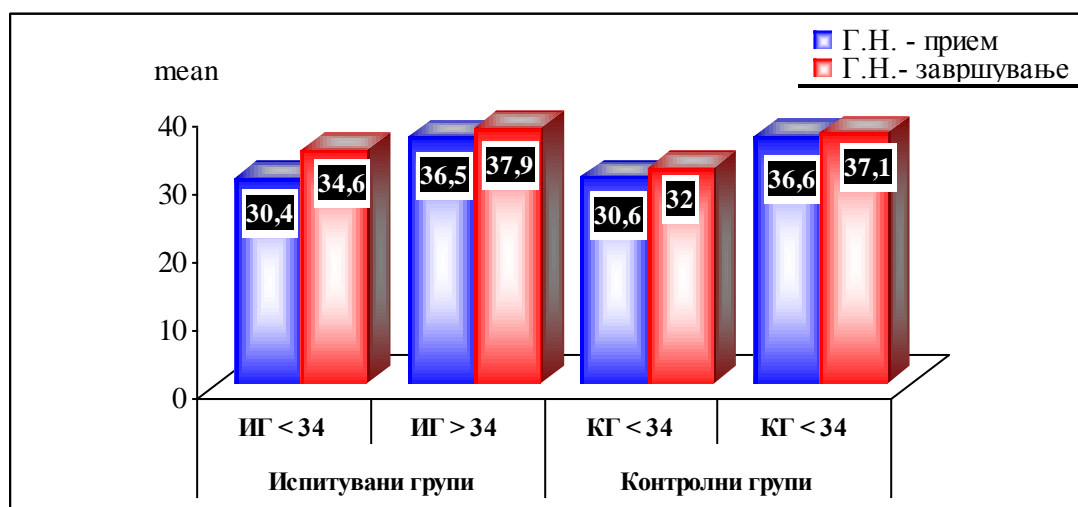


Слика 45. Гестациска недела на завршување кај рана ПЕ и доцна ПЕ

4.13.2. Гестациска недела на прием vs. на завршување на третманот

Табела 44а. Гестациска недела на прием и на завршување на бременоста

групи		Descriptive Statistics		
		n	Г.Н. - прием	Г.Н.- завршување
Испитувани групи	ИГ < 34	25	30.40 ± 2.5	34.65 ± 2.9
	ИГ > 34	25	36.53 ± 1.8	37.92 ± 2.1
Контролни групи	КГ < 34	25	30.64 ± 2.4	32.72 ± 2.3
	КГ > 34	25	36.63 ± 1.8	37.10 ± 1.9



Слика 45а. Гестациска недела на прием и на завршување

4.13.3. Неонатална родилна тежина на завршување на третманот

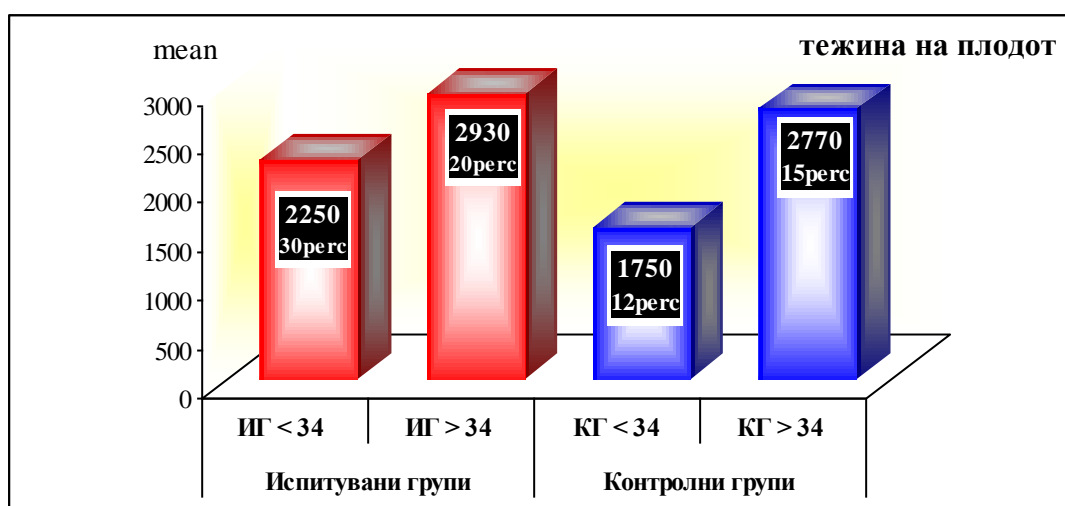
Трудниците од двете испитувани групи родиле потешки новородени од трудниците од двете контролни групи, но резултатите од статистичката анализа покажаа сигнификантна разлика само во тежината на плодот меѓу ИГ и КГ кај (рана ПЕ) бременост помала од 34 гестациски недели ($p=0.021$).

Просечната родилна тежина на новородените во испитуваната и контролна група со бременост помала од 34 гестациски недели (рана ПЕ) беше 2250 ± 919.0 и 1750 ± 512.0 консеквентно, додека во групите со бременост поголема од 34 гестациски недели (доцна ПЕ) беше 2930 ± 778.0 и 2770 ± 662.5 консеквентно. (табела 45, слика 46)

Табела 45. Родилна тежина во ИГ и КГ

групи		Descriptive Statistics (тежина на плодот)		
		n	mean \pm SD	range
Испитувани групи	ИГ < 34	25	2250 ± 919.0	600 – 3300
	ИГ > 34	25	2930 ± 778.0	1480 – 3850
Контролни групи	КГ < 34	25	1750 ± 512.0	720 – 2500
	КГ > 34	25	2770 ± 662.5	1620 – 3250
p value		ИГ vs КГ >34 гн $p=0.44$ ns ИГ vs КГ <34 гн $p=0.021$ sig		

p (Student t-test)



Слика 46. Родилна тежина во ИГ и КГ

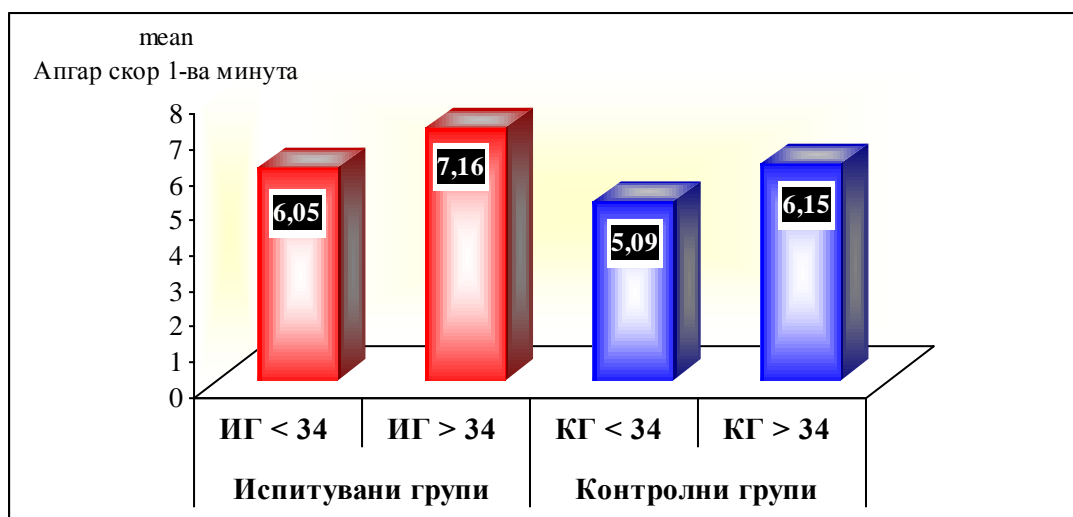
4.13.4. Апгар скорот во 1-ва и 5-та минута

Апгар скорот во 1-ва минута не се разликуваше сигнификантно меѓу трудниците од ИГ и КГ со бременост помала од 34 гестациски недели ($p=0.82$) и бременост поголема од 34 гестациски недели ($p=0.74$).

Табела 46. Апгар скор во 1 минута

групи		Апгар скор 1-ва минута		
		n	mean±SD	p-value
Испитувани групи	ИГ < 34	25	6.05±3.9	ИГ vs КГ >34 гн $p=0.74$ ns
	ИГ > 34	25	7.16±4.2	
Контролни групи	КГ < 34	25	5.09±3.1	ИГ vs КГ <34 гн $p=0.82$ ns
	КГ > 34	25	6.15±2.9	

p (Mann-Whitney U Test)



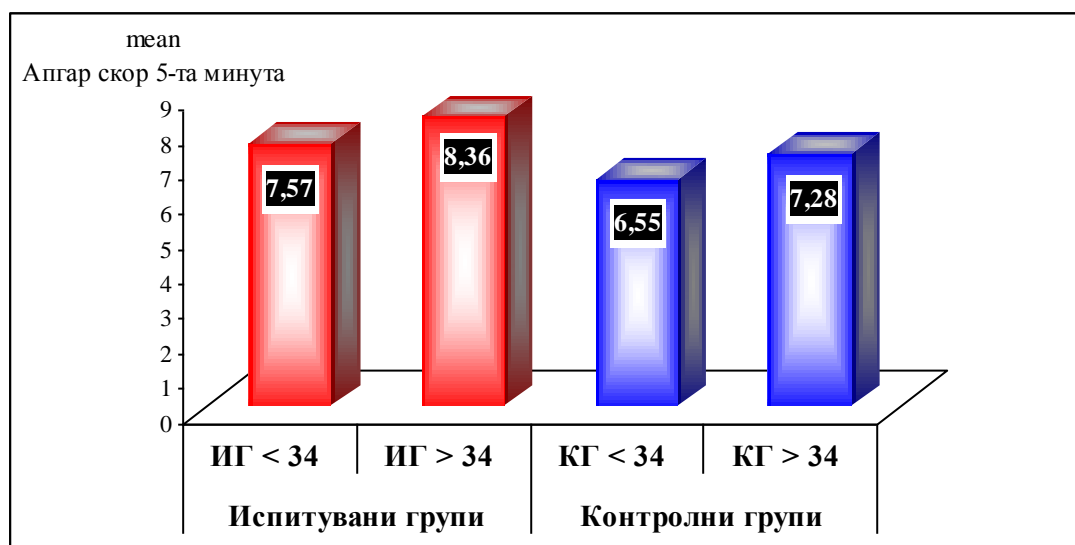
Слика 47. Апгар скор во 1 минута

Не беше најдена статистички сигнификантна разлика во вредноста на Апгар скорот во 5-та минута, трудниците од ИГ и КГ со бременост помала и поголема од 34 гестациски недели ($p=0.63$, $p=0.56$ консеквентно).

Табела 47. Апгар скор во 5 минута

групи		Апгар скор 5-та минута		
		n	mean±SD	p-value
Испитувани групи	ИГ < 34	25	7.57±4.8	ИГ vs КГ >34 гн p=0.56 ns
	ИГ > 34	25	8.36±5.6	
Контролни групи	КГ < 34	25	6.55±4.0	ИГ vs КГ <34 гн p=0.63 ns
	КГ > 34	25	7.28±4.3	

p (Mann-Whitney U Test)



Слика 48. Апгар скор во 5 минута

4.14. ПЕРИНАТАЛЕН МОРБИДИТЕТ И МОРТАЛИТЕТ

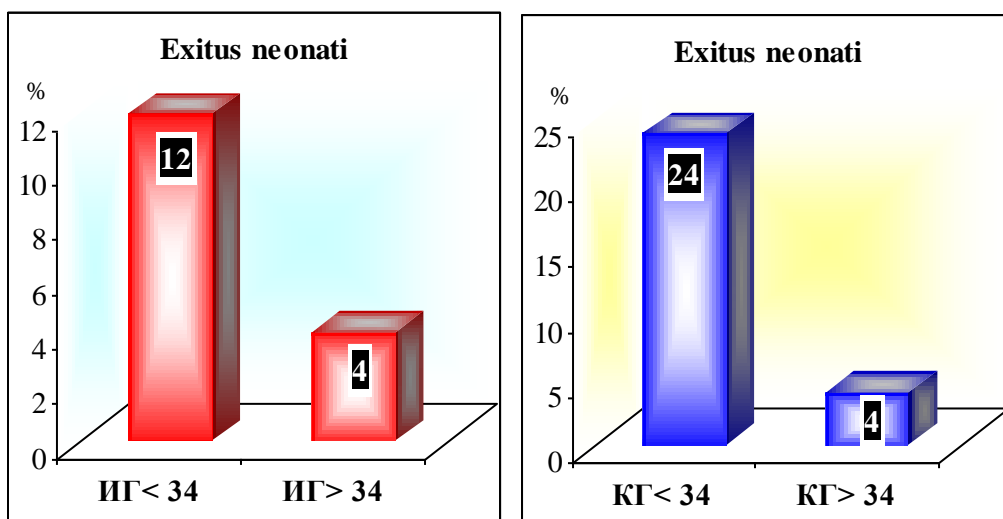
4.14.1. Неонатален морталитет

Анализата на неонаталниот (перинатален) морталитет покажува дека повеќе починати новородени беа регистрирани во КГ трудници – 14% (7/50) vs 8% (4/50), но без статистичка докажана сигнификантност (p=0.44).

Ваков тренд на перинатален морталитет е присутен и во групите со бременост помала од 34 гестациски недели (рана ПЕ), односно починати се 3 новородени во ИГ, а 6 во КГ (p=0.27). Во двете групи со бременост подолга од 34 гестациски недели (доцна ПЕ) имаше по едно починато новороденче.

Табела 48. Перинатален морталитет во ИГ и КГ

перинатален морталитет		n	Exitus neonati	вкупно
ИГ	ИГ < 34	25	3 (12%)	4/50 (8%)
	ИГ > 34	25	1 (4%)	
КГ	КГ < 34	25	6 (24%)	7/50 (14%)
	КГ > 34	25	1 (4%)	
p-value		ИГ vs КГ <34 гн p=0.27 ns		



Слика 49. Перинатален морталитет во ИГ и КГ

4.14.2. Споредба на гестациската недела на прием и на породувањето

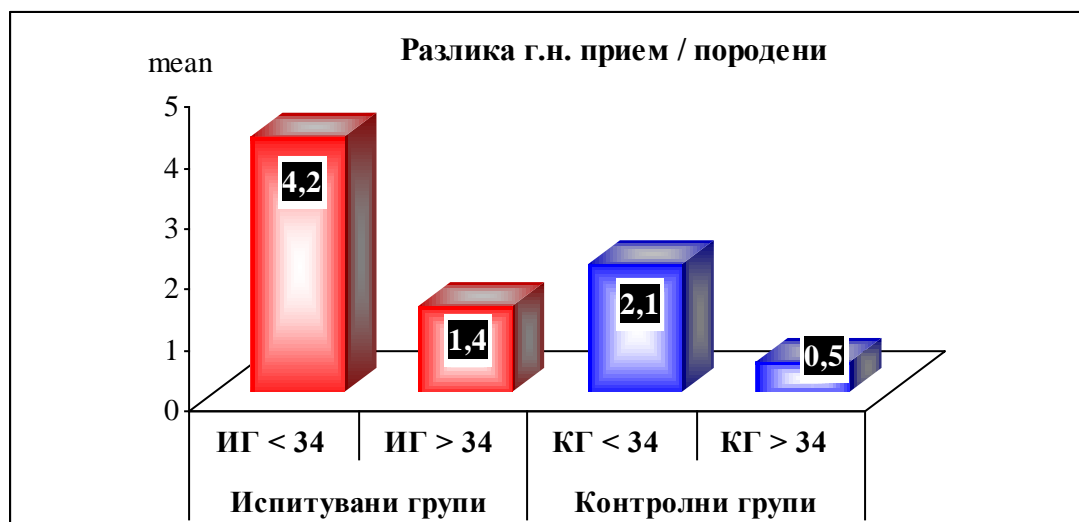
Статистички сигнификантна беше разликата на гестациските недели на прием и породување, меѓу ИГ и КГ со рана и доцна прееклампсија ($p < 0.0001$).

Просечната разлика во гестациски недели меѓу прием и породувањето е 4.2 ± 1.3 во ИГ со рана ПЕ наспроти 2.1 ± 0.9 со рана ПЕ во КГ.

Просечната разлика во гестациски недели меѓу прием и породувањето и 1.4 ± 0.6 во ИГ со доцна ПЕ наспроти 0.5 ± 0.1 во КГ со доцна ПЕ. (табела 49, слика 50)

Табела 49. Гестациска недела на прием и на породување во ИГ и КГ

Гестација на прием / породени	И.Г.		К.Г.	
	ИГ < 34	ИГ > 34	КГ < 34	КГ > 34
Прием г.н.	30.4	36.5	30.6	36.6
Пород г.н.	34.6	37.9	32.7	37.1
Разлика г.н.	4.2±1.3	1.4±0.6	2.1±0.9	0.5±0.1
p-value	ИГ vs КГ >34гн p<0.0001sig		ИГ vs КГ <34гн p<0.0001sig	



Слика 50. Гестациска недела на прием и на породување во ИГ и КГ

4.14.3. Придобивка во гестациски недели на испишаните 8 пациентки

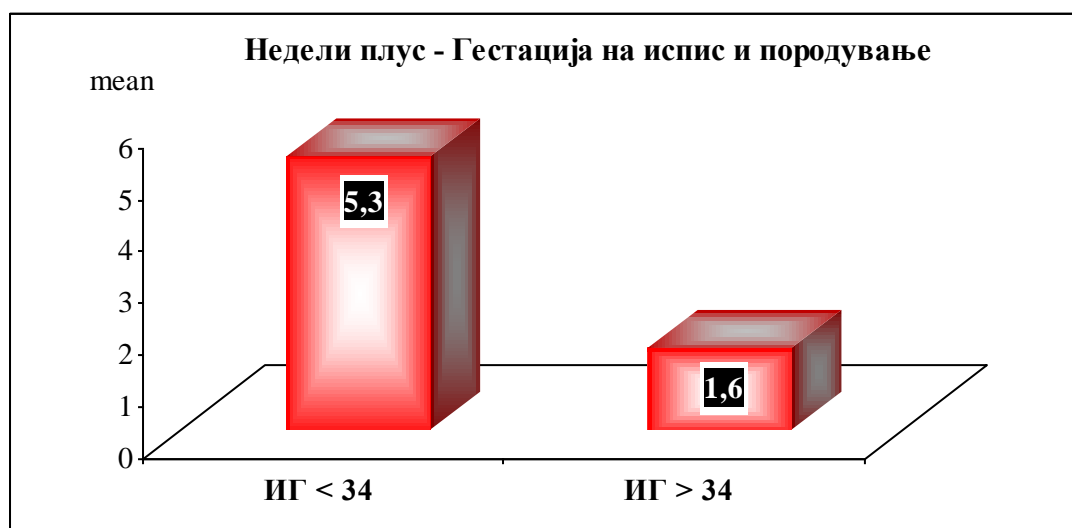
Во табела 49а се прикажани гестациските недели на 8-те пациентки од испитувана група, 3 од субгрупата < 34 гестациски недели (рана ПЕ) и 5 од субгрупата >34 гестациски недели (доцна ПЕ), кои беа испишани врз основа на низок sFlt-1/PlGF тест кој изнесуваше средно 12.1 ± 4.2 (rang 2 – 25) за сите 8.

Очигледна е придобивката за пациентките од тријажата и прекилот на иницијалното болничко лекување особено за тие кои беа хоспитализирани со работна дијагноза ПЕ со бременост >34 гестациски недели. Нивното продолжување на бременоста беше **5,3** недели што е од особено важна придобивка во смисол на зрелоста на фетусот и намалување на прематуритетот. Одредувањето на sFlt-1/PlGF со ова ја потврдува својата клиничка апликативност. Не е за занемарување ниту придобивката на прекилот на хоспитализацијата и домашниот мониторинг за пациентките со бременост >34 гестациски недели, која што беше скоро **2** недели (Слика 50а.). Сите 8 новородени беа

породени по вагинален пат, со добра породилна тежина, добар апгар скор на раѓањето и краток престој на одделението за ординарна неонатална грижа.

Табела 49а. Г.Н. на испис и Г.Н. на породување на 8 пациентки од ИГ

Г. Н. испишани Г. Н. Породени од И Г	n	ИГ < 34 n=3	ИГ > 34 n=5
Испишани г.н	8	31.2±11.8	36.5±12.6
Породени г.н	8	36.5±13.2	38.1±14.0
Недели плус		5.3	1.6



Слика 50а. Г.Н. на испис и Г.Н. на породување на 8 пациентки од ИГ

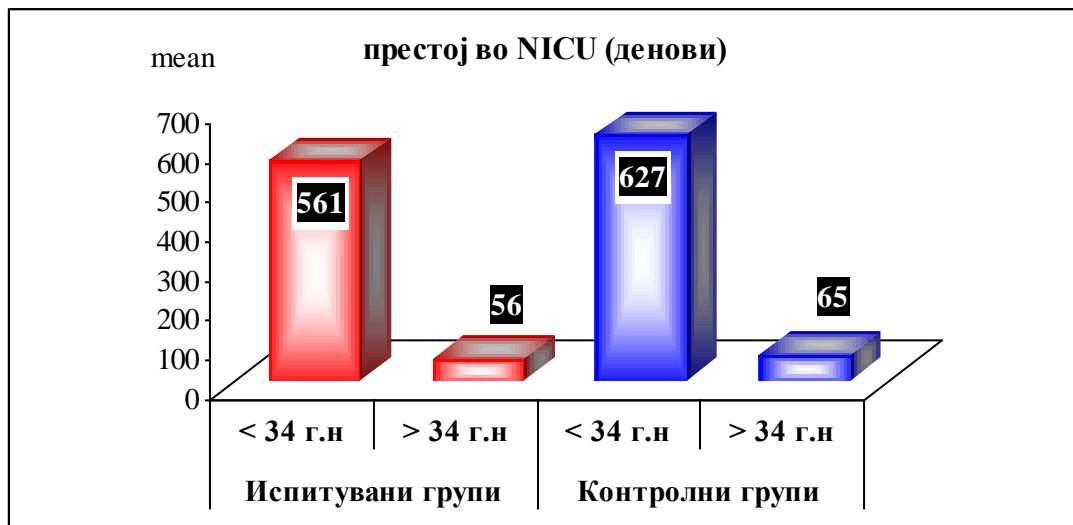
4.14.4. Престојот на новородените на одделот за интензивна нега (ОИИТ-NICU)

Престојот на новородените на одделот за интензивна неонатална терапија (ОИИТ-neonatal intensive care unit - NICU) се прикажани на табела 50. Подолг престој во ОИИТ имаа новородените со рана ПЕ. Новородените од ИГ кумулативно престојуваа за пократко од новородените од КГ за вкупно 75 дена.

Табела 50. Денови престој во ОИИТ - NICU

групи	престој во NICU (денови)			
		n	mean	Вкупноденови
ИГ	< 34г.н	25	561 ±123.8	617
	> 34г.н	25	56 ± 19.7	
КГ	< 34г.н	25	627 ± 201.4	692
	> 34г.н	25	65 ± 23.6	
p-value		ИГ vs КГ >34гн p=0.15 ns		ИГ vs КГ <34гн p=0.17 ns

p (Student t-test)



Слика 51. Денови престој во ОИИТ - NICU

5. ДИСКУСИЈА

Во воведниот дел се презентира значењето на прееклампсијата (ПЕ), која е синдром ексклузивен за бременоста на луѓето заради специфичностите на хуманата постелка, која е различна од постелките на сите други примати. До ден денес таа е една од водечките причини за перинатален и матернален морбидитет и морталитет ^[100]. И покрај значителниот прогрес во разбирањето на природата на состојбата во последните децении, етиологијата на ПЕ е се уште во голема мерка непозната ^[101].

Клиничката дијагноза на ПЕ се уште главно се базира на неспецифичните знаци и симптоми (хипертензија, протеинурија, едем), кои се детерминирани како такви пред многу години ^[102].

Старите, базични критериуми за клиничка проценка на ПЕ, сега се интегрираат со знаци и симптоми кои се резултат на мулти-органското засегање предизвикано од дизбалансот на ангиогените фактори кои ги продуцира самата постелка во тек на бременста ^[103,104].

Скорешните студии укажуваат дека неизбалансираниот сооднос на плацентарните ангиогени фактори, **sFlt-1** (soluble fms-like tyrosine kinase -1) и placental growth factor (**PlGF**), го иницира и влошува матерналниот синдром ПЕ ^[105]. Дозирањето на ангиогените фактори во серумот на тие пациентки, го промовира **sFlt-1/PlGF** соодносот како вредна алатка за поточна дијагноза и менаџмент на ПЕ ^[106,107].

Оваа студија е значајна заради тоа што за прв пат во нашата средина се анализира клиничката употреба на sFlt-1/ PlGF како нов, дополнителен био-маркер, кој има потенцијал за разјаснување на некои клинички дилеми во дијагностиката и третманот на ПЕ.

Испитувана е една група на пациентки примени на одделот за интензивна перипартална нега и терапија на УГАК со приемна дијагноза ПЕ. Покрај базичната клиничко-лабораториска анализа за проценка на тежината на ПЕ, се определи и серумското ниво на плацентарните ангиогени и нивниот сооднос sFlt-1/PlGF. Добиените резултати на sFlt-1/PlGF се имплементираа како дополнителен маркер за тежината на ПЕ и во тој смисол се планираше и спроведе третманот, породување на

тие пациентки. Добиените резултати, начинот на породувањето и матерналниот и перинатален исход, се споредија со контролна група на пациентки со ПЕ, третирани во изминатиот период, кај кои за клиничката проценка, и следствено третманот, sFlt-1/PlGF не се користеше како био-маркер. Двете групи пациентки се поделени во две подгрупи: рана ПЕ (< 34 гестациски недели) и доцна ПЕ (> 34 гестациски недели).

Во студијата се обработени 100 пациентки со дијагноза ПЕ на прием, по 50 во двете групи, со единечна бременост после 24 гестациска недела, без претходна ПЕ во анамнезата, и без коморбидитети асоцирани со ПЕ. Со оглед на релативно малата испитувана група, возраста, етничката припадност, нивот на образование, гестациската возраст на прием и акушерска анамнеза, беа битни разлики по однос на варијаблите.

5.1 ВОЗРАСТ НА ПАЦИЕНТКИТЕ КАКО ФАКТОР НА РИЗИК ЗА ПЕ

Најголем број на студии покажуваат релација помеѓу матерналната возраст и инциденцата на прееклампија. Графичкиот изглед на кривата на таа релација е со J форма. **Saftlas**^[108] и соработниците во нивната национална репрезентативна студија на северноамериканската популација, известува за таквата опсервација. Ризикот од ПЕ кај жените со возраст преко 35 години, е три до четири пати поголем одколку кај помладите жени. Овој податок највероватно нема за долготрајна, недијагностицирана хронична хипертензија кај тие жени, туку е повероватно дека тоа се нормални васкуларни промени кои се јавуваат со стареењето. Многу студии во кои не се користат стриктни дијагностички критериуми за селекција на пациентки со ПЕ ќе се соочат со грешки заради повозрасните жени со недијагностицирана хронична хипертензија. Истите ќе прикажат лажно поголема инциденца на ПЕ кај пациентките од таа возрасна група. Инциденцата на ПЕ е значително повисока кај тинејџерската популација, посебно кај тие под 15 годишна возраст.

Во нашата студија немаше такви испитанички бидејќи најмладите трудници имаа од 18 до 21 година во двете групи.

Анализирајќи ги пациентките со работна дијагноза ПЕ, на почетокот се утврди дека нема сигнификантна разлика по однос на староста и акушерската анамнеза кај двете групи и нивните подгрупи со рана и доцна прееклампија.

Со исклучување на значајните разлики во возраста каде трудниците од ИГ беа на возраст од 21 до 45 години, со просечна возраст од 31.45 ± 5.8 години, додека трудниците од КГ беа на возраст од 18 до 42 години, просечно 33.05 ± 5.3 години, се потврди дека возраста како фактор на ризик за ПЕ нема влијание на резултатите помеѓу групите.

5.2 АКУШЕРСКА АНАМНЕЗА

5.2.1 Паритет

ПЕ е најчесто болест на првата бременост и според **Chesley**^[11], околу 75% од жените со ПЕ се нулипари, прворотки. Други автори потврдуваат дека прворотките се пет до десет пати повеќе склони кон ПЕ отколку повеќеротките. **MacGillivray**^[109] забележува појава на прееклампија кај 5.6% од примипарите и само кај 0.3% од мултипарите во Шкотска. Се претпоставува дека за време на бременоста, а посебно во тек на породувањето, нормално се случува фето-маатрнална трансфузија што ја изложува мајката со одредено количество на продукти од феталниот геном со што ја заштитува во наредните бремености. Се сугерира дека во наредните бремености кај тие жени се развива имунолошки заштитен механизам против антигените од партнерот. **Eskenazi**^[110] како и **Sibai**^[111] и соработниците, наоѓаат дека жените кои имаат една претходна бременост која завршува пред 20-та гестациска недела имаат помала инциденца на прееклампија, и понатамошна уште помала шанса за ПЕ ако имаат две или повеќе бремености.

Нашата анализа тука покажува совпаѓање со тие забелешки, со незначителна разлика во двете групи, при што повеќе пациентки од ИГ беа прворотки односно претходно не раѓале - 70% (35/50) vs 64% (32/50) од пациентките од КГ. Тестираната разлика во дистрибуцијата на пациентки кои претходно немаат и имаат родено, меѓу испитуваната и контролна група пациентки статистички беше несигнификантна ($p=0.52$).

5.2.2 Абортуси

Според студијата на **Jennifer**^[112] и соработниците, претходните абортуси се вбројуваат во протективен фактор за ПЕ. Анализата на бројот на претходните абортуси во двете групи не покажаа сигнификантна разлика. Во нашата студија абортуси

несигнификантно поретко имале пациентките од ИГ 22% (11/50), а 28% (14/50) од КГ (p=0.36).

5.2.3 Мртвороденост

Слични резултати се добиени од акушерската анамнеза во врска со претходно раѓање на мртво дете. Мртвородени незначајно почесто имаа трудниците од КГ – 14% vs.10% во ИГ (p=0.54).

5.2.4 гестациска возраст на прием

Совпаѓање на двете групи на испитанички се потврди и со просечната гестација на приемот на одделението за перипартална интензивна нега и терапија. На прием, пациентките од испитуваната и контролната група не се разликуваа сигнификантно во однос на гестациската недела на бременост (p=0.72), и истата имаше просечна вредност од 33.27 ± 5.3 во ИГ, и 33.64 ± 3.7 во КГ.

Во ИГ и КГ со бременост помала од 34 гестациски недели, просечната гестациска недела беше околу 30 недели - 30.4 ± 2.5 и 30.64 ± 2.4 . (p=32).

Гестациската недела на бременост на прием во испитуваната и контролна група со бременост подолга од 34 недели беше просечно околу 36 недели - 36.53 ± 1.8 и 36.63 ± 1.8 консеквентно (p=0.85).

5.3 КЛИНИЧКА ПРОЦЕНКА НА ПЕ

Традиционално клиничката проценка на тежината на ПЕ се базира врз анализата на симптомите, знаците и биохемиските анализи. Базичните критериуми за дијагноза и проценка на ПЕ хипертензија и протеинурија во бременост се веќе долга низа години нанзад златен стандард. Тромбоцитемија и деградационите продукти (урична киселина, хепатални ензими) се дополнителни параметри за проценка на ПЕ, особено кај сомнежот за потешките форми на ПЕ како што е HELLP синдромот . Пациентките со хипертензија од $>160/110\text{mmHg}$, и протеинурија $>5\text{g}/24\text{h}$, заедно со евиденција за тромбоцитопенија, нарушена бубрежна и хепатална функција, белодробно и централно засегање, се сметаат за тешка форма на ПЕ.

Во нашата студија, врз основа на традиционалниот протокол, на прием умерена ПЕ почесто беше дијагностицирана кај трудниците од ИГ – 60% (30/50) vs 56% (28/50), додека тешка форма на ПЕ почесто имаа трудниците од КГ – 44% (22/50) vs. 40% (20/50).

Опишаните разлики во дистрибуција на трудници со умерена и тешка прееклампија, а во зависност од нивната припадност во испитувана или контролна група, статистички не се потврдија како сигнификантни ($p=0.68$).

Трудниците од ИГ и КГ со бременост помала од 34 гестациски недели (рана ПЕ), и бременост поголема од 34 гестациски недели (доцна ПЕ), на прием не се разликуваа сигнификантно во однос на тежината на прееклампија ($p=0.57$, $p=0.54$ консеквентно).

На прием, во групите со рана ПЕ, умерена прееклампија незначајно почесто беше регистрирана во ИГ– 52% (13/25) vs 48% (12/25), а тешка прееклампија почесто во КГ– 52% (13/25) vs 48% (12/25).

И во групите со доцна ПЕ, на прием незначајно почесто беше застапена умерена прееклампија во ИГ – 68% (17/25) vs. 64% (16/25).

5.3.1 Значење на хипертензијата и протеинуријата за клиничката проценка на ПЕ

Приемната анализа на хипертензијата, протеинуријата покажува конзистентност во клиничката проценка на тежината на ПЕ во двете групи пациентки (ИГ и КГ) во нашата студија. Долгогодишното искуство во проценката на тежината на ПЕ, според клиничката патека и традиционалниот протоколот на одделението за ПИН, потврди дека нема отстапување во иницијалната проценка на тежината на ПЕ и определувањето на треманот на ПЕ во двете групи и подгрупи испитанички (рана ПЕ и доцна ПЕ), во согласност со висината на крвниот притисок и протеинуријата како базични клинички знаци за ПЕ.

Пациентките од КГ, имаа неигнификантно повисоки просечни вредности на крвниот притисок споредено со пациентките од ИГ: (160/100±21.2 mmHg vs 158/99±11.6 mmHg $p=0.62$).

Во однос на раната и доцната ПЕ, квантитативната протеинурија покажа нешто повисоки просечни вредности кај раната ПЕ, наод кој се совпаѓа со фактот дека раната

појава на ПЕ (пред 34 гестациска недела) има потешка клиничка слика и полоша прогноза. Просечните вредности на протеинуријата кај рана ПЕ изнесуваа 4.19 ± 2.3 во ИГ, а 4.39 ± 5.2 во КГ, а просечните вредности на протеинуријата изнесуваа 3.33 ± 3.9 во ИГ, а 3.63 ± 3.04 во КГ, кај доцна ПЕ.

Квантитативната протеинурија покажува различни вредности во однос на тежината на ПЕ што оди во прилог на доктринарната квалификација на умерена протеинурија (<5 g/24h), и тешка (масивна) протеинурија (>5 g/24h). Просечните вредности на протеинуријата изнесуваа 2.55 ± 1.4 во ИГ со умерена ПЕ, 2.6 ± 1.2 во КГ со умерена ПЕ. Во двете подгрупи кои се проценети за тешка ПЕ беа измерени просечни вредности на протеинурија од 5.65 ± 3.4 и 5.95 ± 2.8 консеквентно.

5.3.2 Поместување од златниот стандард за клиничка проценка на ПЕ

Хипертензијата и протеинуријата во бременост, после долга низа години на нивниот клиничката значај за дијагноза и евалуација на ПЕ, претрпуваат редефинирање на нивниот супериорен значај како златен стандард за ПЕ.

Van Dadelszen ^[113], апострофира дека во клиничката рутина јасната дијагноза во никој случај не е едноставна, особено ослонувајќи се на златниот стандард. Квантитативната протеинурија која рутински се користи за проценка на тежината на ПЕ покрај хипертензијата, нема ни сензитивност ниту специфичност во предикцијата на матерналните и/или феталните компликации. Физиолошките промени во текот на бременоста, како на пример, протеинуријата и едемите во периодот блиску до крајниот термин, може да се преклопуваат со фенотипот на ПЕ. Некои чести клинички симптоми, како што се главоболката или епигастричната болка, не се со сигурност поврзани со хипертензивна компликација на бременоста – ПЕ. Исто така, во ситуација на генерализирани конвулзии во бременост, тешко се врши клиничка диференцијација помеѓу екламптичните напади и конвулзиите од друго потекло (на пример, епилепсија), поради недоволно познавање на пациентот или неможност за добивање на потребни информации од анамнезата или претходната историја.

Milne et al. ^[114] во големата британска студија PRECOG II, покажаа дека кај околу 10% од сите бремености некогаш во текот на бременоста може лекарот да забележи клинички знаци на прееклампсија или **сомнеж за прееклампсија**, но само една од пет

од овие пациентки има всушност ПЕ како хипертензивна компликација на бременоста.

Zhang ^[115] и **Staff** ^[117] секој во своја студија потенцираат дека покачениот крвен притисок и протеинуријата имаат ниска позитивна предиктивна вредност (ППВ) од само 20% за детекција на ПЕ и несаканиот тек на болеста.

Во својот елаборат **Rana** ^[116] забележува дека има малку студии за предикција на несаканиот исход од ПЕ во кои се користат други клинички критериуми покрај хипертензијата и протеинуријата. Според него, долги години наназад, многу пациентки кај кои е дијагностицирана ПЕ, според тие клинички критериуми, се неточно класифицирани. Тоа не го изненадува со оглед дека новонастапена хипертензија и протеинурија се прилично неспецифични во обележувањето на ПЕ, посебно кога кај пациентките се присутни некои ризични фактори како дијабетесот, дебелината или хроничната хипертензија. Кај многу дебелите жени и жените со хронична хипертензија често се крие гломерулосклероза а подоцна и гломеруломегалија. Во такви случаи, појавата на поизразената протеинурија во бременост, не мора да има врска со нов патолошки процес, туку води кон погрешна дијагноза на суперпонирана прееклампсија.

5.3.3 Значење на sFlt-1/PlGF за клиничката проценка на прееклампсија

Во клиничката практика, ситуацијата дефинирана како „сомнеж за прееклампсија“ во студијата на **Milne** ^[114] со право се смета за многу сериозна, бидејќи во случај на непознаена ПЕ, и нејзин потенцијален лош тек, може да доведе до фатални клинички последици. Поради оваа причина, дијагнозата секогаш треба да се разјасни или исклучи. Сепак, ова исто така значи дека дел од бремените жени со „сомнеж за прееклампсија“ претходно беа прекумерено третирани со хоспитализација (непотребни прегледи и болнички испитувања), а особено во насока на непотребен јатроген прематуритет.

Имајќи ги предвид овие факти, потребно беше тие да се подложат на дополнителен тест, со кој клинички сигурно ќе се потврди или исклучи прееклампсија. Ова, исто така, може да има ефект и за намалувањето на човечките и финансиските ресурси. Од друга страна, со безбедно исклучување на ПЕ кај дел од пациентките, ќе се подобри

третманот на бремените жена со ризик и со потврда за ПЕ. Новото разбирање на патогенезата на прееклампсијата се карактеризира со нерамнотежа помеѓу ангиогенските фактори и антиангиогените фактори. Клиничката важност на овие фактори, како што е sFlt1 и PlGF, е јасно документирана во бројни студии. Од 2009 година, нивната определба во мајчината крв рутински се мери со помош на автоматски анализатори. Притоа се покажа дека односот на sFlt1 и PlGF обезбедува важен доказ за клиничка диференцијација помеѓу сосотојбата „ИМА прееклампсијата“ и „НЕМА прееклампсијата“. Со тоа беше логично да се испита, дали определувањето на односот sFlt1 / PlGF во клиничката состојба „сомнеж за прееклампсија“ има практични и клинички мерливи придобивки.

Zeisler et al. ^[86] во мултицентричната студија **PROGNOSIS** таксативно ги дефинираа граничните вредност на соодносот на ангиогените и антиангиогените фактори sFlt-1/PlGF во серумот на пациентките сомнителни за ПЕ.

Граничната вредност **sFlt-1/PlGF < 38**, независно од гестациската недела, е потврда за отфрлање (rule out) нема ПЕ за период од најмалку една недела (НПВ >96%). Квалификација **нема ПЕ** за рок од најмалку една недела, врз база на оваа вредност на sFlt-1/PlGF, овозможува безбедна клиничката одлука во смисол на отстапување од хоспитализацијата и продолжување со регуларен амбулантски мониторинг согласно дискреционото право на лекарот.

Вредноста на **sFlt-1/PlGF од 38-85** (ППВ >25%) го укажува на помал или поголем ризик од настапот на ПЕ во тек на 4 недели. Со оваа вредност на sFlt-1/PlGF се препорачува почест амбулантски мониторинг (1-2 пати sFlt-1/PlGF неделно) зависно од клиничката сосотојба во наредниот период од 4 недели. Третманот е во зависност од резултатите од sFlt-1/PlGF.

Вредноста на **sFlt-1/PlGF ≥ 85**, за рана ПЕ, ја потврдува постоечката ПЕ со сензитивност 88% и специфичност од 99%, а **sFlt-1/PlGF ≥110**, за доцна ПЕ, ја потврдува истата со сензитивност 58% и специфичност од 96%. Третман според протокол за ПЕ ^[86].

Во студиите на **Chaiworapongsa** ^[118] и **Milne** ^[114], независно еден од друг, индицираат дека во досегашната рутинската практика, клиничката тежина на ПЕ може да биде прекумерно проценета (over-diagnosed) и сомнителната ПЕ може да биде прекумерно или пребрзо третирана (over treated). Авторите прикажуваат дека со воведување на sFlt-

1/PIGF во дијагностичкиот процес може да дојде до промена на иницијалната одлука за клиничкиот менаџмент на ПЕ, по дознавање на резултатот од тестот.

Zeisler ^[192] во студијата од 2016 година, ја потврдува граничната (cutoff) sFlt-1/PIGF вредност од < 38, определен со Elecsys sFlt-1 и PIGF имунотест, како добар предиктор за отсуство на ПЕ за краток временски период, кај единечна бременост и клинички знаци кои упатуваат на оваа болест. Во валидационата кохорта, негативната предиктивна вредност (НПВ) за оваа или пониска гранична вредност (за отсуство на ПЕ за една недела) беше 99,3 (95% C. Index, 97,9-99,9). Во клиничката практика, високата НПВ е круцијална во евалуацијата на пациентките сомнителни за ПЕ, со оглед на тоа дека евентуален пропуст во детекцијата на веќе настапената болест може да има катастрофални последици како за мајката така и за фетусот.

Klein ^[119] во својата студија на 200 трудници со работна дијагноза ПЕ, известува дека една од 5 (40) жени вистински имаат ПЕ, додека останатите всушност немаат прееклампсија, или имаат некоја друга хипертензивна сосотојба во бременост која не е ПЕ. Со други зборови, планираниот третман на ПЕ во смисол на **мандаторна хоспитализација**, и тоа во клинички релевантни пропорции, може да се промени со опцијата за **планирано домашно лекување**. Но промената на одлуката во смисол на хоспитализацијата во најголема мерка е во согласност со другите клинички параметри особено на оние кои покажуваат висок ризик за развој на ПЕ или заканувачко предвремено продување. Соодветноста за промената на одлуката за безбедно отстапување од хоспитализацијата согласно sFlt-1/PIGF тестот, се потврди со дополнителна клиничка евалуација. Така, во оваа студија кај 11% трудници со работна дијагноза ПЕ, клиничката одлука за хоспитализација се смени во домашен третман (**нема ПЕ**) после иницијалниот sFlt-1/PIGF тестот.

Klein во својата дискусија заклучува дека според резултатот од sFlt-1/PIGF, секако и во корелација со другите мајчини и фетални клиничко-лабораториски параметри, може безбедно да се планира (step-down) конзервативен третман во домашни услови. Според него, најважно од се е што после иницијалната хоспитализација се идентифицираа тие на кои на краток период истата не е неопходна.

Во нашата студија се потврдува горенаведеното. Иницијалната евалуација на пациентките од ИГ, по приемот на одд. ПИН со работна дијагноза прееклампсија и изработка на sFlt-1/PIGF тестот, се ревидираше првичната клиничка проценка на

пациентките. Според вредноста на серумскиот sFlt-1/PlGF и веќе спомнатите гранични вредности кои исклучуваат (< 38), или потврдуваат ПЕ (≥ 85), и во корелација со класичите клиничко-лабораториски параметри, **26%** (13/50) трудници примени со работна дијагноза прееклампија беа класифицирани како трудници за планиран домашен третман кои во моментот нема да се соочат со ПЕ најмалку една недела (нема ПЕ).

Просечната вредност на sFlt-1/PlGF кај **26%** (13/50) од пациентките од ИГ кои после беа класифицирани како „нема ПЕ“ беше 20 (range 2-38), додека просечната вредност на sFlt-1/PlGF кај останатите **74%** (37/50) пациентки со потврдена дијагнозата „има ПЕ“ и планирано континуирано болничко лекување, беше 396 (range 50-1782).

Во својата студија **Saleh** ^[120] објавува дека кај 90% од пациентките со суспектна или развиена ПЕ со иницијално ниво на sFlt-1/PlGF од < 38 , нивото останува непроменето за време на долг период на пратење. Спротивно, кај пациентките кај кои нивото на sFlt-1/PlGF е над оваа вредност (≥ 38), sFlt-1/PlGF кај сите рапидно расте скоро двојно секоја недела. Тој забележува дека нивото на sFlt-1/PlGF < 38 за отфрлање на ПЕ кај 27 од 30 анализирани пациентки, овој ангиоген сооднос не се зголеми за време на пратењето. Кај 3 пациентки кај кои се зголеми иницијалното ниво на sFlt-1/PlGF < 38 на неделна контрола, тие трудници развија типична клиничка слика за ПЕ.

Schaarschmidt ^[121] и соработниците, во својата студија ја компарира еволуцијата на ангиогените sFlt-1/PlGF кај пациентки со рана (< 34 г.н.) и доцна (> 34 г.н.) прееклампија. Забележува дека нивото на sFlt-1/PlGF расте дневно 2 до 3 пати повеќе кај жените со рана ПЕ одколку кај тие со доцна ПЕ, согласно на потешката клиничка презентација кај пациентките со ран почеток на ПЕ.

Stepan ^[122] и соработниците, во ретроспективна пилот студија на 30 пациентки со упатна дијагноза „сомнеж за ПЕ“ кај кои е изработен sFlt-1/PlGF од серумот, го анализираше понатамошниот тек на бременоста. Кај 12 случаи беше потврдена дијагнозата (има ПЕ) преку зголемен сооднос (sFlt-1/PlGF > 85), што доведе до соодветно клиничко лекување на овие бремености. Кај 18(60%) пациентки беше исклучена прееклампијата (нема ПЕ) со sFlt-1/PlGF < 85 и бремените жени беа отпуштени на амбулантски мониторинг. Немаше лажно позитивни или лажно негативни резултати. Тој коментира дека првично искуство покажало дека

одредувањето на серумскиот сооднос на sFlt1 / PlGF обезбедува лесно достапни и вредни дополнителни информации во клиничкото одлучување, и дека не е занемарлив бројот на пациентките кај кои се исклучува ПЕ. Притоа додава дека исклучување на ПЕ може да биде само моментално или краткорочно, сепак мерењето на односот sFlt1 / PlGF се покажа во практични ситуации за донесување одлука на лекарот како особено корисно (болнички прием да / не, индукција на породување да / не). Тој заклучува дека врз основа на првите позитивни резултати за употребата на односот PlGF/sFlt-1 во клинички применети истражувања, оваа лабораториска дијагностичка алатка за дијагноза на прееклампсија пристигна во секојдневието на гинеколозите.

Во својата друга анализа на импликацијата на употребата на sFlt-1/PlGF во клиничката практика, **Stepan** ^[123] ја елаборира интермедијалната зона на sFlt-1/PlGF нивото од 38-85. Тој заклучува дека иако повеќето од овие жени нема да развијат ПЕ, сепак тие се со висок ризик од ПЕ во тек на 4 недели и тие треба да се мониторираат многу почесто (на 1-2 недели зависно од клиничката проценка), но сепак интервалот за контролен sFlt-1/PlGF тест останува нејасно определен.

Земајќи ги во предвид претходните студии, во нашата студија контролните тестови се направени кај пациентките од ИГ кај кои иницијално добивме гранично ниски sFlt-1/PlGF нивоа, 38 или блиску до 38, со кои планиравме да ги испишеме на домашно лекување. Тестот се повтори после три дена кај 5 од 13 пациентки кај кои првично добиено ниво на sFlt-1/PlGF беше блиску до 38. Сите 5 (2 рана ПЕ, 3 доцна ПЕ) имаа иницијално sFlt-1/PlGF ниво најблиску до граничната вредност од 38 (sFlt-1/PlGF - 36, 37, 37, 38, 38). Кај сите 5 се добиени контролни повисоки нивоа од 38 (sFlt-1/PlGF - 55, 80, 59, 65, 72). Следствено на новите резултати се направи корекција на претходниот планиран испис од 26% (13/50).

Дефинитивно се прекина хоспиталниот третман (нема ПЕ) и се испратени на домашен мониторинг **16%** (8/50) пациентки од ИГ, 3 пациентки < 34 г.н. и 5 пациентки > 34 г.н., со средна вредност на sFlt-1/PlGF од 12.1 ± 4.2 (range 2-25). Помалиот процент на на пациентки кои беа испратени на амбулантски третман, 16% во споредба со 60% од пилот студијата на Stepan, највероватно се должи на недоволното искуство со примента на sFlt-1/PlGF бидејќи за прв пат го користиме во нашата клиничка практика.

Анализата на болничките истории на КГ пациентки од претходниот период кај кои не беше одредувано sFlt-1/PlGF покажа дека само **2%** (1/50) се отпушти од клиниката на домашен третман. Кај останатите **98%** (49/50) се продолжи со болнички мониторинг до породувањето.

Статистички сигнификантна ($p=0.014$) беше разликата, во однос на испишаните пациентки, помеѓу испитуваната група и контролната група пациентки. Од ИГ групата со рана ПЕ, кај кои беше одредуван sFlt-1/PlGF серумски ангиогени 12% (3/25) беа испишани дома, а ниту една трудница (0/25) од КГ со рана ПЕ. Испишани беа 20% (5/25) трудници од ИГ со доцна ПЕ, а само една трудница или 4% (1/25) од КГ со доцна ПЕ.

Статистичката несигнификантност на евидентната процентуалната разлика на испишаните 12% и 20% (рана и доцна ПЕ) од ИГ vs 0% и 4% (рана и доцна ПЕ) на испишани од КГ се должи на релативно малите групи испитанички.

Овој дел од нашата анализа покажува дека имплементацијата на sFlt-1/PlGF во клиничката практика може да влијае на соодветна одлука – хоспитализација или третман во домашни услови на одреден број на пациентки сомнителни за ПЕ, со што може да се редуцира бројот на непотребни болнички приеми што секако има позитивна економска импликација.

Kim ^[124] во својата анализа на евентуалниот зголемен ризик од царски рез во тек на индукција на породувањето кај ПЕ, коментира дека голем број на студии потврдуваат дека стапката на царскиот рез е повисока кај тие пациентки. Но неговите резултати од ретроспективната студија на 3505 пациентки со единечна бременост >24 г.н. со ПЕ и без ПЕ укажуваат на тоа дека и покрај поголемиот ризик од царски рез при индукција на породувањето кај ПЕ одколку кај трудници без ПЕ (30% vs 23% кај нулипари, и 16% vs 6% кај мултипари) голем дел од индуцираните пациентки, како термински така и предтермински, можат да поминат успешно вагинално породување. Исто така коментира дека резултатите од бројните студии покажуваат дека неонаталниот исход, кај жените со ПЕ далеку од термиот, не се влошени со индукција на породувањето, при што неговите резултати ја подржуваат индукцијата и вагиналното породување дури и кај раната – предтерминска ПЕ, како оправдана опција.

Amorim ^[125] го анализира матерналниот исход кај 525 пациентки со тешка ПЕ во зависност од начинот на продувањето. Вкупната стапка на царскиот рез беше 68%, од кои елективни беа 50%, а 18% интрапартум. Со царски рез се завршија 42% од пациентките во тек на спонтано породување, а кај индуцирани стапката на царски рез беше 33%. Кај најголемиот број на пациентки индикацијата за царски рез беше само тешка ПЕ, што сугерира дека во многу случаи немаше вистинска акушерска индикација. Од друга страна се покажа дека е висока стапката на успешно вагинално породени 67% од индуцираните пациентки со тешка ПЕ. Во коментарот на резултатите авторот забележува дека кај пациентките со царски рез беше повисок ризикот од хеморагични и септични компликации. Позастапената олигурија беше рефлексивна на поголемата крвозагуба при царски рез посебно кај пациентките со тромбоцитопенија. Почеста појава на висок крвен притисок и потребата од антихипертензивни медикаменти после породувањето со царски рез, се објаснува со дополнителните интервенции заради постоперативни компликации, во комбинација со зголемен внос на течности за време и после оперативниот захват. Крајно, тие пациентки имаа сигнификантно подолг болнички престој. Како заклучок авторот сугерира дека може да се дозволи вагинално продување и во случаи на тешка ПЕ доколку се присутни спонтани утерини контракции, може да се индуцира продувањето доколку за тоа постои индикација, се додека не постои контраиндикација за вагинално породување.

Резултатите од нашата петходна пилот студија на 20 пациентки покажуваат дека со користењето на ангиогениот сооднос sFlt-1/PlGF во клиничката проценка на ПЕ има влијание на намалување на стапката на породувања со царски рез за повеќе од 10% и намалување на траењето на болничкиот престој ^[126]. Од друга страна, зголемување на стапката на вагиналните породувања е во корелација со студии и препораки во кои се поттикнува на вагинално породување како клинички пожелен пристап во третманот на ПЕ. Една од причините што се преферира, секогаш коа е тоа возможно, вагиналното породување во однос на царскиот рез е заради поголемиот физички стрес кој се јавува за време на сите големи хируршки интервенции (царски рез) ^[127].

Резултатите кои се прикажани на страна 29 под број 2.12.- Матернален исход, 2.12.1. Начин на продување во ИГ vs. КГ, покажуваат дека трудниците од ИГ и КГ се разликуваа во однос на начинот на породување. Почесто со **царски рез** биле породени трудниците од КГ – 86% (43/50) vs 70% (35/50), додека **вагинално** породување имаа почесто трудниците од ИГ – 30% (15/50) vs 14% (7/50).

Трудниците од КГ со рана ПЕ, почесто од трудниците од ИГ со рана ПЕ се породиле со царски рез – 92% (23/25) vs 76% (19/25). Во групата со бременост помала од 34 гестациски недели, **вагинално породување** имале 8% (2/25) трудници од КГ, а 24% (6/25) од ИГ. Како резултат на намалувањето на стапката на царски рез, а во согласност со наведените студии за поврзаноста на царскиот рез со повисок ризик за морбидитетот на пациентките и подолгото времетраење на хоспитализацијата кај пациентките од КГ беше забележан сигнификантно подолг болнички престој. **Должината на хоспитализација** се движеше од 5 до 19 дена во ИГ, а 7 до 24 дена во КГ. Просечната хоспитализација во ИГ беше 9.5 ± 3.8 дена, а 14.4 ± 3.9 дена во КГ. Статистичка **сигнификантна разлика** беше потврдена во должината на хоспитализација меѓу трудниците од ИГ и КГ, со рана ПЕ и доцна ПЕ ($p < 0.0001$ и $p = 0.002$). Во групите трудници со рана ПЕ и доцна ПЕ, значајно подолга хоспитализација имаа трудниците од КГ – 17.7 ± 3.6 vs 10.9 ± 3.4 , и 11.2 ± 4.1 vs 8.4 ± 4.2 консеквентно. **Трансфузија на крв и плазма** поретко примале трудниците од ИГ во споредба со КГ – 42% (21/50) vs 54% (27/50). Давање на крв и плазма било индицирано кај 48% (12/25) трудници од ИГ со доцна ПЕ, 56% (14/25) трудници од КГ со доцна ПЕ, 56% (14/25) трудници од ИГ со рана ПЕ, и кај 72% (18/25) трудници од КГ со рана ПЕ.

Иако појавата на **перипарталните компликации** во двете групи не беа сигнификантно различни, сепак помалку беа застапени во ИГ (14%) во однос на КГ (22%). Во двете групи имаше по еден случај на еклампсија и HELLP синдром, но во КГ имаше два пати повеќе случаи на политрансфузија со крвни деривати (4 vs 2) како и белодробен едем (2 vs 1). Во КГ имаше еден случај на транзиторна амауроza, а во ИГ немаше таков случај. Сметаме дека ова се должи на поголемата застапеност на породувањата со царски рез во КГ што е пропратено со поизразена крвозагуба кај пациентките од КГ.

Анализата на перинаталниот исход покажа дека пациентките од ИГ кај кои се одреди sFlt-1/PlGF, имаа подолготрајна бременост. Статистички сигнификантна разлика во гестациската недела на завршување на бременоста се потврди меѓу испитуваната и контролна група со рана ПЕ- 34.65 ± 3.9 vs 32.72 ± 2.3 . Разликата од 1.93 недели во просек се потврди како сигнификантна за $p = 0.038$. Особено е изразено продожување на бременоста за 4,2 гестациски недели во ИГ со рана ПЕ (< 34 г.н.) што е од огромна важност за намалување на прематуритетот кај пациентките со ПЕ кој инаку е многу висок. Одредувањето на sFlt-1/PlGF во оваа смисла има влијание на клиничката одлука

за одложување на дефинитивниот третман и правовремено породување а со тоа на намалувањето на јастрогениот прематуритет.

Поегзактната клиничка проценка на ПЕ со примена на sFlt-1/PlGF и правовременото породување има влијание и на неонаталната родилна тежина. Трудниците од двете испитувани групи родиле потешки новородени од трудниците од двете контролни групи, но резултатите од статистичката анализа покажаа сигнификантна разлика само во тежината на плодот меѓу ИГ и КГ кај бременост помала од 34 гестациски недели (рана ПЕ) ($p=0.021$). Просечната родилна тежина на новородените во ИГ со рана ПЕ беше 30 перцентила, а во ИГ со рана ПЕ беше 12 перцентила. Просечната родилна тежина кај доцната ПЕ во ИГ и КГ беше 20 vs 15 перцентила.

Иако вредноста на Апгар скорот за прва и петта минута во двете групи не покажа сигнификантни разлики, во ИГ скорот беше повисок во однос на КГ што покажува дека кондицијата на новородените беше подобра во ИГ. Апгар скорот во ИГ беше 6/8, а во КГ 5/7.

Анализата на неонаталниот (перинатален) морталитет покажува дека повеќе починати новородени беа регистрирани во КГ трудници – 14% (7/50) vs 8% (4/50), но без статистичка докажана сигнификантност ($p=0.44$).

Ваков тренд на перинатален морталитет е присутен и во групите со бременост помала од 34 гестациски недели, односно починати се 3 новородени во ИГ, а 6 во КГ. ($p=0.27$). Во двете групи со бременост подолга од 34 гестациски недели имаше по едно починато новороденче.

Анализа на престојот на новородените на одделот за неонатална интензивна нега (ОИНТ-NICU) покажа дека сигнификантно подолг престој имаа новородените со рана ПЕ. Новородените од ИГ кумулативно престојуваа пократко од новородените од КГ за вкупно 75 дена.

5.4 ОГРАНИЧУВАЊА НА СТУДИЈАТА И ПЕРСПЕКТИВА ЗА ИДНИ ИСТРАЖУВАЊА

Ограничувањата на оваа студија се релативно малиот број на испитаниците и исклучување на пациентките со повекеплодна бременост и со постоечки ризик фактори за прееклампсија.

Презентираните први резултати секако мора да бидат потврдени од страна на идни поголеми студии, кои перспективно треба да го покажат степенот до кој соодносот на плацентарните ангиогени sFlt1 / PlGF придонесува за проценката и поточната дијагноза на ПЕ.

Анализа на соодносот на плацентарните ангиогени во трите триместри, постпартално, кај повеќеплодните бремености и кај пациентките со анамнестички ризични фактори за прееклампсија, може да дадат појасна слика за клиничката вредност на sFlt1 / PlGF како нов био-маркер за проценка на синдромот прееклампсија.

Идните поголеми студии треба да се насочат кон евалуација на динамиката на ангиогениот сооднос посебно кај раната прееклампсија која како сосостојба знае да биде брзо променлива и непредвидлива.

Компликациите кај ПЕ можат да се намалат ако се навремено предвидени и воочени заради што се наметнува потребата од идни истражување насочени кон раната предикција на состојбата уште во асимптоматската предклиничка фаза.

Останува перцепцијата на досегашните студии од оваа сфера дека комбинирањето на повеќе биохемиски и клинички параметри за дефинирање на прееклампсијата би обезбедиле поточно и побрзо определување на антенаталниот ризик профил за предикција на матерналниот и перинатален исход кај пациентките со клинички знаци сомнителни за прееклампсија.

6. ЗАКЛУЧОЦИ

- 1) Клиничката проценка на тежината на ПЕ на прием, согласно класичниот „златен стандард“ - хипертензија, протеинурија, биохемија и фетална состојба, не покажа сигнификантна разлика во проценката во двете групи. Застапеноста на умерената и

тешката форма на ПЕ помеѓу пациентките од ИГ и КГ беше: 60% и 40% vs 56% и 44%.

- 2) Квантитативното одредување на серумската концентрацијата и соодносот на плацентарните ангиогени sFlt1 / PlGF, со автоматската електро-хемилуминисцентна метода, е брзо, поуздано и лесно применливо во клинички и амбулантски услови.
- 3) Ангиогената активност се движеше од ниска (sFlt-1/PlGF – 20,05), умерена (sFlt-1/PlGF – 182,5) до висока (sFlt-1/PlGF – 610,02), што укажува на можна дистинкција на „не - ангиогена“ и „ангиогена“ форма на синдромот ПЕ.
- 4) Трудниците од ИГ, пред полни 34 гестациски недели (рана ПЕ) имаа повисоко серумско ниво на sFlt-1/PlGF (375,4) од трудниците после 34 гестациски недели (доцна ПЕ) кои средно имаа sFlt-1/PlGF ниво 167,8.
- 5) Дефинираните гранични (cutoff) вредности на sFlt1 / PlGF, во комбинација со стандардниот протокол за проценка на ПЕ, покажуваат сигнификантна корелација ($p=0.000001$) со потврда на дијагнозата ПЕ („има ПЕ“ - sFlt1/PlGF > 85 рана ПЕ / >110 доцна ПЕ = болнички третман), или отфрлање на ПЕ за период од 1-4 недели („нема ПЕ“ - sFlt1/PlGF < 35 = амбулантски третман).
- 6) Статистичката анализа за постоење на ПЕ, после примената на граничните вредности на sFlt1/PlGF во ИГ, потврди сигнификантно поретка застапеност на ПЕ кај пациентките од ИГ – 74% vs.96% во КГ кај која дијагностиката се базираше врз досегашниот стандарден клинички протокол ($\text{Chi-square} = 9.5 \text{ df}=1 \text{ p}=0.002$).
- 7) Дефинитивната одлука за домашен vs. амбулантски (down step) третман покажа дека пациентките од ИГ, кај кои се примени sFlt1/PlGF за проценка на ПЕ, сигнификантно повеќе ($p=0.014$) се испишани дома 16% (8/50), во споредба со пациентките од КГ 2% (1/50) кои клинички се проценуваа според стандардниот протокол за ПЕ.

- 8) Нивото на sFlt-1/PlGF кај 8 пациентки од ИГ кои се испишани беше сигнификантно понизок во однос на останатите 42 пациентки кои продолжија со болнички третман до породувањето (sFlt-1/PlGF 12,1 vs 482,2) $p=0.000001$.
- 9) Царски рез како начин на породувањето почесто беше застапен во КГ - 86% (43/50) vs 70% (35/50) во ИГ ($p=0.054$).
- 10) Трудниците од КГ подолго време биле хоспитализирани од трудниците од ИГ (14.4 дена vs 9.5 дена) со статистички сигнификантност за $p<0.0001$
- 11) Во групите трудници со рана ПЕ и доцна ПЕ, значајно подолга хоспитализација имаа трудниците од КГ – 17.7 vs 10.9, и, 11.2 vs 8.4 ($p<0.0001$, $p=0.002$ консеквентно).
- 12) Крвни деривати почесто ($p=0.23$) примале трудниците од КГ во споредба со ИГ – 54% (27/50) vs 42% (21/50).
- 13) Перипартални компликации поретко беа регистрирани кај пациентките од ИГ-14% (7/50), одколку во КГ- 22% (11/50), но разликата во застапеноста на компликациите не беше статистички сигнификантна ($p=0.3$).
- 14) Статистички сигнификантна беше разликата на гестациските недели на прием и породување, меѓу ИГ и КГ со рана и доцна ПЕ ($p<0.0001$).
- 15) Просечната разлика во гестациски недели меѓу прием и породувањето е 4.2 ± 1.3 во ИГ со рана ПЕ наспроти 2.1 ± 0.9 со рана ПЕ во КГ, а просечната разлика во гестациски недели меѓу прием и породувањето е 1.4 ± 0.6 во ИГ со доцна ПЕ наспроти 0.5 ± 0.1 во КГ со доцна ПЕ.
- 16) Новородените од двете подгрупи на ИГ имаа поголема родилна тежина во споредба со новородените од двете подгрупи на КГ, но статистичката анализа покажаа сигнификантна разлика само во тежината на новородените од ИГ и КГ со рана ПЕ. ($p=0.021$).

17) Неонаталниот морталитет беше помал за 6% кај новородените од пациентките во ИГ – 8% (4/50) vs 14% (7/50) во КГ, но без статистичка сигнификантност ($p=0.44$).

18) Подолг престој во NICU имаа новородените од КГ со рана и доцна ПЕ. Новородените од ИГ кумулативно престојуваа за пократко од новородените од КГ за вкупно 75 дена, но сепак таа разлика се со статистичка сигнификантност за $p=0.17$

Резултатите од спроведеното истражување во студијата ги потврдуваат светските литературни податоци. Ангиогениот сооднос sFlt-1/PlGF во серумот на пациентките сомнителни за прееклампсија може реално да се примени во процесот на дијагностиката, како дополнителен биомаркер и вредна алатка во клиничката проценка на прееклампсијата. Примената на sFlt-1/PlGF во клиничката практика влијае на подобрување на третманот на пациентките со прееклампсија, со што се подобруваат како матерналниот, така и перинаталниот исход. Оваа метода треба да се имплементира како добра клиничка практика, и да влезе во алгоритмот за менаџмент на пациентките со прееклампсија.

7. РЕФЕРЕНЦИ

1. Eiland, Elosha; Nzerue, Chike; Faulkner, Marquetta (2012). "Preeclampsia 2012". *Journal of Pregnancy*. 2012: 1–7.

2. Hypertension in pregnancy. ACOG. 2013. p. 2. Archived from the original on 2016-11-18.
3. Philip Baker, John C. P. Pre-eclampsia: Current Perspectives on Management Kingdom CRC Press 1st Edition Philip Published December 2, 2003.
4. World Health Organization. The world health report: 2005: make every mother and child count. Geneva: WHO; 2005. Retrieved March 20, 2013.
5. Duley L. Maternal mortality associated with hypertensive disorders of pregnancy in Africa, Asia, Latin America and the Caribbean. *Br J Obstet Gynaecol* 1992; 99:547-53.
6. Callaghan WM, Mackay AP, Berg CJ. Identification of severe maternal morbidity during delivery hospitalizations, United States, 1991-2003. *Am J Obstet Gynecol* 2008; 199:133.e1-8
7. Kuklina EV, Ayala C, Callaghan WM. Hypertensive disorders and severe obstetric morbidity in the United States. *Obstet Gynecol* 2009; 113:1299-306.
8. van Dillen J, Mesman JA, Zwart JJ, Bloemenkamp KW, van Roosmalen J. Introduction of maternal morbidity audit in the Netherlands. *BJOG* 2010; 117:416-21.
9. Report of the National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 183: S1-S22
10. ACOG Committee on Practice Bulletins--Obstetrics. ACOG practice bulletin. Diagnosis and management of preeclampsia and eclampsia. *Obstetrics and Gynecology* 2002; 99:159.
11. Chesley L. History and epidemiology of preeclampsia-eclampsia. *Clin Obstet Gynecol* 1984; 27:801-20
12. Burton J. An essay towards a complete new system of midwifery, theoretical and practical. London: Hodges, 1751.
13. Exton B. A New and General System of Midwifery. London: Owen, 1751
14. Mauriceau F. Traite des Maladies des Femmes Grosses, et Celles Qui Sont Achouchees. Paris: d Houry, 1694
15. Bernhart F. Geschichte, Wesen und Behandlung der Eklampsie. *Wien Klin Wochenschr* 1939; 52:1009-13, 1036-43
16. Whitney W. Atharva-Veda Samhita. The Harvard Oriental series (Translation), Vol 7, 8. Cambridge: Harvard University, 1930
17. Chadwick J, Mann W. *The Medical Works of Hippocrates (Translation)*. Oxford: Blackwell, 1950
18. Kuhn D. Galen's Opera Omnia, Vol 17, Part II. Leipzig: Cnoblockii, 1829

19. Lee A. Celsus on Medicine (Translation). Book 7. London: Cox, 1831: Ch 29
20. Roberts JM: Preeclampsia: What we know and what we do not know. *Semin Perinatol* 24: 24–28, 2000.
21. Report of the National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 2000 Jul. 183(1):S1-S22.
22. American College of Obstetricians and Gynecologists, Task Force on Hypertension in Pregnancy. Hypertension in pregnancy. Report of the American College of Obstetricians and Gynecologists' Task Force on Hypertension in Pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2013 Nov. 122 (5):1122-31.
23. Mattar F, Sibai BM. Eclampsia. VIII. Risk factors for maternal morbidity. *Am J Obstet Gynecol*. 2000 Feb. 182(2):307-12.
24. Warrington JP. Placental ischemia increases seizure susceptibility and cerebrospinal fluid cytokines. *Physiol Rep*. 2015 Nov. 3 (11)
25. Witlin AG, Friedman SA, Sibai BM. The effect of magnesium sulfate therapy on the duration of labor in women with mild preeclampsia at term: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Am J Obstet Gynecol*. 1997 Mar. 176(3):623-7.
26. Livingston JC, Livingston LW, Ramsey R, et al. Magnesium sulfate in women with mild preeclampsia: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol*. 2003 Feb. 101(2):217-20.
27. Sibai BM, Mercer BM, Schiff E, Friedman SA 1994 Aggressive versus expectant management of severe preeclampsia at 28 to 32 weeks' gestation: a randomized controlled trial. *Am J Obstet Gynecol* 171:818 – 822
28. Sibai BM, Taslimi M, Abdella TN, Brooks TF, Spinnato JA, Anderson GD 1985 Maternal and perinatal outcome of conservative management of severe preeclampsia in midtrimester. *Am J Obstet Gynecol* 152:32–37
29. Friedman SA, Schiff E, Kao L, Sibai BM 1995 Neonatal outcome after preterm delivery for preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 172:1785–1788
30. Moffet A, Hiby S. How Dose the Maternal Immune System Contribute to the Development of Pre-eclampsia? *Placenta* 2007; 28(21): S51-S56.
31. De Wolf F, De Wolf-Peeters C, Brosens I, Robertson WB 1980 The human placental bed: electron microscopic study of trophoblastic invasion of spiral arteries. *Am J Obstet Gynecol* 137:58 –70
32. Brosens IA, Robertson WB, Dixon HG 1972 The role of the spiral arteries in the pathogenesis of preeclampsia. *Obstet Gynecol Annu* 1:177–191

33. Kumar D 1962 Chronic placental ischemia in relation to toxemias of pregnancy. A preliminary report. *Am J Obstet Gynecol* 84:1323–1329.
34. Robertson WB, Brosens I, Dixon HG 1967 The pathological response of the vessels of the placental bed to hypertensive pregnancy. *J Pathol Bacteriol* 93:581–592.
35. Hertig AT 1945 Vascular pathology in the hypertensive albuminuric toxemias of pregnancy. *Clinics* 4:602– 614.
36. Lim KH, Zhou Y, Janatpour M, McMaster M, Bass K, Chun SH, Fisher SJ: Human cytotrophoblast differentiation/invasion is abnormal in pre-eclampsia. *Am J Pathol* 151: 1809–1818, 1997.
37. Cunningham FG, Veno KJ, Bloom SL, et al. Pregnancy Hypertension. *In: Williams Obstetrics*. 23e. 2010.
38. WHO, 2004. Bethesda, MD. *Global Burden of Disease for the Year 2001 by World Bank Region, for Use in Disease Control Priorities in Developing Countries, National Institutes of Health: WHO. Make every mother and child count. World Health Report, 2005, Geneva: WHO* 2nd ed.
39. Germain SJ, Sacks GP, Sooranna SR, et al. Systemic inflammatory priming in normal pregnancy and preeclampsia: the role of circulating syncytiotrophoblast microparticles. *J Immunol*. 2007 May 1. 178(9):5949-56.
40. Redman CW, Sargent IL. Latest advances in understanding preeclampsia. *Science*. 2005 Jun 10. 308(5728):1592-4.
41. Zhou Y, Damsky CH, Fisher SJ. Preeclampsia is associated with failure of human cytotrophoblasts to mimic a vascular adhesion phenotype. One cause of defective endovascular invasion in this syndrome?. *J Clin Invest*. 1997 May 1. 99(9):2152-64.
42. Lagana AS, Favilli A, Triolo O, Granese R, Gerli S. Early serum markers of pre-eclampsia: are we stepping forward?. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2015 Nov 23.1-5.
43. Brown MA, Lindheimer MD, De Swiet M, et al. The classification and diagnosis of the hypertensive disorders of pregnancy: International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy (ISSHP). *Hypertens Pregnancy* 2001; 20:IX-XIV.
44. Zhou Y, Damsky CH, Fisher SJ. Preeclampsia is associated with failure of human cytotrophoblasts to mimic a vascular adhesion phenotype. One cause of defective endovascular invasion in this syndrome? *J Clin Invest*. 1997 May 1. 99(9):2152-64.
45. Lim KH, Zhou Y, Janatpour M, et al. Human cytotrophoblast differentiation/invasion is abnormal in pre-eclampsia. *Am J Pathol*. 1997 Dec. 151(6):1809-18.

46. Taylor RN, de Groot CJ, Cho YK, et al. Circulating factors as markers and mediators of endothelial cell dysfunction in preeclampsia. *Semin Reprod Endocrinol.* 1998. 16(1):17-31.
47. Friedman SA, Schiff E, Emeis JJ, et al. Biochemical corroboration of endothelial involvement in severe preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* 1995 Jan. 172(1 Pt 1):202-3.
48. Rana S, Karumanchi A, et al. Sequential Changes in Antiangiogenic Factors in Early Pregnancy and Risk of Developing Preeclampsia. *Hypertension* 2007. 50:137-142
49. Levine RJ, Maynard SE, Qian C, et al. Circulating angiogenic factors and the risk of preeclampsia. *N Engl J Med.* 2004 Feb 12. 350(7):672-83.
50. Karumanchi A. Angiogenic Factors in Preeclampsia. *Hypertension.* 2016; 67 :1072-1079
51. Maynard SE, Min JY, Merchan J, et al. Excess placental soluble fms-like tyrosine kinase 1 (sFlt1) may contribute to endothelial dysfunction, hypertension, and proteinuria in preeclampsia. *J Clin Invest.* 2003 Mar. 111(5):649-58.
52. Levine RJ, Lam C, Qian C, et al. Soluble endoglin and other circulating antiangiogenic factors in preeclampsia. *N Engl J Med.* 2006 Sep 7. 355(10):992-1005.
53. Maynard SE, Min JY, Merchan J, et al. Excess placental soluble fms-like tyrosine kinase 1 (sFlt1) may contribute to endothelial dysfunction, hypertension, and proteinuria in preeclampsia. *J Clin Invest.* 2003 Mar. 111(5):649-58.
54. Thadhani R, Mutter WP, Wolf M, Levine RJ, Taylor RN, Sukhatme VP, Ecker J, Karumanchi SA (February 2004). "First trimester placental growth factor and soluble fms-like tyrosine kinase 1 and risk for preeclampsia".
55. Stepan H, Geide A, Faber R (November 2004). "Soluble fms-like tyrosine kinase 1". *The New England Journal of Medicine.* 351 (21): 2241–2.
56. Khalil A, Muttukrishna S, Harrington K, Jauniaux E (July 2008). "Effect of antihypertensive therapy with alpha methyldopa on levels of angiogenic factors in pregnancies with hypertensive disorders". *PLOS One.* 3 (7): e2766.
57. Ambati BK, Nozaki M, Singh N, Takeda A, Jani PD, Suthar T, Albuquerque RJ, Richter E, Sakurai E, Newcomb MT, Kleinman ME, Caldwell RB, Lin Q, Ogura Y, Orecchia A, Samuelson DA, Agnew DW, St Leger J, Green WR, Mahasreshti PJ, Curiel DT, Kwan D, Marsh H, Ikeda S, Leiper LJ, Collinson JM, Bogdanovich S, Khurana TS, Shibuya M, Baldwin ME, Ferrara N, Gerber HP, De Falco S, Witt J, Baffi JZ, Raisler BJ, Ambati J (October 2006). "Corneal avascularity is due to soluble VEGF receptor-1". *Nature.* 443 (7114): 993–7.

58. Luft FC (February 2014). "Soluble fms-like tyrosine kinase-1 and atherosclerosis in chronic kidney disease". *Kidney International*. 85 (2): 238–40.
59. Hornig C, Barleon B, Ahmad S, Vuorela P, Ahmed A, Weich HA (April 2000). "Release and complex formation of soluble VEGFR-1 from endothelial cells and biological fluids". *Laboratory Investigation; A Journal of Technical Methods and Pathology*. 80 (4): 443–54.
60. Wathen KA, Tuutti E, Stenman UH, et al. 2006. Maternal serum-soluble vascular endothelial growth factor receptor-1 in early pregnancy ending in preeclampsia or intrauterine growth retardation. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 91:180–84
61. McKeeman GC, Ardill JE, Caldwell CM, et al. 2004. Soluble vascular endothelial growth factor receptor-1 (sFlt-1) is increased throughout gestation in patients who have preeclampsia develop. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 191:1240–46
62. Hertig A, Berkane N, Lefevre G, et al. 2004. Maternal serum sFlt1 concentration is an early and reliable predictive marker of preeclampsia. *Clin. Chem.* 50:1702–3
63. Vatten LJ, Eskild A, Nilsen TI, et al. 2007. Changes in circulating level of angiogenic factors from the first to second trimester as predictors of preeclampsia. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 196:239 e1–6
64. Moore Simas T, Solitro M, Nadkarni S, et al. 2007. Angiogenic factors for the prediction of preeclampsia in high-risk women. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 197:244. e1–244.e8 96a.
65. Lam C, Lim KH, Karumanchi SA. 2005. Circulating angiogenic factors in the pathogenesis and prediction of preeclampsia. *Hypertension* 46:1077–85
66. Karumanchi SA, Epstein FH. 2007. Placental ischemia and soluble fms-like tyrosine kinase 1—cause or consequence of preeclampsia? *Kidney Int.* 71(10):959–61
67. Koga K, Osuga Y, Yoshino O, Hirota Y, Ruimeng X, Hirata T, Takeda S, Yano T, Tsutsumi O, Taketani Y (May 2003). "Elevated serum soluble vascular endothelial growth factor receptor 1 (sVEGFR-1) levels in women with preeclampsia". *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. **88** (5): 2348–51.
68. Olofsson B, Pajusola K, Kaipainen A, von Euler G, Joukov V, Saksela O, Orpana A, Pettersson RF, Alitalo K, Eriksson U. Vascular endothelial growth factor B, a novel growth factor for endothelial cells. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1996;93(6):2576–2581.10.1073/pnas.93.6.2576.
69. Zhou Y, Bellingard V, Feng KT, McMaster M, Fisher SJ. Human cytotrophoblasts promote endothelial survival and vascular remodeling through secretion of Ang2, PlGF, and VEGF-C. *Dev Biol.* 2003;263(1):114–125

70. Vuorela P, Hatva E, Lymboussaki A, Kaipainen A, Joukov V, Persico MG, Alitalo K, Halmesmäki E. Expression of vascular endothelial growth factor and placenta growth factor in human placenta. *Biol Reprod.* 1997;56(2):489–494.
71. Maglione D, Guerriero V, Viglietto G, Ferraro MG, Aprelikova O, Alitalo K, Del Vecchio S, Lei KJ, Chou JY, Persico MG. Two alternative mRNAs coding for the angiogenic factor, placenta growth factor (PlGF), are transcribed from a single gene of chromosome 14. *Oncogene.* 1993;8(4):925–931
72. Khaliq A, Li XF, Shams M, Sisi P, Acevedo CA, Whittle MJ, Weich H, Ahmed A. Localisation of placenta growth factor (PlGF) in human term placenta. *Growth Factors.* 1996;13(3-4):243–250.
73. Carmeliet P, Moons L, Luttun A, Vincenti V, Compernelle V, De Mol M, Wu Y, Bono F, Devy L, Beck H and others. Synergism between vascular endothelial growth factor and placental growth factor contributes to angiogenesis and plasma extravasation in pathological conditions. *Nat Med.* 2001;7(5):575–583.
74. Gu Y, Lewis DF, Wang Y. Placental productions and expressions of soluble endoglin, soluble fms-like tyrosine kinase receptor-1, and placental growth factor in normal and preeclamptic pregnancies. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93(1):260–266.
75. Li H, Gu B, Zhang Y, Lewis DF, Wang Y. Hypoxia-induced increase in soluble Flt-1 production correlates with enhanced oxidative stress in trophoblast cells from the human placenta. *Placenta.* 2005;25(2–3):210–217.
76. Park JE, Chen HH, Winer J, Houck KA, Ferrara N (October 1994). "Placenta growth factor. Potentiation of vascular endothelial growth factor bioactivity, in vitro and in vivo, and high affinity binding to Flt-1 but not to Flk-1/KDR". *The Journal of Biological Chemistry.* 269 (41): 25646–54
77. Ziche M, Maglione D, Ribatti D, Morbidelli L, Lago CT, Battisti M, Paoletti I, Barra A, Tucci M, Parise G, Vincenti V, Granger HJ, Viglietto G, Persico MG (April 1997). "Placenta growth factor-1 is chemotactic, mitogenic, and angiogenic". *Laboratory Investigation; A Journal of Technical Methods and Pathology.* 76 (4): 517–31.
78. Iyer S, Leonidas DD, Swaminathan GJ, Maglione D, Battisti M, Tucci M, Persico MG, Acharya KR (April 2001). "The crystal structure of human placenta growth factor-1 (PlGF-1), an angiogenic protein, at 2.0 Å resolution". *The Journal of Biological Chemistry.* 276 (15): 12153–61.

79. Saffer C, Olson G, Boggess KA, Beyerlein R, Eubank C, Sibai BM. Determination of placental growth factor (PLGF) levels in healthy pregnant women without signs or symptoms of preeclampsia. *Pregnancy Hypertens* 2013; 3(2): 124–132.
80. Chappell LC, Duckworth S, Seed PT, Griffin M, Myers J, Mackillop L et al. Diagnostic accuracy of placental growth factor in women with suspected preeclampsia: a prospective multicenter study. *Circulation* 2013; 128(19): 2121–2131.
81. Verlorhen S, Herraiz I, Lapaire O, et al. The sFlt-1/PLGF ratio in different types of hypertensive pregnancy disorder and its prognostic potential in preeclamptic patients. *Am J Obstet Gynecol* 2011; 205: 1. e1
82. Karumanchi A. Angiogenic Factors in Preeclampsia. *Hypertension*. 2016;67 :1072-1079
83. Verlorhen S, Galindo A, Schlembach D, Zeisler H, Herraiz I, Moertl MG, Pape J, Dudenhausen JW, Denk B, Stepan H. An automated method for the determination of the sFlt-1/PLGF ratio in the assessment of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2010; 202:161-e1-11.
84. German guideline. Available at: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/015-0181_S1_Diagnostic_Therapie_hypeertensiver_Schwangerschaftserkrankungen_2014-01.pdf (Accessed January 2015)
85. Ohkuchi A, Hirashima C, Suzuki H, Takahashi K, Yoshida M, Matsubara S, Suzuki M. Evaluation of a new and automated electrochemiluminescence immunoassay for plasma sFlt-1 and PLGF levels in women with preeclampsia. *Hypertension Res* 2010; 33:422-427
86. Zeisler H, Llurba E, Chantraine F, Vatish M, Staff A, Sennstrom M, Olovsson M, Brennecke S, Stepan H, Allegranza D, Dilba P, Schoedl M, Hund M, Verlorhen S. Prediction of Short-Term outcome in Pregnant Women with Suspected Preeclampsia: The PROGNOSIS Study. *COGI 2014, Paris*. Abstract P79.
87. Verlorhen S, Herraiz I, Lapaire O, Schlembach D, Zeisler H, Calda P, sabia J, Markfeld-Erol F, Galindo A, Schoofs K, Denk B, Stepan H. New gestational phase-specific cut-off values for the use of soluble fms-like tyrosine kinase-1/placental growth factor ratio as diagnostic test for preeclampsia. *Hypertension Res* 2014; 63: 346-352.
88. Verlorhen S, Herraiz I, Lapaire O, et al. The sFlt-1/PLGF ratio in different types of hypertensive pregnancy disorder and its prognostic potential in preeclamptic patients. *Am J Obstet Gynecol* 2011; 205: 1. e1
89. Verlorhen S, Herraiz I, Lapaire O, et al. The sFlt-1/PLGF ratio in different types of hypertensive pregnancy disorder and its prognostic potential in preeclamptic patients. *Am J Obstet Gynecol* 2011; 205: 1. e1

90. Samardjiski I, Antovska V, et al. The role of the circulating angiogenic factors sFlt-1/PLGF ratio in patients with preeclampsia - a review. *Medicus*, 2018; 23(1):83-86.
91. Stepan H, et al. Implementation of the sFlt-1/PIGF ratio for prediction and diagnosis of pre-eclampsia in singleton pregnancy: implications for clinical practice. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2015; 45: 241-246
92. Zeisler H, Llurba E, Chantraine F, et al. Predictive value of the sFlt-1/PIGF Ratio in Women with Suspected Preeclampsia. *N Engl J Med* 2016; 374: 13-22
93. Magee LA, Helewa M, Moutquin JM, von Dadelszen P. Hypertension guideline C, strategic training initiative in research in the reproductive health sciences S. diagnosis, evaluation, and management of the hypertensive disorders of pregnancy. *J Obstet Gynaecol Canada* 2008;30(3 Suppl.): S1-48
94. Tranquilli AL, Brown MA, Zeeman GG, Dekker G, Sibai BM. The definition of severe and early-onset preeclampsia. Statements from the International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy (ISSHP). *Pregnancy Hypertens* 2013;3(1):44-7.
95. National Institute for Health and Clinical Excellence. Hypertension in pregnancy: the management of hypertensive disorders during pregnancy. NICE Clinical Guideline 107. London. January 31, 2013.
96. Bombrys AE, Barton JR, et al. Expectant management of severe preeclampsia at less than 27 weeks gestation: maternal and perinatal outcomes according to gestational age by weeks at onset of expectant management. *Am J Obstet Gynecol* 2008; 199:247. e1-6.
97. Visintin C, Muggleston MA, Almerie MQ, et al. Management of hypertensive disorders during pregnancy: summary of NICE guidance. *BMJ* 2010; 341:2207.
98. ACOG practice bulletin. Diagnosis and management of preeclampsia and eclampsia. *Obstet Gynecol* 2002; 99:159-167.
99. Moore GS, Allshouse AA, Post AL, Galan HL, Heyborne KD. Early initiation of low-dose aspirin for reduction in preeclampsia risk in high-risk women: a secondary analysis of the MFMU High-Risk Aspirin Study. *J Perinatal* 2015 May;35(5):328-31.
100. World Health Organization: Make Every Mother and Child Count. World Health Report, 2005. Geneva, World Health Organization, 2005.
101. Myatt L, Redman CW, et al. Strategy for standardization of Preeclampsia Research Study Design. *Hypertension* 2014; 63(3):1293-1301.
102. WHO Guidelines approved by the Guidelines Review Committee. WHO recommendations for prevention and treatment of pre-eclampsia and eclampsia. World Health Organization: Geneva, 2011.

103. National Collaborating Centre for Women's and Children's Health (UK). NICE Clinical Guidelines, n° 107. Hypertension in Pregnancy: the management of hypertensive disorders during pregnancy. London: RCOG Press, Aug 2010.
104. American College of Obstetricians and Gynecologists; Task Force on Hypertension in Pregnancy. Hypertension in pregnancy. Report of the American College of Obstetricians and Gynecologists' Task Force on Hypertension in Pregnancy. *Obstet Gynecol* 2013; 122:1122-1131
105. Levine RJ, Liem C., Qian C et al. Soluble endoglin and other circulating antiangiogenic factors in preeclampsia. *N England med* 2006; 355:992-10005.
106. Verlohren S, Herraiz I, Lapaire O, Schlembach D, Zeisler H, Calda P et al. New gestational phase-specific cutoff values for the use of the soluble fms-like tyrosine kinase-1/placental growth factor ratio as a diagnostic test for preeclampsia. *Hypertension* 2014; 63:346-352
107. Levine RJ, Maynard SE., Qian C et al. Circulating angiogenic factors and the risk of preeclampsia. *N England med* 2004; 350:672-83
108. Saftlas AF, Olswon DR, Franks AL, et al. Epidemiology of preeclampsia and eclampsia in the United States, 1979-1986. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 163:460
109. MacGillivray J. Some observations on the incidence of preeclampsia. *Obstet Gynecol* 1958; 65:536-9
110. Eskenazi B, Fenster L, Sidney S. A multivariate analysis of risk factors for preeclampsia. *J Am Assoc* 1991; 266:237-41
111. Sibai MB, Gordon, T, Thom E, et al risk factors for preeclampsia in healthy nulliparous women: a prospective multicenter study. The National Institute of Child Health and Human Development Network of Maternal-Fetal Medicine Units. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 172:642-8
112. Jenifer L, Audrey F, Triche E, Hsu CD, Harvey A, Michael B. Abortion and Its Effect on Risk of Preeclampsia and Transient Hypertension. *Epidemiology*: January 2000 – Volume 11 – Issue 1- p 36-43
113. Van Dadelszen P, Payne B, Li J, Ansermino JM, Broughton Pipkin F, Cote AM, et al. Prediction of adverse maternal outcomes in pre-eclampsia: development and validation of the fullPIERS model. PIERS Study Group. *Lancet* 2011; 377:219-27
114. Milne F, Redman C, Walker J, Baker P, Black R, Blincowe J et al. Assessing the onset of pre-eclampsia in the hospital day unit: summary of the preeclampsia guideline (PRECOG II). *BMJ* 2009 Sep 9; 339: b3129

115. Zhang J, Klebanoff MA, Roberts JM. Prediction of adverse outcomes by common definitions of hypertension in pregnancy. *Obstet Gynecol* 2001; 97:261-267
116. Rana S, Powe CE, Salahuddin S, et al. Angiogenic factors and the risk of adverse outcomes in women with suspected preeclampsia. *Circulation* 2012; 125:911-919.
117. Staff AC, Benton SJ, von Dadelszen P, et al. Redefining preeclampsia using placenta-derived biomarkers. *Hypertension* 2013; 61:932-942
118. Chaiworapongsa T, Chaemsaihong P, Yeo L, Romero R. Pre-eclampsia part 1: current understanding of its pathophysiology. *Nat Rev Nephrol*. 2014;10(8):466–480.
119. Klein E, Stepan H, et al. Influence of the sFlt-1/PlGF Ratio on Clinical Decision-Making in Women with Suspected Preeclampsia. *PLoS ONE* 11(5): e0156013.
120. Saleh L., van den Meiracker A.H., Geensen R., Kaya A., Roeters van Lennep, J. E., Duvekot J. J., Visser, W. Soluble fms-like tyrosine kinase-1 and placental growth factor kinetics during and after pregnancy in women with suspected or confirmed pre-eclampsia. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*, 2018, 51(6), 751–757
121. Schaarschmidt W, Rana S and Stepan H. The course of sFlt-1 and PLGF reflects different progression pattern in early- versus late-onset preeclampsia and HELLP syndrome. *Pregnancy Hypertens*, 2012; 2: 269
122. Stepan H, Schaarschmidt W, Jank A, S. Verlohren S, Kratzsch J. Use of Angiogenic Factors (sFlt-1 / PlGF Ratio) to Confirm the Diagnosis of Preeclampsia in Clinical Routine: First Experience. *Geburtshilfe Und Neonatologie*. 2010, 214(06), 234-238.
123. Stepan H. et al. Implementation of the sFlt-1/PlGF ratio for prediction and diagnosis of pre-eclampsia in singleton pregnancy: implications for clinical practice. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2015. 45(3), 241-246
124. Kim L. et al. Is preeclampsia associated with an increased risk of cesarean delivery if labor is induced? *The Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine*. 2010, 23(5), 383-388
125. Amorim M., Katz L. et al. Maternal outcomes according to mode of delivery in women with severe preeclampsia: a cohort study. *The Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine*. 2010, 28(6), 654-660
126. Samardjiski I, Antovska V, Livrinova V, Todorovska I, Simeonova K.S, Girevski V, Dimitrovski S, Karadjova D, Atanasova B.A. Influence of the serum level of placental angiogens on the mode of delivery in patients with preeclampsia. 2018. *Physioacta*. 2018, Vol.12 – No.1, 105-115

127. Report of the National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2000, 183(1): S1-S22
128. Levine et al. Several factors may cause placental dysfunction, which in turn lead to imbalance of angiogenic factors: sFlt-1 and PlGF. *N Engl J Med*. Wang et al. 2009. *Physiology*.
129. Christopher W. Redman, Ian L. Sargent. Latest Advances in Understanding Preeclampsia. Nuffield Department of Obstetrics and Gynaecology, University of Oxford, John Radcliffe Hospital, Oxford OX3 9DU, UK. *Science* 10 Jun 2005: Vol. 308, Issue 5728, pp. 1592-1594.
130. Benzing, Thomas. Testing for pre-eclampsia: paving the way to early diagnosis. *Nature Reviews Nephrology*. 2016/02/29/online. Nature Publishing Group, a division of Macmillan Publishers Limited. All Rights Reserved.10.1038/nrneph.2016.21
131. Haggmann H., Thadhani R., Benzing T., Karumanchi S.A., Stepan H. The promise of angiogenic markers for the early diagnosis and prediction of preeclampsia. *Clinical Chemistry*, 58 (5), pp. 837-845.