



**УНИВЕРЗИТЕТ „СВ. КИРИЛ И МЕТОДИЈ“
МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ – СКОПЈЕ**

**ВЕРИФИКАЦИЈА НА ИМУНОЛОШКАТА
КОМПОНЕНТА ВО ЕТИОПАТОГЕНЕЗАТА НА
ПРЕЕКЛАМПСИЈАТА**

- Докторска дисертација -

Кандидат
Асс. д-р Маја Пејковска Илиева

Ментор:
Проф. д-р Весна Антоvsка

Скопје, 2020 година



Ss.CYRIL AND METHODIUS UNIVERSITY
FACULTY OF MEDICINE - SKOPJE

**VERIFICATION OF THE IMMUNOLOGY COMPONENT
IN THE ETIOPATHOGENESIS OF PREECLAMPSIA**

Doctoral Dissertation

Candidate:

Ass. Dr. Maja Pejkovska Ilieva

Mentor:

Prof. Dr.sc. Vesna Antovska

Skopje, 2020

СОДРЖИНА

1) Резиме на докторската дисертација	5
2) Summary of the doctoral dissertation	8
3) Листа на кратенки	11

ПРВ ДЕЛ

1. ВОВЕД	14
2. ПРЕГЛЕД ВО ЛИТЕРАТУРАТА ЗА ЕТИОЛОГИЈАТА НА ПРЕЕКЛАМПСИЈАТА – ИСТОРИСКИ ОСВРТ	21
3. ЕТИОПАТОГЕНЕЗА НА ПРЕЕКЛАМПСИЈАТА	25
4. ГЕНЕТСКИ АСПЕКТИ ВО ПАТОФИЗИОЛОГИЈАТА НА ПРЕЕКЛАМПСИЈАТА	39
5. ПОДЕЛБА НА ПРЕЕКЛАМПСИЈАТА – ИМУНОЛОШКА ОСНОВА	46
5.1. Предикција на прееклампсијата	50
5.2. Превенција за развој на прееклампсијата	53
5.3. Дијагностицирање според стандардните протоколи за прееклампсија	54
5.4. Цереброваскуларни промени во бременоста и во прееклампсијата	56
5.5. Менаџмент кај пациентки со прееклампсија	58

ВТОР ДЕЛ

1. ПРЕДМЕТ НА ИСТРАЖУВАЊЕ	61
2. ЦЕЛИ НА ИСТРАЖУВАЊЕТО	64
3. РАБОТНА ХИПОТЕЗА И ОБРАЗЛОЖЕНИЕ	65
4. МАТЕРИЈАЛИ И МЕТОДИ	66
4.1. Материјали	66
4.2. Методи	67
4.3. Постапки за добивање резултати и користена опрема и материјали	68
5. РЕЗУЛТАТИ И НИВНА АНАЛИЗА	74
5.1. Сензитивност и специфичност	122
6. ДИСКУСИЈА	123
7. ОЧЕКУВАН НАУЧЕН ПРИДОНЕС	141

8. ПРИМЕНА НА РЕЗУЛТАТИТЕ ОД ИСТРАЖУВАЊЕТО	142
9. ЗАКЛУЧОК	143
10. СПИСОК НА ЛИТЕРАТУРА И ДРУГИ ИЗВОРИ	146

РЕЗИМЕ НА ДОКТОРСКАТА ДИСЕРТАЦИЈА

ВЕРИФИКАЦИЈА НА ИМУНОЛОШКАТА КОМПОНЕНТА ВО ЕТИОПАТОГЕНЕЗАТА НА ПРЕЕКЛАМПСИЈАТА

Вовед

Прееклампсијата е главна причина за матернален и фетален морбидитет и морталитет во светот. Прееклампсијата е мултисистемско нарушување што се сретнува кај 5-10% од бременостите. Нејзината етиопатогенеза е мултифакторијална и сеуште е предизвик и предмет на истражување.

Генерализираната ендотелијална дисфункција кај прееклампсијата настанува вклучително и заради егзацербација на системскиот инфламаторен одговор што се опишува преку дисбалансот помеѓу проинфламаторните и антиинфламаторните цитокини.

Цел

Цели на истражувањето во докторската дисертација се следните:

-Предикција на појавата на прееклампсијата кај пациентки кои се јавуваат во ЈЗУ Универзитетска клиника за гинекологија и акушерство - Скопје во вториот триместар, односно од 14 до 20 гестациска недела, со користење на дополнителен критериум на испитување по претходно ултрасонографски верифициран notch на arteria uterina;

-Одредување на можен ризик за развој на прееклампсија со иследување на следните биохемиски параметри: TNF- α , IL-1 α , IL-2, IL-6, наспроти IL-4 и IL-10, како потврда на имунолошкото потекло на прееклампсијата;

-Анализирање на степенот на пораст односно пад на вредноста на цитокините во прилог на прееклампсијата и

-Следење на пациентките до породувањето, со цел да се прикажат бремените кои навистина го развиле синдромот на прееклампсија, дијагностициран клинички и лабораториски, како и исходот од тие бремености, начинот на кој се завршени бременостите, во која гестациска недела, како и тежината на новороденото со АС.

Материјали и методи

Иследени се 100 пациентки, од кои 50 ја сочинуваа испитуваната група со присутен notch на утерината артерија кај кои се иследуваат отстапувањата во продукцијата и меѓусебниот однос на проинфламаторните со

антиинфламаторните цитокини (TNF- α , IL-1 α , IL-2, IL-6, наспроти IL-4, IL-10) по ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay) методологијата. Покрај оваа група беше иследувана и контролна група од 50 пациентки со отсутен notch на утерината артерија заради компарација и извлекување на соодветни заклучоци. Параметри кои беа користени, покрај notch-от, се резистенс индексот (RI) и пулсатилниот индекс (PI), како посспецифични и посензитивни.

Добиените резултати подлежеа на статистичка анализа и обработка со компјутерските програми: STATISTICA 12 и SPSS 21.0 for Windows. Врз таа основа се направени тестови за значајност на разлики меѓу споредуваните групи на сите анализирани параметри. За истражувањето коешто се спроведе постои согласност од Етичката комисија на Медицинскиот факултет во Скопје.

Резултати

Добиените резултати на зголемени проинфламаторни, а намалени регулаторни антиинфламаторни имуни клетки и цитокини, ја објаснува неконтролираната состојба на инфламација.

Кај пациентките со утврденото присуство на утериниот notch, вредностите на пулсатилните индекси RI и PI над 0,68 и 1,75 соодветно се абнормален резултат и истите кореспондираат со порастот на вредностите на проинфламаторните интерлеукини (со cut-off вредност за RI 0,72 и PI со cut-off од 2,01) што претставува важен предиктивен показател со статистичко значење.

Веројатноста дека пациентката има ризик за развој на патолошка состојба како што е прееклампсијата се потврдува од нејзините лабораториски наоди од серумот преку пораст на проинфламаторните биомаркери (IL-6, TNF- α , заедно со IL-6 и TNF- α во корелација IL-1 α со $p < 0.01$) и пад на антиинфламаторниот (IL-10) биомаркер, пред развојот на клиничката состојба на пациентката и е сигнал за превентивно дејствување. Ова нарушување се смета дека придонесува во целокупната патофизиологија на прееклампсијата.

Пациентките кои развиле клинички синдром на прееклампсија имаат статистички значајни промени $p < 0.05$ во лабораториските параметри во прилог на мултиорганско оштетување. Во однос на систолниот и дијастолниот крвен притисок има сигнификантни значајни разлики со $p < 0.01$, компарирано со контролната група од релативно здрави пациентки. Сигнификантни се разликите со $p < 0.05$ во однос на ALT, LDH, CRP, тоталните протеини, уреа, мочна киселина, креатинин киназа, GGT, протеинуријата и 24 часовната

протеинурија, хемоглобинот и резултатите од факторите на хемостаза и Д-димерите.

Постои позитивна корелација помеѓу варијациите во вредностите на интерлеукиноот IL-6 и лабораториските параметри LDH, CRP и тоталните протеини со значајно ниво на сигнификантност $p < 0.01$ во прилог на прееклампијата како важен параметар и критериум за предикцијата.

Во однос на гестациската недела добиена е сигнификантна разлика во прилог на почесто предвремено породување кај прееклампитичните пациентки, но во однос на телесната тежина и Апгар скоровите на новороденото не е добиен статистички значаен резултат. Тоа е од особена важност за проценка за целокупниот матернален и фетален морбидитет и морталитет.

Заклучок

Имунолошките биомаркери компарирани во обете групи се разликуваат и можат да бидат земени како прогностички критериуми во понатамошната рана детекција на клиничкиот синдром на прееклампијата.

Резултатите на Доплерот на утерината артерија и променетите вредности на интерлеукините имаат предиктивна вредност и на ова тестирање му даваат значително поголема сензитивност и специфичност.

Важноста во предикцијата се согледува со цел овозможување превенција на патолошката состојба со соодветно ординирање на терапија, советување, хигиено диететски режим и будно следење на здравствената состојба, како на мајката, така и на плодот. Затоа се предлага имплементација на Доплерот на утерината артерија како рутински преглед, а доколку е присутен абнормален резултат на истиот да се пристапи кон определување на имунолошките биомаркери. Тоа е со цел за навремена предикција, превенција, дијагностицирање и третман на прееклампијата што е од витално, круцијално значење за сочувување на животот и здравјето на мајката, а со тоа и на плодот.

Клучни зборови: прееклампија, предикција, цитокини, notch на утерината артерија.

SUMMARY OF THE DOCTORAL DISSERTATION

VERIFICATION OF THE IMMUNOLOGY COMPONENT IN THE ETIOPATHOGENESIS OF PREECLAMPSIA

Introduction

Preeclampsia is a major cause of maternal and fetal morbidity and mortality worldwide. Preeclampsia is a multi-systemic disorder found in 5-10% of pregnancies. Its etiopathogenesis is multifactorial and is still a challenge and a subject of research. Generalized endothelial dysfunction in the preeclampsia also occurs due to an exacerbation of the systemic inflammatory response described by imbalance of proinflammatory and antiinflammatory cytokines.

Aim

The aims of the research in the doctoral dissertation are as follows:

- Prediction of the occurrence of preeclampsia in patients appearing in the PHI University Clinic of Gynaecology and Obstetrics - Skopje in the second trimester, from 14 to 20 gestational weeks, using previously ultrasound verification of notch of the uterine artery;
- Determination of possible risk of developing preeclampsia by examining the following biochemical parameters: TNF- α , IL-1 α , IL-2, IL-6 versus IL-4 and IL-10, as confirmation of the immunological origin of preeclampsia;
- Analyzing the rate of increase or decrease in the value of cytokines in addition to preeclampsia and
- Monitoring patients until and after giving birth, with aim to present pregnant women who have actually developed preeclampsia syndrome, diagnosed clinically and by laboratory tests, as well as the outcome of those pregnancies, the way the pregnancies are completed, at which gestation week, and the weight of the newborn with AC.

Materials and methods

There were 100 patients, 50 of which comprised the study group with a notch on the uterine artery investigating the production discrepancies and the relationship between proinflammatory and anti-inflammatory cytokines (TNF- α , IL-1 α , IL-2, IL-6, vs. IL-4, IL-10) by ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay) methodology. In addition to this group, a control group of 50 patients with absent uterine artery notch

was examined to compare and draw appropriate conclusions. Parameters that were used, in addition to the notch, were the Resistance Index (RI) and the Pulsatile Index (PI), both more specific and sensitive.

The results were subjected to statistical analysis and processing with computer programs: STATISTICA 12 and SPSS 21.0 for Windows. On this basis, tests for the significance of differences between the comparison groups of all analyzed parameters were performed. The Ethics Committee of the Faculty of Medicine in Skopje agrees with the research.

Results

The results of increased proinflammatory and decreased regulatory anti-inflammatory immune cells and cytokines explain the uncontrolled state of inflammation.

In the patients with established uterine notch, pulsatile RI and PI values above 0.68 and 1.75 are abnormal and correlate with increased proinflammatory interleukins (with cut-off values for RI 0.72 and PI with a cut-off of 2.01) which is an important predictive indicator of statistical significance.

The probability that the patient has a risk of developing a pathological condition such as preeclampsia is confirmed by her serum laboratory findings through an increase in proinflammatory biomarkers (IL-6, TNF- α , along with IL-6 and TNF- α in correlation with IL-1 α with $p < 0.01$) and a decrease in anti-inflammatory (IL-10) biomarker, prior to the development of the patient's clinical condition, and is a signal for preventive action. This disorder is thought to contribute to the overall pathophysiology of preeclampsia.

Patients who developed clinical preeclampsia syndrome had statistically significant changes $p < 0.05$ in laboratory parameters in addition to multi-organ damage. Significant differences were found for systolic and diastolic blood pressure at $p < 0.01$, compared with a control group of relatively healthy patients. Significant differences were also found with $p < 0.05$ in relation to ALT, LDH, CRP, total proteins, urea, uric acid, creatinine kinase, GGT, proteinuria and 24 hour proteinuria, haemoglobin and haemostasis and D-dimer results.

There is a positive correlation between the interleukin IL-6 values and LDH, CRP and total protein parameters with significant level of significance $p < 0.01$ in addition to preeclampsia as an important parameter and criteria for its prediction.

There was a significant difference in gestational week in favour of more frequent preterm birth in preeclampsia patients, but no statistically significant results were obtained in terms of body weight and Apgar scores of new borns. It is of particular importance for the assessment of overall maternal and fetal morbidity and mortality.

Conclusion

Immune biomarkers compared in both groups differ and may be taken as prognostic criteria in the subsequent early detection of clinical preeclampsia syndrome.

Uterine artery Doppler results and interleukin-altered values have a predictive value and give this test a significantly higher sensitivity and specificity.

The importance of prediction is perceived in order to enable the prevention of the pathological condition by appropriate treatment, counselling, hygienic diet and careful monitoring of the health of both the mother and the fetus. Therefore, it is suggested to implement the Doppler Uterine Artery as a routine examination, and if abnormal result is present, to determine the immunological biomarkers. It is aimed at timely prediction, prevention, diagnosis and treatment of the preeclampsia which is vital for the preservation of the life and health of the mother, and therefore of the fetus.

Key words: preeclampsia, prediction, cytokines, notch of uterine artery

Листа на кратенки

ACE - ангиотензин конвертирачки ензим
AC - Апгар Скор
ACOG - Американска асоцијација за обстетричари и гинеколози
ACVR2A - активин рецептор тип 2 A
AFHYESQ - линеарен аминокиселински пептид
AGT - ангиотензиоген
AGTR1, AGTR2 - ангиотензин II тип 1 и тип 2 рецептор
АНП - атријален натриуретичен пептид
ALT - аланин аминотрансфераза
Ang II - ангиотензин II
АРБ - блокатор на AT1 рецептор
AST - аспартат аминотрансфераза
AT1-AA - агонистички автоантитела на рецепторите на ангиотензин II тип 1
BCL6-ARNT2 - регулаторна патека
BMI - боди мас индекс
CD - кластери на диференцијација
СКМ - екстрацелуларна матрица
COL1A1 - колаген тип 1, алфа1
CSF1 - colony stimulating factor 1 –колоно стимулирачки фактор
CRP - Ц реактивен протеин
CSE - цистатионин гама-лиаза
Cx43 - меѓусебни врски/плазма мембрана
CXCL10 - chemokine interferon- γ inducible protein 10, хемокински протеин
CXCR3 - chemokine receptor - хемокински рецептор
CYP11B2 - ген на стероидот 11/18 бета хидроксилаза
DAO - диаминоксидаза
DC - дендритични клетки
DC-SIGN+ APCs - дендритични клетки специфични за молекулот + антиген презентирачки клетки
DNA - дезоксирибонуклеинска киселина
EDHF - хиперполаризирачки фактор на ендотелиум
ELISA - (enzyme-linked immunosorbent assay) - ензимски-асоциран имуносорбирачки есеј
eNOS mRNA - нитрит оксид синтазата mRNA- монорибонуклеинска киселина
ERAP 1 и 2 - ендоплазматски ретикулум преку аминопептидазата 1 и 2
ET-1 - ендотелин – 1
ETA-AA - ендотелински рецептор тип A агонистички автоантитела
ErbB2 – тирозин киназа 2
EVT - екстравилозна трофобластна инвазија
Fas - лиганди
F2 - хуман протромбин
Foxp3 - транскриптор фактор
GGT- гама глутамил трансфераза
GM-CSF - колоно стимулирачки фактор
GNB3 - guanine nucleotide-binding protein гванин нуклеотид врзувачки протеин
H₂S - водород сулфид
HCG - хуман хорионски гонадотропин
HELLP - хемолиза, покачени хепатални ензими и ниски тромбоцити
HIF-1 α - хипоксија индуцирачки фактор 1 алфа

HLA-C - хуман леукоцитен антиген Ц
HLA-E - хуман леукоцитен антиген Е
HLA-F - хуман леукоцитен антиген Ф
HLA-G - хуман леукоцитен антиген Г
ICAM- интрацелуларен ахезионен молекул
IDO - индолеамин 2, 3 - диоксигеназа
IGF1 - insulin-like growth factor 1 – инсулин фактор на раст 1
IL-1 - интерлеукин 1
IL-1 α - интерлеукин 1 алфа
IL1 β - интерлеукин 1 бета
IL-6 - интерлеукин 6
IL-8 - интерлеукин 8
IL-10 - интерлеукин 10
IL-12 - интерлеукин 12
IL1Ra - interleukin 1 receptor antagonist – интерлеукин 1 рецептор антагонист
INF γ - интерферон гама
IPG-P - инозитол фосфогликан II тип
ISSHP - International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy
ISUOG - International Society of Ultrasound in Obstetrics & Gynecology
ITGA5 - интегрин α (алфа) 5
KIR - killer-cell immunoglobulin-like receptor
LDH - лактат дехидрогеназа
Leiden(F5) - тромбофиличен фактор V
LILRB1 - леукоцитен имуноглобулин лике рецептор B1
MAP - среден артериски притисок
M1 - макрофаг тип еден M2-макрофаг тип 2
MCP-1 - моноцитен хемотактичен протеин 1
MMP 12 - матрикс металопротеиназа 12
MHC - мајорен или главен хистокомпатибилен комплекс
mRNA - монорибонуклеинска киселина
MR-proANP - midregional proAtrial Natriuretic Peptide
MTHFR - Methylene tetrahydrofolate, метилентетрахидрофолат
MTHFR - (метилен тетраhydroфолат редуктаза) C677T
NK - клетки природни убијци
NO - азотен оксид
NO-cGMP - нитрит оксид – цикличен гванозин монофосфат
NOD2 ген - нуклеотид врзувачки олигомеризациски домин 2 ген
NOS - нитрична оксид синтаза
Notch2 - протеогликан 2/сигнална патека
RAS - ренин-ангиотензин систем
PAI - плазминоген активатор инхибитор
PAPP-A - плазма протеин A асоциран во бременост
PGF2 α - Prostaglandin F2 α - простагландин
PGI2 - простаглицин
PI - пулсатилен индекс
PIGF - placenta growth factor - плацентарен фактор за раст
PP13 - плацентарен протеин 13
PPAR- γ - пероксизом пролифератор активирачки рецептор
PTX3 - пентраксин 3
RI - резистенс индекс
ROS - реактивен оксидативен специес

RUPP - утероплацентарен перфузионен притисок
SLE - системски лупус еритематозус
S/D - систолен дијастолен сооднос
SGA - мала за гестациска старост
sEng - растворлив ендоглин
SERPINE 1 - serine protease inhibitor
sFlt-1 - soluble fms-like tyrosine kinase receptor -1- солубилан fms налик тирозин киназа рецептор
STOX1 - сторкхед бокс протеин 1
TCF-4 - T cell factor 4-Т клеточен фактор 4
TGF β 1 - трансформиращки фактор на раст бета 1
THBS4 - тромбоспондин 4
TLR-4 - toll-like рецептор-4
TNFSF - тумор некроза фактор рецептор суперфамилија
TNF- α - тумор некроза фактор алфа
Treg - Т регулаторни клетки
TXA₂ - тромбоксан А₂
U11 - уротензин II
UtA - (Доплер) на утерина артерија
VCAM - vascular cell adhesion molecule
VE - cadherin интегрините α 6 / β 4 и α 6 / β 1 и E-кадхерин
VEGF - vascular endothelial growth factor - васкуларен ендотелијален фактор за раст
VEGFR - васкуларен ендотелијален фактор на раст рецептор
VT - вилозен трофобласт
ZNF554 - zinc finger protein 554
ZO-1 - zonula occludens - зонула оклуденс

ВЕРИФИКАЦИЈА НА ИМУНОЛОШКАТА КОМПОНЕНТА ВО ЕТИОПАТОГЕНЕЗАТА НА ПРЕЕКЛАМПСИЈАТА

ПРВ ДЕЛ

1. ВОВЕД

Хипертензивните нарушувања во бременоста се водечка причина за матернален и неонатален морбидитет и морталитет во развиените земји.⁽¹⁾ Прееклампсијата е мултисистемско нарушување што се сретнува кај 5 до 10% од бременостите.⁽²⁾ Самата таа претставува закана за здравјето на бремената жена во текот и по терминирањето на бременоста, меѓутоа е и закана за состојбата на плодот интраутерино, консеквентно и постпартално.⁽³⁾

Прееклампсијата според Американската асоцијација за обстетричари и гинеколози (ACOG-2013⁽⁴⁾, дополнета 2016 година), се дефинира како присуство на систолен крвен притисок повисок или еднаков на 140 mmHg, и/или дијастолен крвен притисок повисок или еднаков на 90 mmHg, мерен во два интервали на растојание од 4 часа, по 20-тата гестациска недела, потоа присутна протеинурија повеќе или еднакво со 300 mg/dl (или минимум протеин/креатинин ратио од 0,3 mg/dl или протеинурија $\geq 1+$), или со присутен тежок степен на клинички манифестации и во отсуство на протеинурија по 20-та гестациска недела кај пациентки со претходен нормален крвен притисок.

Кај пациентките со хипертензија може да се постави дијагноза на прееклампсија доколку истите имаат манифестации на некои од следните патолошки состојби: тромбоцитопенија под 100.000/микролитар, серум креатинин концентрација поголема од 1,1 mg/dl, или дуплирање на серум креатинин концентрацијата во отсуство на друго ренално заболување, што оди во прилог на пројавена бубрежна инсуфициенција, потоа присуство на покачени хепатални трансaminaзи до двојно од нормалната концентрација, кое е во насока на хепатално нарушување, како и присутни церебрални и визуелни симптоми и пулмонален едем.⁽⁵⁾

Според тежината на клиничката слика⁽⁶⁾, прееклампсијата е поделена на две форми. Првата е со отсуство на посериозни оштетувања на органите и отсуство на сериозна и тешка болест како клиничка слика, односно лесна и умерена форма. Таа се манифестира со хипертензија до 150/100 mmHg, присутна почетна протеинурија, лабораториски параметри со благ, или минимален, незначителен пораст, без сериозни последици по здравјето на мајката и без последици за плодот. Втората односно, тешката форма на прееклампсија, со значајни клинички манифестации, вклучувајќи присутна артериска тензија $\geq 160/110$ mmHg, со масивна протеинурија, каде е загрозен животот и на мајката и на плодот, е одраз на присуството на нарушувањето од прееклампсија што се случува на клеточно ниво и е доказ за асоцираните органски дисфункции. Присутна е системска дисфункција на ендотелот и микроангиопатија, поточно на ниво на бубрегот настанува гломеруларна ендотелиоза, што консеквентно доведува до појава на акутна бубрежна инсуфициенција. Потоа можна е акумулација на течност во белите дробови (пулмонален едем), на ниво на мозокот, појава на екламптични напади и еклампсија, визуелни нарушувања, церебрална хеморагија, HELLP синдром, дисеминирана интраваскуларна коагулација, односно до појава на животозагрозувачка состојба и до можна појава на смртен исход.⁽⁷⁾

Самата етиопатогенеза на прееклампсијата не е до крај сеуште дефинирана, но се смета дека е резултат на мултипли фактори.⁽⁸⁾ Несоодветната плацентарна имплантација, на тоа недоволната плацентарна перфузија, со неправилното трофобластно ремоделирање на спиралните артериоли, се клучни, меѓутоа не и единствени во механизмот на настанувањето на прееклампсијата.⁽⁹⁾ Останатите фактори ги вбројуваат генетските, имунолошките, хематолошките и факторите од влијанието на средината, потоа, ангиогените циркулирачки фактори, оксидативниот стрес, инфламацијата, нарушената хемостаза, протеинскиот липиден дисбаланс, како и дисфункција на мајчиниот ендотел.⁽¹⁰⁾

Доколку се земе предвид синдромската, како и мултифакториелната природа на болеста, сеуште не е едноставно рутински да се постави дијагнозата на прееклампсија.⁽¹¹⁾

Прееклампсијата ја сочинуваат два стадиуми.⁽¹²⁾ 1) Асимптоматскиот, кој е приказ на неправилен, несоодветен развој на плацентата, заради што настанува плацентарната инсуфициенција и на кој консеквентно се надоврзува вториот стадиум. 2) Симптоматски стадиум кој во себе ја содржи богатата клиничка слика на прееклампсијата: примарно со хипертензија и со протеинурија. Во зависност од тежината на состојбата, присутни се манифестации од нарушувања на целните органи.⁽¹³⁾

Прикажувајќи ја оваа состојба на стадиуми, истражено е како всушност изгледа плацентата, што има примарна улога во патогенезата на прееклампсијата.⁽¹⁴⁾ Во првиот стадиум се среќаваат инфарктни зони и намалена ендоваскуларна инвазија на цитотрофобластот и неправилно трофобластно ремоделирање на спиралните артериоли. Присутни се склеротично стеснети артерии и артериоли.⁽¹⁵⁾ Неспособноста на цитотрофобластот да се промени во ендотелијален фенотип од епителијален, и неговата неможност да ја намали експресијата на атхезионите молекули на епителот, а да го прифати атхезиониот изглед на ендотелот (што е всушност, псевдоваскулогенезата), е тоа што ја прави ангиогенезата на плацентата несоодветна.⁽¹⁶⁾ Самиот тој доведува до плацентарната исхемија кај прееклампсијата.^(17,18) Вториот стадиум ја опфаќа богатата клиничка симтоматологија и манифестација на прееклампсијата. Таа е последица на афицираните целни органи, настаната заради хипоперфузија и хипоксија, на пример, различен системски инфламаторен одговор, зголемена васкуларна пропустливост, присутна гломеруларна ендотелиоза. Тешката прееклампсија е асоцирана и со последици по фетусот кои се изразуваат од мал раст за гестациската возраст, до појава на интраутериниот застој во развојот на плодот, предвремени породувања, но и до фетална смрт.⁽¹⁹⁾

Патогенезата на прееклампсијата е дополнета со значајност на соодносот на ангиогените маркери, односно, истите се користат во дијагностички цели, како и во диференцијација на тежината на состојбата.⁽²⁰⁾ Зголеменото ниво на антиангиогениот sFlt-1 (soluble fms-like tyrosine kinase receptor -1) т.е. солубилен fms налик тирозин киназа рецептор, моќен вазоконстриктор и намаленото ниво на проангиогениот васкуларен ендотелијален фактор за раст (VEGF – vascular endothelial growth factor), и на плацентарниот фактор за раст (PIGF -

placenta growth factor), резултира со зголемен нивен сооднос. Тоа последователно доведува до инхибирана плацентарна неоваскулогенеза, инхибирана вазодилатација и инхибирана трофобластна инвазија и трансформација.^(21,16)

Хематолошките промени кај пациентките со прееклампија настануваат заради повисоки нивоа на плазминот фибринопептид А, на Д-димерот и на циркулирачките комплекси тромбин-антитромбин во споредба со нормотензивните. Активноста пак на плазмин антитромбин III е намалена што сумарно покажува зголемено создавање тромбин. Како последица на тоа настанува секундарно активирани фибринолиза.^(22,23)

Меѓусебниот однос што постои помеѓу имунологијата, инфламацијата и состојбата на прееклампија е комплексен. Тој однос се прикажува во бременоста преку адаптација на имунолошкиот одговор потребен за мајката да толерира имунолошки од неа различен фетус низ целокупната бременост.

Нормалната бременост е резултат на контролиран имунолошки процес, т.е. правилен имун одговор.⁽²⁴⁾ Мајчиниот имун систем влијаејќи на плацентацијата последователно влијае на целокупната системска реакција. Lauga A. Mageea et al. (2014) истакнале дека прееклампијата може да е резултат и на инфективен причинител.⁽²⁵⁾

Цитокините самите активираат широка палета на биолошки активности. Тие се познати како вазоконстриктори способни за продукција на ендотелијална клеточна активација и дисфункција. Плацентата создава една цела колекција на про и антиинфламаторни цитокини, адипокини и цитокин like ангиогени фактори на раст кои кај прееклампијата, кои заради настанатата хипоксија се со променети соодноси.⁽²⁶⁾ Ишемичната плацента од своја страна индицира ослободување на биоактивни циркулирачки фактори, вклучувајќи ги проинфламаторните цитокини кои придонесуваат да ја медираат широката зона на ендотелијалното оштетување патогномотично за прееклампијата. Што значи, кај прееклампијата заради ексцесивната плацентарна стимулација имунолошкиот одговор егзацерира. Проинфламаторните цитокини имаат негативен ефект врз бременоста.⁽²³⁾

Во процесот на инвазија на трофобластот, децидуата, која ја формира мајчината страна на плацентата, содржи голем број на имуни клетки кои се

неопходни за соодветна миграција на трофобластните клетки. Макрофагите, НК (природни убијци) клетките, DC (дендритични клетки), T регулаторни клетки се присутни во децидуата и се потребни за нормална инвазија на трофобластната клетка за плацентацијата.^(27,28) Овие клетки заеднички ја инфилтрираат децидуата и заедно со трофобластните клетки прават еден конгломерат дозволувајќи да достигне кон ендометриумот низ контролирано отстранување на нативните клетки на спиралните артерии. Утерините НК клетки, T регулаторните клетки и регулаторните цитокини обезбедуваат соодветна контрола и функција на проинфламаторните клетки во нивната активност да осигураат правилна инвазија. Имено и DC клетките од децидуата преку нивната функција ги промовираат Th2 клетките да направат имунотолеранција на мајката спрема фетусот. Сумарно, имуните клетки во бременоста создадени од децидуата ја имаат улогата да обезбедат соодветна имплантација и да промовираат трофобластна инвазија, која ниту е површна ниту е премногу инвазивна. Тоа е постигнато со продукција на цитокини и онкогени фактори, што е неопходно за нормална бременост.⁽²⁹⁾

Абнормалноста во овој имунолошки балансиран одговор е основниот причинител во патологијата на прееклампсијата. Дефектот на трофобластната инвазија асоцирана со прееклампсија настанува како резултат на имунолошка интолеранција. За време на васкуларниот развој на плацентата, цитотрофобластот ги invade утерините спирални артерии заменувајќи го ендотелијалниот слој. На крајот на првиот триместар утерините спирални артерии се како линии ексклузивно од трофобластот.⁽³⁰⁾

Нарушување во интеракцијата на KIR (killer-cell immunoglobulin-like receptor) кон uNK клетките со HLA-C на интерстициелниот трофобласт дава абнормален децидуален имун одговор резултирајќи со несоодветно ремоделирање на спиралните артерии.⁽³⁰⁾ Кај прееклампсијата, има лимитирана инвазија на спиралните артерии само на површинските слоеви на децидуата. Неуспехот на трофобластната инвазија резултира со намален утерин перфузионен притисок и со тоа последователно со плацентарна исхемија.

Кај здравата бременост намалениот Th1/Th2 сооднос во прилог на повисоки вредности на Th2 клетките во периферната циркулација на мајката ја

одржува имунотолеранцијата кон фетусот.⁽³¹⁾ Имунолошкиот баланс е најважен и од него потекнуваат излачените циркулаторни цитокини, како проинфламаторни, така и антиинфламаторни.⁽³²⁾

T регулаторните клетки се есенцијални за нормалната бременост, заради создадената имунотолеранција со регулација на Th1 од страна на T наивните клетки и истовремено со нивната способност да продуцираат IL-10. Со намалувањето на Th1 клетките се намалуваат проинфламаторните цитокини одговорни за инфламацијата. IL-10 сам по себе индуцира експресија на транскриптор фактор Foxp3, кој е неопходен за продукцијата на T регулаторни клетки, како повратен механизам на одржување. Кај прееклампијата, намалените нивоа на IL-10 се констатирани и во циркулацијата и на ниво на плацентата.⁽³³⁾ IL-10 како моќен цитокин ја регулира васкуларната функција и превенира васкуларна дисфункција.⁽³³⁾ IL-10 има способност да ги намалува инфламаторните цитокини, поврзани со оксидативниот стрес, со цел да настане соодветното ремоделирање на спиралните артерии и доволна плацентарна перфузија. Истражено е и како терапевски метод IL-10 ги намалува ендотелинот 1 и INF γ , ја враќа вазодилатацијата, ја намалува протеинуријата.⁽³⁴⁾

Жените со прееклампија имаат всушност хронична инфламација и продукција на автоантитела. Состојбата се влошува како што прогредира бременоста. Кај прееклампијата, плацентарната исхемија настанува како резултат на плитката трофобластна инвазија што е асоцирано со имунолошки дисбаланс каде проинфламаторните CD 4+T клетките се покачени и T регулаторните клетки се намалени. Овој тип на дисбаланс води до хронична инфламација карактеризирана со оксидативен стрес, проинфламаторни цитокини и автоантитела.⁽³⁴⁾

Harmon Aschlyn et al. направиле студија на имунолошкиот одговор што предизвикува хипертензија како реактивност на плацентарната исхемија кај бремени стаорци.⁽³⁵⁾ CD 4+T клетките се покачени и T регулаторните клетки се намалени што води до покачување на проинфламаторните цитокини, ендотелин (ET-1), реактивен оксидативен спец (ROS) и Бета клеточна продукција на агонистички автоантитела кон ангиотензин II (Ang II) тип рецепторот (AT1-AA). Сите овие фактори во целина го кулминираат развојот на

хипертензија во тек на бременоста. Самото намалување на Т регулаторните клетки и во корелација со регулаторниот цитокин IL-10 е докажано дека се асоцирани со плацентарната исхемија во бременоста. Тие конекции и влијанија се предмет на истражување на бројни автори во оваа област.

Проинфламаторните цитокини се секретирани од активираните Th1 и Th17 клетки и промовираат цитотоксичен и инфламаторен одговор.

TNF- α (тумор некроза фактор алфа) ја има главната улога во мрежата на цитокини со широк спектар на биоактивности. Нормално е продуциран од плацентарните трофобластни клетки и од фетоплацентарните макрофаги. Учествува во регулацијата ендотелијалната експресија на тромбоцитниот фактор за раст, ендотелијал 1 и плазминоген активатор инхибитор. TNF- α индуцира структурна и функционална алтерација на ендотелијалните клетки. Тој ја намалува нитрит оксид синтазата mRNA со што ја намалува ацетилфолин индуцирана вазодилатација и дестабилизација на eNOS mRNA и ја зголемува продукцијата на потентниот вазоконстриктор ендотелин 1 со зголемување на експресијата на препроендотелин 1 mRNA.⁽³⁶⁾ Со тоа тој придонесува за да се атхерираат меѓусебно молекулите, кои потоа ги привлекуваат леукоцитите за да се атхерираат на васкуларното ткиво и со тоа да придонесуваат во создавањето на едемот и хипертензијата. Механизмот е сеопфатен и е одговор на елевираниот вредности на цитокините, заради истовремената активност и на ендотелинот и на оксидативниот стрес и на активацијата на ангиотензин II тип 1 рецептор.^(37,38,39)

TNF- α всушност го провоцира оксидативното оштетување и го дестабилизира протоколот на електрони низ митохондриите што резултира со ослободување на слободните радикали и пероксиди што пак само по себе го прави оштетувањето на ендотелијаните клетки.⁽⁴⁰⁾

TNF- α ја стимулира продукцијата на ангиотензинот II во женскиот репродуктивен систем додека пак заедно со IL-6 учествува во зголемување на продукцијата или експресијата на ангиотензин II тип 1 рецепторите во мазната мускулатура на крвните садови.⁽⁴¹⁾

IL-6 (интерлеукин 6) е еднакво значаен проинфламаторен цитокин, продуциран од мононуклеарните фагоцити, ендотелијалните клетки, фибробластите, и Т клетките и е вклучен во имунолошката активација, односно во функцијата на васкуларизацијата во модулацијата на имуниот одговор.

Кај прееклампсијата, заради исхемијата на плацентата и консеквентно присутната матерна ендотелијална дисфункција е нарушен балансот на нивната правилна синтеза и функција. Зголемените вредности на овие цитокини корелираат со ендотелијална клеточна пропусливост, манифестирано со порастот на артериската тензија и со намалената ренална функција (патолошки бубрежното ткиво е со гломерулосклероза (гломерулите покажуваат цврст изглед со големо стеснување или оклузија). Капиларниот ендотел е отечен заради едем со задебелување на капиларната базална мембрана и проширување на интерстицијалните простори со интензивен едем. Sien Yee Lau et al.⁽⁴²⁾

Покачени серумски нивоа на фибронектин дисбаланс во соодносот тромбоксан A2/простациклин, покачени нивоа на фактор VIII антигенот кон фактор VIII коагулантната активност, дисбаланс на продукцијата на нитричниот оксид ја потврдуваат хипотезата за исто така важни причинители на ендотелијално клеточно оштетување на мајчиниот ендотелиум клучен во патогенезата на прееклампсијата.⁽⁴³⁾

2. ПРЕГЛЕД ВО ЛИТЕРАТУРАТА ЗА ЕТИОЛОГИЈАТА НА ПРЕЕКЛАМПСИЈАТА – ИСТОРИСКИ ОСВРТ

Уште во доцниот петти и раниот четврти век пред нашата ера, Хипократ создал класификација во која ја образложува еклампсијата. Афоризмот XXXI 507 во Coan Prognosis наведува дека главоболка придружена со тежина и конвулзии за време на бременоста се смета за лоша појава.⁽⁴⁴⁾ Низ вековите, различно е остварувано нејзиното проучување. По византиското време меѓу 700-тата и 1200-та година и низ ренесансниот период како што е опишано од Cianfrani, 1960 еклампсијата предизвикувала голем интерес кај едуцираните истражувачи.⁽⁴⁵⁾

Mauriceau, на крајот на седумнаесеттиот век (1694) ја опишува како болест кај многу млади жени и почеста кај прворотки, но и како застрашувачка состојба со епилептични напади т.е. конвулзии (сеуште не е користен зборот еклампсија).⁽⁴⁶⁾ Истиот прв пат е воведен во средината на 18 век(1739) од Bossier de Sauvage (опишано од Temkin O.) кој направил дистинкција на матерналната состојба дека е различна од епилепсијата.⁽⁴⁷⁾ Поскорешни сознанија за најраниот период е мислењето од Robillane et al 2017, кое е фокусирано на човечката најстара мајка, закопана пред 28.000 години пронајдена од палеантрополозите, која е 20 годишна жена во осмиот месец во бременоста, дека починала од еклампсија (23.000 години пред историскиот период).⁽⁴⁸⁾

Во 1797 Denman забележал поврзаност на едемите кај жените со еклампсијата и Pierre Rayet во 1840 опишал присуство на протеинурија кај истите.⁽⁴⁹⁾

Се увидело дека не сите жени со протеинурија развиваат конвулзии и еклампсија и така е настанат терминот прееклампсија или токсемија. Johns (1843), ги опишал пропратните симптоми кај жените со протеинуријата, вклучувајќи ја главоболката, повременото губење на видот, силна болка во абдоменот итн.⁽⁵⁰⁾

Varquez во Франција во 1897 ја открива екламптичната хипертензија.⁽⁵¹⁾

Brosens во 1972 година ја опишува трофобластната инвазија и дека нејзиниот неуспех доведува до прееклампсија. Процесот трае до крајот на првиот триместар. Разликата за потребата од поголема инвазија на трофобластот во споредба со онаа кај другите цицачи се должи на потребата за нутритиенти за развој на мозокот на фетусот.⁽⁵²⁾

Pijenenborg во 1980 година ја промовирал теоријата за имплантацијата на постелката во тн. два брана и дека токму кај прееклампсијата настанува дефект во вториот бран, заради што трофобластот останува површински имплантиран.⁽⁵³⁾ Од тука се надоврзува заклучокот дека хипертензијата настанува како последица односно е компензаторен механизам на мајката да обезбеди доволно нутритиенти за фетусот. Породувањето е ефективен лек на конвулзиите.⁽⁵⁴⁾

Во изминатите декади откриено е дека прееклампсијата не е само хипертензијата во бременоста туку, таа сеопфатна органска засегнатост, се објаснува со една теорија - ендотелијална клеточна дисфункција. Настанува гломерулоендотелиоза во бубрезите, се кумулираат Купферови клетки во хепаталните синусоиди (HELLP синдромот) и ендотелијалните клетки се инволвирани во крвно мозочната бариера (конвулзиите кај еклампсијата).^(55, 56, 57)

Кон крајот на 1990-тите години почетокот на првите две декади од 2000-та година, огромен напредок е достигнат во докажување на асоцијацијата на прееклампсијата со имунологијата. Некои од основните откритија се - намалено ниво на секреторен HLA-G кај прееклампсијата, улогата на цитокините и нивниот сменет сооднос кон Th1, и истите се бележат примарно кон крајот на деведесеттите години.⁽⁵⁸⁾ Потоа, истражена е имунолошката улога на семената течност (1998), улогата на клетките природни убијци и на дендритичните клетки (2000-2004).⁽⁵⁹⁾

Girardi G. во 2006 година ја истажувал дисрегулацијата на ангиогените фактори со активација од комлементот и во 2008 година промовирал анимален модел за прееклампсија со инволвирана имунолошката компонента.⁽⁶⁰⁾

Ишемијата во прееклампсијата е онаа која доведува до продукција и ослободување на цитокините во мајчината циркулација. Според Conrad, Miles и Венуо⁽⁶¹⁾ (1997) веројатно е дека ишемијата доведува до продукција на TNF- α и на IL-1. Овие цитокини се способни во активацијата и дисфункцијата на ендотелијалните клетки. Wang и Walsh⁽⁶²⁾ (1996) откриле покачени нивоа на TNF- α кај преекламптичните плаценти споредбено со плацентите кај нормалните вредности. Овие откритија индицираат дека постелката е одговорна во продукција на TNF- α .

Од страна на апоптичниот трофобласт и синциотиотрофобластот се детектираат покачени циркулирачки вредности според Sargent (2003)⁽⁶³⁾. Според Neale D. (2003) - детектирал зголемена апоптоза на трофобластните клетки изложени на серум од преекламптични пациенти.⁽⁶⁴⁾ Експесивната вредност од синциотиотрофобластните микропартикли се веројатна причина на активирање на Th1 клетките за поттикнување на прееклампсијата. Тие партикли ги инхибираат функциите на ендотелијалните клетки и ги

индуцираат да продуцираат проинфламаторни фактори. Дополнително и моноцитите учествуваат во резултирањето на зголемената продукција на проинфламаторни цитокини TNF- α и на IL-12 кои подоцна индуцираат Th1.

Важна е јасната дистинкција на рана прееклампсија, пред 34 гестациска недела, и на доцна, по 34 гестациска недела, од што зависи различниот исход во однос на зголемен неонатален морбидитет и морталитет и стапките на изразен фетален застој во растот на плодот. Поделена прееклампсијата на тн. матернална и тн. плацентарна прееклампсија од страна на Redman ја наметнува теоријата дека матерналната или доцна прееклампсија може да не е асоцирана со дефект во трофобластната инвазија, туку поважна е матерналната предиспозиција за инфламацијата и васкуларните промени (обезитетот, претходно хронична хипертензија, тромбофилии, дијабетес, антифосфолипиден синдром, дислипидемија, инсулинска резистенција итн.).⁽⁶⁵⁾

Актуелните сознанија се темелат на хипотезите да се утврди кои се најважните циркулирачки биомаркери со осврт на антиангиогените фактори, на цитокините, создадени од страна на синцитиотрофобластот кои заеднички го промовираат оксидативниот стрес. Се анализира важноста во инбалансот меѓу проангиогените и антиангиогените фактори VEGF и PLGF наспрема sFlt-1 и sЕндоглинот.⁽⁶⁶⁾ Значаен е инозитол фосфогликан П тип (IPG-P), молекула кој се детектира во урината кај пациентки 2 до 4 недели пред развој на симптоматологијата на прееклампсијата.⁽⁶⁷⁾

Кај прееклампсијата, зголеменото количество на циркулирачки проинфламаторни цитокини го активираат ендометриумот провоцирајќи егзацербација на системскиот имун одговор.⁽⁶⁸⁾

Разни студии укажуваат дека кај нормалната бременост настанува трансфер кон Th2 антиинфламаторниот тип на имунитет, насочен кон фетусот и постелката, додека пак кај компликациите од бременоста, како кај прееклампсијата заради отсутен трансфер доминира Th1 или проинфламаторниот тип на имунитет.⁽⁶⁹⁾ Во поголемиот број досега направени студии каде е истражувана Th1/Th2 хипотезата е потврдена. Затоа потребно детално е да се истражи дали прееклампсијата е асоцирана со зголемен инфламаторен одговор и дали навистина настанува девијација на

адаптираниот одговор спрема Th1 споредбено со нормалната бременост. Во зависност од тоа кои цитокини ќе бидат продуцирани од страна на Th клетките се добива одраз и преминацијата на истите. Нивниот баланс ја дефинира состојбата дали се работи за нормална или за комплицирана бременост.^(70, 71)

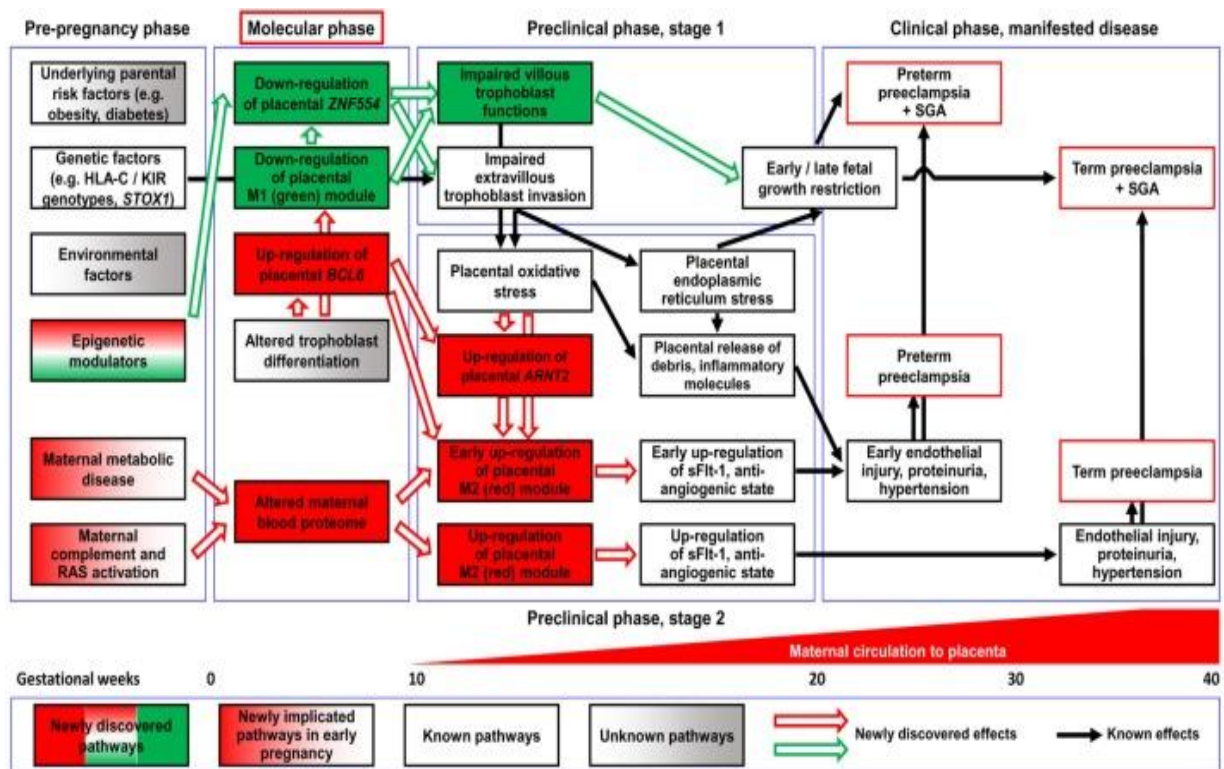
Истражувања сугерираат дека прееклампсијата може да биде последичен причинител на развој на кардиоваскуларна болест, ренална болест, неколку години по завршувањето на бременоста.⁽²⁵⁾ Докажани се зголемени вредности и на микроалбуминурија до 5 години, по бременост кај жени со претходна прееклампсија. Овој наод е компатибилен со присуството на основна непознаена ренална болест или оштетувачкиот ефект на прееклампсијата на бубрегот.⁽⁷²⁾

3. ЕТИОПАТОГЕНЕЗА НА ПРЕЕКЛАМПСИЈАТА

Пред да се изевалуира состојбата прееклампсија мора да се направи дистинкција на хипертензивните нарушувања во бременоста.^(73,74)

Според ISSHP (International Society for the study of Hypertension in Pregnancy),⁽⁷⁵⁾ тие се поделени во 4 големи групи и тоа: 1. Гестациска хипертензија односно хипертензија $\geq 140/90$ mmHg развиена по 20-тата гестациска недела во бременоста кај претходно нормотензивни пациентки во отсуство на протеинурија, 2. Прееклампсија и/или еклампсија, 3. Хронична хипертензија суперпонирана со прееклампсија и 4. Хронична хипертензија присуство на хипертензија пред 20-тата гестациска недела која перзистира и по 6 недели постпартално.

Прееклампсијата настанува како последица на нарушената трофобластна инвазија во сегментот на миометриумот на спиралните артерии.⁽⁷⁶⁾ Нарушувањата во плацентарната оксигенација резултира со хипоperfузија и перманентна исхемија и индукција на оксидативен стрес од страна на плацентата и од мајчината крв.



Слика бр. 1. Патофизиологијата на прееклампсија (Nandor Gabor Than et al. 2018)⁽⁷⁷⁾

Објаснување на слика бр.1. Матернал пат: промени во протеомот на крвта на мајката, вклучувајќи и системски воспалителни промени, може да се забележат и кај предтерминска и кај терминската прееклампсија, пред да се воспостави циркулацијата на мајчиниот дел од плацентата, поддржувајќи го фактот дека мајчините фактори имаат клучна улога во поттикнувањето на раниот развој на болеста. Подоцна овие промени можат да предизвикаат трофобластни функционални промени што доведуваат до зголемување на регулацијата на гените на модулот M2, хиперпродукцијата на sFlt-1 и антиангиогената состојба преку траекторија која не мора да влијае на феталниот раст. Плацентарен пат: изменетата диференцијација на трофобластот води до дисрегулација на модулот M1 гени и фактори на центри во модулот M2. Намалувањето на регулацијата на ZNF554 и модулот M1 гени вклучени во регулацијата на растот на фетусот и метаболизмот имплицираат оштетени вилозни трофобластни (VT) функции, покрај абнормалната екстравилозната трофобластна (EVT) инвазија. Зголемувањето во регулаторната патека BCL6-ARNT2 го сензибилизира трофобластот до исхемија и ја зголемува Flt1 експресијата откако е воспоставена мајчината циркулација до плацентата. Овие промени се забележани само кај предвремена прееклампсија, што укажува на тоа дека оваа плацентална патека го промовира раниот развој на прееклампсијата. Интеграцијата на овие молекуларни патишта доведува до комплексна патогенеза на прееклампсијата.

Интерес побудува самиот миометриум колку истиот е променет кај прееклампсијата во однос на нормалната бременост. Повеќе студии се базираат на васкуларните тензиони модулатори од миометриумот кај прееклампсијата, а не толку многу е верифициран антиоксидантниот систем, митохондријалниот

апарат и автофагите во миометриумот.⁽⁷⁸⁾ Слободните радикали кај прееклампитичната плацента индуцираат циркулација на ROS (реактивен кислороден специес) и оксидативни продукти од крвните биомолекули. Тие ги афицираат и функционалноста на миометриумот и на ендотелијалните клетки вклучувајќи широк спектар на клеточни процеси.⁽⁷⁹⁾

Во плацентата мултинуклеарниот синцитиотрофобласт е генериран со помош на клеточна фузија на вилозниот мононуклеарен цитотрофобласт и таа исполнува важни функции како што се продукцијата на хормоните во бременоста, транспортот на кислород и нутриенти. Две недели по фертилизацијата, екстравилозниот трофобласт целосно инвадира кон матерналниот утерин сегмент. Воедно, интерстициелниот цитотрофобласт ја колонизира децидуалната строма и ендоваскуларниот цитотрофобласт пенетрира кон матерналните спирални артерии. Модификацијата на овие крвни садови е критичниот чекор во плацентацијата. Со помош на заштитната улога на екстравиозниот трофобласт кон спиралните артерии и потоа на интерстициелниот цитотрофобласт, кој овозможува еластоза и деградација на мускулатурата, на крвните садови и тоа заедно со макрофагите и со клетки природни убијци, придонесуваат да настане соодветен процес на нивно ремоделирање. Спиралните артерии стануваат силно дилатирани овозможувајќи проток со низок отпор од плацентата кон фетусот. Оштетување во овој процес, особено во миометријалниот дел на крвните садови, е предиспозиција за компликации од типот на прееклампсијата, застој во растот, предвремено породување или фетална смртност.⁽⁸⁰⁾

Неуспех во имунолошкото прифаќање од страна на плацентата и последователно децидуалната дисфункција, или абнормалната трофобластна инвазија, се основните причинители за развој на состојбата. По бројни истражувања, констатирано е дека клетките природни убијци учествуваат во толеранцијата на семиалогенскиот фетус, но и ја афицираат децидуалната ангиогенеза и функцијата на екстравилозниот трофобласт. Неговата експресијата на HLA-C (хуман леукоцитен антиген Ц) преку интерреакција со KIR рецепторите⁽⁷³⁾ односно нивната меѓусебна комбинација на алелите, го зголемува ризикот на појава на компликации во бременостите. Со цел за соодветно инвадирање во сидовите на миометриумот, дисталниот колумн

цитотрофобласт експресира бројни екстравилозни трофобластни маркери како HLA-G, T cell factor 4(TCF-4), интегрин $\alpha 5$ (ITGA5) и $\beta 1$, Notch2, протеогликан 2 и ErbB2.⁽⁸¹⁾ Паралелно, интерстициелниот цитотрофобласт подлежи на понатамошна диференцијација со помош на индуцирањето на матрикс металопротеиназата 12⁽⁸²⁾ интегрин $\alpha 1$ (ITGA1) и со диамин оксидазата (DAO).⁽⁸³⁾

Од имунолошки аспект, утерусот во бременоста е главно колонизиран од клетки од хуморалниот имун систем кои ги вклучуваат најмногу макрофагите и клетките природни убијци uNK. Околку 50 до 70 проценти се опфатени од uNK⁽⁸⁴⁾, 20 до 30% од страна на макрофагите и 10 до 15% од Т клетките од CD45+имуните клетки⁽⁸⁵⁾, само околу 2% опфаќаат дендритичните клетки и Т регулаторните клетки.

Неизбежни се да се споменат и други клеточни видови, на пример, маст клетките, кои се локализираат околу децидуалните крвни садови и нивната улога се воочува по нивно намалување и се манифестира преку интраутериниот застој во растот. Неутрофилите, акумулирани околу спиралните артерии, учествуваат во диференцијацијата на проангиогениот фенотип кон вториот триместар во бременоста. Понатаму, проучени се вредностите и на присутните Б клетки и зависноста од соодносот на зрели и наивни Б клеточни низи.

Дендритичните клетки се инволвирани во формирањето на имуниот одговор од страна на домаќинот наспроти инвадирачкиот екстравилозен трофобласт.

Важноста на uNK клетките е во воспоставувањето на контрола на утерината неоангиогенеза, контрола на ремоделирањето на спиралните артерии, на давањето на имунолошкиот одговор кон феталниот антиген кога истите се соодветно активирани. Неадекватната и несоодветната негова активација промовира цитотоксичност, што консеквентно доведува до плацентарна дисфункција. Тие се промовираат со помош на прогестеронот и со трансформирачкиот фактор на раст (TGF β 1) и понатаму диференцираат во зрели uNK клетки (фенотипски CD56sb/CD16- клетки). Важно е да се истакне дека настанува меѓусебна интеракција на екстравилозниот трофобласт и клетките природни убијци за заедничко модифицирање на нивните функции.

Мајорниот или главниот хистокомпатибилен комплекс МНС I класа експресиран од екстравилозниот трофобласт е во директна интеракција со бројни рецептори за клетките природни убијци и со тоа пренесуваат или инхибиторен или активаторен сигнал кон нивната цитотоксичност и кон продукцијата на цитокините.⁽⁸⁶⁾

МНС 1 типот на молекули експресираат уникатна комбинација од класичниот HLA-C и неklasичните HLA-E, HLA-F и HLA-G класа I лиганди, секој со своја соодветна улога во имунолошкото прифаќање на фетусот.⁽⁸⁷⁾ HLA-C ја промовира клеточната дегранулација и секреција на гранулоцитниот макрофаг колоно стимулирачки фактор (GM-CSF) и тумор некроза факторот (TNF). HLA-E има улога во раната имплантација од 5-та до 7-ма гестациска недела. HLA-G има контролирачка односно рестриktivна улога кон цитотоксичниот ефект на uNK клетките, односно промовира имунотолеранција преку инхибирање на улогата на проинфламаторните цитокини вклучувајќи ги IFN- γ , TNF, IL-1 β , IL-6.⁽⁸⁸⁾

uNK клетките се одговорни за продуцирање на цитокините и на неколку фактори за раст, но истовремено се одговорни и за продукцијата на мултипли фактори на кои рецепторите се наоѓаат токму на примарниот екстравилозен трофобласт. На пример, uNK клетките создаваат високи вредности на IL-8, INF- γ , TNF, TGF β 1, CXCL10 како и ангиогените фактори од типот на VEGF-A, VEGF-C и PGF.⁽⁸⁹⁾ На мајчино-феталната интерфаза се продуцирани рецепторите за овие лиганди од страна на самиот екстравилозен трофобласт. Рецептор за IL-8 е CXCR1, за CXCR3 е CXCL 10 рецепторот⁽⁹⁰⁾, додека TNFR1 како и VEGFR-1 и VEGFR-3 подоцна се врзуваат за VEGF-A и за VEGF-C соодветно.⁽⁹¹⁾ TNF и IFN- γ имаат можност да прават инхибиција на трофобластната миграција и на инвазијата, индуцирајќи пораст на PAI експресијата и провоцирајќи MMP диригирана протеолиза.⁽⁹²⁾

Втората по големина леукоцитна популација ја сочинуваат макрофагите. Тие се класифицирани во две групи и тоа: M1, претставувајќи ја групата на проинфламатори, поконкретно ги секретираат IL-6, TNF и IL-8, како и на M2, односно антиинфламаторниот фенотип со неговите типични M2 маркери како CD209 и CD206 кои директно ги секретираат IL-10 и TGF- β .⁽⁹³⁾ Децидуалните макрофаги имаат способност за супресија на T клеточната активност и да ги

индуцираат Т регулаторните клетки. Докажано е дека поврзаноста на HLA-G хомодимерите со макрофаги-асоцираните леукоцитни имуноглобулин лике рецептори B1 (LILRB1), заедно ја зголемуваат секрецијата на IL-6, IL-8 и на TNF. Постојат докази кои укажуваат на фактот дека во случаите на прееклампија, постои поларизација кон M1 типот на макрофаги односно егзацерира продукцијата на проинфламаторните цитокини.⁽⁹⁴⁾ Спротивно, M2 односно антиинфламаторните цитокини како IL-10 и TGF- β го рестриктираат екстравилозниот трофобласт во неговиот миграторен потенцијал.

Sugulle⁽⁹⁵⁾ и соработниците ја разработуваат промената во т.н. MR-proANP заради што се рефлектираат на кардиоваскуларните и на хемодинамските нарушувања. Автори во open access - како дополнување ја користат и спектрометријата базирана за протеоми со цел идентификација на подтиповите на протеини во урината на пациентките.⁽⁹⁶⁾

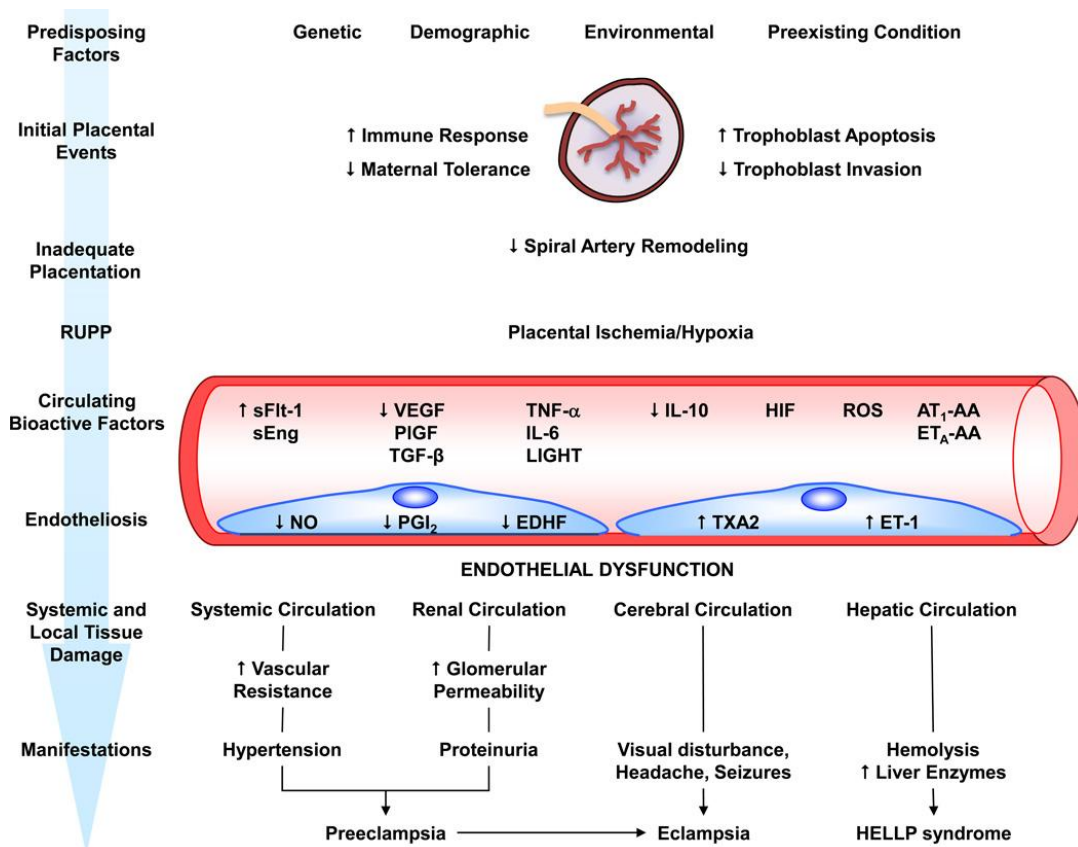
Brosnihan, Hering⁽⁹⁷⁾ и соработниците откриле дека присутните ангиотензин II од локалното ткиво - ја контролираат трофобластната инвазија и неговите зголемени вредности во ткивата од матерналниот дел од плацентата имаат огромна улога во трофобластната миграција и инвазија, односно настанувањето на нивните абнормалности учествува во патогенезата на прееклампијата. Во однос пак на васкулогенезата, тн. Notch сигналниот пат - има важна улога во клетко-клеточниот контакт и тоа се остварува преку 4 трансмембрански рецептори (Notch 1-4) и пет лиганди (DLL1/3/4 и JAG1/2).

За значајноста на горенаведеното е и студијата⁽⁹⁸⁾ дека токму неможноста за пери и ендоваскуларниот цитотрофобласт да го експресира Notch лигандот JAG1 е оној кој учествува во патофизиологијата на прееклампијата.

Важноста на имунолошкиот систем и присуството на имунолошки фактори детално го анализира Redman.⁽⁹⁹⁾ Инфламаторниот одговор според него е индуциран од плацентарните партикли, во распон од големи депонирани мултинуклеарни фрагменти, до субцелуларни фрагменти распределени по површината на хуманата плацента. Промените во бројот и величината на синцитотрофобластните егзозоми и оштетувањето на крвните садови со микродимензии се многу важни во матерналниот синдром на прееклампија.

Познато е дека мајчината имунотолеранција е сплет од круцијални интерреакции меѓу регулаторните CD4+T клетки и утерините клетки природни убијци, со улога на препознавање и потоа прифаќање на феталниот антиген и овозможување на соодветна плацентација. Абнормалност во овие интерреакции доведува до несоодветна, недоволно добра плацентација, потоа намалена плацентарна перфузија и предизвикува хронична имунолошка активација. Во прееклампсијата настанува намалување на циркулаторните регулаторни CD4+T клетки.⁽¹⁰⁰⁾

Цитокините се несомнено важни во патофизиологијата на прееклампсијата, нивното значење е неизоставно во основата на прееклампсијата. Проинфламаторните цитокини, како TNF и IL-6 се со елевирани вредности и стимулираат продукција на ROS, на ендотелин 1 и на AT1-AA, со што како каскада придонесуваат во пораст на артериската тензија како одговор на плацентарната исхемија. Chatterjee⁽¹⁰¹⁾ потврдил дека намалените вредности и нивното отсуство, конкретно на IL-10, ја влошуваат хипертензијата и ендотелијалната дисфункција, што може да се прикаже на наредната слика, како и целосната имунопатологија на прееклампсијата.



Слика бр 2. Фактори на ризик (J.S.Possomato-Vieira R.A.Khalil, 2016)⁽¹⁹⁹⁾

Опис на слика бр. 2. Приказ на предиспонирачки фактори на ризик, посредни биоактивни фактори и ендотелијални оштетувања во прееклампсијата. Генетски, демографски, еколошки и други фактори на ризик предизвикуваат абнормална плацентација. Зголемениот имунолошки одговор, апоптозата на трофобластични клетки и намалената инвазија на трофобласт предизвикуваат лошо ремоделирање на спиралните артерии и намален утероплацентарен перфузионен притисок (RUPP). RUPP предизвикува ослободување на неколку циркулирачки биоактивни фактори. Биоактивните фактори ги насочуваат ендотелните клетки во системската циркулација, предизвикувајќи генерализирана вазоконстрикција, зголемен васкуларен отпор и хипертензија, во бубрежната циркулација каде предизвикуваат зголемена гломеруларна пропустливост и протеинурија, во церебралната циркулација каде што предизвикуваат нарушување на видот, главоболки, напади и еклампсија и во хепаталната циркулација предизвикувајќи хемолиза, покачени хепатални ензими и ниски тромбоцити (HELLP синдром).

Важноста на функциите на ендотелиумот ги вклучува контролата на мазната мускулатура преку ослободување на вазодилататорни и вазоконстрикторни материи и регулацијата на антикоагулантните, антиромбоцитните и фибринолитичните функции преку ослободување на солубилни фактори. Васкуларниот мајчин ендотелиум е всушност цел на бројни фактори настанати и интегрирани заради исхемијата и хипоксијата. Постои пораст на ендотелијална атхерентност и инфилтрација на неутрофили и во артериите на оментумот кај преекламптичните пациентки во споредба со оние со нормална бременост. Во овој случај, присуството на ROS-реактивниот кислород специес создаден од неутрофилите, заедно со ангиотензинот II индуцира вазоконстрикција и на оменталните артерии со последователен ефект на артериите во ендотелиумот. Од друга страна, редукцијата на нитричната оксид синтаза NOS предизвикува последователно пораст на инфламаторните индуцирани васкуларни дисфункции. Ниските вредности на IL-10, заедно со оние на пероксизом пролифератор активирачкиот рецептор PPAR- γ , го продлабочуваат падот на NOS, допринесувајќи во патофизиологијата на прееклампсијата.^(102,103)

Quinn КН, (2011) ги проучува имунолошките механизми преку промените во вредностите на Т регулаторните клетки и нивната улога како супресори на цитотоксичните Т клетки.⁽¹⁰⁴⁾ Т регулаторните клетки и FoxP3 (+) протеините ги супримираат Т цитотоксичните клетки (CD8(+)) и клетките природни убијци со тоа промовираат имунолошка толеранција кон фетусот.⁽¹⁰⁵⁾ Тие се покачуваат во текот на бременоста, се намалуваат пред породувањето и

се намалени кај прееклампсијата. Детектирано преку примерок од плацентарно ткиво, Quinn KH потврдил дека T регулаторните клетки го следат својот пик (или имаат тенденција на раст) во вториот триместар, се намалуваат како прогредира бременоста, а се намалуваат кај рано настанатата прееклампсија. За разлика од тоа, CD8(+) клетките се зголемуваат кај тешката форма и рано настанатата прееклампсија. Тоа значи дека раната тешка форма на прееклампсија има уникатна патофизиологија вклучувајќи несоодветна, дефектна имунорегулација, што доведува до васкуларно и трофобластно оштетување во имплантацијата.

Во таа функција детално се анализираат примероци од крвта, како и примероци од плацентата на генетско ниво. Трофобластната експресија на CD200 и CD200R ја промовираат продукцијата на инфламаторни цитокини кај преекламптичната плацента.⁽¹⁰⁶⁾ Кај прееклампсијата, трофобластот продуцира значајно повеќе TNF- α , sTNFR-1, IL-6, и IL-8, како и значајно помалку IL-10, во споредба со трофобластот кај нормалните плаценти. Односно, намалената регулација на експресијата на CD200 резултира со дисбаланс на покачени Th1 цитокини и намалени Th2 цитокини во продукцијата на плацентарниот трофобласт кај прееклампсијата. Правилниот развој на мајчината васкуларизација во бременоста е од круцијално значење за зголемување на капацитетот на протокот на крв низ утероплацентарната единица, за да се задоволени потребите на фетусот во раст и развој. Неуспехот во соодветна адаптација резултира со хипертензивни нарушувања како што е прееклампсијата.

По имплантацијата, цитотрофобластната инвазија ги иницира раните стадиуми на плацентација.⁽¹⁰⁷⁾ Потоа, синцитиотрофобластната миграција го започнува ремоделирањето на децидуалните утерини спирални артерии во првиот триместар. Во вториот триместар, миометријалните спирални артерии се ремоделирани од крвни садови со висок отпор кон дилатирани садови со низок отпор. Со тоа се забавува протокот во интервилозните простори за олеснување на размената на гас и нутритивни кон феталната циркулација. Од страна на мајчината циркулација настануваат пораст на крвниот волумен во бременоста и на кардијалниот оутпут, меѓутоа нема пораст во крвниот притисок заради генерализиран пад на васкуларниот отпор (кој настанува како

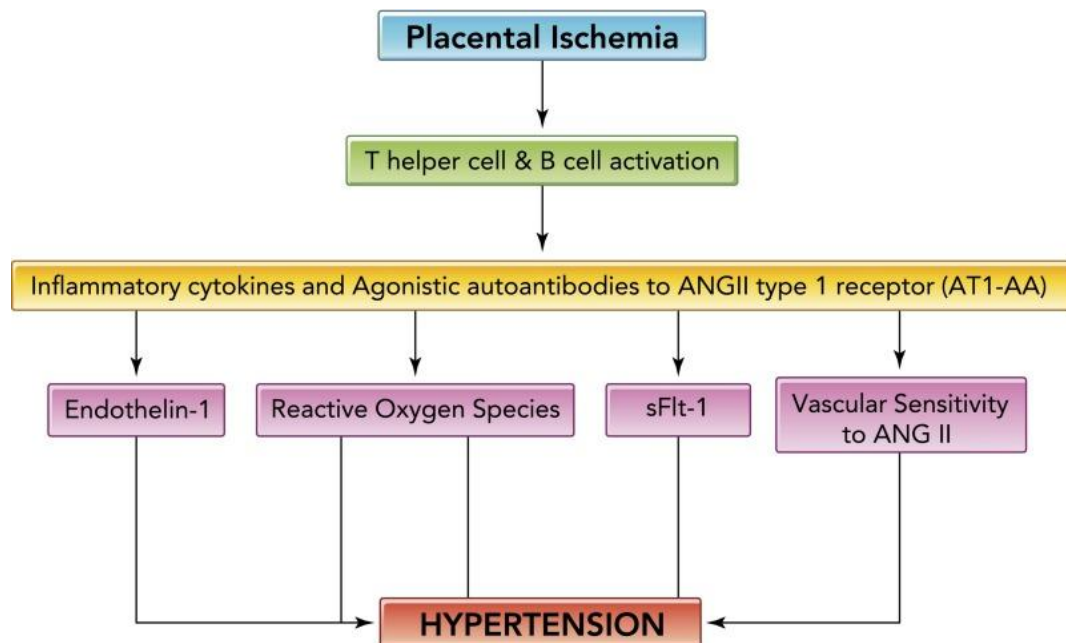
последица на васкуларното ремоделирање и вазодилатација). Истото резултира и со пад на васкуларниот отпор во утерината циркулација со цел да се задоволат потребите на растечкиот фетус.

Понатамошниот раст и развој на утерините крвни садови настанува со ангиогенезата која е резултат на соодветно пратени сигнали од проангиогени и од антиангиогени фактори. Истите крвни садови истовремено растат, хипертрофираат (отпорот се намалува), потоа се издолжуваат (отпорот се зголемува), и по ангиогенезата (намален отпор) се добива вкупен резултат на намален васкуларен отпор према ткивата за доволна исхранетост на фетусот.⁽¹⁰⁰⁾ Ангиогенезата настанува во раните стадиуми на бременоста, но, понатаму, во третиот триместар веќе се развиени крвните садови и било каков пораст во крвниот проток не може да се компензира доволно со вазодилатација.

Од клинички аспект, кај средната до доцна гестациска старост на појавата на прееклампсијата е намален капацитетот за вазодилатација. Чест и важен активирачки механизам за циркулирачките вазодилататори и активација на ендотелиумот е покачување на нивото на клеточниот калциум.⁽¹⁰⁸⁾ Познавајќи го механизмот на постоечката циркулација, клинички истиот може да се верифицира ултрасонографски, односно преку Доплер на утерината артерија.

Клучните физиолошки процеси на ендотелијалните клетки за зачувување на крвните елементи и задржување неправилно движење на вода, јони, протеини и клетки кај прееклампсијата се компромитирани. Ангиогенезата и вазодилатацијата како одговор не се доволни, па кај прееклампсијата дополнително е намалена и несензитивноста кон вазоконстрикторите.⁽¹⁰⁹⁾

Промената на нивото на клеточниот калциум и на NO продукцијата придонесува заради зголемениот крвен волумен а недоволниот пад на утериниот и системскиот отпор да се појави хипертензијата кај прееклампсијата. Кај бубрезите, гломеруларните ендотелни клетки го губат функционалниот интегритет на клеточна бариера и стануваат патолошки пермеабилни за протеини во урината.⁽¹⁰⁹⁾ Во другите делови од телото, на пример екстремитетите, заради истиот механизам настануваат едемите.



Слика бр.3. Хипертензијата како одговор на плацентарната исхемија (Babette LaMarca, 2013)⁽⁴³⁾

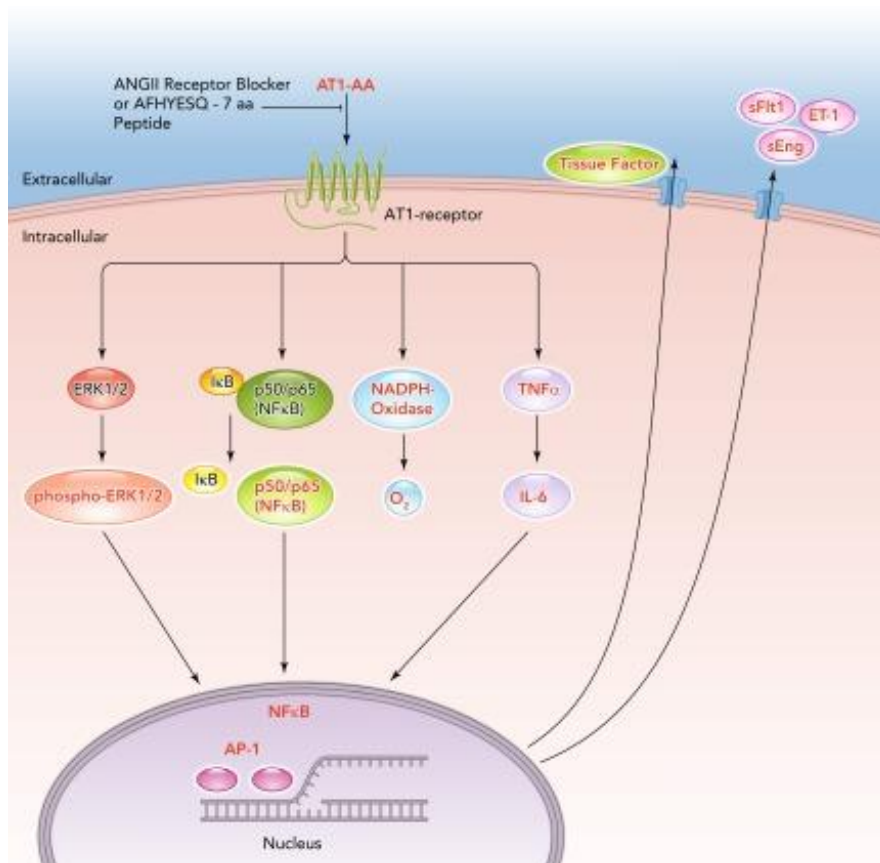
Опис на слика бр. 3. Хипертензијата како одговор на плацентарната исхемија продолжува преку имунолошка активација. CD4 + Т-клетките посредуваат во ослободување на ангиотензин II тип 1 рецептор автоантитела (A1-AA) и воспалителни цитокини кои придонесуваат за зголемување на вазоактивниот пептид ET-1 и за зголемена чувствителност на AngII, за оксидативниот стрес и за зголемување на sFlt-1, сите познати учествувачи во патофизиологијата на прееклампсијата.

Во екстремните случаи на оштетување на еднослојната ендотелијална бариера на крвните садови во мозокот, пермеабилноста на протеини и јони предизвикува напади.⁽¹¹⁰⁾ Важни вазодилататори кои се истражуваат со цел превенција кај прееклампсијата се NO-стимулирачките агонисти за продукцијата на NO. Тие се намалени кај преекламптичните ендотелијални клетки.⁽¹¹¹⁾ Намалувањето во NO биоспособноста е исто асоцирана со ендотелијална дисфункција заради намалена вазодилатација. Кај нормалната бременост се следи тенденција на раст на продукцијата на нитрид оксид што доведува до промена во васкуларното корито и хемодинамиката потребна и соодветна на нормалната бременост. Хроничната инхибиција на нитрид синтазата го доведува во пораст целокупниот периферен отпор што го кулминира развојот на хипертензијата и интраутериниот застој во растот.⁽¹¹²⁾

Моќниот вазодилататор PGI₂ е значително намален кај преекламптичните пациентки. Простациклин синтазата, како што е NOS е

зависна од повисоките нивоа на интрацелуларниот Ca^{2+} , што е случај кај оштетените ендотелијални клетки кај прееклампијата.^(113,114, 115, 116) Зголемеиот оксидативен стрес кај прееклампијата ја инхибира простациклин синтазата и со тоа редуцира продукција на PGI₂.

Циркулирачки нивоа на цикличните нуклеотиди ја менуваат вредноста кај прееклампијата, односно се намалуваат, а најмала нивна загуба има значителен ефект на функцијата на ендотелијалните клетки во губењето на адаптационите механизми.



Слика бр. 4. Сигнали на автоантитела (Kareem Washington, 2018)⁽¹¹⁷⁾

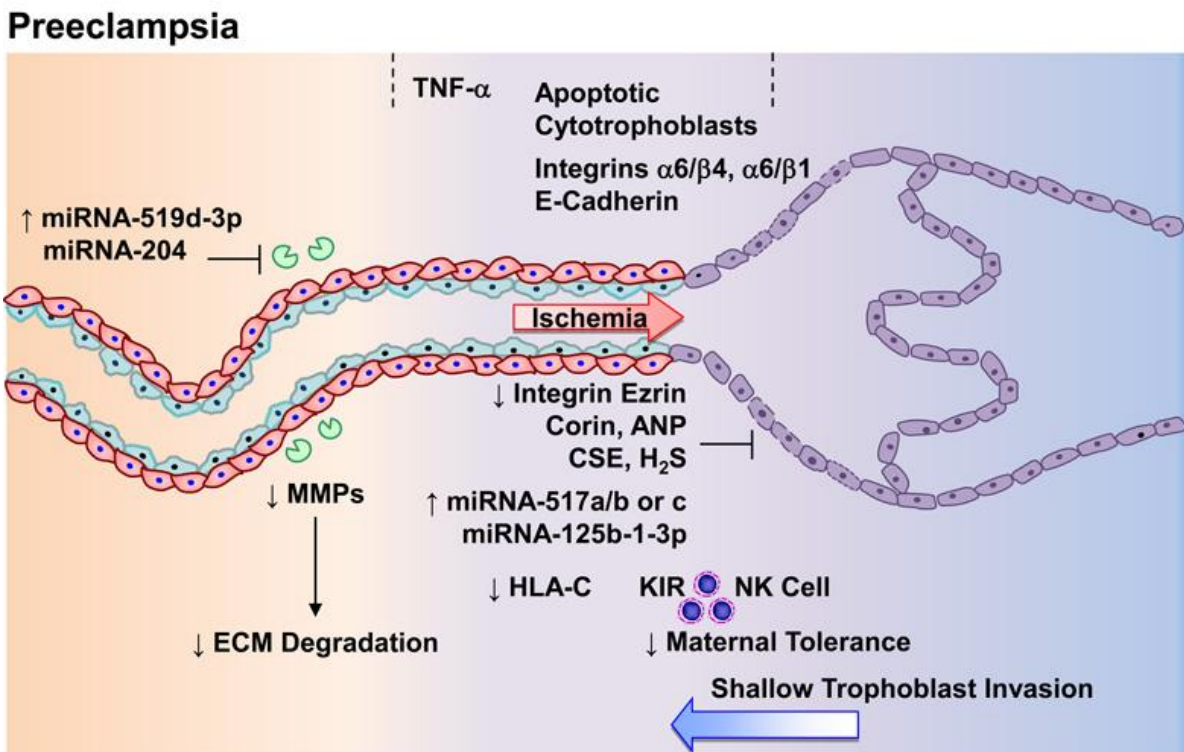
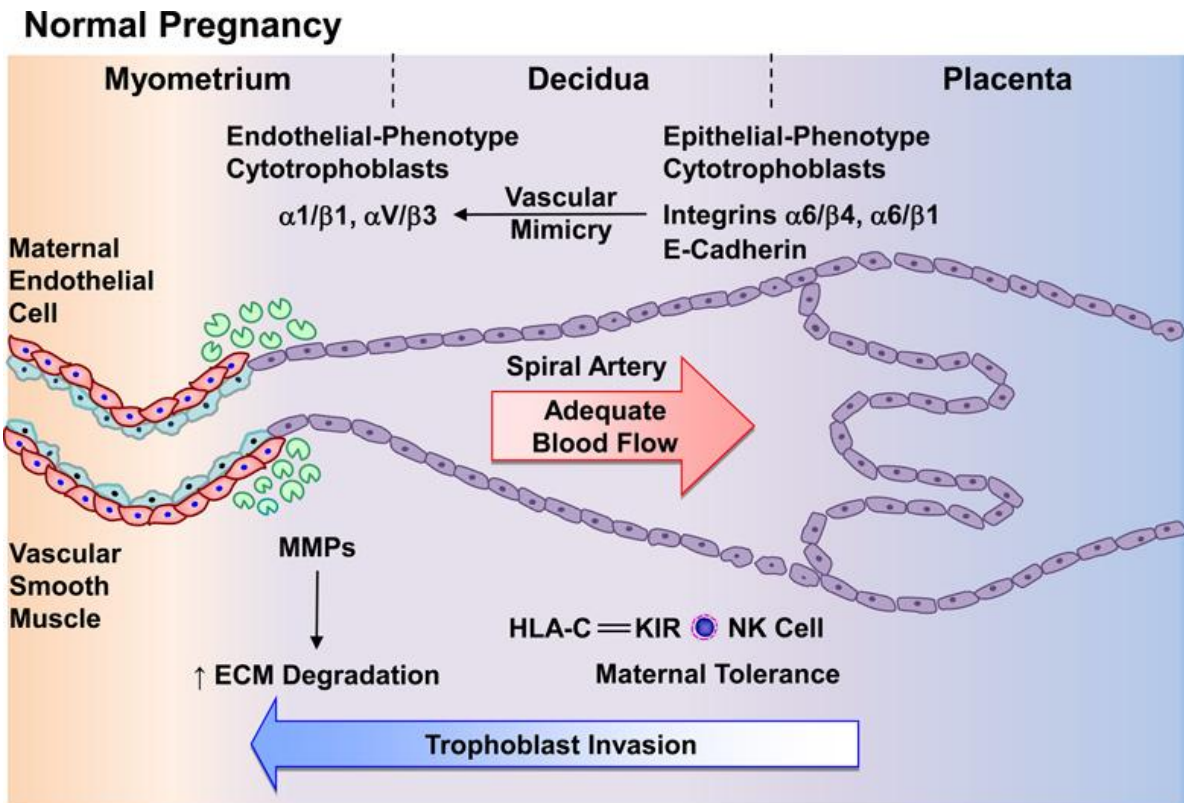
Опис на сл. бр. 4. Каскади на сигнали на автоантитела на рецепторите на ангиотензин II тип 1. Агонистичките ангиотензин II тип 1 автоантитела (AT1-AA) индуцираат сигнализација од рецепторот на ангиотензин II тип 1 (AT1-рецептор), инхибиран од блокатор на AT1 рецептор (АРБ) или седум аминокиселински пептид (AFHYESQ) имитирајќи го епитопот од AT1-AA во вториот екстрацелуларен домен на AT1-рецепторот. Интрацелуларните каскади и активацијата на промоторот во јадрото доведуваат до зголемување на регулацијата на ендотелин-1 (ET-1) ткивен фактор, на растворливата fms-тирозин киназа-1 (sFlt1), на растворливиот ендоглин (sEng) и на оксидативниот стрес.

Оксидативниот стрес кој е меѓу иницијалните причинители за прееклампијата исто се смета дека настанува како инбаланс меѓу про и антиоксидантни фактори кога прооксидантните ги надминуваат антиоксидантните фактори и доведуваат до продукција на ROS.

Во нормалната бременост антиоксидантниот одбранбен механизам доведува до контрола на домаќинот односно заштита на мајката од оксидативниот стрес. Кај прееклампијата, балансот е поместен кон прооксидантните фактори. Тоа доведува до оксидативен стрес кај плацентата кој по себе ја провоцира инфламацијата одразена во циркулацијата, што е всушност продукцијата на проинфламаторните цитокини TNF- α , IL- 6 и на IL- 17.

И имунолошките биомаркери и хормоните со нивните променети вредности кај прееклампијата даваат соодветни последици конкретно на ендотелијалната клеточна функција. Иако точните механизми се се уште нецелосно доразјаснети, докажано е дека аберантниот фактор за раст заедно со дел од цитокините ја провоцираат ендотелијалната дисфункција и ин витро и ин vivo, што резултира со двата основни симптоми кај прееклампијата- хипертензијата и васкуларното протекување.^(116,118) Тие заедно се способни да ја инхибираат функцијата на калциумот што е критично во понатамошната вазодилатација и во постоечките интерклеточни врски според Bird (2013).⁽¹¹⁸⁾

Долготрајна стимулација може да го продлабочи ефектот на ендотелијалниот еднослоен интегритет, што се одразува на органските структури. Корелацијата помеѓу прееклампијата и намалениот калциум и продукцијата на вазодилаторите настанува заради поврзаност во сигнализацијата од страна на калциумот кон функцијата на тн. Cx43 меѓусебните врски, опишано на слика бр.5.⁽¹¹⁶⁾ Клетка на клетка јункционите протеини како VE-Cadherin и zonula occludens (ZO)-1, што се асоцирани со функцијата на плазма мембраната Cx43 се таргетирани од факторите на раст и од цитокините.



Слика бр. 5. Несоодветна плацентација кај прееклампсијата (J.S.Possomato-Vieira R.A.Khalil, 2016)⁽¹⁹⁹⁾

Опис на слика бр. 5. Во текот на нормалната бременост, цитотрофобластите првично изразуваат адхезиони молекули карактеристични за епителни клетки како што се

интегрините $\alpha 6 / \beta 4$ и $\alpha 6 / \beta 1$ и E-кадхерин. Бидејќи цитотрофобластите го започнуваат инвазивниот пат, тие ги изразуваат ендотелијалните-фенотипови интегрини $\alpha 1 / \gamma 1$ и $\alpha V / \beta 3$ ("васкуларна мимикрија"). MMPs, исто така, предизвикуваат деградација на ЕСМ и овозможуваат васкуларно ремоделирање. Цитотрофобластот создава преголема експресија на HLA-C, кои комуницираат со инхибиторниот KIR рецептор и ги намалуваат НК-клетките, доведувајќи до толеранција на мајката. Како резултат на тоа, цитотрофобластите ја инвадираат децидуата на една третина од миометриумот, предизвикувајќи ремоделирање на спиралните артерии од отпорноста на мал калибар до високо-калибарните капацитативни садови и адекватниот крвен проток на плацентата. Во ПЕ, зголемениот имунолошки одговор предизвикува ослободување на цитокини како што се TNF- α , апоптоза на цитотрофобласти и континуирана експресија на интегрините $\alpha 6 / \beta 4$ и $\alpha 6 / \beta 1$ и E-кадхерин. Намалениот израз на интегралниот езрин, corin / ANP и CSE / H2S патот и зголемена miRNA-517a/b, -517c и -125b-1-3p, ги спречуваат цитотрофобластите да се менуваат во инвазивен ендотелијален фенотип. Зголемените miRNA-519d-3p и -204, исто така, ги намалуваат MMP што доведува до намалена ЕКМ деградација и васкуларно ремоделирање. Намалената HLA-C интеракција со инхибиторниот KIR рецептор ги зголемува НК-клетките и понатаму ја намалува толеранцијата на мајката. Намалувањето на трофобластната инвазија на спиралните артерии и васкуларното ремоделирање доведува до плитка плацентација само на површинските слоеви на децидуата, што доведува до намален проток на крв и плацентарна исхемија.

4. ГЕНЕТСКИ АСПЕКТИ ВО ПАТОФИЗИОЛОГИЈАТА НА ПРЕЕКЛАМПСИЈАТА

Ценејќи ја комплексноста на синдромот на прееклампсијата, неизбежно е да се направи осврт на нејзината генетска предиспозиција.^(119,120) Секогаш се прави анализа и корелација на обата генотипа, и на мајчиниот и на феталниот, односно гени наследени и од мајката и од таткото кои меѓусебно можат да имаат и независна но и меѓусебна интеракција во ризикот за прееклампсија. За поголемиот процент од бремените пациентки, прееклампсијата претставува комплексно генетско нарушување, резултирајќи од бројни варијанти на различна експресија кои изолирано имаат слаб одраз, но заеднички придонесуваат за основа и развој на истата. Што значи, не постои единечна, една генетска предиспозиција туку се присутни повеќе различни варијанти од геномот на кој се надоврзуваат енвирументалните фактори.⁽¹²¹⁾

Докажано е дека кај жени кај кои е присутна прееклампсијата кај прво колено роднини, ризикот е пет пати поголем од оние од второ колено, каде

ризикот за појава на прееклампсијата е два пати поголем. И патерналните гени имаат своја улога во патогенезата, што е од големо значење заради што тие се вклучени во контролата на инвазијата и на плацентарниот раст, додека матерналните гени се оние кои инхибираат и се одговорни за адаптираниот имун одговор во бременоста.⁽¹²²⁾

Значајно е да се истакне дека прееклампсијата има јасна генетска предиспозиција и дека секој од етиолошките причинители, кои се инволвирани во прееклампсијата како имунолошка несоодветна адаптација или плацентарна исхемија, како и оксидативниот стрес, заедно имаат генетска импликација.⁽¹²³⁾

Улогата на плацентата во примарната патогенеза несомнено го инволвира и феталното учество како придонес во патофизиологијата на прееклампсијата. Раната и тешка форма на прееклампсија се поврзува со присуство на фетална хромозомска абнормалност. Феталните гени се предвидени да ја зголемуваат артериската тензија со цел да се зголемува утероплацентарниот проток, додека мајчините гени се со спротивна улога. Ендотелијалната дисфункција кај мајката со прееклампсија, всушност може да се протолкува како обид од страна на фетусот да ја компензира неадекватната суплементација со нутритивни преку утероплацентарната бариера. Таа е асоцирана со нарушувања во фенотипот од антикоагулант кон прокоагулант и намалување на ендотелијалната медирана вазорелаксација. Дел од пациентките развиваат тромбцитопенија, често асоцирана со хемолиза, со покачени вредности на хепаталните ензими (HELLP синдромот).⁽¹²⁴⁾ Проучена е асоцираноста помеѓу тромбофиличниот фактор, фактор V Leiden (F5), Methylenetetrahydrofolate (MTHFR) и со протромбинот (F2). Присуството на тромбофилни полиморфизми може да е предиспозиција за рекурентна загуба на бременоста што ја наложува протребата од антикоагулантна терапија.⁽¹²⁵⁾

Во регулацијата на кардиоциркулаторните и реналните промени, ренин ангиотензин системот со неговата генетска основа има централна улога влијаејќи преку ангиотензин конвертирачкиот ензим (ACE), ангиотензин II тип 1 и тип 2 рецептор (AGTR1, AGTR2) и ангиотензиоген (AGT).⁽¹²⁶⁾

Мајчиниот имун одговор е круцијален за успешна бременост. Зголемената инциденца на прееклампсијата кај примипарите особено кај оние во подоцнежна возраст е силно асоцирано со имунолошките фактори.

Објаснувањето се базира дека веројатен механизам е несоодветната имунолошка адаптација на фетоматерналната интерфаза.⁽¹²⁷⁾

Протективниот ефект на мултипаритетот се намалува со промена на партнерот.⁽¹²⁸⁾

Асистираната репродукција е исто така предизвик за одбраната на мајчиниот имун систем.⁽¹²⁹⁾

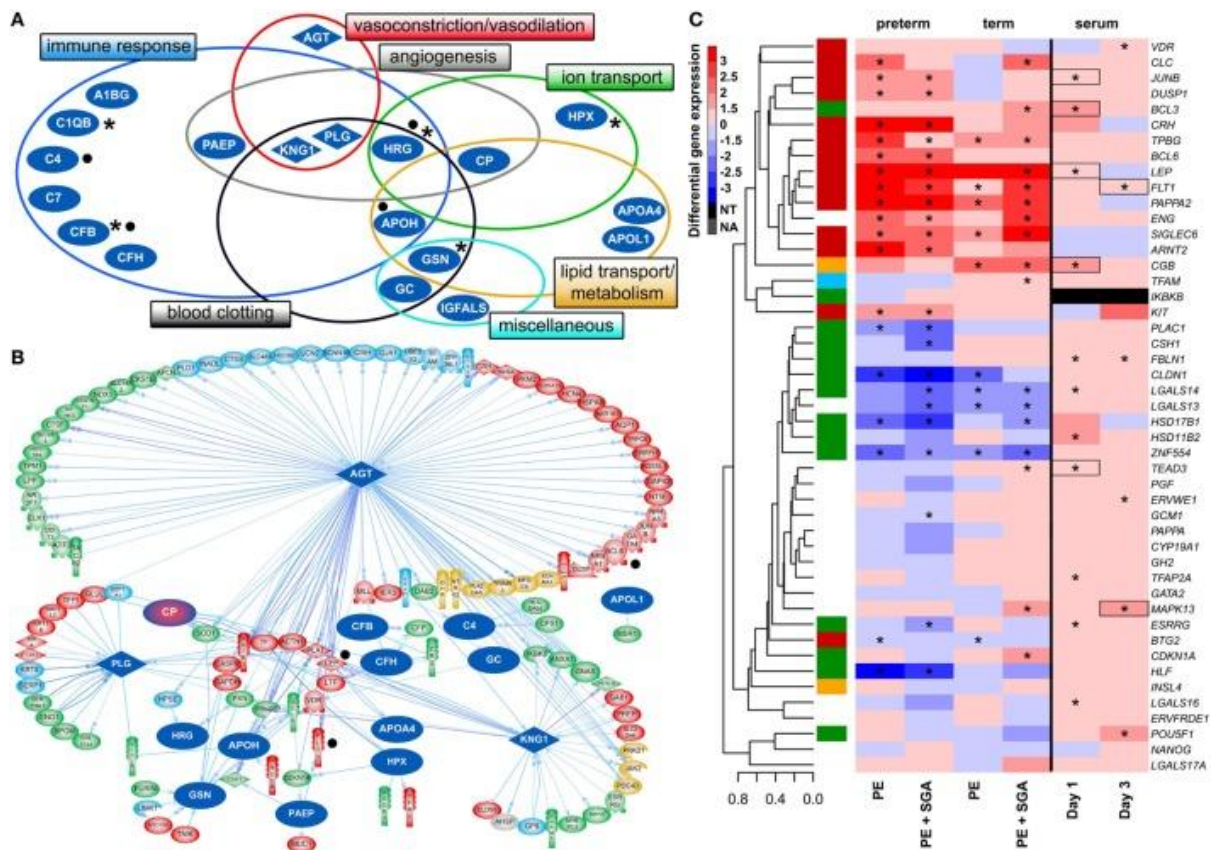
Трофобластните клетки се оние кои создаваат нов нестандартен тип на хистокомпатибилни антигени, сочинувајќи ги хуманиот леукоцитен Ц, Е и Г класа на антигени (HLA-C, HLA-E, HLA-G) од кои единствено HLA-C бележи познат полиморфизам.⁽¹³⁰⁾

Експресијата на HLA на инвадирачкиот цитотрофобласт е значајна бидејќи влегува во интерреакција со KIR рецепторите т.е. со имуноглобулините експресирани на матерналните uNK клетки и на цитотоксичните Т лимфоцити (што е прикажано на сликата бр. 5). Тие ја намалуваат цитолитичната активност стимулирајќи соодавање на цитокини потребни за одржување на нормална бременост преку успешна плацентација.

Бројни хомологни KIR гени се мапираат на 19q хромозомот и двата основни генетски кластери се класифицирани како хаплотип А и В. Првите го кодираат KIR, така што инхибира клетки природни убијци, додека вторите стимулираат. Прееклампсијата е почест наод кај хомозиготните и инхибиторните А хаплотипови (AA) отколку хомозиготните В (BB).⁽¹³¹⁾

HLA-G генскиот полиморфизам е ген лоциран на бр21.3 и припаѓа на класата HLA1, а има имуносупресивен ефект. Тоа е значајна особина имплицирана во модулација на мајчиниот имун систем во смисла на инхибиција во бременоста кога мајката го остварува контактот со фетусот. Асоциран е со рекурентни спонтани абортуси и со прееклампсија.⁽¹³²⁾

Во студијата на Arngrimsson⁽¹³³⁾ утврден е генскиот локус за прееклампсијата дека се наоѓа 2p13 хромозомот. Nagam K⁽¹³⁴⁾ ја истражува популација каде открива дека пик на ниво на хромозомот 12q е асоциран со HELLP синдромот.



Слика бр. 6 Протеомични промени во крвта на мајката и нивниот ефект врз диференцијално изразените (DE) гени кај предтермиската прееклампија (Nandor Gabor Than et al. 2018)⁽¹³⁵⁾

Опис на сл. бр. 6. (А) Материјалните серумски протеини од 19 DE во предтерминска прееклампија, идентификувани со дво-димензионална диференцијална електрофореза во гел, може да се класифицираат во функционални групи релевантни за патофизиологијата на прееклампија. Свездата означува протеини кои имаат иста генетска основа во првиот триместар кај пациенти кои развиваат предтерминска прееклампија. Точките означуваат имунолошки протеини, за кои идентификуваните повеќекратни реакции за следење на развојот на предтерминска прееклампија во иста насока. (Б) Серумските протеини од 19 DE имаат врски со 121 DE плацентарни гени, меѓу кои 48 припаѓаат на модулот M2. Ангиотензиногенот има повеќе врски отколку другите протеини (OR = 1,9, $p = 4,9 \times 10^{-5}$), а повеќето врски со модулот M2 гени ($n = 35$); 77 од 86 врски на ангиотензиногенот имаат директен ефект кон генот. Точките ги означуваат гените во врска со ангиотензиногенот, зголемени во екстравилозниот трофобласт (VT) по третман со серум од прв триместар од прееклампитични жени. (В) Хиерархиско дрво на кластеринг и топлотна мапа што претставуваат диференцијален плацентарен генски израз во прееклампија како што е прикажано на сликата.

Фето-плацентарните маркери се поделени на маркери од (1) трофобластна инвазија (PLGF, IGFBP-1, PAPP-A, Доплер ултразвукот и HLA-G), (2) плацентарна хипоксија (sFlt-1, VEGF, PLGF), (3) Реактивен кислороден специес (lipid peroxide), и (4) плацентарната функција (activin/inhibin, CRH/CRHBP, и

PAI-2). Мајчините маркери се исто класифицирани и тоа: (1) метаболичен синдром BMI, leptin, insulin и глукоза), (2) ендотелијална функција (PAI-1, фибронектин, VCAM/ICAM), (3) прооксиданти (PGF2a), (4) антиоксидантна резерва (Вит Ц и Е) и (5) имунолошката функција (AT-R автоантитела). И покрај напредокот во предикцијата, сеуште недостасува целосно препознавање во што пораните стадуми на состојбата со цел да се интервенира и пред да се развие клиничката симптоматологија.^(136, 137)

Goddard⁽¹³⁸⁾ објавил јасна генетска асоцијација, односно мултифакториелно полигенско наследување кај прееклампсијата. Детектирани се шест гени со сигнификантна матerno - фетална интеракција на генотипот поврзана со прееклампсијата со IGF1, IL4R, IGF2R, GNB3, CSF1 и TNBS4. Бројни гени и полморфизми, имуномодулатори се истражувани, со посебно внимание на некои од нив. Goddard исто така, открил дека постои асоцијација на прееклампсијата со колагенот тип 1, алфа1 (COL1A1) и IL1A гените од страна на мајчиниот генотип и плазминоген активаторот, урокиназа рецептор генот од генотипот на фетусот.⁽¹³⁸⁾

Во имунолошката несоодветна адаптација се смета дека ендоплазматскиот ретикулум преку аминокиселините 1 и 2 (ERAP 1 и 2) гените е важен во имунолошкиот одговор за презентација на антигените. Тие гени енкодираат ензими кои имаат сигнификантна улога во регулацијата на крвниот притисок, преку директна интерреакција со ренин ангиотензин системот но и со интерреакција со хуморалниот имун систем. ERAP 1 ја прикажува површината на рецепторите за проинфламаторните цитокини како IL-1, IL-6 и TNF- α со што ја уредува нивната сигнализација. Значи, тој ген има проинфламаторни својства.⁽¹³⁹⁾

TNFSF13B е член на тумор некроза фактор лигандите. Локализиран е на хромозомски регион 13q32-q34 и е одговорен за регулацијата на имунолошкиот одговор кај инфекциите, автоимуните заболувања и инфламацијата. Се претпоставува дека тој ја модулира имунолошката толеранција од страна на мајката кон фетусот. Во третиот триместар хуманата плацента го експресира од вилозните цитотрофобластни клетки и од мезенхималните клетки. На плацентарно ниво TNFSF13B има антиапоптоичен ефект. Присуството на

поединечни нуклеотидни полиморфизми придонесува за абнормална плацентација кај некои популации.⁽¹⁴⁰⁾

Fas и Fas лигандите се класични трансмембрански протеини кои припаѓаат на тумор некроза фактор рецептор суперфамилијата TNFSF. Fas лигандите се позиционирани на синциотиотрофобластот и цитотрофобластот во плацентарните хорионски ресички. Заедно со неговиот рецептор се познати по нивната важна улога во регулација на имунолошкиот одговор. Fas се експресира од страна на активираниите Т клетки, Б клетки, клетки природни убијци и од макрофагите.⁽¹⁴¹⁾

TLRs (toll-like рецепторите) се вклучени во одбраната на домаќинот кон надворешните микроби. Тие се централни компоненти во хуморалниот имун систем. Алелските варијанти од хуморалниот имун систем TLR-4(toll-like рецептор-4) и NOD2 генот (регулатор на апоптозата) се во корелација со високите вредности на IL6 кај пациентките со рано настаната прееклампија. Кај истите е присутна имunosупресија на Т регулаторните клетки.⁽¹⁴²⁾

Активин рецептор тип 2 генот (ACVR2A) кој се наоѓа на 2q22 хромозомот има улога да ја предизвика активноста на активинот, што учествува во инвазијата на екстравилозниот трофобласт во децидуата, како и во ремоделирањето на спиралните артерии. Затоа истиот се асоцира со патофизиологијата на настанувањето на прееклампијата.⁽¹⁴³⁾

Важен да се нотира е и STOX1 генот кој е клучен во трофобластната дисфункција во појавата на рана прееклампија.⁽¹⁴⁴⁾

Во однос на васкуларната и ендотелијална функција, VEGF е фамилија од седум члена VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D, VEGF-E, VEGF-F и PlGF. VEGF-C се експресира во срцето, плацентата, овариумот и ембрионалните ткива. Нивните рецептори VEGFR-1/Flt-1, VEGFR-2/Flt-1 и VEGFR-3/Flt-1 се VEGF тирозин киназа рецептори. VEGFR-1 има изразито слаба киназа активност и го модулира ендотелијалниот клеточен циклус. VEGFR-2 е позначаен рецептор за индукција на митогенезата и пермеабилноста. VEGFR-3 се експресира од лимфните ендотелијални клетки и учествува во митозата, миграцијата, диференцијацијата и преживувањето на клетките. Полиморфизмите и тука се имплицирани во ризикот за настанување на прееклампијата, а докажано е дека и намалената регулација на VEGF и на VEGFR експресијата се сретнуваат кај пациентки со тешка прееклампија.⁽¹⁴⁵⁾

Ендотелијалниот нитричен оксид синтаза со помош на L аргининот како супстрат го синтетизира нитричниот оксид –NO-ендотелијален релаксирачки фактор. Тој е важен во регулација на тонусот на мазната мускулатура на крвните садови. Неколку полиморфизми се опишани, но два се во значајна корелација со појавата кај прееклампија.^(146,147)

Стероидот 11/18 бета хидроксилаза е енкодиран од генот CYP11B2 кој е лоциран на 8q24.3. Протеинот е лоциран во митохондриите на зона гломерулоза во адреналниот кортекс и го синтетизира минералокортикоидниот алдостерон.⁽¹⁴⁷⁾

-344 C/T полиморфизмот има силна поврзаност со нерамнотежата која придонесува за развој на хипертензија како последица на зголемување на алдостерон-ренин соодносот.⁽¹⁴⁸⁾

Алтерацијата во метаболизмот на метионин хомоцистеин учествува во системското оштетување и последователно во развојот на симптоматологијата на прееклампијата. Се проценува дека MTHFR (метилен тетраhydrofolат редуктаза) C677T веројатно има улога во развојот на HELLP синдромот.⁽¹⁴⁹⁾

Пациентките со прееклампија имаат абнормални вредности на фибронектин и на von Willebrand овиот фактор, што се релевантни маркери на ендотелијалната клеточна дисфункција.⁽¹⁵⁰⁾

Генот за хуманиот протромбин (F2) е локализиран на 11p11q12 хромозомот и неговото зголемување во текот на бременоста го неутрализира ефектот на физиолошката хемодилуција и го зголемува вискозитетот на крвта. Seremak-Mrozikiewicz.⁽¹⁵¹⁾ Прееклампијата е асоцирана со појава на тромбоза во интервилозните простори од плацентата. SERPINE 1 генот го енкодира ендотелијалниот плазиноген активатор инхибитор-1 што е главниот инхибитор на фибринолизата.⁽¹⁵¹⁾

Пројавените полиморфизми кај протромбинот кај SERPINE 1 генот како и кај V Leiden овиот фактор е асоциран со зголемен ризик за развој на тешка прееклампија.⁽¹⁵²⁾

Сумарно, прееклампијата е мултифакториелна болест што доведува до мултикомпонентен ризик за морбидитет и за мајката и за плодот со краткорочни и долгорочни последици. Откриената генетска основа и матерналните полиморфизми асоцирани со прееклампија се надополнуваат и

со ефектот од меѓусебната интерреакција, како и со влијанието на околината и се зависни од патерналните гени и од генотипот на ембрионот.

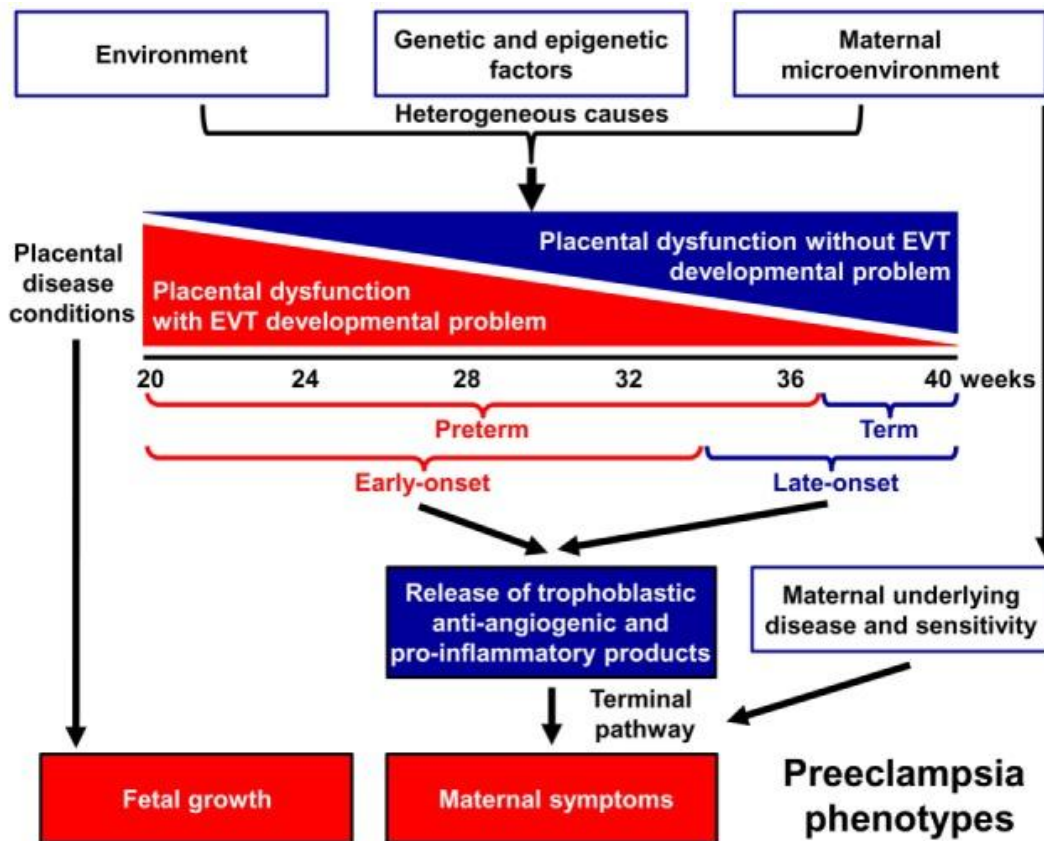
5. ПОДЕЛБА НА ПРЕЕКЛАМПСИЈАТА – ИМУНОЛОШКА ОСНОВА

Иако етиологијата на прееклампсијата е сеуште непозната, се смета дека прееклампсијата е состојба на егзацербација на системскиот инфламаторен одговор и состојба каде постои преминација на Th1/Th17 соодносот.⁽¹⁵³⁾

Несоодветната имунолошка интерреакција во раната бременост води до абнормална плацентација и продукцијата на биомаркери излачени во мајчината циркулација кои предизвикуваат системска инфламација, ендотелијална дисфункција и со тоа последователно болест на мајката. Фактори кои истовремено даваат удел во системската инфламација од страна на мајката се инфекциите и обезитетот, што резултираат со оксидативен стрес и ендотелијална дисфункција.⁽¹⁵⁴⁾

Цитокините, солубилни протеини со мултипла имунолошка функција, се смета дека имаат улога во ембрион имплантацијата, трофобластниот раст и диференцијација, како и во породувањето.⁽¹⁵⁵⁾

Поделба и типови на прееклампсија-Прееклампсијата може да се подели според времето на настанување на предтерминска пред 37-та гестациска недела и на терминска, по 37-та гестациска недела. Потоа, според етиопатогенезата, може да настане рано, пред 34-та гестациска недела, и доцна прееклампсија, по 34-та гестациска недела. Според Brandao (2014) настанувањето на раната прееклампсија е заради компромитирањето на трофобластната инвазија, плацентарната хипоксија и ослободувањето на биоактивните материи чија цел е ендотелиумот, а доцната прееклампсија е асоцирана со претходно егзистирачките мајчини состојби кои го нарушуваат интегритетот на ендотелиумот.⁽¹⁵⁶⁾



Слика бр.7 Мултифакторијална предиспозиција и поделба на прееклампсијата (Nandor Gabor Than et al. 2018)⁽¹³⁵⁾

Опис на слика бр.7. Прееклампсијата е синдром со хетерогена етиологија и спектар на фенотипови. Може да се појави во различни гестациски возрасти со различни степени на сериозност и последици на фетусот. Предвремено, особено раната прееклампсија обично има потешка клиничка презентација кај мајката и почесто е асоцирана со новороденче со интраутерин застој во растот од терминската или доцната прееклампсија. Тоа е мулти-фазна болест со несоодветен развој и/или дисфункција на трофобластот на плацентата во центарот на болеста. Екстравилозниот трофобластен (EVT) развој и функција можат да бидат нарушени во претклиничката фаза, особено кај претерминската прееклампсија поврзана со ограничување на феталниот раст. Резултирачкото абнормално ремоделирање на спиралните артерии на мајката, флукуирачкиот крвен проток и исхемичниот стрес доведуваат до плацентарни хистолошки промени и ослободување на штетни материи од плацентата. Како последица на тоа, се јавува терминалниот пат на прееклампсија, претерана системска инфламаторна и антиангиогена состојба на мајката. Фреквенцијата и сериозноста на плацентарните развојни проблеми постојано се намалуваат со напредокот на гестациската старост. Во термински форми, други стресови од мајчината васкуларна малперфузија и плацентарна исхемија може да предизвикаат плацентарен стрес, трофобластна дисфункција и индукција на терминалниот пат. Алтернативно, мајчиниот ендотел може да има претерана чувствителност кон факторите ослободени од релативно нормална плацента.

Стадиумите на прееклампсијата објаснети од имунолошки аспект се: (1) прв стадиум, кога слабата трофобластна инвазија настанува како резултат на нарушено создавање на имунорегулаторните цитокини и ангиогени фактори, (2) системски, настанат заради ослободување на некротични и апоптотични синцитиотрофобластни клетки каде е засегнат ендотелиумот што резултира со мајчината инфламаторна реакција. Подоцна во бременоста, намалениот утероплацентарен проток е асоциран со долгорочна утероплацентарна хипоксија, што сама по себе промовира ослободување на хемокини и индуцира инфламација со помош на моноцитите и неутрофилите.⁽¹⁵⁷⁾

Долготрајната состојба на слаба оксигенација перзитира и ги активира кислород зависните механизми што промовира зголемена експресија на HIF-1 α (хипоксија индуцирачки фактор 1 алфа).⁽¹⁵⁸⁾ Заради хипоксијата ендоглиноот и sFlt1 (фмс лике тирозин киназа) се ослободуваат од плацентата. Токму нивото на sFlt1 ја диференцира раната од доцната прееклампсија, неговата вредност е повисока кај раната форма, што го прави веројатен биомаркер за раниот стадиум на овој синдром. Бидејќи неговото ниво е зависно од степенот на оксигенација односно од хипоксијата, различната вредност на овој параметар може да ја рефлектира кислородната концентрација кај преекламптичните пациентки.⁽¹⁵⁹⁾

Ендоглиноот го бележи својот раст кај прееклампсијата, се врзува со TGF- β и со тоа ја компромитира неговата функција, заради што е веројатно да влијае на вредноста промовирана од Т регулаторните клетки.

Од друга страна, TNF- α кој е зголемен кај преекламптичните пациентки, промовира ослободување на sFlt1, особено под услови на хронична хипоксија.⁽¹⁵⁹⁾

miRNA е непротеинска компонента која е вредна да се спомене како веројатен биомаркер за прееклампсијата, која бележи тенденција на раст. Неколку нејзини поттипови се елевирани во плацентата кај прееклампсијата (miR-16, miR-29b, miR26b, miR-335, miR-222). На пример, кај пациентки со SGA плодови и прееклампсија елевирани се нивоата на miR182 и на miR210, за разлика кај пациентки само со SGA каде тие истите се во референтни вредности. Тоа е важен параметар за дистинкција и дијагностика дали таа плацента има промени соодветни за прееклампсија или не. miR182 се асоцира

со Т клеточната клонална експанзија, клеточниот циклус и со апоптозата и е присутен кај тешката прееклампсија.⁽¹⁶⁰⁾ Учествува во ангиогенезата преку активација на VEGF, како и регулира транскрипција на генско ниво (на 1 и 2 В клеточниот лимфом like ген). miR-210 има способност да ја инхибира миграцијата и инвазијата на трофобластните клетки.⁽¹⁶¹⁾

Имунолошката адаптација во нормалната бременост е асоцирана со намалување на Т хелпер 1 цитокините како интерлеукин2 (IL-2), интерферон гама(IFN- γ), трансформиращки фактор на раст (TGF- β), каде што е инволвиран клеточниот имунитет и го медираат и инхибираат имунолошкото неприфаќање на фетусот. Истовремено, постои зголемување на Т хелпер цитокините, IL-4, IL-5, IL-6, IL-13 кои медираат хуморален имунитет, го супримираат клеточниот имунитет и со тоа го превенираат имунолошкото отфрлање на фетусот.

Синцитиотрофобластни микропартикли во циркулацијата на мајката стимулираат продукција на цитокини од страна на моноцитите во периферијата. Во нормалната бременост тоа резултира со инхибиција на IFN- γ продукцијата од периферните мононуклеарни леукоцити и ниско ниво на IL-1, што консеквентно го промовира Т2 клеточниот одговор. Кај прееклампсијата, пак, значајно е зголемена вредноста на синцитиотрофобластните микропартикли, инхибицијата е супримирана и тие клетки продолжуваат да продуцираат IFN- γ , IL-18, TNF- α и IL-12. Потоа, ја индуцираат фагоцитозата, врзувајќи за рецепторите на моноцитите и на Б клетките.

Важни се условите под кои функционираат истите, на пример, микропартиклите од хипоксичниот трофобласт индуцираат повисока вредност на TNF- α и IL-6. За разлика од цитокините создадени од периферните гранулоцити и моноцити, цитокините создадени од лимфоцитите се последица од активацијата на ендотелијалните клетки од страна на синцитиотрофобластните микропартикли и заедно обете имаат улога во патофизиологијата на прееклампсијата.

Влошената т.е. намалената плацентарна васкуларизација е главниот ризик фактор за компликации во бременоста како што е прееклампсијата, па дури и загуба на бременоста.

Леукоцитите од неспецифичниот имун систем учествуваат во фетоматерналната интерреакција, промовираат успешна имплантација во нормалната бременост. Толкму затоа и се важни.

Но во состојба на хипоксични услови за мајката и за фетусот се активираат моноцитите и неутрофилите, што го создава зголемениот васкуларен отпор кај прееклампијата со последица зголемување на морбидитетот кај тој фетус.

Заради хипоксијата кај прееклампијата, трофобластните клетки промовираат високи вредности на IL-6, IL-8 и IL-10, и не само тие, односно не само плацентата, туку и моноцитите од периферијата. Тие се значаен извор на проинфламаторните цитокини.

Класифицирани се во три поддгрупи, во зависност од нивната експресија на CD14 и на CD16. Класичните моноцити се CD14++CD16-, интермедиерните моноцити се CD14++CD16+ и некласични моноцити CD14+CD16++. Некласичните и интермедиерните моноцити се повисоки кај прееклампијата. Спротивно, некласичните моноцити продуцираат IL-2 и IL-8 преку стимул на дендритичните клетки.⁽¹⁶²⁾

Антиинфламаторните цитокини кои ја помагаат регулацијата на имунолошкиот одговор, како интерлеукин IL-10 и IL-4 играат клучна улога во нормална и успешна бременост обезбедувајќи го балансот на имуниот систем.

5.1.Предикција на прееклампијата

Бројни студии и долгорочни истражувања се прават низ годините со цел да се открие вистинскиот причинител на прееклампијата, што е комбинирање на демографските фактори, резултатите од биохемиските истражувања, и биофизичките карактеристики заедно или во меѓусебна корелација.

За секоја една патолошка состојба е потребен предиктивен тест. Неговата сензитивност зависи од преваленцијата на болеста и користење на меѓусебни соодноси од добиените резултати. Самата инциденца на

пreekлампсијата е релативно ниска, скрининг тестовите кои резултираат со позитивен резултат бараат висока сензитивност за адекватна предикција на болеста, а тестовите со негативен резултат бараат висока негативна предиктивна вредност за исклучување на болеста.

Од епидемиолошка гледна точка, бројни студии докажуваат дека пreekлампсијата има силна фамилијарна предиспозиција, и е зависна од географски, социоекономски и расни фактори.⁽¹²⁰⁾

Ризикот за развој од пreekлампсија се зголемува двократно и трократно кај пациентки со позитивна историја за фамилијарна анамнеза, односно прво колено роднини со претходна анамнеза, а седмоструко се зголемува ако претходната бременост на пациентката била асоцирана со пreekлампсија. Мултипна бременост, појасно бременост со тројки, е под повисок ризик од близначката бременост.

Возраста на мајката над 40 годишна возраст, со присутен дијабетес мелитус, со обезитет, или со преегзистенцијална хипертензија, се претходно присутни кардиоваскуларни ризик фактори за развој на пreekлампсија.

Почестата појава на хронично покачена артериска тензија, како и појавата на претходно присуство на коморбидитети кај пациентки повозрасни од 35 години (на пример системски лупус еритематосус) или пациентки забременети со помош на ин витро фертилизација) се меѓу основните причинители за возраста како ризик фактор.

Во однос на социоекономските, расните и културолошки разлики се среќаваат варијации за кои е потребно да се реализираат долгорочни и комплексни евалуации.

Истовремено самата состојба на пreekлампсија се појавува кај пациентки во отсуство на наведените ризик фактори, т.е. независно од сите овие причинители и тоа со околу една третина кај пациентките кои развиваат пreekлампсија. Ова е прикажано на табела бр.1.

Табела бр. 1 Препознаени ризик фактори кај мајката за развој на прееклампсија⁽⁸⁾

Препознаени ризик фактори кај мајката за добивање на прееклампсија	
1.	Претходна прееклампсија (ПЕ)
2.	Претходна рана ПЕ и предвремено породување <34 гестациска недела
3.	ПЕ во повеќе од една претходна бременост
4.	Хронична бубрежна болест
5.	Автоимуни заболувања како што се системски лупус еритематосус или антифосфолипиден синдром
6.	Наследна тромбофилија
7.	Дијабетес мелитус тип 1 или тип 2
8.	Хронична хипертензија
9.	Прва бременост
10.	Интервал помеѓу две бремености подолг од 10 години
11.	Нов партнер
12.	Асистирани Репродуктивни технологии – АРТ
13.	Фамилијарна историја на ПЕ (мајка или сестра)
14.	Зголемена тежина – нагол пораст во бременост
15.	Инфекција за време на бременост
16.	Гестациско трофобластно заболување
17.	Повеќе бремености
18.	Возраст поголема од 40 години
19.	Етничка припадност: Нордијци, Црна боја на кожа, Јужна Азија, Пацифик
20.	Боди мас индекс од 35 kg/m ² или повеќе при прва посета
21.	Нотиран систолен притисок над 130 mmHg или дијастолен над 80 mmHg
22.	Зголемени триглицериди пред бременост
23.	Фамилијарна историја на кардиоваскуларни заболувања
24.	Низок социо-економски статус
25.	Употреба на кокаин или метамфетин

Понатаму, за предиктивната вредност значаен удел има и користењето на брзината на протокот на утерината артерија (односно велоситетот). Зголемениот отпор на протокот резултира со абнормална брановидност, што резултира со зголемување на пулсатилните индекси или со присуство на ран дијастолен notch. Неговата вредност во предикцијата е поверодостојна во однос на раната прееклампсија, а всушност како изолиран скрининг е со мала сензитивност како предиктивен параметар. Според препораките на ISUOG (International Society of Ultrasound in Obstetrics & Gynecology), користењето на пулсатилниот индекс PI е значајна сензитивна метода во предикција на ризикот за прееклампсијата, со конкретни cut-off вредности во секој триместар. Поточно, во првиот триместар помеѓу 11 и 13,6 гестациски недели 95-тиот перцентил за PI бележи cut-off вредност од 2,35 добиена трансабдоминално. Во вториот триместар помеѓу 20 и 24 гестациска недела cut-off вредноста на PI изнесува 1,44. (95-тиот перцентил добиена трансабдоминално). Во третиот триместар 95-тиот перцентил за PI бележи cut-off вредност од 1,17 добиена трансабдоминално помеѓу 30 и 34 гестациска недела.⁽¹⁶³⁾

5.2. Превенција за развој на прееклампсијата

Нарушувањата во системскиот меѓусебен тромбоксан-простациклин сооднос доведуваат до развој на прееклампсијата. Превентивниот ефект на аспирирот, како антиинфламаторен агент кој ја блокира продукцијата на тромбоксанот е верифициран и кај високо ризичните пациентки и кај здрави прворотки. Кохрановата мета анализа која вклучила 37.000 пациентки открива дека со користење на аспирирот ризикот за прееклампсијата се намалува за 17%, со значајно подобрување на апсолутниот ризик кај високо ризичните пациентки. Постојат конфликт на интереси каде кај пациентките со низок ризик за 2% треба да бидат третирани 500 пациентки, додека кај високиот ризик 20% е потребно да се третираат 50 пациентки за да се превенира еден случај на прееклампсија, што значи, аспирирот има скромн, но значен протективен ефект, и како профилакса може да се користи во примарната превенција кај пациентките со висок ризик, администриран во доцниот прв триместар.⁽¹⁶⁴⁾

Навремената превенција со аспирин би требало да започнува пред 16 гестациската недела, но не подоцна од 20 недела (од 75 до 162mg/d).

Користењето на суплементи во исхраната како витамин Ц или витамин Е и антиоксидансите имаат незначителна корист, но се смета дека користењето на суплементи со калциум и со витамин Д можат да имаат поголем бенефит во намалувањето на ризикот за развој на прееклампсијата, особено кај оние со нутритивен дефицит на калциум.^(165,166) Несомнено важни се и ограничувањата во конзумирањето на сол и соодветна физичка активност, односно соодветен хигиено диететски режим за превенција од обезитет и дијабет.

5.3. Дијагностицирање според стандардните протоколи за прееклампсија

За потврда на дијагнозата⁽¹⁶⁷⁾, неопходно е иницијално пациентката да има преглед на крвна слика со комплет лабораторија и урина која ги вклучува креатининот, лактат дехидрогеназата, хепаталните ензими, количеството на протеини во урината, вклучително и симптоматологијата за развој на клиничка прееклампсија.⁽¹⁶⁸⁾ (Министерство за здравство: Упатство за практикување медицина базирана на докази, Гинекологија и акушерство стр. 149 до 151.) Се иследува и фетусот вклучувајќи феталната биометрија и тежина, количество на околуплодова вода, пресметано со индекс на амнионската течност, НСТ и биофизички профил (доколку НСТ-то е со нереактивен запис).

Се советува хоспитализација во следните состојби-37 гестациска недела како и суспектна абрупција на постелката, потоа, предтермински од 34-та гестациска недела, заради вклучени-предвремена руптура на мембраните или започнато раѓање, фетална тежина под 5-та перцентила, појава на тн. централизација на крвниот проток на фетусот, олигохидрамнион, перзистентен биофизички профил под или 6/10.

Доколку станува збор за блага форма на хипертензивно нарушување или прееклампсија потребен е поактивен мониторинг, но истиот е изводлив во домашни односно амбулатски услови (да се иследува феталната биометрија, актуелната состојба на фетусот верифицирано со НСТ запис, количеството на околуплодова вода, во зависност од добиениот наод). Секако, редовно контролирање на артериската тензија и протеинуријата, отстапувањата во

комплет лабораторијата и урината. Во случај на фулминантно влошување на здравствената состојба, појава на силни главоболки, видни нарушувања, епигастрична болка, недостаток на воздух потребно е итно јавување во болнички услови. Хипертензија над 160/110 mmHg и IUGR изолирани или придружени и со зголемени хепатални анализи и тромбоцитопенија индицираат хоспитализација.

Може да се заклучи дека кај пациентки со блага форма на гестациска хипертензија и на прееклампсија во отсуство на сериозни компликации или апсолутна индикација за породување се препорачува експектативен менаџмент и будно следење пред 37 гестациска недела.

Ризикот за појава на компликации во тек на конзервативниот третман (експектативен) се развој на тешка хипертензија (10-15%), еклампсија (0.2-0.5%), HELLP (1-2%), абрупција на постелката (0.5-2%), рестрикцијата во феталниот раст (10-12%) и фетална смрт(0.2-0.5%).⁽¹²⁴⁾

За разлика од тоа пак, ургентното термимирање на бременоста е асоцирано со предтермиски неонатуси и со тоа е потребата за престој и третман на интензивна нега, неонатални респираторни компликации и пораст на неонаталната смртност.

Еклампсијата се карактеризира со појава на досега неконстатирани (grand mal) церебрални напади кај пациентките со прееклампсија. Некои клинички синдроми ја претходат и ја предочуваат еклампсијата- фотофобија, заматување на видот, силна перзистирачка главоболка (окципитано или фронтално лоцирана), нарушување во менталниот статус, болка во епигастриумот и или во десен горен квадрант итн. Сите овие нарушувања нагло го зголемуваат матерналниот морбидитет и морталитет. Магнезиум сулфатот како тераписки модалитет, односно како антиконвулзив, е користен првенствено за третман и потоа како превенција од повторни екламптични напади. По претходно контрадикторни ставови дали да се термимира бременоста веднаш или да се постапи поекспектативно, установено е дека пациентката со еклампсија треба да се породи веднаш по стабилизирање на состојбата.

HELLP синдромот е акроним од следните состојби: хемолиза, абнормални вредности на хепаталните ензими и тромбоцитопенија. Настанува и преартално меѓутоа и постартално со фулминантно нарушување на

здравствената состојба и на мајката и на плодот. Заради тоа индицирано е терминирање на породувањето односно веднаш штом започнат клинички да се манифестираат дисеминирана интраваскуларна коагулација, инфарктни зони на хепарот или хеморагија, ренално оштетување, пулмонален едем, заканувачка или почетна абрупција на плацентата или последователно нарушување на состојбата на фетусот. Доколку постојат услови кај пациентките бремени под 34-та гестациска недела со развој на оваа сериозна компликација, корисно за плодот е да се заврши зреењето на феталното белодробие. Доколку тоа не е можно да се пристапи кон терминирање на бременоста. Секако за грижата и за мајката и за плодот потребна е единица за интензивна нега обезбедена во установа од терциерно ниво.

HELLP синдромот настанува во состојби по тешка прееклампсија, во опсег од 0.5% до 0.9%, и тој може да е комплетен или некомплетен. Најголем дел од пациентките се соочуваат со хипертензија и протеинурија но кај мал дел овие симптоми можат да недостасуваат. Тој е клинички манифестен во вториот триместар (раната форма) или подоцна во третиот триместар, но иницијалниот ефект настанува многу порано. Настанува мултиорганско засегање и соодветна на тоа симптоматологија, но примарниот дефект во несоодветната имплантација настанува во првиот триместар од 8-та до 12-та гестациска недела.

5.4.Цереброваскуларни промени во бременоста и во прееклампсијата

Како последица на претходно опишаните патофизиолошки механизми во настанувањето на матерналната васкуларна дисфункција настануваат цереброваскуларни патофизиолошки промени.⁽¹⁶⁹⁾ Околу 39% од смртноста настаната како последица од прееклампсијата и еклампсијата се заради последица од цереброваскуларно оштетување. Заради појава на церебрална хеморагија смртноста е околу 35%, а од церебрален едем е од околу 3%, додека од церебрална емболија е 1%.

Честа претходно најавена присутна симптоматологија кај пациентките е главоболката, нарушување на видот до можна појава на слепило, гадење и

повраќање и екламптични напади. Клиничките манифестации можат да се опишат со магнетна резонанца или компјутерска томографија како присуство на мозочен едем. Тој може да е цитотоксичен (зголемен внес на воден транспорт кон клетките), или вазоген едем, настанат заради дисрупција во крвната мозочна бариера. Основно е што самата бременост создава промени на мозочното васкуларно корито кои во состојба на прееклампсија видно алтерираат.

Церебралниот крвен проток е високо регулиран да одржува константна и во присуство на варијабилен крвен притисок. Акутниот пораст на артериската тензија го активира васкуларниот одговор на мазната мускулатура, заштитивајќи го нервното ткиво од оштетување. Во прееклампсијата, посебно во тешката форма, каде што постои зголемување на церебралниот проток и перфузионен притисок, настанува оштетување на мускулниот тонус на средната церебрална артерија и на крвните садови што доведува до невролошки компликации.⁽¹⁷⁰⁾ Со тоа се објаснува фактот дека во состојба на акутна хипертензија во бременоста се намалува васкуларниот отпор и се зголемува церебралниот проток но недоволно ги активира авторегулаторните механизми со што се предизвикува церебралниот едем.⁽¹⁷¹⁾

Во хроничната хипертензивна варијација настанува васкуларно ремоделирање. Недостатокот во ремоделирањето на церебралното васкуларно корито резултира со трансмисија на притисокот кон церебралните микрокрвни садови и настанува вазоген церебрален едем. Кога настанува микрокрварење или пак церебрална хеморагија, циркулирачките фактори присутни во крвта се во директен контакт со неуроните, конкретно TNF- α кој предизвикува неврална хиперексцитабилност и зголемена микроглијална активација.

Присутните циркулирачки фактори покачени кај прееклампсијата, како што се вазоактивните пептиди и инфламаторните цитокини, при покачување на церебралниот перфузионен притисок, заради нарушена миогена активност, резултира со дисрупција на мозочните крвни садови, со церебрален едем, и со експитација на невроните резултирајќи со невролошката симптоматологија на прееклампсијата.

5.5. Менаџмент кај пациентки со прееклампсија

Основно кај пристапот за правилно менаџирање со тие пациентки е да се започне уште претконцепциски, како кај пациентки со позитивна анамнеза за претходна бременост со прееклампсија. Мајчините коморбидитети кои го зголемуваат ризикот за развој на прееклампсија и во следните бременсти се препорачува соодветно да се третираат. На пример, висок body mass index е ризик фактор и грижата на мајката е правилна исхрана која би довела до нормализирање на вредноста на body mass index за да ја редуцира таа компонента како постоечки ризик.⁽¹⁷²⁾

Истото се однесува и на хипертензијата и на дијабетот тип 2 пред бременоста, нивна контрола и соодветна терапија со што се намалува ризикот од нивна компликација и суперпонирање со прееклампсија во следна бременост. Се евалуира состојбата на мајката преку лабораториски анализи, клинички преглед за да се овозможи потребен соодветен третман.⁽¹⁷³⁾

Потоа, по концепцијата кај пациентките, освен лабораториски анализи, ултрасонографска потврда на вијабилен плод, се препорачуваат редовни контроли, суплементи со фолна киселина, редовни скрининг прегледи, а се препорачува и терапија со ниско дозажен аспирин на крајот од првиот триместар.

Токму во оваа фаза потребниот следен чекор е вклучување на детални односно дополнителни иследувања во прилог на предикција на прееклампсијата. Веќе од вториот триместар потребен е мониторинг на знаци, симптоми и лабораториски резултати кои одат во прилог на прееклампсијата. Задолжителен е скринингот за фетални аномалии. Доколку има отстапувања во прилог на развој на болеста се индицира третман и почест мониторинг. Во третиот триместар се продолжуваат клиничките и лабораториските анализи, ултрасонографски се проценува растот на плодот, амнионската течност, артериските Доплери и/или биофизичкиот профил. Доколку дојде до фулминантно влошување на здравствената состојба во некоја од споменатите фази се индицира хоспитализација за третман, стабилизација на состојбата, за што поквалитетен исход од бременоста и за мајката и за плодот.

Посебен ентитет е хроничната хипертензија суперпонирана со прееклампсија. Суперпонираната прееклампсија се развива од 13-40% кај

пациентки со претходна хронична хипертензија. Обете се навистина ризични состојби.

Самата хронична хипертензија е основен ризик фактор за коронарна срцева болест, конгестивна срцева слабост, мозочен удар, бубрежна дисфункција и смрт. Нејзината превенција, а и соодветен третман, се круцијални за да се избегнат овие компликации (и до 40% е зголемен ризикот од мозочен удар кај пациентки со долготрајна нерегулирана хипертензија компарирано со пациентите без хипертензија).⁽¹⁷⁴⁾

Се уште, породувањето е единствен лек за прееклампсијата.

Нефармаколошкиот пристап вклучува правилен начин на живот, во однос на исхраната и физичката активност. Меѓутоа, почест е фармаколошкиот пристап, ординиран во домашни, амбулантни, или во болнички услови. Типот на третман и дозирањето е зависен од вредностите на покачената артериска тензија, меѓутоа и од клиничките манифестации на пациентката, како и евентуално присуство на оштетување на органите (бубрежно или срцево оштетување).

Лекови кои се администрираат во како примарно за акутно намалување односно ургентен пристап за регулирање на хипертензија се хидралазинот, лабеталолот (неселективен Б блокер), блокаторите на каналите на калциумот и е потребна хоспитализација.⁽¹⁷⁵⁾

Метилдопата (алфа 2 – адренергичен агонист) останува најчесто администриран лек, користен и во домашни и во амбулантски и во болнички услови. Неговиот ефект е соодветен кај благата и кај средната форма на прееклампсијата, но недоволен кај тешката форма, заради што е потребно дополнување со останатите антихипертензивни администрирани во хоспитални услови. Диуретиците како втора линија на избор, се користат во случај на појава на пулмонален едем или екстремни вредности на артериската тензија. Истиот третман вредно е да се нотира дека е важен и постпартално, 6 неделен период во кој не е исклучено појавувањето на прееклампсијата. Во состојба на пад на лабораториските вредности на тоталните протеини и на албумините се користи и супституциона терапија.

Магнезиум сулфат⁽¹⁷⁶⁾ како терапевски но и профилактички третман од екламптичен напад, е корисен посебно кај пациенки со присутна

симптоматологија (тешка главоболка, визуелни нарушувања, недостаток на здив или заканувачки знаци за HELLP синдром).

Пред 34-та гестациска недела потребно е администрирање на кортикостероидна терапија за матурација на феталното белодробие во случај на потреба од предвремено терминирање на бременоста.

Сумарно, потребен е третман со антихипертензивна терапија (мерење на артериска тензија на 6 часа, по потреба и интензивен надзор), кортикостероиди за матурација на белите дробови на плодот (следен со НСТ запис над 26 гестациска недела и процена со биофизички профил) е индицирана до 34 гестациска недела со тенденција- доколку не дојде до подобрување на состојбата да се планира породувањето за подобар неонатален исход – намален неонатален морбидитет и морталитет.

Превенцијата од екламптичен напад е со антиконвулзивна терапија.⁽²³⁾

Потребата од супституциона терапија, плазма деривати и албумини зависи од степенот на влошување на лабораториските параметри на кои претходно е укажано, тоталните протеини, албумини и протениуријата. Исто така потребно е следење на магнезиумијата и диурезата и виталните параметри, а во случај на компликации и кислородната сатурација заради што е индицирана потребата од хоспитализација на терциерно ниво.

ВТОР ДЕЛ

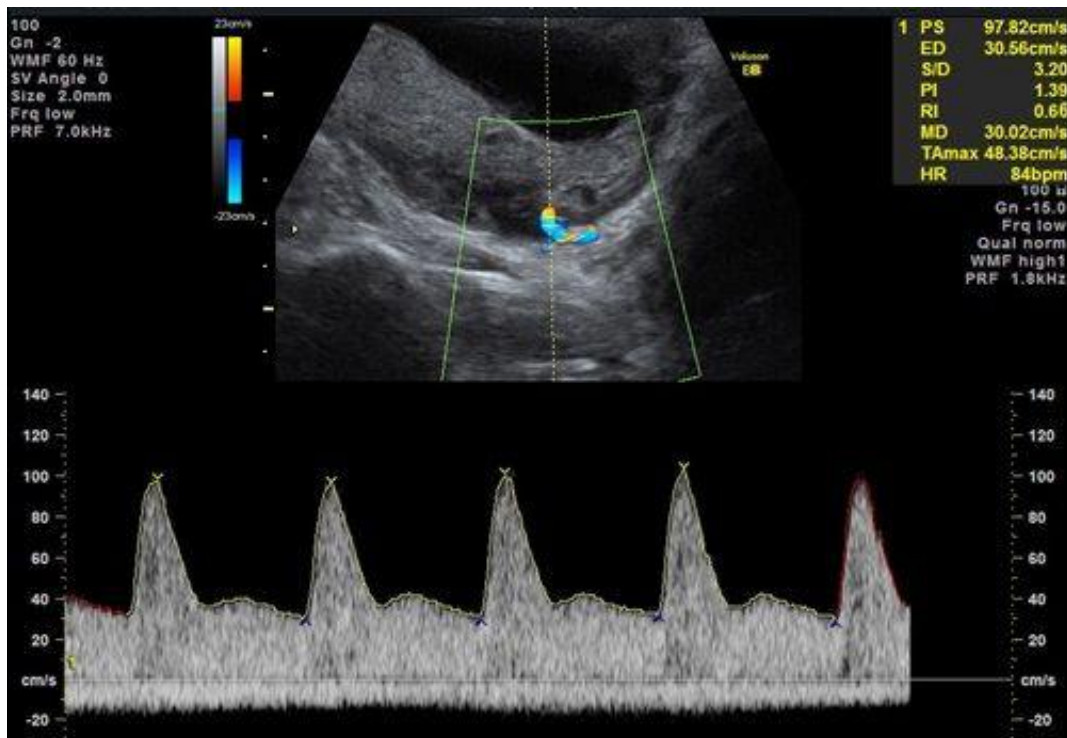
1. ПРЕДМЕТ НА ИСТРАЖУВАЊЕ

Врз основа на согледаните и претходно презентирани теоретски и научни сознанија за прееклампијата и за нејзините последици во овој труд е спроведено истражување за улогата на имунолошката компонента во етиопатогенезата на прееклампијата. Со нејзино уочување се цели да се овозможи навремено предвидување на јавувањето на прееклампијата и можните последици од истата.

Паралелно со основните дијагностички критериуми на прееклампијата, вклучувајќи ја и ултрасонографската Доплер методологија и анализирањето на циркулирачките имунолошки биомаркери, оценето е дека со овие методи се зголемува сензитивноста и специфичноста во предикцијата на појавата на клиничкиот синдром на прееклампијата. Тоа е основата на предметот на истражување во овој труд.

Наодите од Доплерот упатуваат на шест пати поголем ризик за појава на прееклампијата. Ултразвучните Доплер параметри на утерината артерија заедно со лабораториските параметри придонесуваат во степенот на проценката на ризикот за развој на клиничкиот синдром на прееклампија.

Доплерот е метод за проценка на брзината на артерискиот проток (слика бр. 8). Абнормалната брановидна форма на протокот на утерината артерија се одликува со висок резистенс индекс или со присуство на ран дијастолен јазол (notch) кој може да биде едностран или двостран. Осетливоста на присутен абнормален резултат за предвидување на прееклампијата е во опсег од 20 до 60 проценти. Notchот или забецот на утерината артерија со помош на Доплер се смета за неретка појава, дури може да се смета и како нормален наод во првиот триместар кај 46% до 64% од бременостите. По дваесетата недела, notch-от се дефинира како пад од најмалку 50см/с од максималната дијастолна брзина. Преваленцата на notch-от се намалува како одминува гестациската старост и до 25-та гестациска недела се стабилизира.

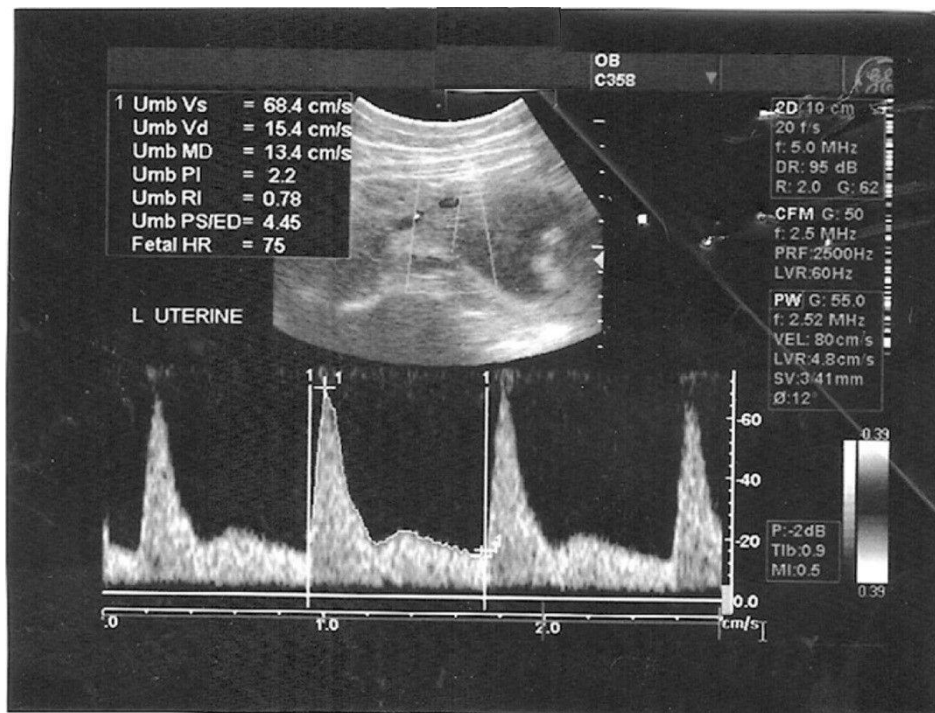


Слика бр. 8. Приказ на нормален резултат на Доплер на утерината артерија

Појавата на ран дијастолен notch на утерината артерија ја претставува намалената дијастолен брзина и отпорот на крвните садови. Перзистирачкиот ран дијастолен notch го рефлектира несоодветниот тонус (еластичитетот) на крвните садови, што е последица на дефект во плацентацијата каде настанува покачување на импедансата на утерината артерија.

Само присутен notch, како единствен параметар има недоволна позитивна предиктивна вредност за прееклампијата и за појава на интраутерин застој во растот, во споредба со неговата поголема или 97%-тна негативна предиктивна вредност.

Послабата корисност од неговото иследување буди нови идеи на авторите во оваа област за нови истражувања во прилог на надополнување со повеќе дијагностички критериуми, вклучувајќи го и пулсатилниот индекс.



Слика бр. 9. Приказ на абнормален резултат на Доплер на утерината артерија со присутен дијастолен notch

Целта и корисноста од Доплерот на утерината артерија има потенцијал да предвиди компликации кои се асоцирани со утероплацентарната инсуфициенција рано пред манифестацијата на клиничките симптоми на болеста. Во почетокот е користен помеѓу 18-та и 24-та гестациска недела. Во поново време се прави негово имплементирање во скринингот во првиот триместар, со цел да се олесни мониторингот и навремено да се детектира присуството на ризик од патолошка состојба и навремено да се интервенира за истата.

Рано настанатата прееклампија се сретнува поретко, од 0,4 до 1% во однос на доцната прееклампија. Таа е одговорна за посериозните последици кои се развиваат заради неа, како прематуритет и интраутерин застој во растот. Но и подоцна во животот присутен е ризик од долгорочни последователни кардиоваскуларни коморбидитети. Раната е уште наречена и плацентарна прееклампија, заради нарушувањето во трофобластната инвазија на ниво на спиралните артерии што, предизвикувајќи ја исхемијата, доведува до интраутерин застој во растот. Доцната прееклампија, или матерналната, се смета дека настанува секундарно, како последица од матерналната

кардиоваскуларна и метаболна предиспозиција за ендотелијалната дисфункција заради присуството на истите ризик фактори како преегзистенцијална хипертензија, обезитет, нарушување во толеранцијата на гликозата како и дислипидемијата. Во првиот тип се очекува нарушувањето на протокот низ утерината артерија да е евидентен, додека кај вториот тип може да е минимално присутен или поблиску до нормалните вредности.

Velauthar⁽¹⁷⁷⁾ и соработниците направиле мета анализа каде ја следеле вредноста на PI и на RI индексите како и присуството или отсуството на notch-от. Тие оценуваат дека нема доволно податоци за компарација на предиктивната вредност на notch-от наспрема пулсатилниот индекс.

Поради тоа, покрај останатите елементи, мотивот е да се иследуваат пациентки токму со верифициран notch, што е предмет на истражување во овој труд.

По потврдените абнормалности на утериниот Доплер и со помош на верификацијата на имунолошката компонента во етиопатогенезата на прееклампсијата се овозможува предикција на прееклампсијата во раните стадиуми на бременоста и превенирање на можните консеквенци.

Постојат студии кои докажуваат дека во бременостите со прееклампсија нивоата на цитокините иницијално се менуваат споредбено со релевантните вредности во физиолошка бременост поради што и истото е истражувано во докторскиот труд.

2. ЦЕЛИ НА ИСТРАЖУВАЊЕТО

Цели на истражувањето во докторската дисертација се следните:

1. Предикција на појавата на прееклампсијата кај пациентки кои се јавуваат во ЈЗУ Универзитетска клиника за гинекологија и акушерство - Скопје во вториот триместар, односно од 14 до 20 гестациска недела, со користење на дополнителен критериум на испитување по претходно ултрасонографски верифициран notch на arteria uterina;

2. Одредување на можен ризик за развој на прееклампија со иследување на следните биохемиски параметри: TNF- α , IL-1 α , IL-2, IL-6, наспроти IL-4, IL-10, како потврда на имунолошкото потекло на прееклампијата;
3. Анализирање на степенот на пораст односно на пад на вредноста на цитокините во прилог на прееклампијата.
4. Следење на пациентките до породувањето, со цел да се прикажат бремените кои навистина го развиле синдромот на прееклампија, дијагностициран клинички и лабораториски, како и исходот од тие бремености, начинот на кој се завршени бременостите, во која гестациска недела, како и тежината на новороденото со АС.

3. РАБОТНА ХИПОТЕЗА И ОБРАЗЛОЖЕНИЕ

Работна хипотеза:

Комбинацијата на ултразвучно верифицираниот notch на arteria uterina од 14 до 20 недела на бременоста и последователно утврдените промени во вредностите на цитокините се параметри со висока предиктивна вредност кои укажуваат на ризик за развој на прееклампија во вториот триместар. Заедно тие претставуваат потенцијална метода за откривањето на раната фаза на прееклампијата.

Образложение на хипотезата

Анализирајќи ги ставовите од литературата за карактеристиките на имунолошките биомаркери, како и од претходно наведената хипотеза следи дека е корисна верификација на имунолошката компонента во етиопатогенезата на прееклампијата, како потврда во предикција на синдромот. Врз основа на добиените вредности на цитокините потребна е дополнителна потврда или отфрлање на ставовите од имунолошката теорија за прееклампијата.

Ризикот за прееклампсијата како мултисистемско нарушување може да се предвиди со лабораториските и биохемиските параметри. Доколку истата се превиди има негативен одговор и може да резултира со лош матернален и перинатален исход. Со повеќе дијагностички методи се добива поголема веројатност за навремено и точно дијагностицирање и за навремено третирање на прееклампсијата.

4. МАТЕРИЈАЛИ И МЕТОДИ

Студијата е проспективна кохортна студија и вклучува вкупно 100 бремени пациентки. Оваа студија е изведена во рамки на планираното времетраење односно во периодот од 12 месеци, во рамките на ЈЗУ Универзитетска клиника за гинекологија и акушерство во Скопје.

За истражувањето коешто се спроведе постои согласност од Етичката комисија на Медицинскиот факултет во Скопје. Пациентките потпишуваа информативна согласност за учество во студијата.

4.1. Материјали

За реализација на поставените цели, испитувањата се изведени во амбулантски услови. Имено, се испитувани 100 пациентки и тоа поделени во 2 групи: испитувана и контролна група. Пред и во тек на прегледот се земени детални анамнестички податоци за бременоста.

Првата група, испитуваната, ја сочинуваат 50 пациентки кои се дојдени на ултрасонографски преглед на ЈЗУ Универзитетска клиника за гинекологија и акушерство – Скопје, од 14 до 20 гестациска недела. Покрај потребниот рутински ултрасонографски преглед за следење на феталниот раст и развој, направен е Доплер на утерината артерија. Присуството на notch на arteria uterina е главниот инклузионен критериум на испитуваната група. За навремена дијагностика на прееклампсијата тие пациентки се упатувани со интерспецијалистички упат на Институтот за имунобиологија и хумана генетика при Медицинскиот факултет во Скопје за анализирање на циркулирачките имунолошки биомаркери во серумот на пациентките, односно

да се испитаат нивоата на цитокините, поконкретно, да се иследат отстапувањата во продукцијата и меѓусебниот однос на проинфламаторните со антиинфламаторните цитокини (TNF- α , IL-1 α , IL-2, IL-6, наспроти IL-4, IL-10).

Втората или контролната група ја сочинуваат 50 бремени пациентки во истата гестациска старост во отсуство на notch на arteria uterina кои исто така беа иследувани во наведените институции, со цел да не се превиди неманифестна окултна прееклампија.

Инклузионен критериум за испитуваната група пациентки претставува присуството на notch на arteria uterina евидентиран со Доплер ултрасонографија. Во инклузионни критериуми за контролната група спаѓаат пациентки со нормална бременост, со вијабилен единечен плод и без хипертензија.

Во **ексклузионни критериуми** на испитуваната и на контролната група спаѓаат пациентки над 20 гестациска недела, мултипла гестација, хромозомопатии, ултразвучно верифицирани малформации на фетусот или мртов плод.

4.2.Методи

При рутински преглед на ЈЗУ Универзитетската клиника за гинекологија и акушерство во Скопје, кај пациентките се вршеа предвидените истражувања. Во фазата на земање на анамнестички податоци, зависно од гестациската старост и од здравствената состојба на пациентките, се определуваа натамошните постапки согласно со предвидените протоколи. Од интерес беше мајчината возраст, паритет, боди мас индекс (БМИ), претходни комобордитети, а посебно анамнеза за претходна прееклампија.

Во тек на ултрасонографскиот преглед, по деталното иследување на плодот, се обрнуваше особено внимание на протокот на a.uterina. Тоа се изведуваше на ултрасонографски апарати Mindray DC-7 и Voluson 8 (General electric) со трансабдоминална сонда 3-5 MHz. Доплер испитувањето се изведуваше со стандардна техника. По добиените резултати пациентките беа препратени на Институтот за имунобиологија и хумана генетика при Медицинскиот факултет во Скопје. Од серумот на пациентките со ELISA

(enzyme-linked immunosorbent assay) методологијата се верифицираа цитокините (TNF- α , IL-1 α , IL-2, IL-6, IL-4, IL-10).

Се иследуваа и сите дијагностички критериуми за прееклампсија, како:

-крвниот притисок, крвна слика со комплет лабораторија и урина со степенот на протеинурија. На Институтот за трансфузиона медицина во Скопје од серумот се изработуваа факторите на хемостаза.

-пациентките се иследуваа ултрасонографски со преглед меѓу 26-та и 28-ма гестациска недела за детален увид на феталниот раст и потврда на присуство или отсуство на notch.

-во 32-та гестациска недела се вршеше следење на феталниот раст да се увиди евентуален IUGR. Доколку беа присутни абнормални вредности на артериските Доплери и застој во растот се правеа повторни контроли за биометрија и артериски протоци до 36-та гестациска недела.

-се следеше и анализираше и исходот од бременоста, гестациската недела и начинот на породување, апгар скорот на новороденото, состојбата на мајката и плодот и евентуалните компликации и т.н.

Се направи обид да се создаде скоринг систем во вториот триместар со сите достапни параметри со цел да се зголеми сензитивноста во дијагностицирањето на прееклампсијата.

4.3. Постапки за добивање резултати и користена опрема и материјали

Техниката за користење на ултразвук со дополнување на Доплерот беше со цел евалуација на васкуларната хемодинамика.

Параметри кои беа користени, покрај notch-от, се резистенс индекс (RI), пулсатилен индекс (PI), систолен дијастолен сооднос (S/D). како поспецифични и посензитивни. Проценување на протокот на утерината артерија беше испитуван кај пациентки во вториот триместар помеѓу 14 и 20 гестациска недела. Секоја пациентка беше поставена во супина позиција на испитувачкиот стол. По соодветна инспекција беше реализиран рутински обстетрички преглед за проценка на феталната биометрија и тежина.

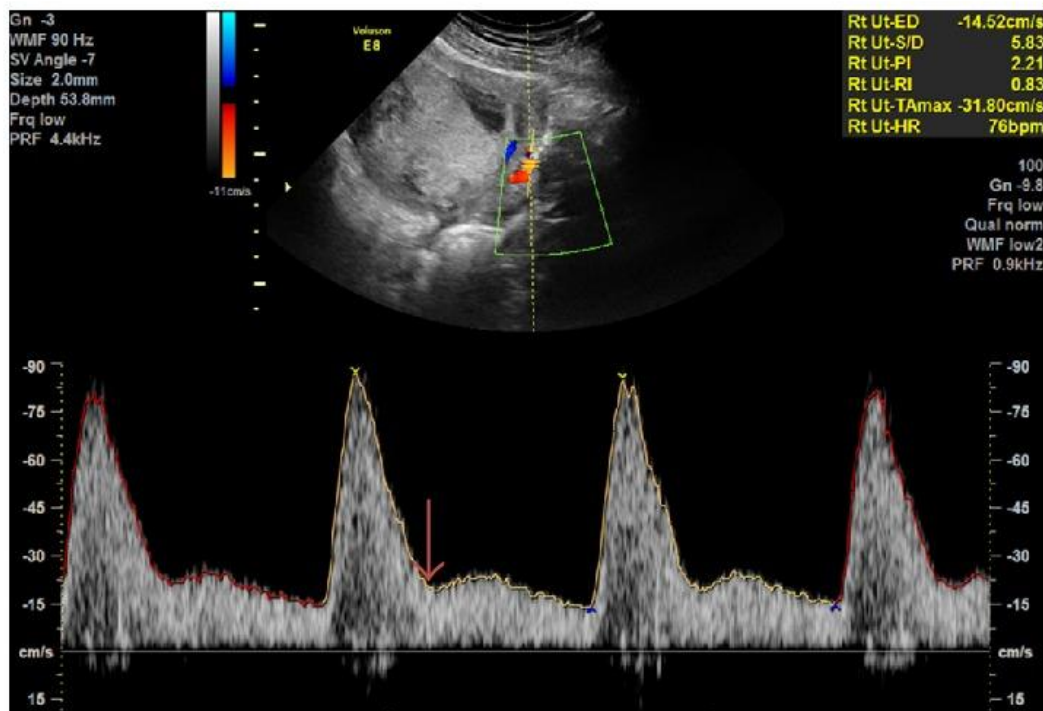
Користени беа ултрасонографски апарати Mindray DC-7 и Voluson 8, и истовремено се исклучуваа мајорни фетални аномалии. Абдоминалната сонда се пласираше во долен квадрант на абдоменот под медијален агол, а потоа со вклучување на color doppler се идентифицираа обете утерини артерии обострано 1cm дистално од точката каде се прекрстува со екстерната илиакална артерија. Таа точка е најпристапна за соодветно иследување кај пациентките.

Пулсирачкиот курсор се пласираше во средината на крвниот сад и се прикажуваше протокот додека не беа добиени најмалку три последователни бранови (аголот на инсонација да е помал од 60°).

Ri, PI, S/D се мерени со користење на autotraces. Евидентирано е присуството или отсуството на утерин notch. Иако е важно на која страна е инсерирана плацентата, мерењето е правено обострано.

Во негравиден утерус но и кај гравиден до 16-та гестациска недела notch-от може да е нормален наод односно да е лажно позитивен резултат и да се изгуби по 24 гестациска недела.

Понатамошното перзистирање на notch-от кај утерината артерија и абнормалниот проток се асоцирани со неадекватна инвазија кај пациентките со хипертензија.

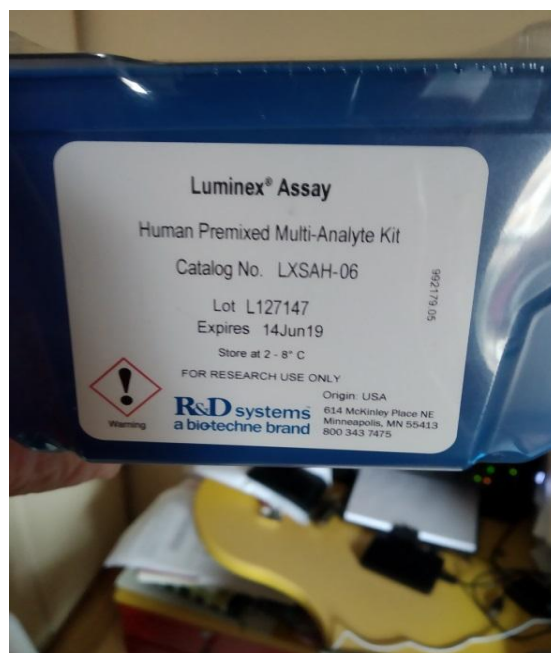


Слика бр. 10 Патолошки Доплер на утерината артерија

Magnetic Luminex Assay multiplex китовите кои беа користени се со цел изработување на анализите кои се третирали како специфични антитела што се преточуваат на магнетни микропартикли, секој во сопствен регион за микропартиклот.



Слика бр. 11. Кит користен за изработување на интерлеукините

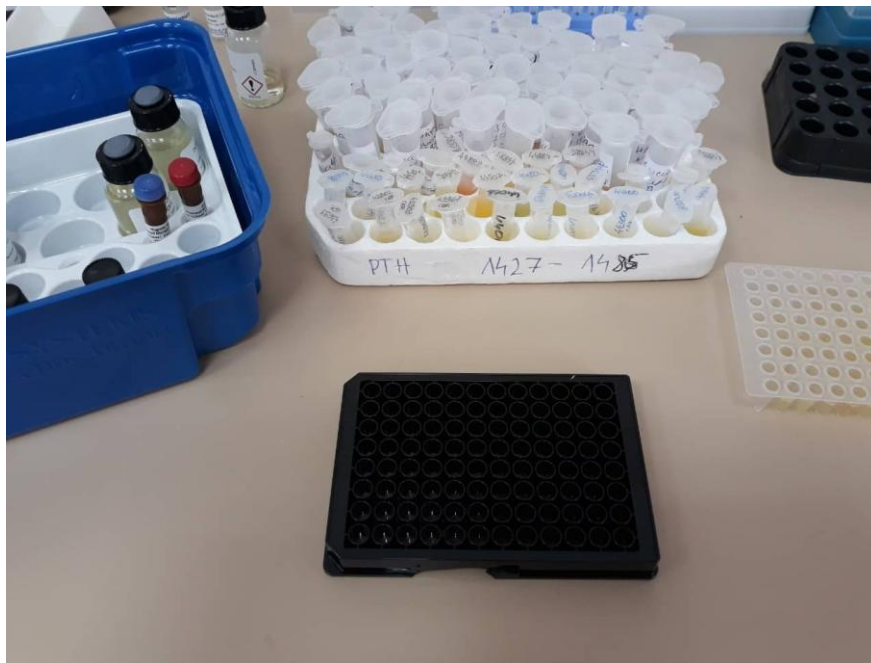


Слика бр. 12 Кит во фаза на подготовка

Примероците беа пипетирани и имобилизираните антитела се врзуваа за анализите од интерес. Поточно, 50 µl од примерокот од пациентките првично

се ресуспендираше, потоа се додаваа 50 μl во секој регион на микро-плочата, истото се инкубираше 2 часа. По перење на неврзаните компоненти, се додаваа специфични биотинилациски антители.

Конкретно, по измивањето на неврзаните антители микропартиклите се буферираа (100 μl), прво се додава 50 μl од разреден биотин антитела во секој регион, потоа истото се инкубираше 1 час на собна температура и потоа се центрифугираше со 800 ± 50 врт./мин.



Слика бр. 13. Процес на обработка на серуми и раствори

Повторно се промиваа, потоа се додаваше дилуиран streptavidin-phycoerythrin (Streptavidin –PE) конјугат, кој потоа се врзуваа за антителата каде беше истиот додаден.

Се инкубираа половина час и потоа се центрифугираа со 800 ± 50 врт./мин.

Повторно се переа неврзаните Streptavidin –PE, микропартиклите се буферираа (100 μl) и потоа по 2 минути се исчитуваа користејќи го Luminex* MAGPIX* анализаторот.



Слика бр 14. Приказ на растворите користени во обработката

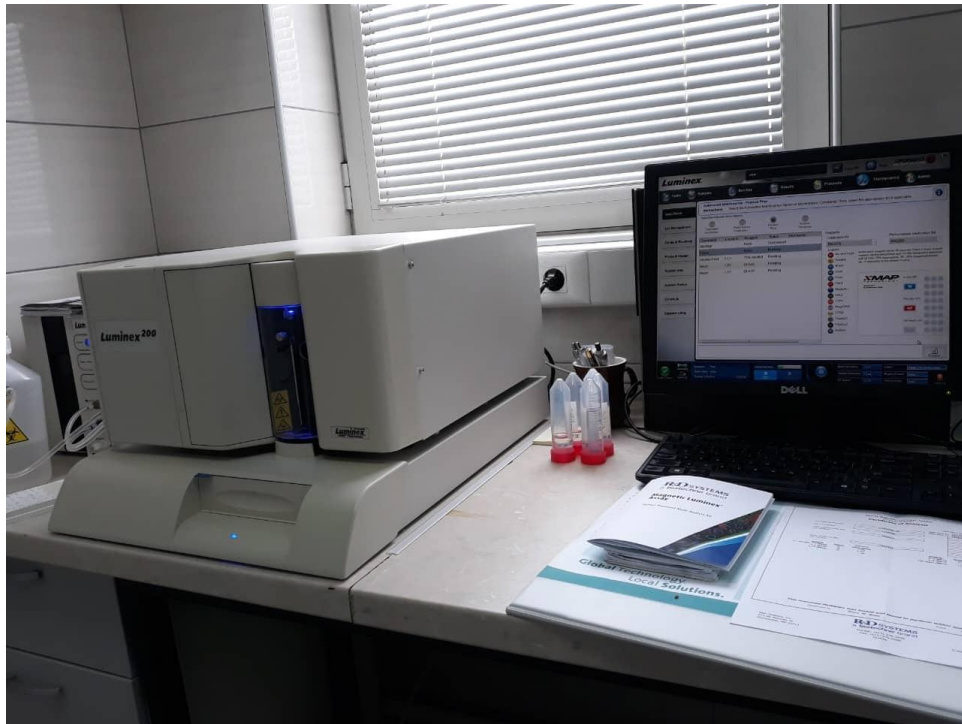
Магнетот во самиот анализатор ги прифаќаше и ги задржуваше суперпарамагнетните микропартикли во единечен слој.

Две спектрално различни светлосно емитирачки диоди (LED's) ги илуминираа микропартиклите.

Едната ЛЕД диода го означуваше и идентификуваше регионот, а другата ги означуваше конјугатите со намера да се измерат вредностите на анализите врзани во микропартиклите.

Истите се анализираа со CCD камера и со сет на филтри се детектираа меѓусебните разлики.

Добиените резултати кореспондираа со релевантните резултати приложени од производителот, а беа споредени користејќи компјутерски софтвер.



Слика бр 15. Приказ на анализаторот и обработените податоци

Добиените резултати подлежеа на статистичка анализа и обработка со компјутерските програми: STATISTICA 12 и SPSS 21.0 for Windows. Врз таа основа се направени тестови за значајност на разлики меѓу споредуваните групи на сите анализирани параметри.

За статистичка обработка на податоците беа применети повеќе анализи со примена на средна вредност, а за подетални објаснувања на податоците, при постоење на значајна разлика беше применет и Пирсоновиот тест, ANOVA и мултиваријантна регресиона анализа.⁽¹⁷⁸⁾

Пирсоновиот тест претставува статистички тест применет на група на категорични податоци за евалуација на веројатната разлика помеѓу случајно зголемување на податоци од групите. Тој е соодветен за неспоредливи податоци од големи примероци.

Применето е и нивото на значајност - p вредност односно објаснување на постоење на статистичка сигнификантност. Доколку $p > 0.05$ или $p > 0.01$ не постои статистичка сигнификантност и тогаш се објаснува дека нултата хипотеза H_0 се прифаќа како точна. И обратно, доколку $p < 0.05$ или $p < 0.01$ постои статистичка сигнификантност. Ова ниво на веројатност се одредува во текот на студијата, а се добиваат вредности на крај на статистичката обработка.

T - тест претставува најчесто употребуван параметриски тест за тестирање на нултата хипотеза. Тој се применува за тестирање на значењето на разликата помеѓу две аритметички средини.

ANOVA тест претставува начин како да се докаже дали во одредено истражување е најдено статистички сигнификантна разлика помеѓу варијаблите, помага да се отфрли основната хипотеза и да се прифати алтернативната хипотеза. Се применува кај истражувањата каде истражуваниот субјект е поделен во групи и ја детектира поврзаноста помеѓу зависна и независна варијабла.

Користа на регресиона анализа е во утврдување на меѓусебниот однос кој претставува збир на статистички процедури според кои се прави проценка за меѓусебната поврзаност на зависни променливи, и, истата се менува во однос на независни променливи. Основна задача на овој тип тестирање е апроксимација на регресионата функција, односно оценка на функционалната зависност помеѓу зависната и независната варијабла.

5. РЕЗУЛТАТИ И НИВНА АНАЛИЗА

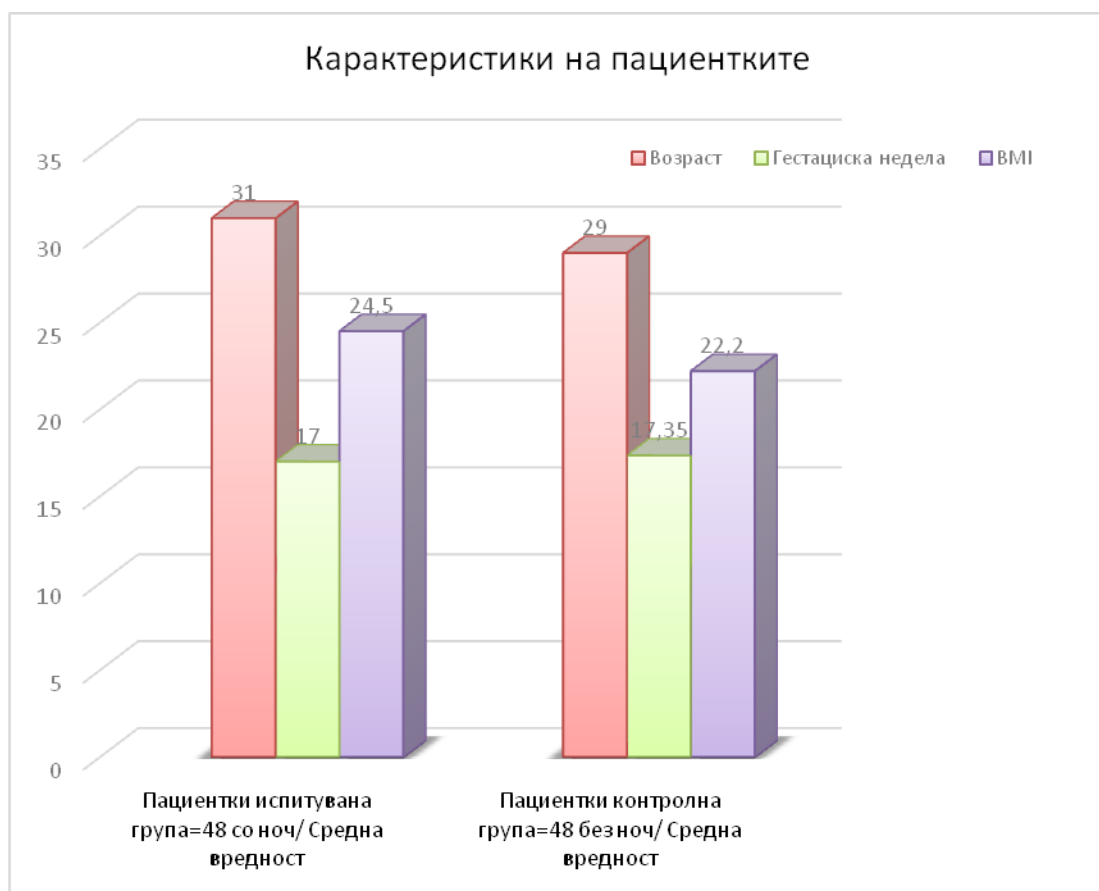
Прикажани се резултатите добиени од 100 пациентки кај кои е направен иницијален преглед на ЈЗУ Универзитетска клиника за гинекологија и акушерство во Скопје со единечна бременост во вториот триместар. Истите се анализирани и обработени статистички, во интерес на истражувањето поделени во 2 групи: испитувана (со присуство на notch на утерината артерија) и контролна група (во отсуство на notch). Од 100-те пациентки кои се предмет на истражување кај 4 беше прекината бременоста заради медицинска индикација (хориоамнионитис и предвремена руптура на мембраните), заради што се исклучени од студијата.

Следат резултати од анализа на возраста на пациентката, гестациската старост на обавениот прв преглед и земен примерок за анализа на вредностите на интерлеукините и боди мас индексот (BMI), како и анамнестичките податоци во однос на позитивна фамилијарна анамнеза и претходни коморбидитети.

Табела бр. 2. Карактеристики на испитуваните пациентки во испитуваната и контролната група со пресметан Т-тест за значајност на разлики и р-вредност на сигнификантност

Карактеристики на пациентките	Пациентки испитувана група=48 со notch	Средна вредност	Пациентки контролна група=48 без notch	Средна вредност	SD	T	Df	P
Возраст	20-42	31	21-37	29	9.2	1.243	96	0.21 NS
Гестациска недела	14 до 20 (17)	17	15,5 до 19,2 (17.35)	17.35	3.4	1.098	96	0.76 NS
ВМІ	Од 20 до 29 (24,5)	24.5	Од 18 до 26,5 (22,2)	22.2	4.5	1.765	96	0.567 NS

*Резултатот е сигнификантен при $p < 0.05$
(NS) Резултатот не е сигнификантен при $p > 0.05$



Графикон бр. 1. Карактеристики на пациентките

Возраста на пациентките во испитуваната група се движи во граници од 20 до 42 години со средна возраст од 31 година во споредба со пациентките од

контролната група кои се на возраст од 21 до 37 години со средна возраст од 29 години.

Статистички анализирани и компарирани се обете групи од што е добиена вредност на Т-тестот за значајност на разлики од 1.243, со стандардна девијација SD од 9.2, но во однос на р-вредноста >0.05 , односно вредност од 0.21, не е добиена статистичка сигнификантност.

Гестациската недела на пациентките вклучени во испитуваната група е со средна вредност 17 односно во распон од 14-та до 20-та недела компарирано со контролната група со средна вредност од 17,35 односно помеѓу 15,5 гестациски недели и 19,2 гестациски недели со $SD=3.4$.

Вредноста од Т-тестот изнесува 1.098, но во однос на р-вредноста >0.05 , односно вредност од 0.76 не е добиена статистичка сигнификантност.

Значајна е вредноста на боди мас индексот (БМИ) за предикцијата на прееклампсијата.

Конкретно во ова истражување кај испитуваната група БМИ е 24,5 средна вредност во распон од 20 до 29 kg/m^2 , а во контролната од 18 до 26,5 kg/m^2 со средна вредност 22,25 kg/m^2 , што резултира со Т-тест со вредност 1.765, $SD=4.5$, но заради р-вредноста >0.05 , односно вредност од 0.567, не е добиена статистичка сигнификантност.

Резултатите од понатамошната анализа на анамнестичките податоци се прикажани дескриптивно на следната табела број 3 и на истите е направена проценка за р вредноста, односно проценка на сигнификантноста на особините помеѓу испитуваната и контролната група.

Табела бр. 3. Дескриптивна анализа на анамнестичките податоци на пациентките и нивна сигнификантност пресметана преку Z вредност за две испитувани пропорции

Карактеристики на пациентките	Пациентки испитувана група=48 со notch	Пациентки контролна група=48 без notch	P-сигнификантност
Паритет: нулипара	28 (58.33%)	21 (43.75%)	0.15272 NS
Мултипара	20 (41.67%)	27 (56.25%)	0.15272 NS
Дијабет	6 (12.50%)	3 (6.25%)	0.29372 NS
Пушачи	13 (27.08%)	5 (10.42%)	0.03662 *
Претходна бременост со прееклампија	8 (16.67%)	2 (4.17%)	0.04552 *
Преегзистенцијална хипертензија	7 (14.58%)	2 (4.17%)	0.08012 NS
Системски лупус еритематозус (SLE)	2 (4.17%)	0	0.15272 NS
Morbus von Willebrand	2 (4.17%)	0	0.15272 NS
Позитивна фамилијарна анамнеза	7 (14.58%)	2 (4.17%)	0.08012 NS

*Резултатот е сигнификантен при $p < 0.05$
(NS) Резултатот не е сигнификантен при $p > 0.05$

Може да се заклучи дека кај пациентките од испитуваната група бил почест анамнестички податок за претходна бременост со прееклампија, односно 8 наспрема 2 пациентки од контролната група или за 4 пати повеќе. Процентуално тоа се 16.67% наспрема 4.17%, што е статистички значаен резултат и бележи сигнификантност од $p < 0.05$ ($p = 0.0455$).

Како ризик фактор за развој на клиничкиот синдром на прееклампијата е и пушењето (8 пациентки повеќе од испитуваната група или 13(27.08%) во однос на контролната група или 5 (10.42%) дале анамнестички податок за конзумирање цигари). Тоа е статистички значаен резултат со $p = 0.036$ $p < 0.05$ што значи бележи сигнификантност.

Евидентирана е процентуалната застапеност на пациентки нулипари спрема мултипари, но помеѓу обете групи не се доби статистичка

сигнификантност. Повеќе пациентки од испитуваната група имаат позитивна фамилијарна анамнеза за хипертензивни нарушувања (7 од испитуваната наспрема 2 од контролната група).

Верифицирано е дека дијабетот што го имаат пациентките претставува ризик фактор за развој на прееклампијата што соодветствува со податоците од нашата група испитаници (6 од испитуваната група спрема 3 од контролната група, или за два пати повеќе односно 12.50% спрема 6.25% споредено со вкупните броеви на пациентките од групите).

Податоците за позитивна фамилијарна анамнеза, за дијабетот но и за претходните коморбидитети застапени кај пациентките од испитуваната група (системски лупус еритематосус, Morbus von Willebrand и присутна преегзистенцијална хипертензија) не бележат сигнификантност односно статистички значаен резултат компарирано меѓу двете групи.

Во тек на ултрасонографскиот преглед по евидентиран единечен плод со позитивна срцева акција пристапено е кон верифицирање на протокот на утерината артерија. Кај оние со присутен notch (48) истиот беше нотиран како почесто едностран (30 (62,5%)), поретко двостран (18 (37,5%)) и во овој случај почест на десната страна. Едностраниот наспроти двостраниот забец бележи статистичка сигнификантност калкулирано со р вредноста односно $p < 0.05$ $p = 0.014$, што може да се види на следната табела.

Табела бр. 4. Детектиран notch кај пациентки

Вкупен број пациентки со измерен notch на артерија утерина (96)	
Пациентки со отсутен notch (48)	0
Пациентки со notch (48) P=0.01428*	едностран (30 (62,5%))
	двостран (18 (37,5%))

*Резултатот е сигнификантен при $p < 0.05$

Со помош на autotraces се добиени вредности на resistance index (RI) и на pulsatility index (PI). Вредноста на RI земена за горна граница е 0.68. Во контролната група односно пациентките со нормална бременост вредноста е 0.50 ± 0.08 со 95 проценти RI до 0.68 (95 ти перцентил = средна вредност RI ± 0.038 стандардни девијации).

Табела бр. 5. Статистичка анализа на вредностите на PI и RI индексите

Присуство на notch		Број на пациентки	Средна вредност	Стандардна девијација (SD)	Стандардна грешка (SE)
PI	испитувана група	48	1.9585	0.15269	0.02204
	контролна група	48	1.4327	0.26359	0.03805
RI	испитувана група	48	0.6498	0.10558	0.01524
	контролна група	48	0.5094	0.03878	0.00560

Присутниот notch на утерината артерија и зголемениот резистенс индекс од над 0.68 на артерија утерина над 0.38 кај утероплацентарните артерии се дефинира како абнормален проток.

Кај испитуваните пациентки со присутен notch вредноста достигнува и до 0.73 компарирано со тие без notch каде RI е до 0.58.

PI кај контролната група се движи во распон од 1.1 до 1.75 со средна вредност 1.43, додека кај испитуваната група достигнува до 2.2 односно тие вредности се зголемуваат кај пациентките со ризик за развој на хипертензија. Зголемувањето на отпорот кај протокот со измерени вредности на PI и RI над 1.75 и соодветно 0.68 или присуството на унилатерален и билатерален дијастолен notch се абнормални резултати за бремен утерус.

Компарацијата на вредностите помеѓу испитуваната и контролната група и калкулацијата на сигнификантноста користејќи Т тест и р тест помеѓу обете групи се прикажани во следната табела.

Табела бр. 6. Т-тест за значајност на разлики и Р-тест за сигнификантност помеѓу испитувана и контролна група

Индекси	Т	Df	P (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	95% Confidence Interval of the Difference	
						Lower	Upper
PI	11.959	94	0.004 *	0.52583	0.04397	0.43853	0.61313
	11.959	75.351	0.005 *	0.52583	0.04397	0.43825	0.61342
RI	8.649	94	0.011 *	0.14042	0.01623	0.10818	0.17265
	8.649	59.455	0.007 *	0.14042	0.01623	0.10794	0.17290

*Резултатот е сигнификантен при $p < 0.05$

(NS) Резултатот не е сигнификантен при $p > 0.05$

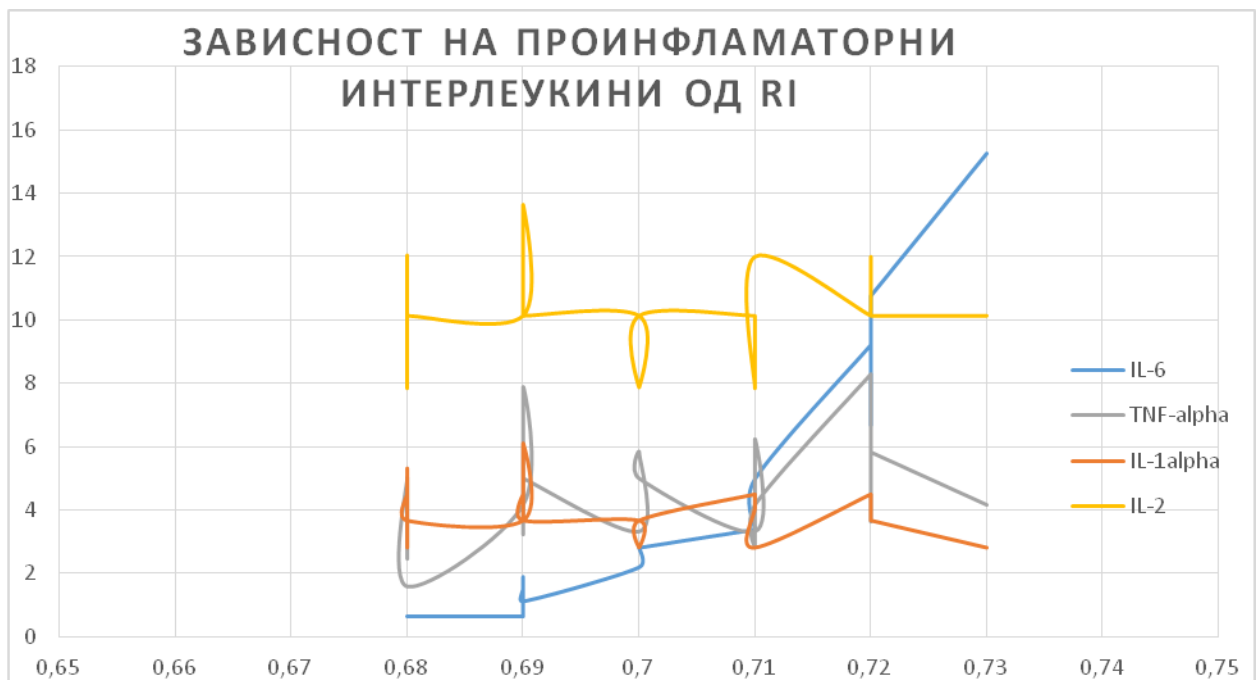
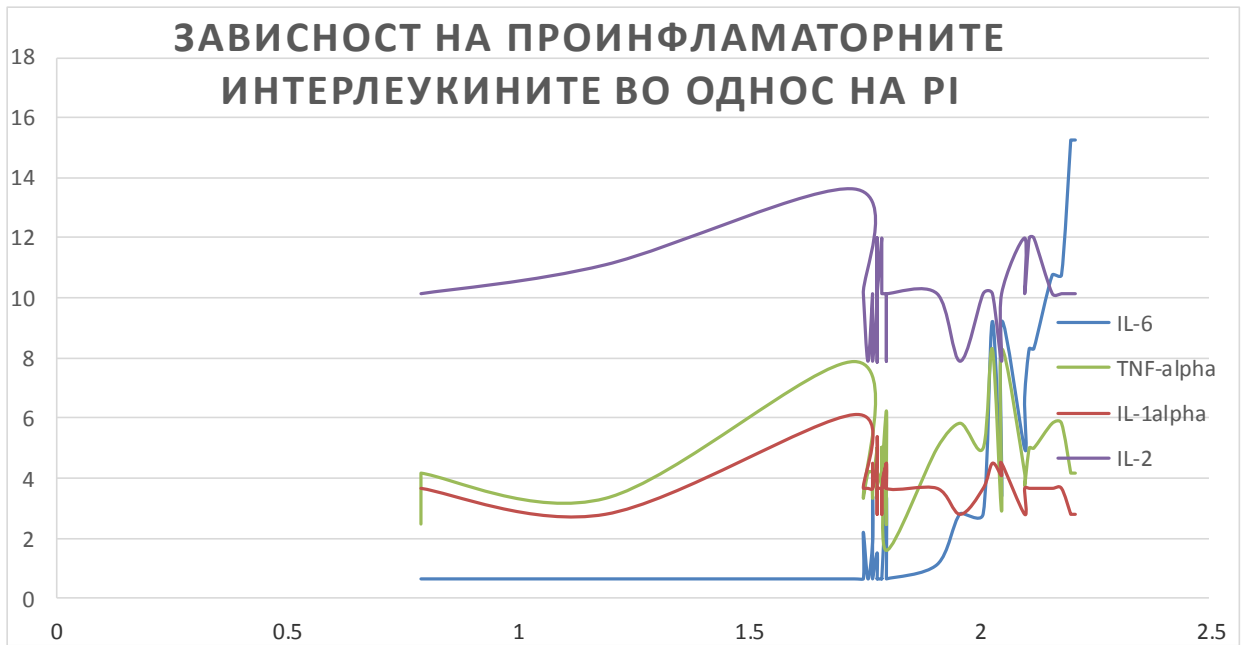
Евидентирана е статистичка сигнификантност во вредностите на PI и на RI кај пациентките прикажана преку т –тест за значајност на разлики и тоа т-тест за PI од 11.96 и т-тест за RI од 8.65 што бележи ниво на сигнификантност $p < 0.01$.

Од серумот на претходно наведните пациентки со помош на опишаната ELISA методологија се изработени вредностите на интерлеукините.

Добиените вредности соодветствуваат со вредностите добиени од анализата на Доплер ултрасонографијата на утерината артерија.

Во следните два графика се прикажува вредноста добиена од пулсатилните индекси во корелација со вредностите на интерлеукините. Се бележи симетричен раст, односно порастот на RI и PI соодветствува со порастот на интерлеукините во серумот на пациентките.

Од првиот графикон може да се заклучи дека постои cut-off вредност на PI и изнесува 2.01 на која истовремено се поклопуваат порастот односно пикот на вредностите на проинфламаторните интерлеукини TNF- α , IL-6, IL-2 и IL-1 α . Истото е образложение и за вториот графикон каде cut-off вредноста RI во сооднос со порастот на проинфламаторните интерлеукини изнесува 0.72.



Графикони 2. и 3. Варијации на интерлеукините во однос на пулсатилниот и резистенс индексот

Значаен е резултатот дека постои зголемување на отпорот на утерината артерија кај пациентките со присутен ноч и кај истите тие во серумот има пораст на интерлеукините што има голема предиктивна вредност за откривањето на ризик фактор за развој на прееклампсијата.

Во следните табели бр. 7 и бр. 8 се претставени распонот и средните вредности на интерлеукините кај контролната и кај испитуваната група, а нивниот сооднос и статистичка пресметка се претставени во табелите бр. 9 и бр. 10.

Табела бр. 7. Аритметички средини и стандардно отстапување кај пациентки без notch (контролна група)

	Број	Минимум	Максимум	Средна вредност	Стандардна девијација (SD)
TNF- α	48	1.59	6.65	4.2927	1.01232
IL-6	48	0.64	4.46	0.7679	0.64610
IL-10	48	0.54	288.24	6.0768	39.89669
IL-1 α	48	1.88	5.31	3.5391	0.68372
IL-4	48	1.55	1.55	1.5455	0.00000
IL-2	48	7.89	13.62	9.9337	1.65421
Вкупно	48	313.00	467.00	367.3462	30.58699

Од горе наведената табела може да се направи анализа на изнесените податоци за вредностите на сите иследени интерлеукини.

Во контролната група на пациентки, односно кај оние без присуство на notch на утерината артерија, вредностите на TNF- α се движат во распон од 1.59 до 6.65, односно нивна средна вредност е 4.29 pg/ml, со SD од 1.01.

Потоа, вредностите на IL-6 варираат од 0.64 како најниска вредност до 4.46 pg/ml, каде средната вредност е 0.76 со SD од 0.64.

Следствено, IL-10 бележи вредност од 0.54 до дури 288 pg/ml кај една пациентка која немаше претходен анамнестички податок за други претходни коморбидитети. Средната вредност за IL-10 изнесува 6.07 pg/ml со SD од 39.89.

IL-4 кај овие пациентки бележи единствена константна вредност од 1.55 без отстапување.

За разлика од IL-4, IL-2 пак се движи во растојание од 7.89 до 13.62 со средна вредност од 9.93 pg/ml со SD 1.65.

Табела бр. 8. Аритметички средини и стандардно отстапување кај пациентки со присутен notch (испитувана група)

	Број	Минимум	Максимум	Средна вредност	Стандардна девијација (SD)
TNF- α	48	1.59	8.29	4.4965	1.42655
IL-6	48	0.64	15.25	3.2177	4.00221
IL-10	48	0.54	20.70	1.3943	3.49554
IL-1 α	48	2.79	6.11	3.6949	0.64745
IL-4	48	1.55	60.85	2.8634	8.84106
IL-2	48	7.89	13.62	10.1419	1.17393
Вкупно	48	316.00	1480.00	394.6000	174.70005

За разлика од пациентките од контролната група, кај оние од испитуваната група се согледува значајно отстапување на нивните средни вредности, што претставува првиот сигнал за ризик за развој на заболување.

TNF- α кај пациентките од испитуваната група односно кај оние со верифициран notch на утерината артерија се движи во распон од најниска 1.59 до највисока 8.29 pg/ml со средна вредност од 4.49 и SD од 1.42 што е за 5% повисока вредност од контролната група. Потоа, IL-6 се движи во растојание од 0.64 за најниска до 15.25 pg/ml, како највисока вредност со средна вредност од 3.2 pg/ml и со SD од 4.0 што е три пати поголема вредност од претходната група.

IL-10 кај испитуваната група е претставено со средна вредност од 1.39 pg/ml со SD 3.49, односно се движи во распон од 0.54 до 20.70 pg/ml што пак во споредба со контролната група бележи тенденција на нагло опаѓање со пет пати пониска вредност. IL-1 α варира помеѓу вредностите од 2.79 до 6.11 pg/ml со средна вредност од 3.69 pg/ml, што споредено со контролната група е за 5% повисоко. IL-4 се движи во растојание од 1.55 како најниска вредност до 60.85 pg/ml како највисока вредност, со средна вредност од 2.86 pg/ml, што споредено со контролната група е за 45% повисока вредност. За разлика од него, IL-2 пак се движи во истото растојание од 7.89 за најниската до 13.62

pg/ml кај највисоката, но со разлика во средните вредности од 10.14 pg/ml со SD 1.17, што е за 3% повисока вредност и не бележи значајна разлика.

Табела бр.9. Анализа меѓу испитувана и контролна група (стандардна девијација и стандардна средна грешка)

	Групи пациентки	Број	Средна вредност	Стандардна девијација (SD)	Стандардна грешка (SE)
TNF- α	Испитувана	48	4.4965	1.42655	0.21266
	Контролна	48	4.2547	0.98405	0.13779
IL-6	Испитувана	48	3.2177	4.00221	0.59661
	Контролна	48	0.7166	.53494	0.07491
IL-10	Испитувана	48	1.3943	3.49554	0.52108
	Контролна	48	6.1853	40.28594	5.64116
IL-1 α	Испитувана	48	3.6949	0.64745	0.09652
	Контролна	48	3.5205	0.67702	0.09480
IL-4	Испитувана	48	2.8634	8.84106	1.31795
	Контролна	48	1.5455	0.00000	0.00000
IL-2	Испитувана	48	10.1419	1.17393	0.17500
	Контролна	48	9.9297	1.67042	0.23391
Вкупно	Испитувана	48	394.6000	174.70005	26.04275
	Контролна	48	367.6078	30.83250	4.31741

Во табела бр.9 е направен приказ на анализираните средни вредности од обете групи со нивната стандардна девијација и средната стандардна грешка.

Со помош на Т-тест за значајност на утврдување на разлики помеѓу двете споредувани групи (со и без notch) преку следната табела утврдено е дека единствената статистички значајна разлика е во однос на вредноста на IL-6, ($t=4.422$, $p<0.01$), при што е евидентно дека пациентките што имаат notch од испитуваната група имаат повисоки вредности на IL-6 во однос на пациентките од контролната група.

Помеѓу другите параметри не се забележани статистички значајни разлики ($p>0.05$).

Табела бр. 10. Р-тест за сигнификантност и Т-тест за значајност на разлики меѓу испитуваната и контролната група

	Т-тест за значајност на разлики						
	T	Df	P (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	95% Confidence Interval of the Difference	
						Lower	Upper
TNF- α	0.976	94	0.332 NS	0.24182	0.24777	-0.25014	0.73379
	0.954	76.792	0.343 NS	0.24182	0.25340	-0.26278	0.74643
IL-6	4.422	94	0.000*	20.50116	0.56568	1.37799	3.62433
	4.160	45.388	0.000*	2.50116	0.60130	1.29037	3.71195
IL-10	-0.795	94	0.429 NS	-4.79099	6.02910	-16.76192	7.17994
	-0.846	50.853	0.402 NS	-4.79099	5.66518	-16.16510	6.58312
IL-1 α	1.285	94	0.202 NS	0.17439	0.13567	-0.09498	0.44377
	1.289	93.373	0.201 NS	0.17439	0.13529	-0.09425	0.44303
IL-4	1.065	94	0.289 NS	1.31795	1.23712	-1.13838	3.77427
	1.000	44.000	0.323 NS	1.31795	1.31795	-1.33820	3.97409
IL-2	0.711	94	0.479 NS	0.21213	0.29844	-0.38043	0.80470
	0.726	89.703	0.470 NS	0.21213	0.29212	-0.36825	0.79251
Вкупно	1.085	94	0.281 NS	26.99216	24.87441	-22.39658	76.38089
	1.023	46.421	0.312 NS	26.99216	26.39820	-26.13165	80.11597

*Резултатот е сигнификантен при $p < 0.05$
(NS) Резултатот не е сигнификантен при $p > 0.05$

Во табелата бр. 11 со помош на АНОВА утврдено е дека постојат статистички значајни разлики помеѓу споредуваните групи во однос на TNF- α ($F=4.428$, $p < 0.01$), IL-6 ($F=24.414$, $p < 0.01$) и IL-4 ($F=7.267$, $p < 0.01$), што бележи високо ниво на сигнификантност.

Табела бр. 11. Пресметан F-тест со помош на АНОВА и р-тест на сигнификантност за интерлеукините помеѓу испитуваната и контролната група

АНОВА						
		Сума на квадрати	Df	Среден квадрат	F	P
TNF- α	Помеѓу групите	17.584	3	5.861	4.428	0.006*
	Во групите	121.774	92	1.324		
	Вкупно	139.358	95			
IL-6	Помеѓу групите	385.018	3	128.339	24.414	0.000*
	Во групите	483.620	92	5.257		
	Вкупно	868.639	95			
IL-10	Помеѓу групите	552.879	3	184.293	0.208	0.891 NS
	Во групите	81681.329	92	887.841		
	Вкупно	82234.207	95			
IL-1 α	Помеѓу групите	2.320	3	0.773	1.789	0.155 NS
	Во групите	39.769	92	0.432		
	Вкупно	42.089	95			
IL-4	Помеѓу групите	666.839	3	222.280	7.267	0.000*
	Во групите	2813.915	92	30.586		
	Вкупно	3480.754	95			
IL-2	Помеѓу групите	3.218	3	1.073	0.498	0.684 NS
	Во групите	198.009	92	2.152		
	Вкупно	201.227	95			
Вкупно	Помеѓу групите	55924.388	3	18641.463	1.269	0.290 NS
	Во групите	1351910.101	92	14694.675		
	Вкупно	1407834.490	95			

* Резултатот е сигнификантен при $p < 0.05$
(NS) Резултатот не е сигнификантен при $p > 0.05$

Во табела бр. 12 каде е пресметан Пирсоновиот коефициент на корелација помеѓу истражуваните варијации во цитокините, верифицирано е дека кога расте вредноста на TNF- α расте истовремено и IL-6, со статистички значајно ниво на сигнификантност од $p < 0.05$ $p = 0.017$.

Тенденција на раст има истовремено и IL-1 α , пропорционално со порастот на вредноста од TNF- α , со значајно ниво на сингнификантност односно $p < 0.05$ $p = 0.01$ што е статистички значаен резултат.

Табела бр. 12. Корелација кај пациентките со notch (испитувана група) со Пирсонов коефициент и р-тест на сигнификантност

		TNF- α	IL-6	IL-10	IL-1 α	IL-4	IL-2	Вкупно
TNF- α	Пирсонов коефициент на корелација	1.000	0.356	0.087	0.381	-0.126	0.184	-0.096
	Р - сигнификантност	0.000	0.017*	0.570 NS	0.010*	0.411 NS	0.226 NS	0.531 NS
	Број	48	48	48	48	48	48	48
IL-6	Пирсонов коефициент на корелација	0.356	1.000	-0.146	-0.125	-0.098	0.097	-0.113
	Р - сигнификантност	0.017*	0.000	0.338 NS	0.413 NS	0.521 NS	0.528 NS	0.459 NS
	Број	48	48	48	48	48	48	48
IL-10	Пирсонов коефициент на корелација	0.087	-0.146	1.000	0.154	-0.037	-0.001	-0.015
	Р - сигнификантност	0.570 NS	0.338 NS	0.000	0.313 NS	0.809 NS	0.994 NS	0.925 NS
	Број	48	48	48	48	48	48	48
IL-1 α	Пирсонов коефициент на корелација	0.381	-0.125	0.154	1.000	-0.009	0.167	-0.014
	Р - сигнификантност	0.010*	0.413 NS	0.313 NS	0.000	0.952 NS	0.273 NS	0.927 NS
	Број	48	48	48	48	48	48	48
IL-4	Пирсонов коефициент на корелација	-0.126	-0.098	-0.037	-0.009	1.000	-0.001	-0.029
	Р - сигнификантност	0.411 NS	0.521 NS	0.809 NS	0.952 NS	0.000	0.997 NS	0.848 NS
	Број	48	48	48	48	48	48	48
IL-2	Пирсонов коефициент на корелација	0.184	0.097	-0.001	0.167	-0.001	1.000	0.211
	Р - сигнификантност	0.226 NS	0.528 NS	0.994 NS	0.273 NS	0.997 NS	0.000	0.164 NS
	Број	48	48	48	48	48	48	48
Вкупно	Пирсонов коефициент на корелација	-0.096	-0.113	-0.015	-0.014	-0.029	0.211	1
	Р - сигнификантност	0.531 NS	0.459 NS	0.925 NS	0.927 NS	0.848 NS	0.164 NS	
	Број	48	48	48	48	48	48	48

*Резултатот е сигнификантен при $p < 0.05$
(NS) Резултатот не е сигнификантен при $p > 0.05$

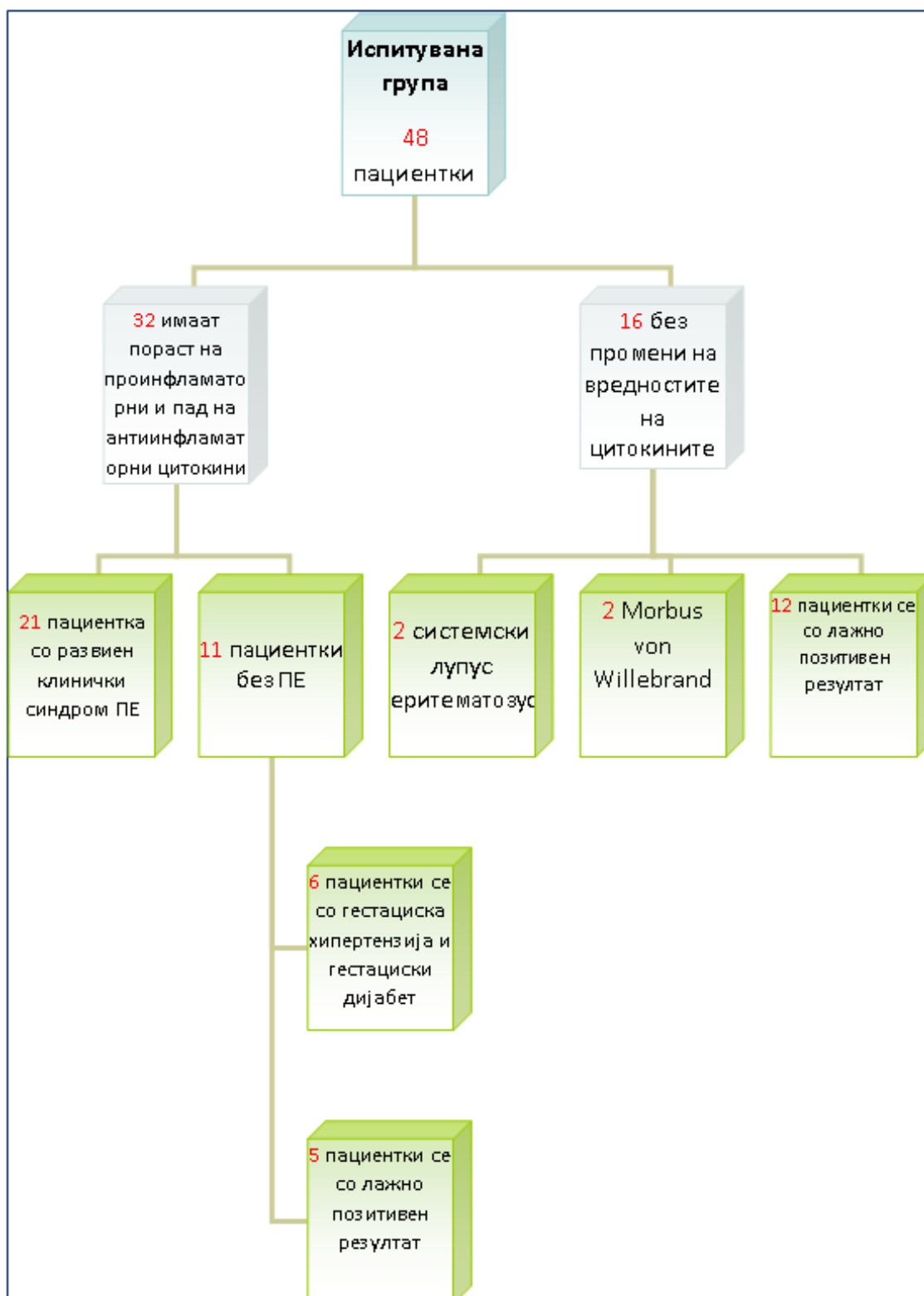
Од добиените резултати се согледува видливо зголемување на вредностите на IL-6 на ниво на корелација меѓу варијаблите. Добиена е

сигнификантност во 99% односно $p < 0.01$. Понатаму како проинфламаторни цитокини TNF- α расте заедно со IL-6 што е сигнификантно односно $p < 0.05$.

Се согледува основната корелација од резултатите на испитуваните пациентките согласно поставените цели и хипотезата во докторатот. Од добиените резултати се анализираат пациентките од иследуваната група, односно од 48-те пациентки кај кои е констатиран присутен дијастолен notch. Кај овие пациентки има значајна промена, односно постои пораст на проинфламаторните и пад на антиинфламаторните цитокини кај околу две третини односно кај 32 пациентки што е процентуална застапеност од 66,7% (32:48). Од нив 21 пациентка развиле клинички симптоми и беа дијагностицирани со прееклампија во третиот триместар. Тоа значи дека со Доплер ултрасонографијата се добиваат резултати со присуството на notch со 43,7% (21:48) точност со што можат да се предвидат пациентките што развиваат прееклампија. Меѓутоа, со надополнување на податоците од Доплерот со резултатите од интерлеукините се предвидуваат прееклампитичните пациенти (21:32) во значително поголем процент или со 65,7%.

За 22 индексни единици се зголемува прецизноста или предиктивната вредност на испитуваната појава. Со тоа се добива посоодветен резултат кој може да биде во функција на рутинска метода во осознавањето на прееклампијата.

Кај останатите 11 пациентки или од испитаниците, присутна е промена на проинфламаторните и на антиинфламаторните цитокини, но во помал обем, или 33,3% од нив. Од овие 11 пациентки 6 од нив имаат други промени во здравствената состојба и развиваат компликации од типот на гестациска хипертензија и гестациски дијабет. Останатите 5 пациентки кај кој е присутен notch немаат промени, што е всушност лажно позитивен резултат. Од останатите 16 пациентки од вкупниот број на испитуваната група (од 48 пациентки) кај мал број од нив се сретнуваат појави од други комобордитети (системски лупус еритематозус кај две пациентки и Morbus von Willebrand исто така кај две пациентки). Кај останатите 12 пациентки по направената анализа и проверка констатирано е дека се работи за лажно позитивен резултат. Ова е прикажано на следните графикони бр.4 и бр.5.

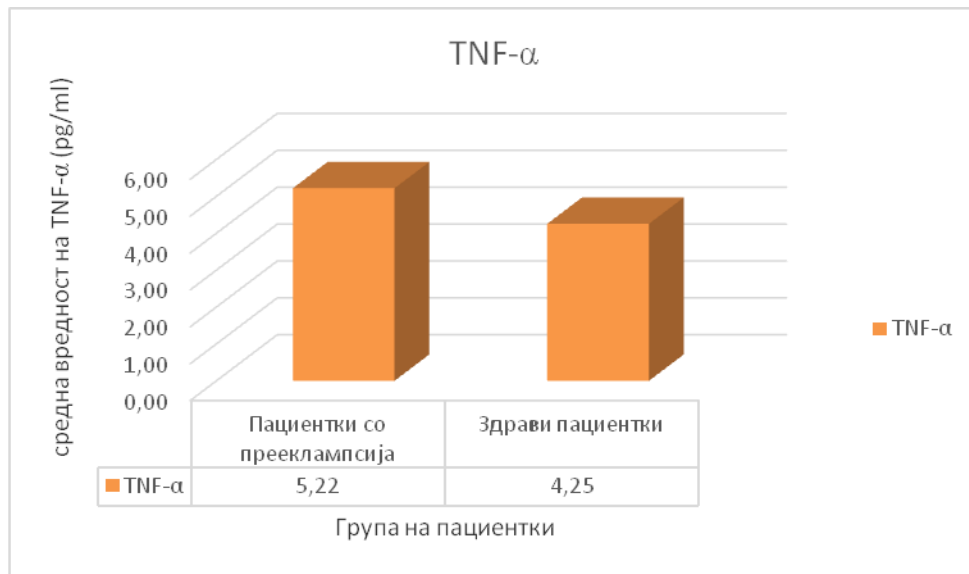


Графикон бр. 4. Класификација на пациентките според добиените резултати



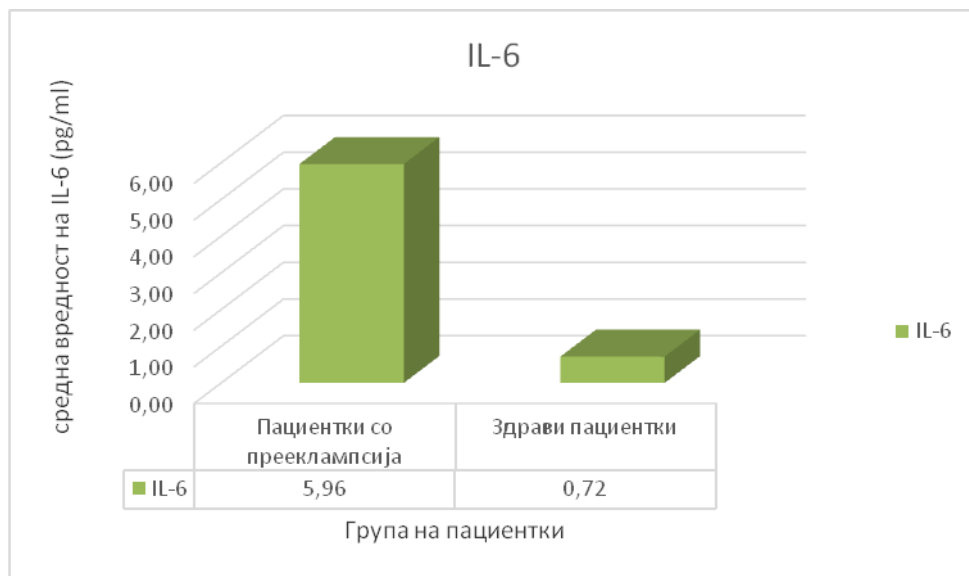
Графикон бр.5. Резултатите во проценти од испитуваната група пациентки

За поверодостоен приказ на разликата помеѓу заболените пациентки со прееклампсија во компарација со пациентките кои не развиваат прееклампсија се користи приказ со 3Д графикони со колони.



Графикон бр.6 Графички приказ на TNF-α

Кај пациентките со прееклампсија TNF-α е со 20% повисока средна вредност компарирано со пациентките кои не развиваат прееклампсија (5.22 pg/ml во споредба со 4.25 pg/ml).



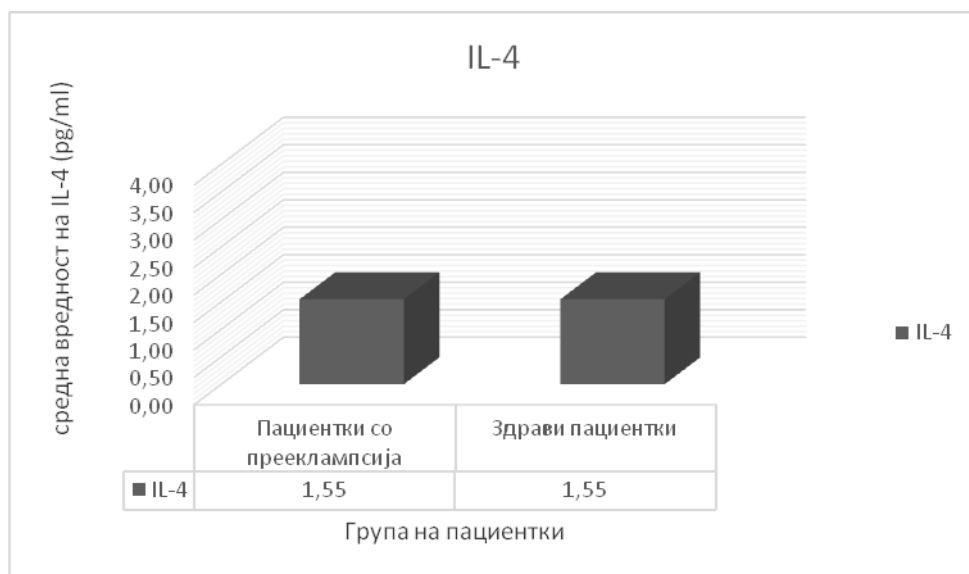
Графикон бр. 7. Графички приказ на IL-6

IL-6 бележи видливо зголемување од 88% кај преекламптични пациентки (5.96 pg/ml) во споредба со оние кои не развиваат прееклампсија (0.72 pg/ml) претставени преку нивните средни вредности.



Графикон бр. 8 Графички приказ на IL-10

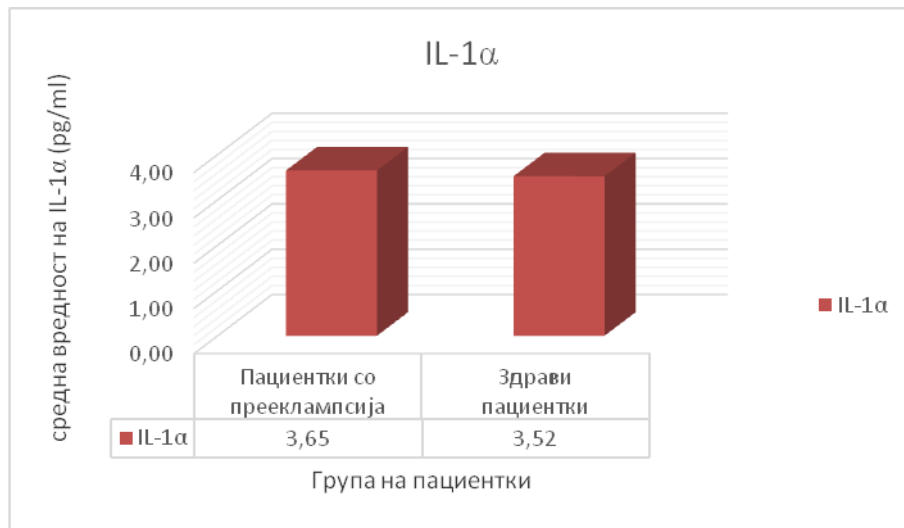
Горенаведениот графикон ја претставува разликата меѓу средните вредности на интерлеукиот IL-10 кој кај преекламптичните пациентки бележи 75% пониска средна вредност во однос на контролната група, што го потврдува фактот дека антиинфламаторните интерлеукини се во пад, односно ја губат својата одбрамбена способност кај развиениот клинички синдром прееклампсија.



Графикон бр. 9. Графички приказ на IL-4

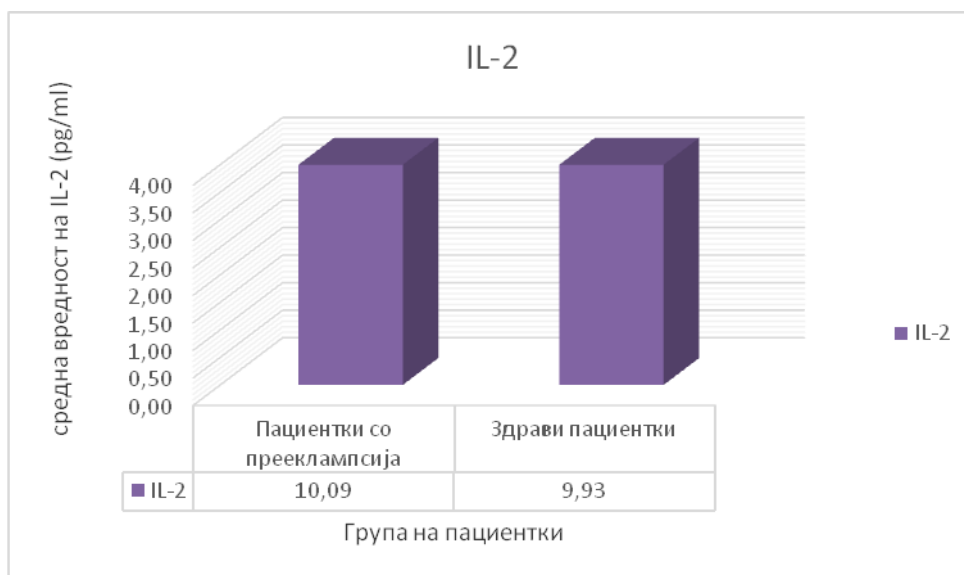
Компарираниите групи за IL-4 имаат иста средна вредност, од што може да се заклучи дека во раната фаза на детекција на ризикот за прееклампсија не може да биде директно користен во предикцијата на прееклампсијата.

Пациентката со највисока вредност 60.85 pg/ml спаѓа во испитуваната група, но не го разви клиничкиот синдром на прееклампија.



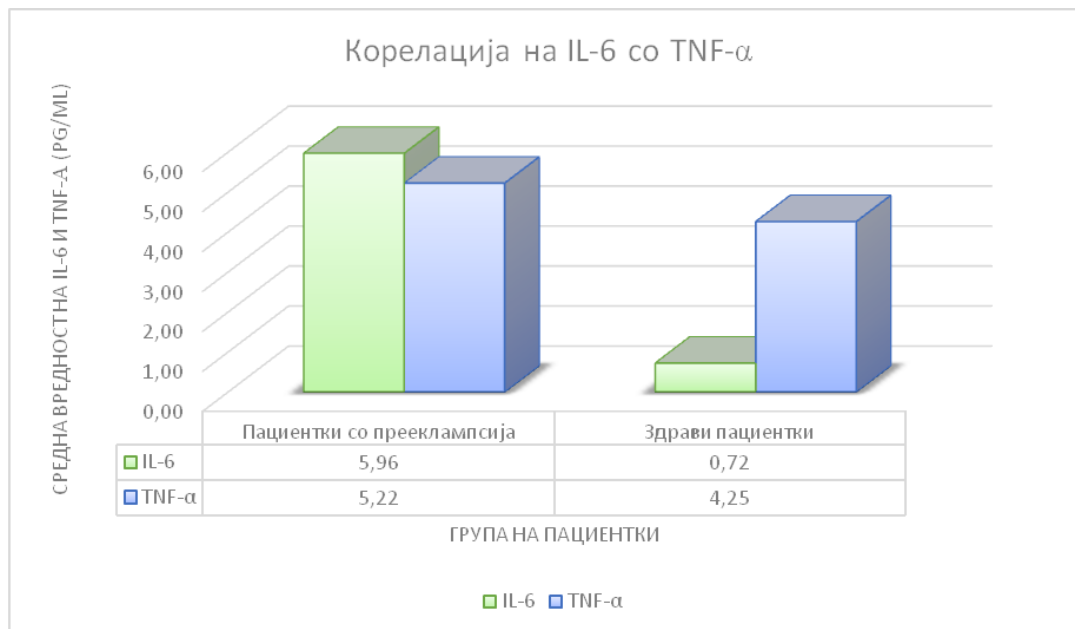
Графикон бр. 10. Графички приказ на IL-1α

Средната вредност на IL-1α бележи пораст од 4% кај пациентките со развиен синдром на прееклампија.

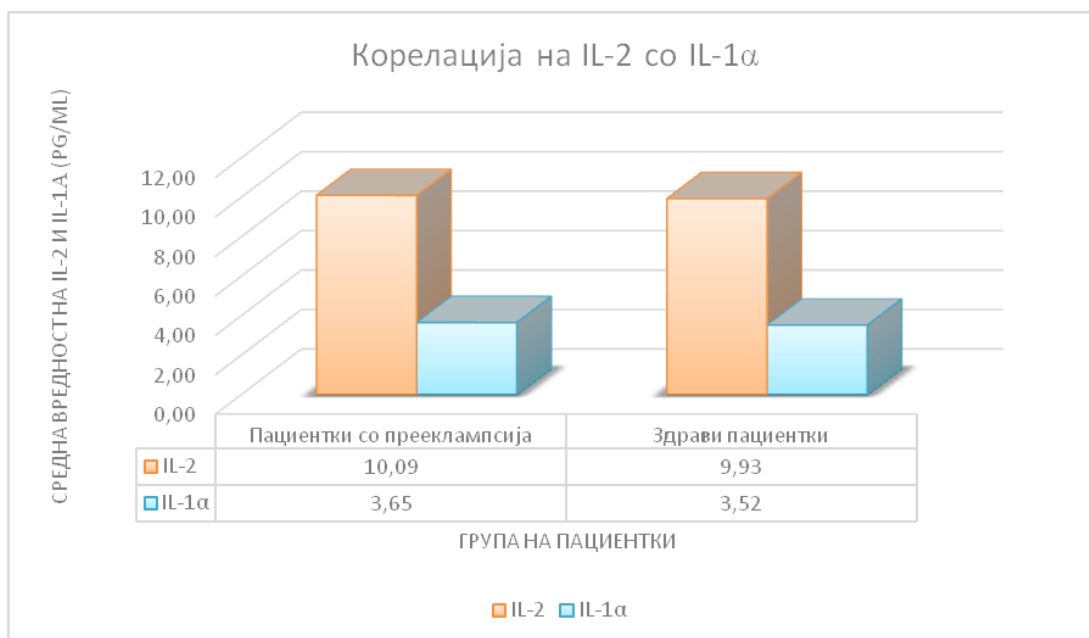


Графикон бр. 11. Графички приказ на IL-2

Се забележува мала промена на средните вредности на IL-2 кај пациентките со прееклампија во однос на контролната група со покачување на интерлеукинот од 2%.



Графикон бр. 12. Корелација на интерлеукини IL-6 и TNF- α

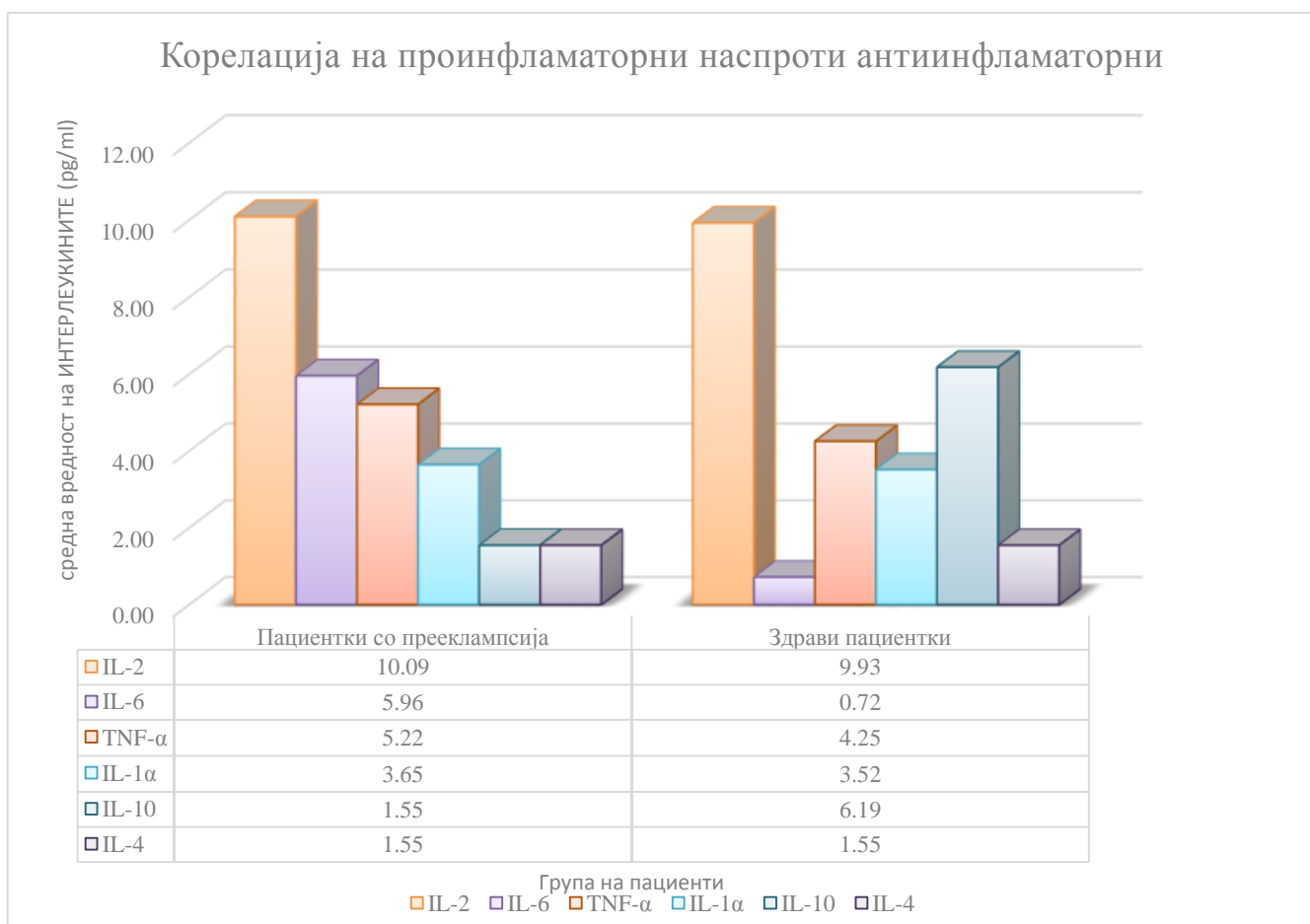


Графикон бр. 13. Корелација на интерлеукини IL-2 и IL-1 α

Заради претходно наведените резултати од статистичките тестови каде имаме корелација на TNF- α и IL-6 со видлива сигнификантност, направена е графичка споредба во графикот 12 со цел да се прикаже заедничкото делување, односно порастот на двата интерлеукини како параметар за предикција на прееклампијата. Спротивно на ова, во графикот бр.13 со приказот на

соодносот меѓу IL-2 и IL-1 α се прикажува дека овие интерлеукини се менуваат незначително и не толку зависно еден од друг.

Следниот графикон ја прикажува заедничката варијација во средните вредности на сите иследувани интерлеукини кај преекламптичните и кај пациентките од контролната група.



Графикон бр. 14. Корелација на проинфламаторни наспроти антиинфламаторни интерлеукини

Со користење на Пирсоновиот коефициент на корелација се прикажува соодносот помеѓу TNF- α и IL-1 α , односно дека помеѓу нивните вредности постои позитивна корелација.

Што значи, кога расте вредноста на TNF- α расте истовремено вредноста на IL-1 α и тоа на ниво од 0.032 што претставува статистичка сигнификантност или $p < 0.05$.

Табела бр 13. Пирсонов коефициент на корелација кај жени со развиен клинички синдром на преклампсија

		TNF- α	IL-6	IL-10	IL-1 α	IL-4	IL-2
TNF- α	Пирсонов коефициент на корелација	1	0.256	-0.053	0.505	. ^b	-0.138
	P сигнификантност		0.305 NS	0.833 NS	0.032*	.	0.586 NS
	Број	21	21	21	21	21	21
IL-6	Пирсонов коефициент на корелација	0.256	1	-0.356	-0.193	. ^b	0.273
	P сигнификантност	0.305 NS		0.146 NS	0.442 NS	.	0.274 NS
	Број	21	21	21	21	21	21
IL-10	Пирсонов коефициент на корелација	-0.053	-0.356	1	0.004	. ^b	0.016
	P сигнификантност	0.833 NS	0.146 NS		0.987 NS	.	0.950 NS
	Број	21	21	21	21	21	21
IL-1 α	Пирсонов коефициент на корелација	0.505	-0.193	0.004	1	. ^b	0.392
	P сигнификантност	0.032*	0.442 NS	0.987 NS		.	0.107 NS
	Број	21	21	21	21	21	21
IL-4	Пирсонов коефициент на корелација	. ^b	. ^b	. ^b	. ^b	. ^b	. ^b
	P сигнификантност
	Број	21	21	21	21	21	21
IL-2	Пирсонов коефициент на корелација	-0.138	0.273	0.016	0.392	. ^b	1
	P сигнификантност	0.586 NS	0.274 NS	0.950 NS	0.107 NS	.	
	Број	21	21	21	21	21	21

*Резултатот е сигнификантен при $p < 0.05$
(NS) Резултатот не е сигнификантен при $p > 0.05$

Заради важноста на испитаните интерлеукини во предикцијата на прееклампсијата направена е калкулација поединечно на сензитивноста и специфичноста на секој од интерлеукините во нивната предиктивна вредност и тоа: сензитивната вредност на IL-6 е 85%, а специфичноста е 40%, на TNF- α

сензитивноста е 91%, а специфичноста 41%, IL-4 е со 46% сензитивност и 59% специфичност, IL-10 е со 95% сензитивност, но специфичност 25%, IL-1 α со сензитивност 83%, специфичност 29%, додека IL-2 е со 77% сензитивност и специфичност 35%.

Меѓусебна интерреакција на проинфламаторните интерлеукини е пресметана со калкулатор и е во прилог на заемен пораст, а истовремено пад на вредностите на антиинфламаторните интерлеукини, што е значаен предиктивен параметар со сензитивност од 78% до 91,2% и тоа во вториот триместар за развој на прееклампија.

Со помошна АНОВА тестот и мултиваријантната логистичка регресиона анализа се согледува дека порастот на IL-6 претставува најголема статистички сигнификантна варијабла во предикцијата на прееклампијата. Истото е изразено во следните три прикажани статистички процедури на пресметка.

Статистичка процедура 1. Сумарна вредност

Model	R	R Square	Adjusted R Square	Std. Error of the Estimate
1	0.452 ^a	0.204	0.160	0.45976

а) Предиктори: (Константи), IL-2, IL-4, IL-6, IL-10, TNF- α

Статистичка процедура 2. АНОВА за анализирање на варијациите на интерлеукините кај прееклампијата

Model	Sum of Squares	Df	Mean Square	F	P сигнификантност
Regression	4.882	5	0.976	4.619	0.001*
Residual	19.024	90	0.211		
Total	23.906	95			

*Резултатот е сигнификантен при $p < 0.05$

(NS) Резултатот не е сигнификантен при $p > 0.05$

Зависна варијабла: пациенти со прееклампија

Предиктори (Константа): IL-2, IL-4, IL-6, IL-10, TNF- α

Статистичка процедура 3. Коефициенти од мултиваријантната логистичка регресиона анализа на интерлеукините кај прееклампијата

Модел		Unstandardized Coefficients		Standardized Coefficients	T	P сигнификантност
		B	Std. Error	Beta		
1	(Constant)	1.817	0.360		5.044	0.000
	TNF- α	0.008	0.041	0.020	0.197	0.844 NS
	IL-6	-0.072	0.016	-0.432	-4.351	0.000*
	IL-10	0.002	0.002	0.122	1.279	0.204 NS
	IL-4	-0.010	0.008	-0.124	-1.313	0.192 NS
	IL-2	-0.017	0.033	-0.050	-0.519	0.605 NS

*Резултатот е сигнификантен при $p < 0.05$
(NS) Резултатот не е сигнификантен при $p > 0.05$
Зависна варијабла: пациентки со прееклампија

Сумарно со трите наведени статистички процедури направена е проценка на меѓусебната поврзаност на зависна варијабла (пациентките кои ја развиваат прееклампијата) како истата се менува во однос на независна варијабла. Добиен е заклучок дека од сите интерлеукини кои варираат најголема статистичка сигнификантност поседува IL-6 со $p < 0.01$.

Пациентките кои го развиле клиничкиот синдром на прееклампијата во последователните табели се анализирани по стандардните дијагностички критериуми и направена е споредба помеѓу групите со пациентките без прееклампија од споредуваната група и оние од контролната група. Тие се иследувани во третиот триместар од бременоста колку е навистина постигнат скрининг. По првата фаза што ја сочинуваат ултразвукот и имунолошките биохемиски маркери, следната фаза е да се иследуваат пациентките односно да следи задолжителна контрола помеѓу 30-тата и 33-тата гестациска недела.

Направена е верификација на прееклампијата со користење на стандардните иследувања како: пораст на артериската тензија, комплет лабораторија, урина со анализа на протеинуријата, ултразвучно околуплодова вода, биофизички профил за да не се превиди застој во растот на фетусот. Доколку беше проценето дека постои витална загрозеност и по мајката и по

плодот се правеше проценка за терминирање на бременоста. Тоа значи дека што е поблизок мониторингот за ефикасна предикција на прееклампсијата и понатамошно рационализирање и индивидуализирање на времетраењето на бременоста, така и закажувањето на следната контрола или пак одредување на најдоброто време на терминирање на бременоста, се потенцијални постапки за подобрување на перинаталниот исход.

Направена е поделба на пациентките во три групи: 1) пациентки со прееклампсија, 2) пациентки без развиена прееклампсија членови на испитуваната група и 3) контролната група на пациентки, а во интерес на појасен приказ на добиените резултати.

Користена е дескриптивна анализа, средни вредности, р тест за сигнификантност и приказ на разлики помеѓу анализираните групи со помош на АНОВА што е прикажано на табелите кои следат

Табела бр. 14. Приказ на резултати од артерискиот крвен притисок на пациентки

	Групи на пациентки	Број	Крвен притисок од-до (mmHg)	Крвен притисок средна вредност (mmHg)	P
Систолен крвен притисок	Пациентки со прееклампсија	21	150-188	171	p<0.01*
	Пациентки без ПЕ од испитуваната група	27	98-160	133	
	Контролна група	48	90-142	117	
Дијастолен крвен притисок	Пациентки со прееклампсија	21	82-118	101	p<0.01*
	Пациентки без ПЕ од испитуваната група	27	71-95	82	
	Контролна група	48	62-88	73	

*Резултатот е сигнификантен при $p < 0.05$
(NS) Резултатот не е сигнификантен при $p > 0.05$

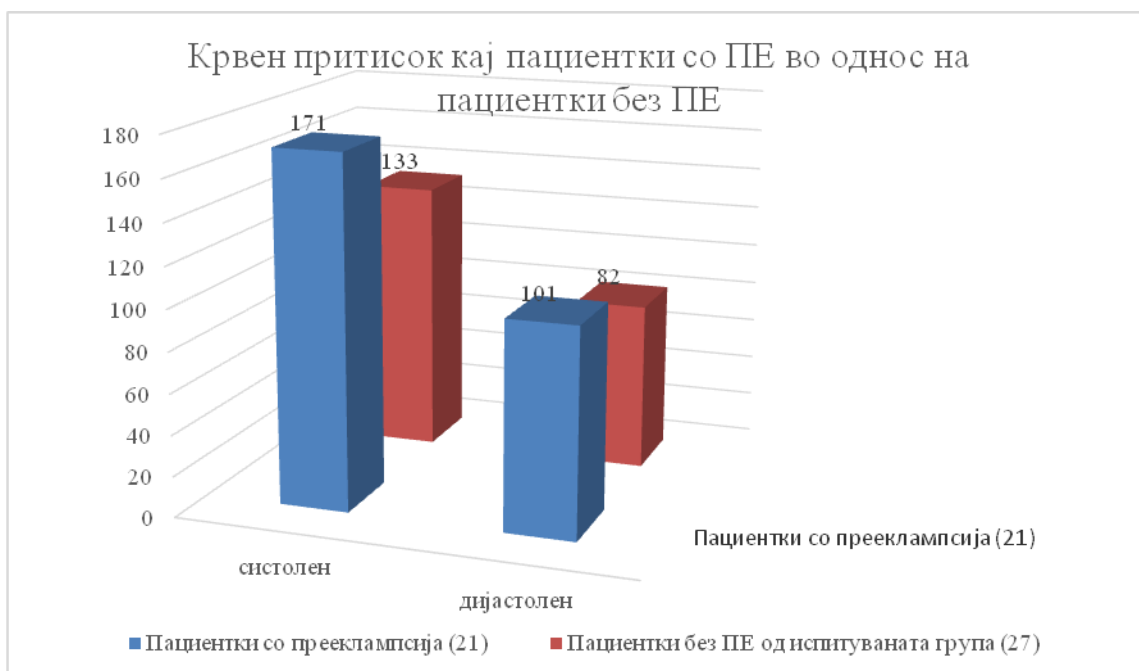
Прво е анализиран артерискиот крвен притисок кој првпат започнува да расте над нормалните вредности кај пациентка од 31-ва гестациска недела. Средниот систолен артериски притисок кај манифестираната прееклампсија е 171 mmHg измерен со најниска вредност од 150 mmHg до највисока вредност од

178 mmHg. Кај пациентките без прееклампија од испитуваната група, средната вредност на систолниот притисок е 163, а во контролната група е 117 mmHg. Дијастолниот притисок измерен при преглед на пациентките бележи средна вредност од 101 mmHg кај оние со прееклампија, кај втората 82 mmHg, а кај контролната 73 mmHg.

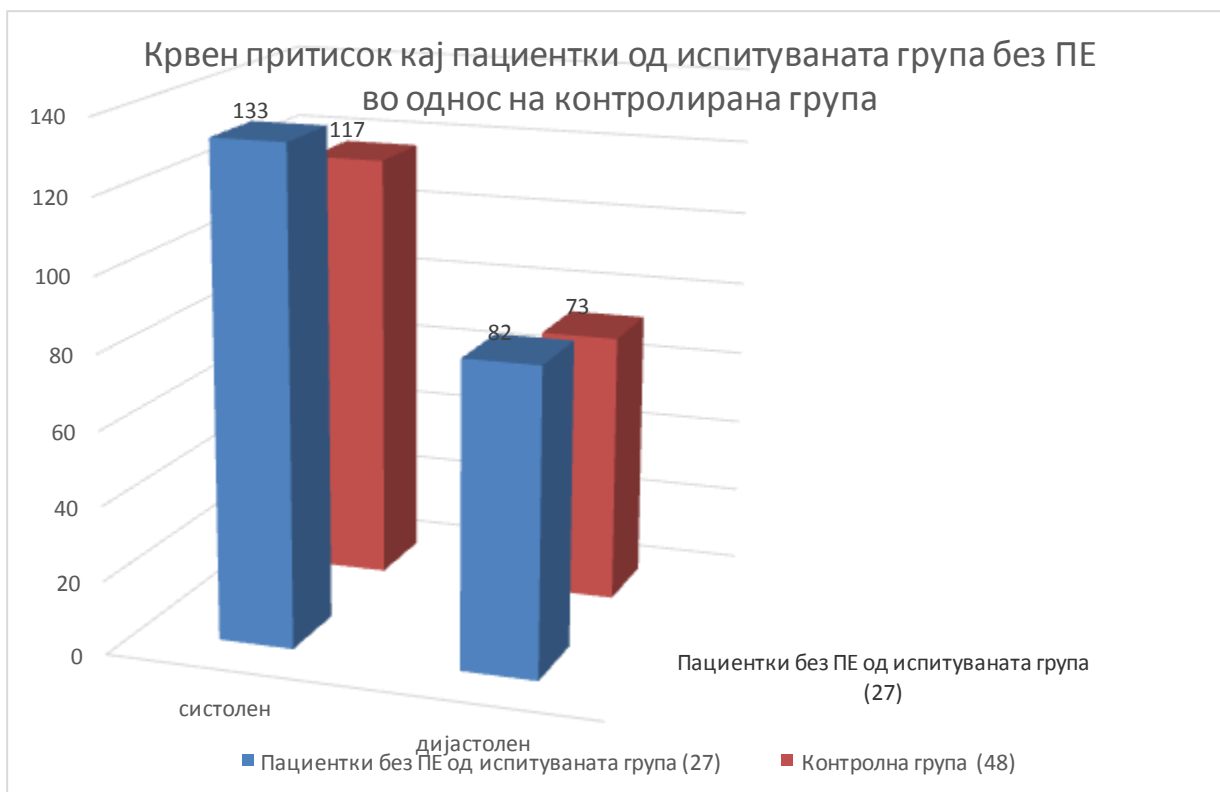
Овие показатели се прикажани и графички во графиконите бр.15, 16 и 17.



Графикон бр.15. Графички приказ кај варијациите во крвниот притисок кај пациентки со ПЕ



Графикон бр.16. Графички приказ на крвниот притисок кај пациентки со ПЕ и кај пациентки без ПЕ од испитуваната група



Графикон бр.17. Графички приказ на крвниот притисок по групи

Табела бр.15. Анализа на варијациите на систолниот и дијастолниот притисок по АНОВА помеѓу пациентки со прееклампсија, пациентки без прееклампсија од испитуваната група и контролната група

Систолен крвен притисок	Сума на квадрати	Df	Среден квадрат	F	P
Помеѓу групите	45382.96	2	22691.48	25.651	p<0.01*
Во групите	82270.00	93	884.6237		
Вкупно	127652.96				
Дијастолен крвен притисок	Сума на квадрати	Df	Среден квадрат	F	P
Помеѓу групите	12190.74	2	6095.37	6.8904	p<0.01*
Во групите	82270.00	93	884.6237		
Вкупно	94460.74				

*Резултатот е сигнификантен при p<0.05

Обработените резултати во горенаведените табели со помош на АНОВА верифицираат дека постои статистичка сигнификантност помеѓу споредуваните групи и тоа систолниот крвен притисок $F=25.65$, $p<0.01$ и дијастолниот крвен притисок каде $F=6.89$, $p<0.01$.

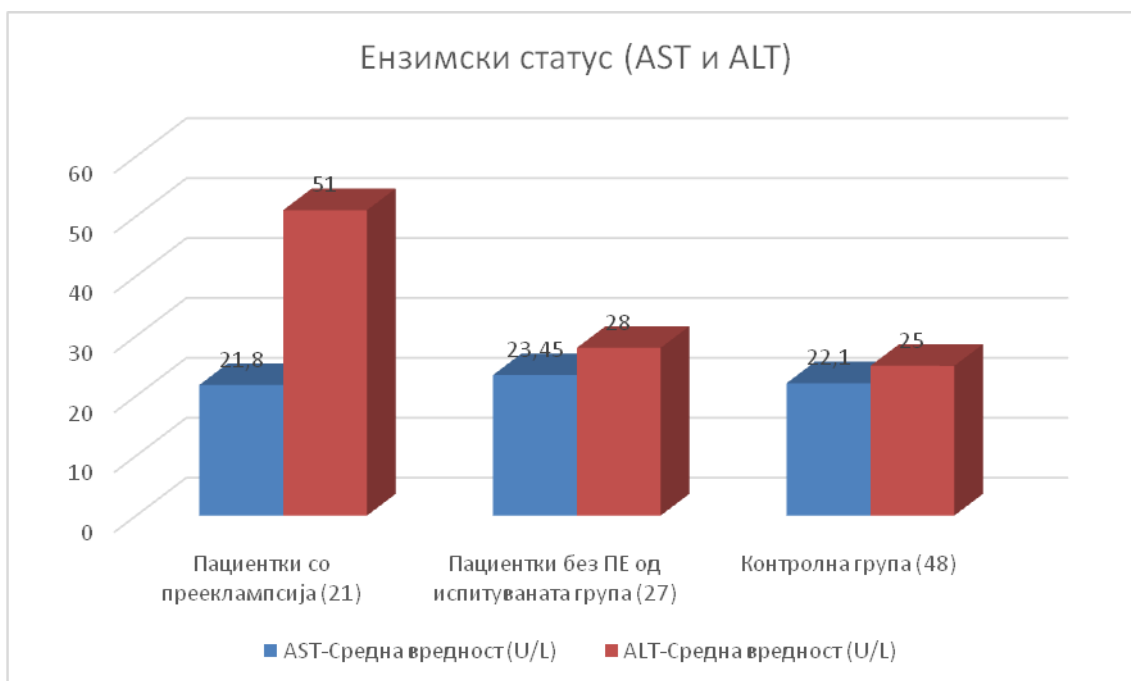
Следи приказ и анализа на лабораториските параметри на пациентките со табеларен и графички приказ во интерес на студијата.

Табела бр. 16. Средни вредности во однос на нивото на AST и ALT

	Пациентки	AST- Средна вредност (U/L)	ALT- Средна вредност (U/L)
AST ALT	Пациентки со прееклампсија (21)	21.8	51
	Пациентки без ПЕ од испитуваната група (27)	23.45	28
	Контролна група (48)	22.1	25
	P - сигнификантност	$p>0.05$ NS	$p<0.01^*$

*Резултатот е сигнификантен при $p<0.05$
(NS) Резултатот не е сигнификантен при $p>0.05$

Кај преекламптичните пациентки средната вредност на AST изнесува 21.8 U/L, кај останатите од испитуваната група изнесува 23.45 U/L во споредба со контролната каде изнесува 22.1 U/L. ALT вредностите се 51 U/L, потоа 28 U/L и 25 U/L соодветно.



Графикон бр. 18. Графички приказ на средните вредности на ензимскиот статус (AST и ALT)

Табела бр. 17. Разлики помеѓу пациентки со прееклампсија, пациентки без прееклампсија од испитуваната група и контролната група во однос на AST пресметана со помош на АНОВА

AST	Сума на квадрати	Df	Среден квадрат	F	P
Помеѓу групите	154.5	2	77.25	0.9537	p>0.05 NS
Во групите	24957	93	81		
Вкупно	24211.5				

*Резултатот е сигнификантен при $p < 0.05$
(NS) Резултатот не е сигнификантен при $p > 0.05$

Со помош на АНОВА за утврдување на значајност на разлики помеѓу трите споредувани групи добиен е F тест ($F=0.9537$, $p > 0.05$), што укажува на тоа дека во однос на трите споредувани групи не постојат статистички значајни разлики во однос на нивото на AST.

Табела бр. 18. Разлики помеѓу пациентки со прееклампсија, пациентки без прееклампсија од испитуваната група и контролната група во однос на ALT пресметана со помош на АНОВА

ALT	Сума на квадрати	Df	Среден квадрат	F	P
Помеѓу групите	60466.67	2	30233.33	373.251	p<0.01*
Во групите	24057	93	81		
Вкупно	84523.67				

*Резултатот е сигнификантен при p<0.05
(NS) Резултатот не е сигнификантен при p>0.05

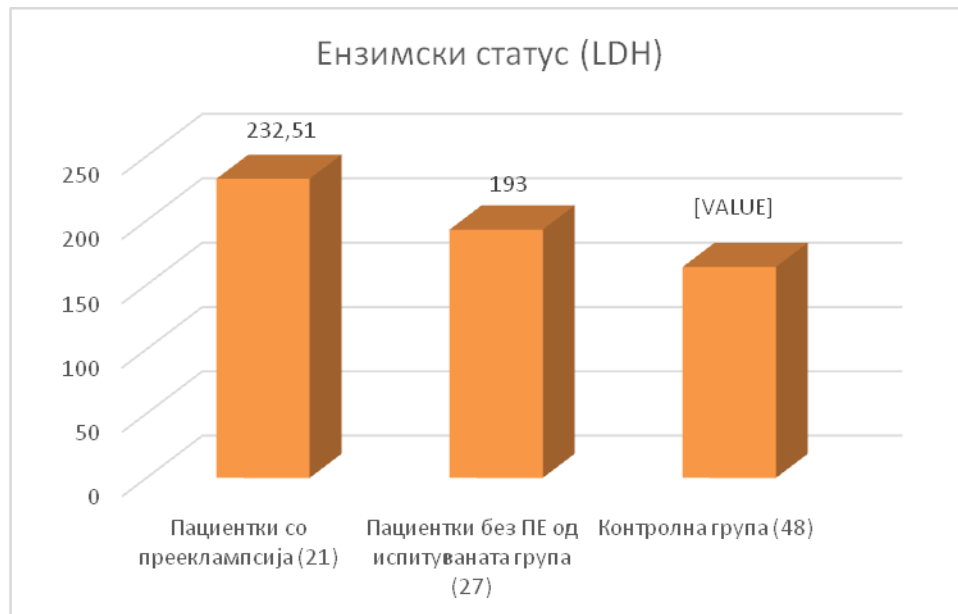
Со помош на АНОВА за утврдување на значајност на разлики помеѓу трите споредувани групи добиен е F тест (F=373.251, p<0.01), што укажува на тоа дека постојат статистички значајни разлики во однос на нивото на ALT, при што евидентно е дека нивото на ALT е највисоко кај пациентите со прееклампсија.

Табела бр. 19. Приказ на вредностите на Лактат дехидрогеназата помеѓу групите

	Пациентки	LDH-Средна вредност (U/L)
LDH	Пациентки со прееклампсија (21)	232.51
	Пациентки без ПЕ од испитуваната група (27)	193
	Контролна група (48)	164
	P - сигнификантност	p<0.01*

*Резултатот е сигнификантен при p<0.05
(NS) Резултатот не е сигнификантен при p>0.05

Лактат дехидрогеназата како значаен параметар во дијагностиката за прееклампсијата се сретнува со средна вредност кај прееклампитичните пациентки од 232.51 U/L споредбено со останатите пациентки од испитуваната група од 193 U/L и со оние од контролната група каде вредноста изнесува 164 U/L. Резултатите се со статистички значајна разлика со p<0.01.



Графикон бр. 19. Графички приказ на средните вредности LDH по групи

Табела бр. 20. Разлики помеѓу пациентки со прееклампсија, пациентки без прееклампсија од испитуваната група и контролната група во однос на LDH пресметана со помош на АНОВА

LDH	Сума на квадрати	Df	Среден квадрат	F	P
Помеѓу групите	232866.7	2	116433.3	1437.449	$p < 0.01^*$
Во групите	24057	93	81		
Вкупно	256923.7				

*Резултатот е сигнификантен при $p < 0.05$
(NS) Резултатот не е сигнификантен при $p > 0.05$

Со АНОВА анализираниите резултати бележат статистички значајна сигнификантност во однос на трите споредувани групи со $F=1437.44$ $p < 0.01$ за нивоата на лактат дехидрогеназата и е со највисока вредност кај преекламптичните пациентки.

Табела бр. 21. Приказ на Ц реактивен протеин помеѓу трите компарирани групи

	Пациентки	CRP-Средна вредност (mg/L)
CRP	Пациентки со прееклампсија (21)	38
	Пациентки без ПЕ од испитуваната група (27)	26
	Контролна група (48)	6
	P - сигнификантност	p<0.01*

*Резултатот е сигнификантен при $p < 0.05$
 (NS) Резултатот не е сигнификантен при $p > 0.05$

Вредностите на CRP како слика на имунолошкиот статус на пациентките има повисока вредност кај преекламптичките пациентки со средна вредност од 38 mg/l, компарирано со останатите групи на пациентки каде средната вредност изнесува 26 mg/l и 6 mg/l соодветно. Резултатите упатуваат на статистичка сигнификантност $p < 0.01$.



Графикон бр. 20. Графички приказ на средните вредности CRP по групи

Табела бр. 22. Разлика помеѓу пациентки со прееклампсија, пациентки без прееклампсија од испитуваната група и контролната група во однос на CRP пресметана со помош на АНОВА

CRP	Сума на квадрати	Df	Среден квадрат	F	P
Помеѓу групите	15266.67	2	7633.333	153.6913	p<0.01*
Во групите	14751	93	49.6667		
Вкупно	30017.67				

*Резултатот е сигнификантен при p<0.05

Резултатот од F=153.69 добиен по АНОВА тестот сигнализира на постоење на статистички сигнификантна разлика односно p<0.01 за CRP кај пациентките со прееклампсија.

Табела бр. 23. Приказ на резултати (средни вредности) за уреа и мочна киселина

	Пациентки	Urea	Мочна киселина
Urea и Мочна киселина	Пациентки со прееклампсија (21)	14	367.5
	Пациентки без ПЕ од испитуваната група (27)	2.03	333
	Контролна група (48)	4.01	254
	P - сигнификантност	p<0.01*	p<0.01*

*Резултатот е сигнификантен при p<0.05

Од анализата на средните вредности на деградационите продукти добиваме значајно повисока средна вредност на уреата и на мочната киселина од 14 mmol/l и 367.5 umol/l соодветно кај преекламптичните пациентки и видливо пониски вредности во однос на другите групи, каде кај останатите од испитуваната уреата бележи вредност од 2.03 mmol/l и мочната киселина од 333 umol/l додека кај контролната група се 4.01 mmol/l за уреата и 254 umol/l за мочната киселина. Наодите резултираат со статистичка сигнификантност p<0.01.



Графикон бр. 21. Графички приказ на средните вредности на деградационите продукти

Табела бр. 24. Приказ на резултати за уреа по АНОВА помеѓу анализираните групи

UREA	Сума на квадрати	Df	Среден квадрат	F	P
Помеѓу групите	2054.899	2	1027.45	73.7837	$p < 0.01^*$
Во групите	1295.04	93	13.9252		
Вкупно	3349.939				

*Резултатот е сигнификантен при $p < 0.05$

Табела бр. 25. Приказ на резултати за мочна киселина по АНОВА помеѓу анализираните групи

МОЧНА КИСЕЛИНА	Сума на квадрати	Df	Среден квадрат	F	P
Помеѓу групите	672200	2	336100	336100	$p < 0.01^*$
Во групите	297	93	1		
Вкупно	672497				

*Резултатот е сигнификантен при $p < 0.05$

Со помош на АНОВА за утврдување на значајност на разлики помеѓу трите споредувани групи добиен е F тест за уреата ($F=73.78$, $p<0.01$) и за мочната киселина ($F=336$, $p<0.01$), што значи дека во однос на трите споредувани групи постојат статистички значајни разлики во однос на нивоата и на уреата и на мочната киселина.

Испитувани се и Креатин киназа и GGT и истите се прикажани на табела број 26.

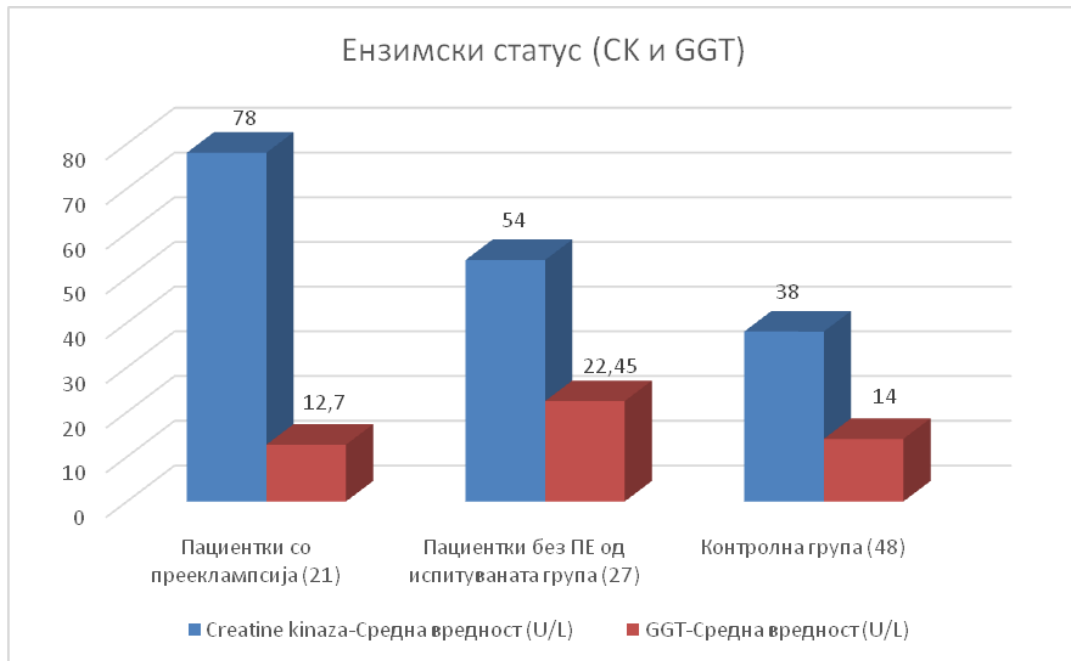
Табела бр. 26. Приказ на резултати за Креатин киназа и GGT

	Пациентки	Creatine kinaza- Средна вредност (U/L)	GGT- Средна вредност (U/L)
Creatine kinaza и GGT	Пациентки со прееклампсија (21)	78	12.7
	Пациентки без ПЕ од испитуваната група (27)	54	22.45
	Контролна група (48)	38	14
	P – сигнификантност	$p<0.01^*$	$p<0.01^*$

*Резултатот е сигнификантен при $p<0.05$

Креатин киназата варира од средна вредност 78 u/l кај преекламптичните пациентки и средна вредност од 38 u/l кај контролната група.

Вредностите на GGT бележат највисока средна вредност во испитуваната група на пациентките без прееклампсија од 22.45 u/l во споредба со пациентките со прееклампсија каде средната вредност е 12.7 u/l а во однос на контролната група, вредноста изнесува 14 u/l.



Графикон бр. 22. Графички приказ на ензимскиот статус

Табела бр. 27. Приказ на резултати на Креатин киназата со АНОВА помеѓу пациентките со прееклампсија, пациентки без прееклампсија од испитуваната група и контролната група

Креатин киназа	Сума на квадрати	Df	Среден квадрат	F	P
Помеѓу групите	97066.67	2	48533.33	374.2931	$p < 0.01^*$
Во групите	38511	93	129.6667		
Вкупно	135577.7				

*Резултатот е сигнификантен при $p < 0.05$

Табела бр. 28. Приказ на резултати на GGT со помош на АНОВА помеѓу истите групи

GGT	Сума на квадрати	Df	Среден квадрат	F	P
Помеѓу групите	5605.167	2	2802.583	34.5998	$p < 0.01^*$
Во групите	24057	93	81		
Вкупно	29662.17				

*Резултатот е сигнификантен при $p < 0.05$

Со АНОВА тестот за утврдување на значајност на разлики помеѓу трите споредувани групи добиен е F тест ($F=374.29$, $p<0.01$) за креатин киназата и $F=34.59$, $p<0.01$ за GGT, што прикажува дека помеѓу групите постојат статистички значајни разлики во однос на вредностите и на креатин киназата и на GGT.

Анализирани се и табеларно се претставени резултатите од средните вредности на тоталните протеини и на албумините.

Табела бр. 29. Приказ на резултати на средните вредности на Тотални протеини и албумини

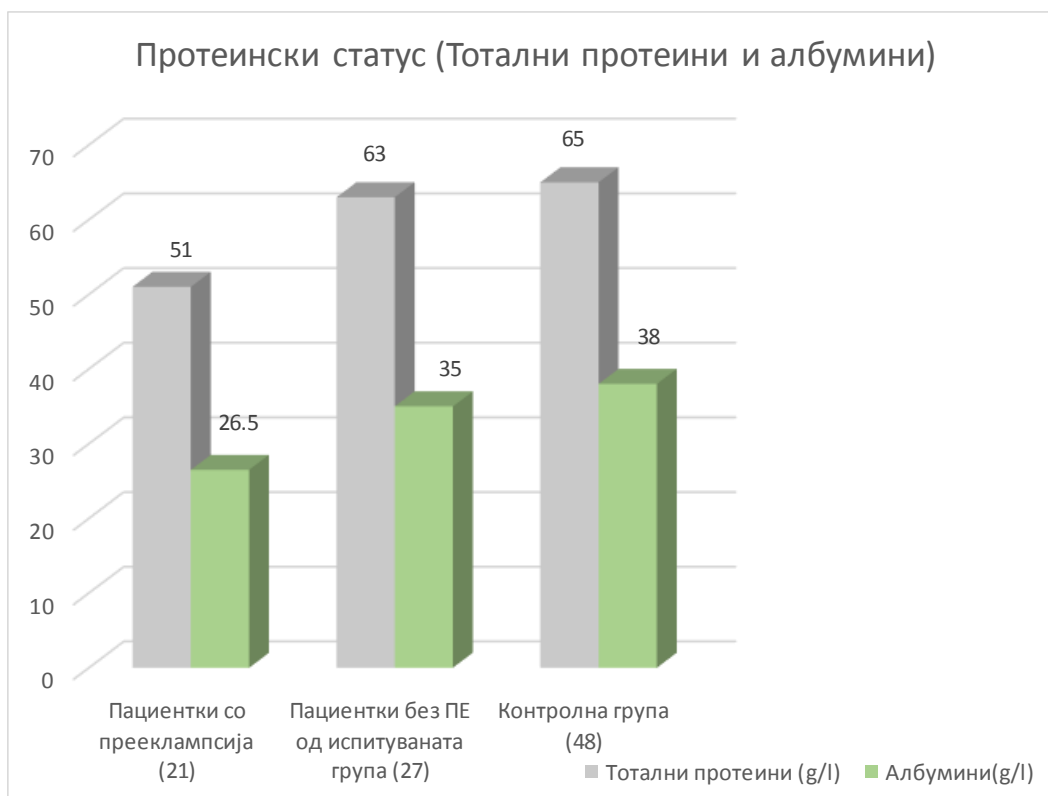
	Пациентки	Тотални протеини (g/l)	Албумини(g/l)
Тотални протеини и албумини	Пациентки со прееклампсија (21)	51	26.5
	Пациентки без ПЕ од испитуваната група (27)	63	35
	Контролна група (48)	65	38
	P – сигнификантност	$p<0.01^*$	$p<0.01^*$

*Резултатот е сигнификантен при $p<0.05$

Средната вредност кај преекламптичните пациентки на тоталните протеини е во опаѓање и изнесува 51 g/l, кај останатите од испитуваната група изнесува 63 g/l а кај контролната е 65 g/l.

Кај преекламптичните средната вредност на албумините изнесува 26.5g/l , во прилог на хипоалбуминемијата, во однос на контролната каде вредноста е 38 g/l а кај пациентките без прееклампсија од испитуваната бележи вредност од 35 g/l.

Тоа е статистички значаен резултат со p вредност $p<0.01$.



Графикон бр. 23. Графички приказ на протеинскиот статус

Табела бр. 30. Приказ на резултати на тоталните протеини пресметани со помош на АНОВА помеѓу пациентките со прееклампија, пациентки без прееклампија од испитуваната група и контролната група

Тотални протеини	Сума на квадрати	Df	Среден квадрат	F	P
Помеѓу групите	11466.67	2	5733.333	22.3377	$p < 0.01^*$
Во групите	76230	93	256.6667		
Вкупно	87696.67				

*Резултатот е сигнификантен при $p < 0.05$

Табела бр. 31. Приказ на резултати на албумините по АНОВА помеѓу истите групи

Албумини	Сума на квадрати	Df	Среден квадрат	F	P
Помеѓу групите	7800	2	3900	106.3636	p<0.01*
Во групите	10890	93	36.6667		
Вкупно	18690				

*Резултатот е сигнификантен при p<0.05

Со АНОВА тестот за утврдување на значајност на разлики помеѓу трите споредувани групи добиен е F тест (F=22.33, p<0.01) за тоталните протеини и F=106.36, p<0.01 за албумините, што покажува дека помеѓу групите постојат статистички значајни разлики во однос на вредностите на тоталните протеини и вредностите на албумините.

Направениот хематолошкиот статус кај пациентките и резултатите кои се добиени се прикажани во табелите кои следат.

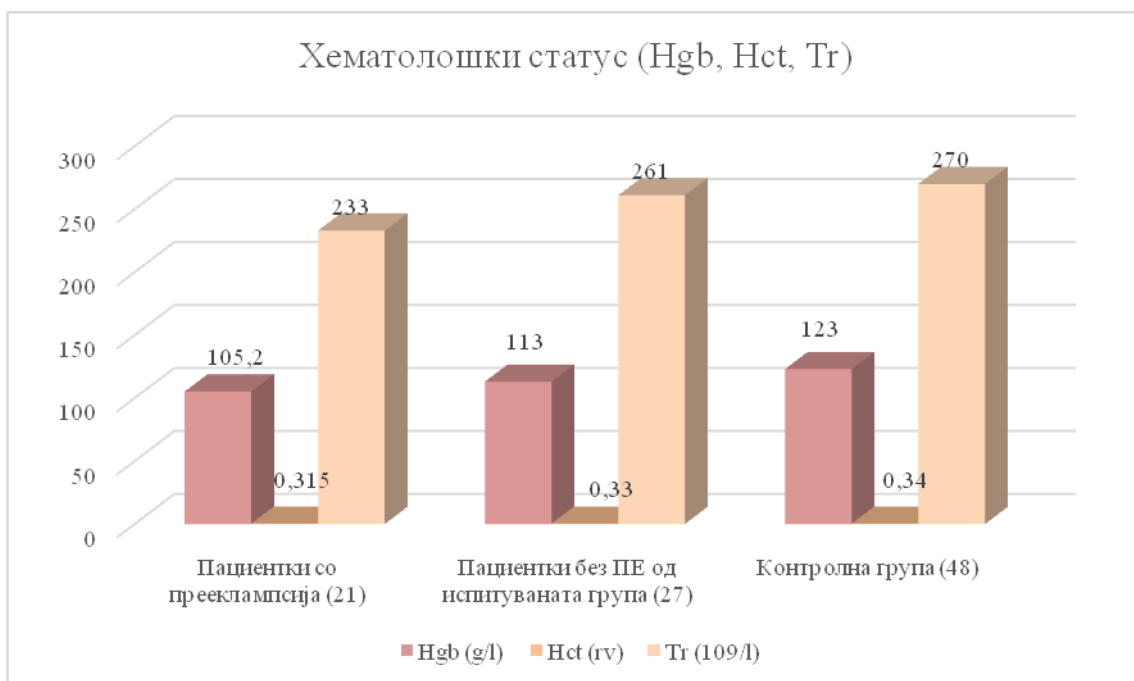
Табела бр. 32. Приказ на средни вредности за хематолошкиот статус кај пациентките

	Пациентки	Hgb (g/l)	Hct (rv)	Tr (10 ⁹ /l)
Хематолошки статус	Пациентки со прееклампсија (21)	105.2	0.315	233
	Пациентки без ПЕ од испитуваната група (27)	113	0.33	261
	Контролна група (48)	123	0.34	270
	P – сигнификантност	p<0.01*	p>0.05 NS	p>0.05 NS

*Резултатот е сигнификантен при p<0.05

(NS) Резултатот не е сигнификантен при p>0.05

Направена е анализа на хематолошките параметри и тоа хемоглобин, хематокрит и тромбоцити што освен добиени податоци за лесна анемија (Hgb 105.2g/L, HCT 0,315), не се бележат сигнификантни резултати за хемоконцентрација и тромбоцитопенија во состојбата на прееклампсија.



Графикон бр. 24. Графички приказ на хематолошкиот статус

Табела бр. 33. Приказ на резултати на хемоглобинот по АНОВА

Hgb	Сума на квадрати	Df	Среден квадрат	F	P
Помеѓу групите	16266.67	2	8133.333	11.0407	$p < 0.01^*$
Во групите	218790	93	736.6667		
Вкупно	235056.7				

*Резултатот е сигнификантен при $p < 0.05$

Табела бр. 34. Приказ на резултати на хематокрит по АНОВА

Hct	Сума на квадрати	Df	Среден квадрат	F	P
Помеѓу групите	0.0098	2	0.0049	0.4893	$p > 0.05$ NS
Во групите	0.93	93	0.01		
Вкупно	0.9398				

(NS) Резултатот не е сигнификантен при $p > 0.05$

Табела бр. 35. Приказ на резултати на тромбоцити по АНОВА

Tr	Сума на квадрати	Df	Среден квадрат	F	P
Помеѓу групите	21451.83	2	10725.92	0.5488	$p > 0.05$ NS
Во групите	1817500	93	19543.01		
Вкупно	1838952				

(NS) Резултатот не е сигнификантен при $p > 0.05$

Со ист заклучок резултира и анализата со помош на АНОВА тестот каде постои статистичка сигнификантност во однос на споредуваните вредности помеѓу групите за хемоглобинот ($F=11.04$, $p<0.01$) Останатите вредности за хематокритот и тромбоцитите не бележат статистички значајна разлика $p>0.05$. Иследена е урината на пациентките со цел да се верифицира загубата на протеините и 24-часовната протеинурија..

Табела бр. 36. Приказ на средните вредности на протеинуријата

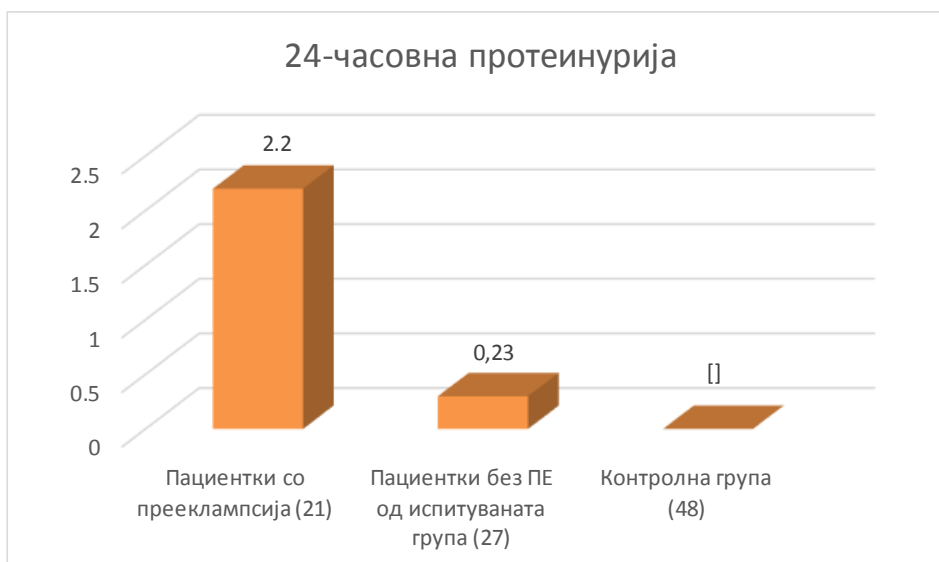
Пациентки	протеини во урина/ средна вредност (g/l)	24 часовна протеинурија/ средна вредност (g/l)
Пациентки со прееклампсија (21)	1.4	2.2
Пациентки без ПЕ од испитуваната група (27)	0.1	0.23
Контролна група (48)	0	0
P – сигнификантност	$p<0.01^*$	$p<0.01^*$

*Резултатот е сигнификантен при $p<0.05$

Кај пациентките со прееклампсија средната вредност на протеинуријата изнесува 1,4 (+/++) g/l, а на испитаната 24 часовна протеинурија средната вредност кај истите е 2,2 g/l. Споредбено, кај останатите пациентки од испитуваната група или немаат загуба на протеини или е забележан само слаб траг, односно незабележителна вредност и во 24 часовната протеинурија. Присуството на протеинурија бележи статистички сигнификантност $p<0.01$.



Графикон бр. 25. Графички приказ на протеини во урината



Графикон бр. 26. Графички приказ на 24-часовна протеинурија

Табела бр. 37. Приказ на резултати на протеини во урина по АНОВА во однос на пациентките со прееклампсија, пациентките без прееклампсија од испитуваната група и контролната група

Протеини во урина	Сума на квадрати	Df	Среден квадрат	F	P
Помеѓу групите	34.28	2	17.14	805.05	$p < 0.01^*$
Во групите	1.98	93	0.02		
Вкупно	36.26				

*Резултатот е сигнификантен при $p < 0.05$

Табела бр. 38. Приказ на резултати на 24 часовна протеинурија по АНОВА во однос на пациентките со прееклампсија, пациентките без прееклампсија од испитуваната група и контролната група

24 часовна протеинурија	Сума на квадрати	Df	Среден квадрат	F	P
Помеѓу групите	78.41	2	39.20	97.43	$p < 0.01^*$
Во групите	37.42	93	0.40		
Вкупно	115.83				

*Резултатот е сигнификантен при $p < 0.05$

Со АНОВА анализираниите резултати бележат статистички значајна сигнификантност во однос на трите споредувани групи со $F=805.05$, $p < 0.01$ за нивоата на протеините во урината и $F=97.43$, $p < 0.01$ за нивоата на 24 часовната

протеинурија и е со највисока вредност кај преекламптичните пациентки што може да се види од табелите 37 и 38.

Иследени се факторите на хемостаза со д-димерите кои беа изработени на Институтот за Трансфузиона медицина – Скопје. Направена е споредба и статистичка анализа помеѓу две групи-пациентки со развиена прееклампсија и контролната група пациентки.

Табела бр. 39. Фактори на хемостаза со д-димери

Карактеристики на пациентки	Со прееклампсија (од-до)	Средна вредност	Контролна група (од-до)	Средна вредност	SD	T	Df	P
д-димери	700-4100	2718	640-2150	1218	1500	-4.1478	69	0.0143*

*Резултатот е сигнификантен при $p < 0.05$

Кај пациентките со прееклампсијата вредностите на д-димерите се движеа во растојание од 700 до 4100 $\mu\text{g/L}$, со средна вредност од 2718, за разлика од контролната група каде средната вредност изнесува 1218 $\mu\text{g/L}$, во растојание од 640 до 2150.

Меѓу двете групи се доби статистички сигнификантна разлика каде $p = 0.0143$ т.е $p < 0.05$, односно кај преекламптичните пациентки се со значајно повисоки вредности што оди во прилог на секундарно активирана фибринолиза.

Од параметрите се согледува дека постои отстапување од средната вредност и сигнификантност во споредба меѓу групите и стандардната девијација. Со овие вредности се потврдува дијагнозата прееклампсијата и нејзиното влијание на органите и системите.

Во интерес на студијата подготвена за оваа дисертација направена е корелација меѓу интерлеукиноТ IL-6 како најсигнификантен предиктивен параметар од статистичката регресиона анализа и отстапувањата во лабораториските параметри во прилог на прееклампсијата кои резултираа со статистичка сигнификантност.

Табела бр. 40 Корелација помеѓу IL-6 со LDH, CRP и Тотални протеини

		LDH	CRP	Тотални протеини
IL-6	Пирсонов коефициент на корелација	0.9108	0.486	-0.6563
	P - сигнификантност	<0.00001*	0.025501*	0.001242*
	Број на пациентки со ПЕ	21	21	21

*Резултатот е сигнификантен при $p < 0.05$

Од резултатите прикажани во табелата бр. 40 каде е користен Пирсоновиот коефициент на корелација помеѓу варијаблите може да се заклучи дека кај преекламптичните пациентки со порастот на вредноста на IL-6 расте и вредноста на LDH (0.91) што е статистички значен резултат со $p < 0.001$, односно помеѓу нив постои позитивна корелација.

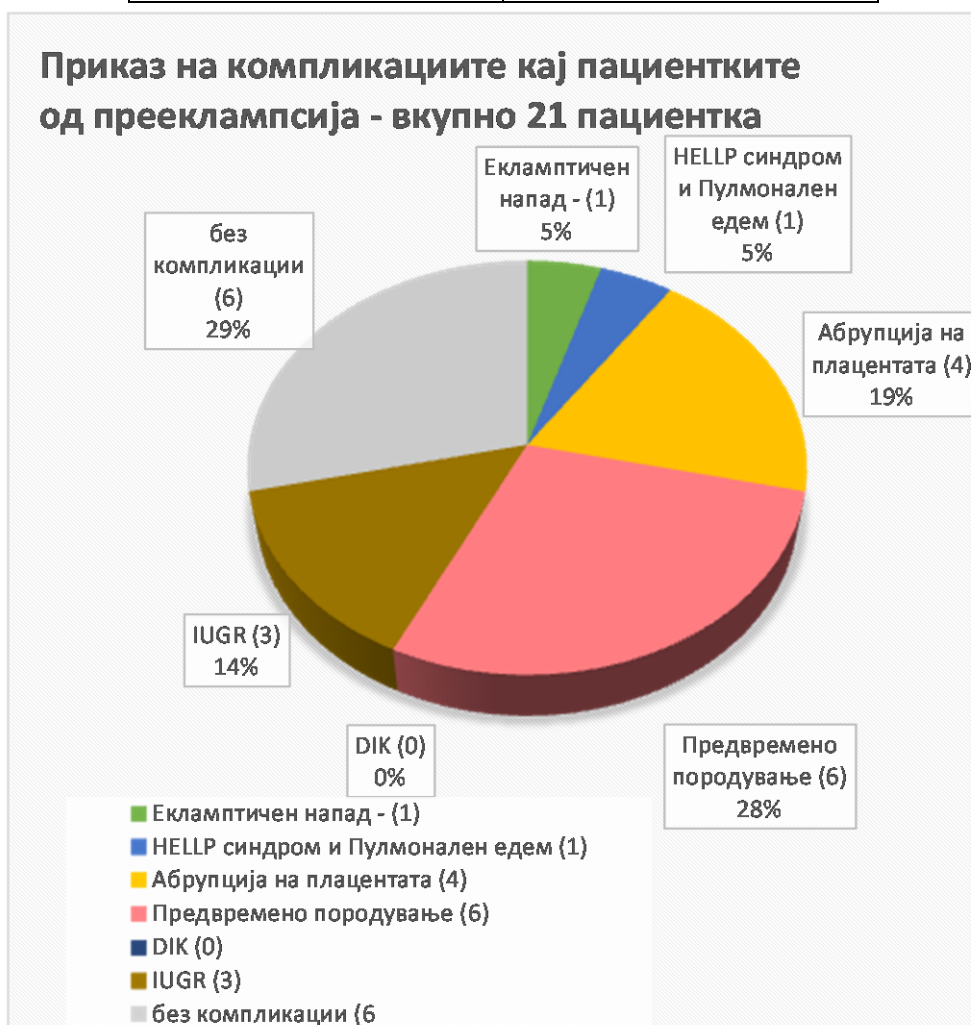
Истото го добиваме со направената корелација меѓу порастот вредностите на IL-6 со порастот на вредностите на CRP што всушност е објаснување дека етиологијата на прееклампсијата е зависна од имунолошкиот одговор на пациентките (0.48 односно $p < 0.025$).

Обратно пак, со приказот на корелацијата помеѓу IL-6 и тоталните протеини се добива резултат каде со порастот на IL-6 вредноста на тоталните протеини е во опаѓање, што оди во прилог на хипопротеинемијата кај прееклампсијата, што е исто така статистички значаен резултат ($p < 0.0012$).

Иследен е текот на бременостите пред породувањето, односно колку пациентки развиле компликации по мајката и по плодот според кои соодветствува ургентноста и преземените мерки за подобар перинатален исход. Компликациите според видот и бројот на пациентки се прикажани на табела бр. 42, како и графиконот бр. 27.

Табела бр. 41 Компликации кај пациентките од прееклампсија

Компликации	Број на пациентки
Екламптичен напад	1
HELLP синдром и Пулмонален едем	1
Абрупција на плацентата	4
Предвремено породување	6
DIK	0
IUGR	3
Без компликации	6



Графикон бр. 27 Графички приказ на компликациите кај пациентки со ПЕ

Од графиконот може да се согледа процентуалната застапеност на предвременото породување со 28%, абрупција на плацентата и пред и во терминските породувања со 19%. HELLP синдром и пулмонален едем развива една пациентка или 5%. Една пациентка развива екламптичен напад. Во однос на состојбата на плодот интраутерин застој во раст на плодот се 14%, а без компликации се 29% пациентки.

Следува табеларен приказ на исходот од бременостите споредено помеѓу пациентките кои развиле прееклампија и контролната група. Обработена е гестациската недела на породувањето и веднаш по породувањето се обработени податоците за новороденото во однос на неговата телесна тежина, должина и апгар скор во 1-та и 5-тата минута.

Табела бр. 42. Исход од бременостите кај иследуваните пациентки со приказ на Т-тест за значајност на разлики и Р-тест за сигнификантност

Карактеристики на пациентките	Пациентки со прееклампија =21 (од-до)	Сред на вредност	Пациентки контролна група=48 без notch (од-до)	Сред на вредност	SD	T	Df	P
Гестациска недела на терминирањето на бремености	32-38.6	34.4	34.2-40.3	38.3	3.5	4.5605	69	0.0103*
Телесна тежина	1150-4200	2802	2110-3880	3006	220.48	1.1333	69	0.2705 NS
Должина	39-52	48	44-57	49	1.05	1.1058	69	0.2819 NS
Апгар скор - 1 мин	5-9	7.62	3-9	7.71	0.05	0.1159	69	0.9089 NS
Апгар скор - 5 мин	6-9	8.38	5-10	8.6	0.19	0.5453	69	0.5916 NS

*Резултатот е сигнификантен при $p < 0.05$
(NS) Резултатот не е сигнификантен при $p > 0.05$

На табела бр.42 се прикажани исходите од бременостите кај исеидените пациентки што ги опфаќа гестациската недела на породувањето, телесната тежина, должината на плодот и Апгар скорот во првата и петтата минута на новороденото. Од овие податоци добиена е статистичка сигнификантност единствено во однос на гестациската недела со $p < 0.05$ односно $p = 0.0103$ кај преекламптичните пациентки се јавува почесто предвременно породување

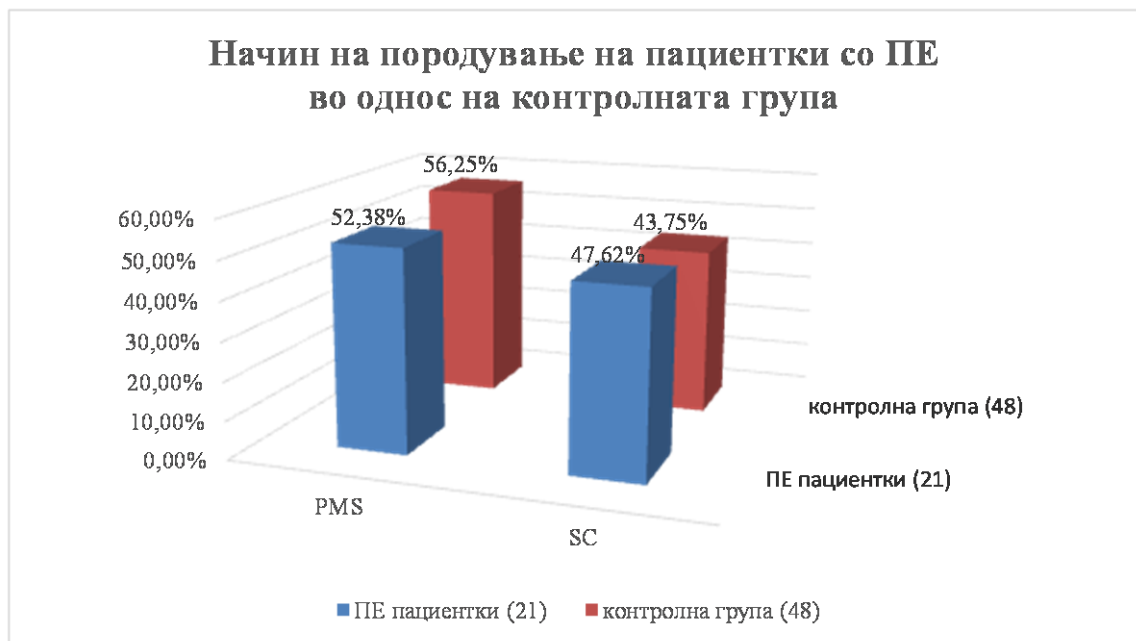
заради развојните компликации. Кај останатите групи за телесната тежина, должина и Апгар скор не постои сигнификантна разлика, иако поголема е застапеноста на IUGR плодови во однос на контролната група.

Во табелета бр.43 и графиконот бр. 28 се прикажани начинот на терминирање на бременостите.

Табела бр. 43 Начин на завршување на бременоста на пациентките со прикажана сигнификантност пресметана преку Z вредност за две испитувани пропорции

Начин на завршување на бременоста	PMS	SC
ПЕ пациентки (21)	52.38%	47.62%
контролна група (48)	56.25%	43.75%
P – сигнификантност	0.76418 NS	0.76418 NS

(NS) Резултатот не е сигнификантен при $p > 0.05$



Графикон бр. 28 Начин на породување на пациентки со ПЕ

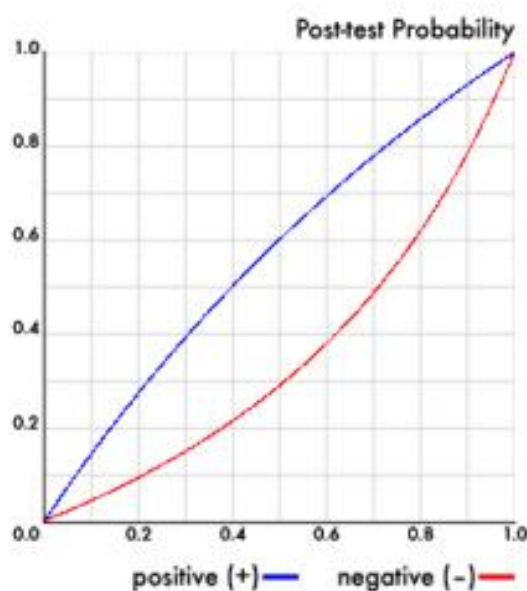
Направена е споредба на спонтано породените пациентки од контролната група наспроти преекламптичните пациентки и тоа 56,25% спрема 52,38%. Во однос на породувања со царски рез кај преекламптичните пациентки се согледува повисок процент односно 47,62% наспроти контролната група каде царскиот рез е застапен со 43,75%. Разликата помеѓу обете групи иако се воочува со процентуалната калкулација, со помош на p тестот за

сигнификантност не е добиен статистички значен резултат во однос на начинот на кој тие бремености се завршени ($p > 0.05$, $p = 0.076$).

5.1. Сензитивност и специфичност

Како заклучок од сите презентирани резултати во овој докторски труд потребно е да се направи проценка на нивните предиктивни вредности.

Резултатите се тестирани на база на калкулаторот за сензитивност и специфичност. Истите се прикажани на следниот графикон.



Графикон бр. 29. Сензитивност и специфичност

Може да се согледа дека сензитивноста и специфичноста на овој метод за предикција на прееклампсијата со заедничко користење на Доплер методата и со интерлеукините се добива сензитивност од 0.692 до 0.902 односно 81,5% сензитивност и специфичност од 0.322 до 0.601 односно 45,7%.

Негативната предиктивна вредност на ова тестирање изнесува 67,7% односно е во распон од 0.50 до 0.81, а позитивната предиктивна вредност изнесува 63,8% и се движи во распон од 0.52 до 0.74 .

Врз основа на добиените резултати може да се заклучи дека иследуваната група односно онаа со ултразвучно верифицираниот notch на

arteria uterina, со последователно утврдените промени во вредностите на цитокините се со потенцијален ризик за прееклампсија во вториот триместар.

6. ДИСКУСИЈА

Со истражувањата кои се направени во студијата, целта беше да се предвиди ризикот за развој на прееклампсијата во одреден период или фаза од бременоста.

Прееклампсијата како клинички синдром традиционално била дијагностицирана преку наодот на хипертензија со протеинурија. Современите пристапи наложуваат темелно да се пристапи кон дијагностицирање на оваа состојба поради фактот што кај одредени пациентки постои манифестација на прееклампсијата во облик на капиларно протекување (асцит, протеинурија), или како спектар на абнормална хемостаза со повеќе органска дисфункција.⁽¹⁴⁾ Компликациите од овие појави се зголемени стапки на заболувања кај мајката и тоа: HELLP синдром, пулмонален едем, акутна бубрежна слабост, дисеминирана интраваскуларна коагулација, црнодробно затајување или крварење по HELLP, акутен респираторен стрес синдром, сепса, мозочен удар, абрупција на плацентата, како и повисока стапка на перинатална смртност заради висока стапка на неонатални компликации.⁽⁷⁾

За потребите на оваа докторска дисертација, кај присутните промени на зголемениот отпор на утерината артерија, определена е сензитивноста и специфичноста на проинфламаторните интерлеукини во предвидувањето на појавата на прееклампсијата. Истовремено се бележи тенденција на пад на антиинфламаторните интерлеукини, како намален имун одговор. Соодветно, заедничката интерреакција односно симетричен раст на TNF- α и на IL-6 придонесуваат со значаен процент на сензитивност од 78% до 91.2% во предикцијата на прееклампсијата. Истото е цел на истражувањето на Manisha Kar⁽¹⁷⁹⁾, која смета дека бројни мултицентрични проспективни студии се потребни да се конфирмира специфичноста, сензитивноста како и предиктивната вредност на биомаркерите од интерес. Јасно е дека единечен биомаркер не е во можност да е веродостоен предиктивен параметар за

дијагностицирање на такво комплексно нарушување како што е прееклампијата. Затоа, анализа на сет од биомаркери е императив за рана детекција на прееклампијата.

Мошне значајна и понова студија е онаа на Goma⁽¹⁸⁰⁾ каде е поставен предизвик да пронајде индикатори за прееклампијата со солидна предиктивна вредност. По мерење на Доплерот на утерината артерија ги иследува вредностите на TNF- α во тековна проспективна студија кај пациентки со низок ризик на крајот од првиот триместар. Во студијата, cut off вредноста за TNF- α изнесува поголемо или еднакво на 14 pg/ml, со сензитивност од 67.8% и специфичност од 98% со позитивна предиктивна вредност 79.4% и негативна предиктивна вредност 96.4%. PI поголемо или еднакво на 1,7 има сензитивност од 100% и 84,4% специфичност, со позитивна предиктивна вредност од 41,7% а негативна од 100%. Комбинацијата од обата параметри добива сензитивност од 88.6% и специфичност од 100% со позитивна предиктивна вредност 100% и негативна до 98,6%.

Резултатите од нашата студија кореспондираат со претходно изнесените, кај авторот Goma⁽¹⁸⁰⁾. Како и кај овој автор и во нашата студија е направено надополнување на Доплер ултрасонографијата во предикцијата, каде Доплерот како метода има 43.7% предиктивна вредност, но во комбинација со варијациите на вредностите на интерлеукините таа е во пораст за 22 единици, односно истражувањето добива повисока предиктивна вредност од 65.7%. Во однос на сензитивноста и специфичноста кај нас добиени се значајни резултати каде предиктивната вредност на иследуваните параметри односно присутниот артериски забец со порастот на пулсатилните индекси на кои се надоврзуваат порастот на проинфламаторните и падот на антиинфламаторните резултира со сензитивност 90% и специфичност 60% .

Негативната предиктивна вредност на ова тестирање изнесува 81%, а позитивната предиктивна вредност изнесува 74% .

Nandor Gabor Than и бројни соработници во 2018 направиле истражување со цел да се верифицира генетската и имунолошката predispozicija на раната прееклампија.⁽¹³⁵⁾ Тој истакнува дека кај прееклампијата критична улога има имунологијата и инфламацијата во

раната патогенеза во првиот триместар и кај терминската и кај претерминската прееклампија. Таа е со мултифакториелна етиологија односно е збир на инфламаторен одговор (егзацериран посебно кај дислипидемијата, инсулинската резистенција, хипертензијата и обезитетот) со комбинацијата на инхибиторната NK имуноглобулин like рецептор и феталниот HLA-C2 генотип се зголемува ризикот за прееклампија.⁽¹⁸¹⁾ Истото настанува заради неможноста за активацијата на интерреакцијата меѓу трофобластот и dNK клетките во раните фази на плацентацијата. Понатаму, нарушување на имунолошката регулација и приклонување кон проинфламаторниот одговор од страна на макрофагите промовира проинфламаторна основа во мајчината децидуа. Инбалансот помеѓу Th1/Th2/Th17/Treg доведува до неуспех во механизмите на толеранција и со активација на системот на комплементот доведува до активација на клеточниот имунитет и плацентарно оштетување.

Andrew N.⁽¹⁸²⁾ и соработниците потврдиле врз основа на истражување на плацентарни биопсионски материјали дека интраутериниот застој во растот настанува заради компромитирана децидуализација кај бремености кај кои е верифициран висок утерин артериски пулсатилен индекс во вториот триместар. Истовремено се дијагностицира нарушување во растот и развојот со адаптацијата на популацијата на леукоцитите од децидуата.

Разгледувајќи го фето - матерналниот микрохимеризам како јасно препознаен кај нормалната бременост, феталните клетки се оние кои постојано ја индуцираат активацијата на мајчиниот имунитет верифицирано преку детекција на анти фетални ХЛА антители во мајчиниот серум во тек на бременоста. Самите фетални клетки се јасно одделени од мајчиниот имун систем а контактот го остваруваат преку феталниот екстравилозен трофобласт кој од своја страна поседува низок антигенски ефект заради слаба експресија од страна на класичниот МНС класа I (освен HLA-C) и МНС класа II молекули.

Феталните антигени се презентирани преку мајчините антиген презентирачки клетки (APCs) на фето - матерналната интерфаза, односно децидуата. Всушност, и до 50% од составот на клетките на децидуата ги сочинуваат матерналните имуни клетки. Затоа децидуата е важно место на збиднување каде матерналниот имун систем се сретнува со феталните антигени и создава механизам на толеранција. Заради тоа не е изненадувачки фактот

дека рекурентните абортуси но и прееклампсијата настануваат заради нарушувања во имунолошката толеранција.

Peter Hsu⁽¹⁸³⁾ и соработниците ја потврдуваат горенаведената патогенеза кај прееклампсијатата сметајќи на неа како ендотелиопатија секундарно заради инсуфициентна плацентација, несоодветна односно плитка трофобластна инвазија директно поврзана со неадекватна матернално - фетална толеранција. Тој преку анализа на клеточно ниво го поентира истото - децидуалните DC-SIGN+APCs се основните механизми во овие интерреакции. dNK клетките ги активираат DC-SIGN+APCs преку ICAM3, што доведува до ослободување на IFN γ , што понатаму го стимулираIDO кај DC-SIGN+APCs, а истовремено го инхибира Th17 клеточното диференцирање. Потоа, толерантниот DC-SIGN+APCs функционира индуцирајќи ги iTreg клетки од наивните CD4+T клетки (Th0). Потоа преку интерреакција (CD80 и CD86) ја зголемуваат експресијата наIDO. IL10 од dNK клетките и DC-SIGN-dMacс учествува во зголемување на експресијата на HLA-G преку DC-SIGN+APCs.

Резултатите добиени во ова истражување со користените материјали и методи вредностите на интерлеукините исто така соодветствуваат со резултатите на Набор Тан и Петер Су бидејќи вредностите добиени кај IL-6 во испитуваната група се со три пати поголема вредност во споредба со контролната група (0.64 до 3.2 pg/ml со SD -4) што бележи статистичка сигнификантност од $p < 0.01$. TNF- α кај пациентките со присутен notch варира од 1.59 до 8.29 pg/ml со средна вредност 4,49 SD што е 5% повеќе од контролната група. Проинфламаторните цитокини и нивната експресивна продукција, особено на интерлеукин 6 и на тумор некроза факторот, придонесуваат во имлицирање на ендотелијалната активација, на што се должат симптомите на мајката. Преку нивните зголемени вредности во плазмата TNF- α е инволвиран во продукцијата на РОС реактивниот кислороден специес и во оксидативно предизвиканото ендотелијално оштетување.

Најчесто иследуваната варијанта од прееклампсијата е -308G>A транзицијата на промотер регионот, што е асоцирано со зголемување на продукцијата на TNF- α и зголемување на ризикот од прееклампсија, но и од дијабетес мелитус тип II, коронарна артериска болест и дислипидемија.

Од друга страна, во трудот се иследени варијациите во вредностите на IL-10 во патогенезата на прееклампсијата обезбедувајќи соодветен инфламаторен

одговор спрема трофобластните клетки резултирајќи во соодветната инвазија и ремоделирање на спиралните артериоли. Во нашата студија испитуваната група бележи пет пати пониска вредност од контролната група (од 0.54 до 20.70 со средна вредност 1.39pg/ml, SD- 3.49), што е приказ на постоење на тенденција на опаѓање. Тоа е стигмат дека имуниот одговор е ослабен, ја нема соодветната контрола за одржување рамнотежа.

Експресијата на IL-10 се редуцира кај прееклампитичните пациентки. Се истражува генетската основа на оваа појава, а детектирана е генетската predisпозиција на постоечките interleukin-1 α (IL-1 α) и на interleukin 1 receptor antagonist (IL1Ra) како и улогата на присутниот генетски полиморфизам.⁽¹⁸⁴⁾

Thadhani⁽¹⁸⁵⁾ и соработниците објавиле значително повисоки вредности на васкуларните индекси измерени во периодот од 7 до 15 гестациска недела кај пациентките кои последователно развиваат прееклампсија подоцна во бременоста. Зголемената турбулентност во крвните садови, пораст на отпорот на протокот и присуството на notch се исто асоцирани со последователен пораст на артериската тензија што исто соодветствува со резултатите од нашата студија.

Plasencia⁽¹⁸⁶⁾ и соработниците заклучиле дека пулсатилниот индекс се намалува кај нормотензивните пациентки, а кај прееклампитичните се зголемува, анализирајќи пациентки и во периодот од 11 до 13,6 гестациска недела како и помеѓу 21 и 24,6 гестациска недела.

Во нашата студија, кај пациентките каде е примарно верифициран утериниот забец, самиот изолирано нема многу висока предиктивна вредност. Неговата вредност се надополнува со вредности од пулсатилните индекси кои бележат тенденција на раст над нормалните вредности кај пациентките кои подоцна развиваат прееклампсија. Во нашата студија горната граница на PI изнесува до 1,75 а на RI 0.68 и се доближува со вредностите прифатени во пошироки рамки од цитираните автори поставени како постулати за понатамошни истражувања. Порастот на нивните вредности кај пациентките од испитуваната група до 2,2 за PI и 0.73 за RI соодветно е статистички значен резултат $p < 0.01$.

Martin⁽¹⁸⁷⁾ и соработниците откриле дека скринингот за прееклампсија во првиот триместар од 11 до 14 гестациска недела со помош на Доплерот на утерината артерија овозможува идентификација на тешката форма на

пreekлампсија и на присуството на интраутерин застој во растот. Доплерот е метод кој и во нашата студија помага во раната детекција на пreekламптичните пациентки, иако низ литературата се сретнуваат и спротивставени ставови. Така на пример, Anthony C. Sciscione⁽¹⁸⁸⁾ не го препорачува ултразвукот односно Доплерот на утерината артерија ниту кај ниско ниту кај високо ризичните бремености заради ниска предиктивна вредност. Andibert⁽¹⁸⁹⁾ пак, тврди дека присуството на notch на утерината артерија е асоцирано со значајно зголемен ризик од пreekлампсија и интраутерин застој во растот. Смета дека е приказ на зголемениот утерин васкуларен отпор и нарушената утерина циркулација. Според него, сензитивноста во детекцијата на notch-от помеѓу 20 и 24 гестациска недела како предикција за појава на хипертензија и IUGR во третиот триместар има 73.68% сензитивност и 97.15% специфичност.

Hee Jin Park⁽¹⁹⁰⁾ и соработниците според мета анализа од 79.547 единечни бремености демонстрираат дека Доплерот на утерината артерија има подобри карактеристики во вториот триместар за разлика од тој во првиот триместар и е корисен за детекција на тешката пreekлампсија или на рано појавената пreekлампсија. Кај пациентките со низок ризик, зголемувањето на PI на утерината артерија во вториот триместар има сензитивност од 78% и специфичност од 95% за детекција на тешката пreekлампсија. Воглавно, пораст на PI и појава на notch во вториот триместар е најдобар предиктивен маркер за низок ризик и за висок ризик за пreekлампсијата.⁽¹⁹⁰⁾

Секако дека е многу значајно да постои одредена граница односно cut-off вредност на пулсатилниот индекс, на резистенс индексот за секоја популација очекувајќи варијабилност према регионот и социодемографските фактори. Значајно е што Доплерот не е недостапен, не е скапа метода, важно е да го спроведува едуциран стручен кадар раководејќи се по најновите упатства. Нашата цел е неговата улога да се надополни, односно резултатите од Доплерот да се поврзат со имунолошките показатели. Тоа се потврдува со ова истражување, односно потребно е да се земат во предвид неколку дополнителни фактори во детекцијата со намера да се создаде метода скоринг систем за развојот на пreekлампсијата.

Во нашата студија преку графички приказ се доби cut-off вредност по направениот меѓусебен сооднос помеѓу порастот на вредностите на RI и на PI и

на нив соодветно симетричниот пораст на проинфламаторните цитокини TNF- α , IL-6, IL-1 α , и IL-2 и тоа cut –off вредност од 0.72 за RI и cut –off вредност од 2.01 за PI соодветно.

Утериниот артериски пулсатилен индекс според Plasencia⁽¹⁹¹⁾ во првиот триместар бил над 90 перцентил во 77 % кај раната прееклампсија и 27% во доцната прееклампсија. Со предиктивен тест модел и вклучувајќи матернални фактори и PI а потоа и промените кои настануваат на PI во вториот триместар обезбедуваат детекција на рана прееклампсија до 90.9% со лажно позитивен резултат од 5%. Заклучил дека вклучувајќи го скринингот во вториот триместар тие пациентки добиваат еднаков степен на детекција, посебно на високо ризичните групи.⁽¹⁹¹⁾

Слично и Gomez⁽¹⁹²⁾, потврдил дека секвенционото мерење на утериниот артериски Доплер во периодите помеѓу 11 и 14 гестациска недела и помеѓу 19-22 гестациска недела е еднакво важно. Поточно, собирал резултати од вредности на PI и присуство на ран дијастолен notch. Пациентките кои понатаму развиле компликации како прееклампсија, гестациска хипертензија или фетален застој во растот биле оние кои имале повисока вредност на PI и присутен notch компарирано со оние со нормален исход од бременоста. Вредност над 95 перцентил за PI е асоциран со ризик за посериозни компликации, кој понатаму и доколку се нормализира до вториот триместар и по него, тие бремености се со верифициран потенцијален ризик од компликации во бременоста.

За дијагностичката вредност на гореспоменатите параметри кај близначка бременост е направена корелација од страна на Svisky⁽¹⁹³⁾, кој ги споредил вредностите на средниот артериски притисок и PI на утериниот артериски Доплер и констатирал дека кај близначките бремености комплицирани со прееклампсија средниот артериски притисок е повисок, но пониски се вредностите на PI компарирано со единечните бремености, како последица на поголемата компензаторна активност на крвен проток во плацентата.

Вредностите добиени од пулсатилните индекси во нашата студија ја конфирмираат нивната предиктивна вредност слично како горенаведените студии. Во нашето истражување порастот на вредностите на RI и на PI

претставуваат евиденција на нарушениот мајчин проток кој се одразува на растот на фетусот. Конкретно, кај 3 фетуси кои беа проценети со интраутерин застој во растот пулсатилните индекси беа над референтните вредности (под петтиот перцентил RI и PI беа 0.71 и 1.90 соодветно.)

Иако во однос на статистичката обработка на телесните тежини споредени помеѓу двете групи не постоеше статистички значајна разлика, секако ова е важна предиктивна процедура.

Од страна на матерналните ризик фактори во нашето истражување статистичка сигнификантност се прикажа кај пациентките со претходен анамнестички податок за прееклампија и пушењето со $p < 0.01$. Останатите ризик фактори кај сите пациентки не дадоа сигнификантна разлика кај оние кои имаа предиспозиција за развој прееклампија (обезитет и нулипаритет беа застапени и во испитуваната и во контролната група што не е статистички сигнификантно). Иако високите вредности од боди мас индексот се докажуваат како важна предиктивна процедура, во нашата студија истите не резултираа со статистички значаен резултат.

Истовремено истражувањето на Hee Jin Park и на Sung Shin Shim⁽¹⁹⁰⁾ е во насока на сеопфатно користење на мултипараметарски пристап вклучувајќи ги матерналните ризик фактори, средниот мајчин артериски притисок, ултразвучните параметри и биомаркерите. Поконкретно, нивната студија ја истакнува важноста на плазма протеинот А асоциран во бременоста (PAPP-A), плацентарниот фактор на раст (PlGF), PP13 но и со амбиција за користење на примерок од феталната DNA. Комбинирањето на утериниот артериски пулсатилен индекс заедно со горенаведените матернални фактори ја зголемува стапката на детекција од 36% до 59% и до 33 до 40%. Во оваа насока се работени бројни студии споменувајќи ги само некои и тоа: Akolekar et al. (2011) анализа на ризик фактор од мајката со MAP (среден артериски притисок), UtA (Доплер на утерина артерија), PAPP-A, PlGF, PP13, sEng, inhibin A, aktivin A, PTX3 и P-selectin; Wright et al. (2012) -UtA, MAP, потоа Akolekar et al. (2013)- MAP, UtA, PAPP-A и PlGF, и Crovetto F et al. (2015)-MAP, UtA, PAPP-A, PlGF и sFlt-1 зголемувајќи ја соодветно стапката на рана детекција на прееклампијата. Со последните тестови се бележи детекција на раната прееклампија од 87,7% и

91,2% со лажно предиктивна вредност од 5% и 10%. За доцната прееклампија стапката на детекција изнесува 68,3% и 76,4%.⁽¹⁹⁴⁾

Вазоспазмот ја има централната улога во патофизиологијата на хипертензивните нарушувања во бременоста афицирајќи ги органските системи вклучително и утероплацентарната циркулација. Претходни студии⁽¹⁹⁵⁾ докажале дека 1mmHg на пораст на пулсниот притисок во раната бременост е веројатно асоциран со 6% зголемување на ризикот за развој на прееклампијата. Последователно, студии кои го евалуираат утериниот артериски пулсатилен индекс добиваат негово поголемо намалување помеѓу 11 и 14 гестациска недела и помеѓу 21 и 25 гестациска недела кои имаат нормален исход на бременоста компарирано со оние кои се комплицираат со прееклампија.

Добиените резултати од истражувањето базирано на хипотезата за оваа докторска дисертација укажуваат на потребата од користење на предиктивни тестови за рана детекција на болеста пред развој на симптоматологијата. Резултатите добиени и прикажани во докторскиот труд се во корелација со ставовите на ISSHP⁽¹⁹⁶⁾ (Интернационално здружение за проучување на хипертензијата во бременоста) од 2018 година, каде што се поддржува користењето на скрининг методи за прееклампија и тоа уште во првиот триместар, при тоа истиот да биде интегриран во здравствениот систем доколку е финансиски возможно.

Комбинацијата од ултразвучно верифицираниот абнормален Доплер на утерината артерија со notch и со промените на пулсатилните индекси, со присутните ризик фактори од страна на мајката, во корелација со откриениот дисбаланс на интерлеукините во прилог на прееклампија со висок процент на предиктивна вредност рано во вториот триместар ги селектира пациентките кои се кандидати да започнат со антиагрегациона терапија. Истата е со цел превенција на прееклампијата со воспоставување на соодветна циркулација за да се избегнат веројатните васкуларни пореметувања. Целта на нашата студија е што порана детекција на ризикот за развој на синдромот на прееклампијата за да се превенираат развојните компликации. Идеално време за започнување на терапија со аспирин е пред 16-тата гестациска недела, но не подоцна од 20 недела (од 75 до 162mg/d).⁽¹⁹⁷⁾

Наодите од оваа докторска студија на база на имунолошките модулатори се директно надополнување на споменатите и цитирани критериуми за рана детекција на прееклампсијата. Таа засега се дијагностицира кога е веќе развиена симптоматологијата на хипертензија, протеинурија, отстапувања во лабораториските параметри во прилог на пораст на деградациони продукти, а пад на протеинските деривати во крвта и присуството на протеинурија, потоа богата симптоматологија од нарушување на видот, отоци до фулминантно влошувања на мајчината состојба или загрозеност на плодот. Голем број автори и колеги го ценат професорот Redman како еден од основоположниците во разбирањето на етиологијата, патологијата, дијагностиката и менаџментот на прееклампсијата. Redman детално ја анализира важноста на имунолошкиот систем и присуството на имунолошки фактори.⁽⁵⁷⁾ Инфламаторниот одговор според него е индуциран од плацентарните партикли, во распон од големи депонирани мултинуклеарни фрагменти до субцелуларни фрагменти распределени по површината на хуманата плацента. Промените во бројот и величината на синциотрофобласните егзозоми и оштетување на крвните садови со микродимензии се многу важни во матерналниот синдром на прееклампсија. Yanfang Guo⁽¹⁹⁸⁾ преку бројни истражувања ја разработува имунолошката основа како предизвикувач во системската циркулација на мајката. Со соработниците ја разработуваат истата тема образложувајќи дека станува збор за неуспех односно недостаток во нормалниот одбрамбен механизам кон фетусот. Интерлеукините како IL-6, IL-8 и TNF- α истовремено со липидната пероксидаза се во пораст, а на истите се докажува моноцитното потекло.⁽¹⁹⁸⁾ Стимулираните моноцити продуцираат слободни радикали кои предизвикуваат оксидативно оштетување. Матерналните клетки се заштитени од плазмата и од интрацелуларните оксиданси. Самиот инбаланс помеѓу оксидантите и антиоксидантите и последователно промена во мембранската оксидација доведува до нестабилност на мембранската пермеабилност што е основата на клиничките манифестации кај прееклампсијата. Во насока на промена и на генетска модификација и диференцијација во создавањето на TNF- α и на нитричниот оксид овозможува модификација и во развојот на болеста.⁽¹⁹⁹⁾ Во нашата студија проинфламаторниот интерлеукин TNF- α расте, а со помош на Пирсонова корелација меѓу варијаблите верифицирано е дека не расте единствено тој, туку расте истовремено со IL-6, $p=0.017$ што е статистички

значаен резултат. Со TNF- α истовремено расте и IL-1 α $p=0.032$ односно $p<0.01$ што кореспондираат со подолу наведените студии во прилог на компарација со нашето истражување.

Споредени се добиените резултати од ова истражување со резултатите од студиите на Teran⁽²⁰⁰⁾ и на Hentschke⁽²⁰¹⁾ и нивните соработници, кои исто ги анализирале зголемувањето на плазма вредностите на цитокините и верифицирале пораст на IL-6 кај прееклампијата. Afshar⁽²⁰²⁾ открил пораст на IL-6 меѓутоа не и заеднички пораст на TNF- α додека пак Olusi⁽²⁰³⁾ открил истовремено и симетричен раст и на IL-6 и на TNF- α и кај некои од нормалните бремености. Компарацијата кај овие иследувања е сигнификантна кога се изведува во ист временски период. Важно е влијанието на гестациската старост, на мултипаритетот на количеството на земен примерок од крвен дериват заради разликите во разредувањата и китовите со кои самите интерлеукини се изработуваат, и според која методологија и дали пациентките се под некоја терапија. Конкретно, во студијата на Afshar⁽²⁰²⁾ некои од пациентките се под кортикостероидна терапија во моментот на студијата што се одразува на вредностите. Со мултиваријантната регресиона анализа од нашето истражување најсигнификантен предиктивен интерлеукин е интерлеукинот IL-6 со $p<0.01$, што соодветствува со гореизнесените студии во оваа област.

Создадени се и лонгитудинални студии^(204,205,206) односно профили на цитокините каде најголем придонес во толкувањето на резултатите се добива заради добиените високи вредности на проинфламаторите TNF- α и IL-6 во бременостите со прееклампија. Нормотензивните пациентки имаат повисоки средни вредности на IL-4 γ (рецептор), IL-1 β и на IL-10 а пониски средни вредности на IFN γ , IL-18, TGF- β и на TNF- β .

Ifeoma Udenze⁽¹⁵⁵⁾ и соработниците објавиле статистички значајна разлика во нивоата на провоспалителни цитокини, IL-6 и TNF- α и во CRP нивоа кај жени со тешка прееклампија, во споредба со жени со нормотензивна бременост. Откриените високи вредности на IL-6 и TNF- α во корелација со вредностите на CRP-то кај тешката прееклампија имаат значаен клинички придонес во теоријата дека прееклампијата е навистина настаната заради егзацербација на инфламаторниот одговор. Неговите анализи соодветствуваат и со анализите на Cui Xie⁽²⁰⁸⁾, со цел потврда на горенаведената теорија.

Резултатите од оваа дисертација кореспондираат со резултатите од Udenze бидејќи е направена корелација и е добиена статистичка сигнификантност во однос на корелацијата помеѓу IL-6 како најсигнификантен со CRP со $p < 0.05$ $p = 0.025$ што оди во прилог на нарушен имунолошки одговор. Истовремено е направена и корелација на IL-6 со LDH и со тоталните протеини што исто резултира со статистичка сигнификантност соодветно со $p < 0.01$ и е сигнал за ризик за развој на органско засегање и развој на хипопротеинемија со протеинурија во прилог на развој на прекампајтичните симптоми. Присутниот дисбаланс во имунолошкиот одговор односно присутни повисоки вредности на инфламаторните параметри се одразуваат на следниот начин. Високите вредности на IL-6 и TNF- α системски го индуцираат инфламаторниот одговор преку хепаталните клетки да стимулираат синтеза на CRP кој е сензитивен маркер за оштетувањата и инфламацијата на ткивата, што е приказ на меѓусебниот сооднос на инфламацијата, на оксидативниот стрес, биомаркери и нивната корелација со прекампајтијата.

Во предикцијата со помош на иследување и корелација на биомаркери најпечатлив е нарушениот сооднос помеѓу циркулирачкиот антиангиоген наспроти проангиогениот протеин. Што повисока вредност на sFlt-1 (soluble fms-like tyrosine kinase-1) е попредиктивен параметар за развој на раната прекампајтија. Неговата вредност се нарушува само 4 до 5 недели пред развојот на клиничката симптоматологија на прекампајтијата и затоа изолиран е недоволен предиктивен прогностички параметар. Меѓутоа, заедно со (placental growth factor) PlGF чија концентрација започнува да се намалува од 9 до 11 недели пред симптоматологијата, а го изразува својот ефект од 5 до 6 недели пред развој на болеста, а во комбинација со Доплер ултразвукот, имаат повисока предиктивна вредност.⁽²⁰⁹⁾

Suzuki⁽²¹⁰⁾ и соработниците ја разработувале теоријата на ангиогениот инбаланс, односно соодносот на sFlt-1/PlGF има важна и корисна вредност во предикцијата на прекампајтијата особено помеѓу 26 и 31 гестациска недела.

Perni⁽²¹¹⁾ и соработниците ги истражиле нивоата на ангиогените фактори кај пациентки со преогзистенцијална хипертензија суперпонирана со прекампајтија и добил значително повисоки вредности на sFlt-1 и тоа до 20

гестациска недела компарирано со пациентки со преогзистенцијална хипертензија кои подоцна не развиваат прееклампсија.

Несомнена е важноста на ангиогените фактори, за кои, одделни автори меѓу кои Stepan H.⁽²¹²⁾ тврделе дека во основната дефиниција на прееклампсијата треба да постои проширување со идеја да се вметнат антиангиогените фактори, PlGF, sFlt и солудилниот ендоглин.

Hilten⁽²¹³⁾ и соработниците изјавиле дека уротензинот II (U11), вазоконстриктор и проангиоген кој е покачен кај прееклампсијата е асоциран со секреција на високи вредности на sFlt од плацентата како последицата на настанатата хипоксија.

Мерењето на вредностите на VEGF, PlGF, sFlt-1 и на sEng во плазмата кај пациентките може да придонесе во раната детекција на асимптоматските бремени пациентки, особено да се детектираат оние со висок ризик за прееклампсијата. Импобалансот во соодносот на ангиогените наспрема антиангиогените е значаен предиктивен параметар и на раната и на доцната прееклампсија.⁽²¹⁴⁾ Метанализа спроведена од Liu⁽²¹⁵⁾, темелена на 20 различни студии, открива дека дијагностичката точност на соодносот на sFlt-1/PlGF е релативно висок, и има уште поголема вредност доколку се имплементира во раната отколку во доцната прееклампсија, што се должи на патогенезата на различните форми на прееклампсијата.

Понатаму, во текот на студијата се истажувани крвниот притисок, концентрациите и плазма вредностите на креатинин и урична киселина, на лактат дехидрогеназата потоа хепаталните ензими, аспартат аминотрансфераза (AST), аланин аминотрансфераза (ALT) и гама глутамил трансферазата (GGT) помеѓу преекламптичните пациентки и оние од контролната група. Од нив значајно е да се нотира сигнификантните разлики со $p < 0.01$ во однос на систолниот и дијастолниот крвен притисок, аланин аминотрансфераза (ALT), LDH, CRP, тоталната протеинурија, уреа, мочна киселина, креатинин киназа, GGT, протеинуријата и 24 часовната протеинурија и Д-димерите. Со тоа се добива целокупен увид на здравствената состојба на пациентките бидејќи всушност елевираниите вредности на горенаведените лабораториски параметри

корелираат со степенот на органското нарушување. Самата прееклампсија како мултисистемско нарушување го афицира централниот нервен систем, хепарот, бубрегот и коагулациониот систем.⁽²¹⁶⁾ Тешката прееклампсија и еклампсијата се причинители на хепатоцелуларната дисфункција, формирајќи дифузни или ограничени хеморагии на површината и на капсулата и тромби настанати од фибрин кои се присутни во порталните крвни садови предизвикувајќи хепатоцелуларна некроза.⁽²¹⁷⁾

Реналната дисфункција, протеинурија и реналната патологија се во голем степен застапени кај пациенти со прееклампсија. Во случаите на прееклампсија вазоспазмот и гломеруларната ендотелиоза водат до просечно намалување на гломеруларната филтрација од 25 проценти под стапката за нормална бременост, а тоа е поврзано со бубрежната дисфункција заради што настанува хиперурикемија. Хематолошките промени кај пациентките со прееклампсија настануваат заради повисоки нивоа на плазминот фибринопептид А, на Д-димерот и на циркулирачки комплекси тромбин-антитромбин во споредба со нормотензивните. Активноста пак на плазмин антитромбин III е намалена што сумарно покажува зголемено создавање тромбин. Хепаталната дисфункција кај пациентките со прееклампсија е примарно последица на наслаги од фибрин по сидовите на црнодробните синусоиди. Зголеменото ниво на вкупната LDH е користен дијагностички критериум за хемолита. Кај најголем дел од жените со тешка прееклампсија-еклампсија тоа покачено ниво е најверојатно предизвикано главно од црнодробна исхемија.

Lim⁽²¹⁸⁾ и колегите во група од 334 испитани пациентки со хипертензивни нарушувања воочиле значително повисоки вредности од средните за нивото на мочна киселина и докажале дека е 51% специфично за дијагностицирање на прееклампсија. Ова кореспондира со наодите во нашето истражување.

Во едно проучување на Burrows⁽²¹⁹⁾ кај 15% од случаите биле откриени тромбоцити под 150.000/мм³.

Sibai⁽²²⁰⁾ препорачал и користел единствени и стандардизирани лабораториски вредности: за дијагноза на хемолита ги вклучува и

хептоглобинот и билирубинот и врз таа основа оформил критериуми за поставување на дијагнозата на синдромот ХЕЛП.

Авторот Murakami⁽²²¹⁾ утврдил дека жените кои имале гестациска протеинурија или прееклампсија пред 30-та недела имале поголема веројатност да имаат примарно бубрежно заболување.

Ifeoma Udenze⁽¹⁵⁵⁾ и соработниците докажуваат дека постои сигнификантна корелација помеѓу CRP и покачената артериска тензија, уричната киселина, ALP и AST што е значаен придонес за теоријата на инфламацијата во етиопатогенезата на ткивните оштетувања на прееклампсијата Ali⁽²²²⁾ и соработниците верифицираат дека постои асоцијација помеѓу вредностите на CRP и на средниот артериски притисок кај прееклампсијата.

Намалениот перфузионен притисок на утерусот и резултирачката плацентална исхемија кај прееклампсијата предизвикуваат ослободување на цитокини кои посредуваат при имунолошки, воспалителни и репаративни реакции на домаќинот и кои придонесуваат за широко распространетото оштетување на ендотелот и резултираната хипертензија како и органска дисфункција кај прееклампсијата.

Интересот за вредностите на цитокините во првиот триместар датираат веќе втора деценија. Во 2007 година Casart YC⁽²²³⁾ ги испитувал вредностите на IL-6 во корелација IL-1 β и со hCG и добил зголемени вредности на IL-6 како доволен предиктивен параметар изолирано, меѓутоа со не толку значајност во корелација заедно со другите два параметри.

Lai Xu⁽²²⁴⁾ ја верифицирал покачената вредност на IL-6 кај прееклампсијата, но како етиолошки причинета заради витаминскиот Д дефицит.

Devika Tayal⁽²²⁵⁾ и соработниците како и нашата студија соодветно ги конфирмираат зголемените вредности на проинфламаторните цитокини кај преекламптични пациентки компарирано со група на нормотензивни пациентки. Слични резултати придонесува и Founds.⁽²²⁶⁾ Според него TNF- α

всушност е најмеродавен за ова заболување, модифицирајќи го растот, диференцијацијата, липидниот метаболизам, коагулацијата, инсулинската резистенција и инфламацијата. Последица се структурните и функционалните нарушувања на ендотелиумот, се намалува ацетилхолин индуцираната вазодилатација и го дестабилизира eNOS mRNA.⁽²²⁶⁾

Слично со нашите резултати од истражувањето, Page⁽²²⁷⁾ и Tosun⁽²²⁸⁾ верифицираа високи вредности на IL-6 и на TNF кај пациентките со прееклампија.

Siddiqui⁽²²⁹⁾ и соработниците откриле присуство на агонистички автоантитела кон ангиотензин тип 1 рецепторот (AT1-AA). Нивното количество корелира со тежината на клиничката состојба кај мајката. Jensen⁽²³⁰⁾ открива дека CD19(+)CD5(+) од популацијата на Б лимфоцити се потенцијален извор на AT1-AA и се со значајно повисоки вредности во прееклампијата и тоа во поодминатата бременост.

Krasnyi⁽²³¹⁾ и соработниците во 2018 година направиле детална и комплексна анализа помеѓу соодносот на тоталната и феталната DNA со цитокините, што резултирала дека кај прееклампијата постои значајно зголемување на вредноста на IL-6 и истите вредности се во сигнификантна корелација со феталната екстрацелуларна DNA кај мајките со прееклампија.

Сензитивноста и специфичноста на Доплерот како предиктивна методологија за ризик од прееклампијата кај ниско ризичната популација достигнува од 34% до 76% меѓутоа со имплементирањето на биолошки односно маркери од мајчиниот серум сензитивноста и специфичноста достигнува и до 83% до 93%. Има важна предиктивна вредност и е повредна во детекцијата на раната прееклампија и на интраутериниот застој во растот отколку кај доцната прееклампија. Создадените алгоритми кои ги комбинираат матерналните карактеристики, протоколот на утерината артерија, биохемиските параметри достигнува предиктивна вредност и до 90%. Тоа се резултати кои кореспондираат со многу слични вредности од нашата студија која ја темели истата цел – овие истражувања да се вклучат во секојдневната пракса бидејќи

заедно имаат од 85 до 91.2 процентна сензитивност односно многу значајна предиктивна вредност во раната детекција на прееклампијата.

Истражувањето од Cui⁽²³²⁾ допринело да се добијат резултати кои објаснуваат дека серумските вредности добиени во вториот триместар од MCP-1 (моноцитен хемотактичен протеин 1) и IL-10, нивниот сооднос, и PI на утерината артерија имаат одредена способност во предикцијата на прееклампијата, но, комбинацијата од MCP-1/ IL-10 соодносот заедно со PI и со RI достигнуваат висока ефикасност во предикцијата со сензитивност од 94% и специфичност од 80%, што е ветувачки модалитет. Авторот се стреми за понатамошно креирање на алгоритам за квантитативна процентка за ризикот од прееклампијата.

Продолжуваат истражувањата за меѓусебниот сооднос на инфламацијата оксидативниот стрес и нивната корелација со прееклампијата.

Веднаш по настанатата плацентарна исхемија, според Zarate⁽²³³⁾ и соработниците, плацентата прави обид за повторно нормално функционирање. Во тој случај настанува нов доток на крв и крвни деривати во кои се ослободуваат цитокините и инфламаторните фактори, како интерлеукините и TNF- α . Тој се ослободува од плацентата и е одговорен за имунолошката реакција. Неговите функции ја зголемуваат васкуларната пермеабилност, да ја стимулира пролиферацијата на фибробластите и преку активација на лимфоцитите, индуцира продукција на IL-6 и на IL-8. Понатаму, според Sanchez - Aranguren⁽²³⁴⁾ во 2014-та тумор некроза факторот ја намалува функцијата на eNOS и на митохондријалната биогенеза, резултирајќи со митохондријална дисфункција, оксидативен стрес и високи вредности на ROS.

LaMarca⁽²³⁵⁾ се надоврзува со фактот дека се модифицира експресијата на атхезионите молекули во плацентарните крвни садови, како и според Moreno-Eutimio 2014, Pinheiro 2015 и Сакмак. Како и во нашата студија, IL-6 е во значен пораст кај прееклампијата и според Moreno-Eutimio.^(236,237) За потребите на ова истражување искалкулирани се вредностите на сензитивноста и специфичноста на интерлеукините поединечно и тоа сензитивноста на TNF- α - 91% а специфичност 41%, на IL-6 85% со 40% соодветно, на IL-4 46/49% IL-10 95/25% IL-1 α 83/29% , IL-2 77/35%.

Меѓу нив, односно заемниот пораст на проинфламаторните цитокини изнесува 78-91.2% сензитивност за предиктивен параметар.

LaMarca⁽²³⁸⁾ и соработниците додаваат дека инфузија со IL-6 исто доведува до пораст на артериската тензија и протеинурија кај стаорците. (IL-6 ја зголемува васкуларната премеабилност преку димеризацијата и несоодветната сигнализација на јункционалните рецептори). Хронична инфузија и на TNF- α и на IL-6 резултира со пораст на артериската тензија, со зголемена васкуларна контрактилност и редукција на релаксацијата зависна од ендотелиумот преку NO-cGMP, според Davis⁽²³⁹⁾ и Orshal⁽²⁴⁰⁾.

Од друга стана, тука се присутни и антиинфламаторните цитокини, чија вредност, конкретно на IL-10 се намалува и во плазмата кај прееклампитичните пациентки.^(241, 242)

Самиот хипоксичен плацентарен трофобласт, според Royle⁽²⁴³⁾ создава намалени вредности на IL-10 и зголемени проинфламаторни цитокини.

Најмеродавен резултат од ова истражување е исходот на бременостите каде е увиден статистички значаен резултат во однос на гестациската недела ($p < 0.05$) на породувањето, што ја конфирмира прееклампсијата како компликација постпартално, односно предвремено породување присутно со 28%, што од своја страна носи компликации на неонаталниот исход. Од телесната тежина, должина и апгар скоровите на новородените не е добиен статистички значаен резултат иако кај прееклампитичните пациентки телесната тежина на неонатусите е 7 % помала.

Направена е компарација помеѓу начинот на породувањето помеѓу двете групи и при тоа не е добиен статистички значаен резултат помеѓу спонтано породените и породените со царски рез пациентки односно $p = 0.7$. Веројатно се работи за лажно негативен резултат заради наглиот скок на процентот на завршени породувања со царски рез.

Како во нашата студија така и во онаа од Devika Tayal прикажана е мултифакторијалната улога кај прееклампсијата, инволвирајќи го оксидативниот стрес, проинфламаторната етиологија со ендотелијалната дисфункција. Демонстрирана е прогностичката импликација и феталниот

исход. Што подобро разбирање на патофизиологија на прееклампсијата придонесува за рана детекција и подобар менаџмент на ова заболување.⁽²⁴⁴⁾

7. ОЧЕКУВАН НАУЧЕН ПРИДОНЕС

Доколку се земе предвид синдромската како и мултифакторијалната природа на болеста, се уште не е возможно со современите средства на дијагностицирање рутински да биде предвидена прееклампсијата.

Хетерогеноста на самиот синдром на прееклампсијата заради комплексната патогенеза не дозволува да постои единечен маркер односно скрининг тест за нејзината предикција. Затоа, дијагностиката и диференцијацијата се темели на мулти параметарски пристап.

Со истражувањето во овој докторски труд потврдена е хипотезата дека вклучувањето на биохемиски имунолошки маркери допринесува во поголема предикција на прееклампсијата. Со тоа се намалува ризикот за развој на компликациите во тек на бременоста.

Во трудот е направена анализа за секој резултат поединечно за добиените параметри, колку секој од нив зема учество во сигнификантноста и е патогномоничен за прееклампсија. Резултирајќи со силна сигнификантност на проинфламаторните маркери во предикцијата на прееклампсијата, се наметнува потреба за нивно додавање во протоколот за предикција на прееклампсија до 20-та гестациска недела.

По верифициран абнормален артериски Доплер нашата студија резултира со нарушување во вредностите на имунолошките биомаркери во прилог на пораст на проинфламаторните биомаркери (IL-6, TNF- α , заедно со IL-6 и TNF- α во корелација IL-1 α со $p < 0.001$) и пад на антиинфламаторниот (IL-10). Со тоа се зголемува сензитивноста и специфичноста на детекцијата. Со воведувањето на дополнителна дијагностичка постапка односно со утврдување на нивото на цитокините, се овозможува раната предикција на прееклампсијата. Колку поконкретни параметри се имплементираат, толку повеќе се зголемува предиктивната вредност.

Доколку се додатат и други параметри, на пример ризик фактори од мајката и околината, идеата е да се изготви алгоритам и скоринг систем за рана

предикција на прееклампсијата далеку пред истата да е манифестна. Примарната цел е по идентификација на овие пациентки со двата независни по себе параметри кои меѓусебно се надоградуваат, да се ординира профилактична терапија која би ја подобрила плацентацијата и перинаталниот исход. Тоа е значен придонес во работата во оваа област што се потврдува со резултатите од оваа докторска дисертација.

Секако треба да се зема предвид финансиското оптеретување колку е издржан трошокот спрема корисноста односно избегнување на можниот превид при рана детекција на прееклампсијата. Целта на сите истражувања во овој правец е да се постигне предикција со помош на достапна анализа, и со тоа што порано да се овозможи интервенирање кај пациентките за сигнификантно да се намали матерналниот морбидитет и морталитет.

8. ПРИМЕНА НА РЕЗУЛТАТИТЕ ОД ИСТРАЖУВАЊЕТО

Од истражувањето што е спроведено за потребите на овој докторски труд и добиените резултати се укажува на потреба од примена на дополнителни методи за предвидувањето на бремените жени со прееклампсија.

Тргувајќи од добиените резултати се предлага да продолжат истражувањата и тоа што порано во бременоста на асимптоматски пациентки. Треба да се земат во предвид матерналните ризик фактори, потоа навремено да се воведат Доплер ултрасонографијата на утерината артерија кај сите бременни пациентки како задолжителна метода помеѓу 14 и 20 гестациска недела. Кај секоја пациентка која има отстапување во однос на зголемен проток верифицирано преку артерискиот забец и зголемените вредности на пулсатилните индекси да се одредуваат вредностите на сигнификантните интерлеукини.

Потребно е да се направи обид да се имплементира скоринг систем кој би претставувал корелација на матерналните фактори, утериниот проток и интерлеукините. Со тоа навреме би се открила неразвиената прееклампсија со што би се превенирале можни развојни компликации.

Во иднина примената на интерлеукините буди интерес за нивно имплементирање во терапевтски протоколи. Третманот со егзоген IL-10 има соодветни корисни ефекти во однос на ендотелијалната функција и се цени дека евозможен терапевтски модалитет соодветен и за прееклампијата.

Во однос на имуноterapiјата, експерименталната евалуација на стратегија за зголемување на Treg клетки во репродуктивниот систем на човекот мора да има многу претпазлив пристап и да биде основана во креативни принципи за клинички испитувања. Можни несакани последици што мораат да се земат во предвид од вештачкото зајакнување на мајчините Treg клетки, ја вклучуваат намалената патогена одбрана или дури и намалена имунолошка одбрана против малигнитет. Без оглед на суштинската работа што треба да се направи за да се оценат алтернативните пристапи и да се идентификуваат одговорните групи на пациентки, постои императив да се инвестира во развој на опциите за имунолошка терапија, со цел да се намали морбидитетот и морталитетот поврзан со прееклампијата.

9.ЗАКЛУЧОК

Добиените резултати на покачени вредности на интерлеукините кај пациентките со верифициран notch на утерината артерија водат кон заклучок дека ова истражување е оправдано од следните причини:

1. Предикцијата на прееклампијата преку користењето на Доплер ултрасонографијата и верифицирање на утериниот notch е корисна и индикативна метода но не е сеопфатна и затоа е потребно дополнително анализирање и влучување на проточните индекси во конфирмацијата на појавената патолошка состојба на утериниот проток.
2. Кај претходно утврденото присуство на утериниот notch, вредностите на пулсатилните индекси RI и PI над 0,68 и 1,75 соодветно, се абнормален резултат и истите кореспондираат со порастот на вредностите на проинфламаторните интерлеукини (со cut-off вредност за RI 0,72 и PI со cut-off од 2,01) што претставува важен предиктивен показател со статистичко значење.

3. Веројатноста дека пациентката има ризик за развој на патолошка состојба како што е прееклампијата се потврдува со лабораториски наоди од серумот преку пораст на проинфламаторните биомаркери (IL-6, TNF- α , заедно со IL-6 и TNF- α во корелација IL-1 α со $p < 0.001$) и пад на антиинфламаторниот (IL-10) биомаркер, пред развојот на клиничката состојба на пациентката и е сигнал за превентивно дејствување.
4. Вредностите на IL-6 добиени од остварените анализи, изолирано имаат статистичка сигнификантност (од $p < 0.05$) во предикцијата на прееклампијата, како најзначаен проинфламаторен интерлеукин.
5. Резултатите на Доплерот на утерината артерија и променетите вредности на интерлеукините имаат предиктивна вредност и на ова тестирање му даваат значително поголема сензитивност и специфичност. **Со тоа се потврдува поставената хипотеза: „Комбинацијата на ултразвучно верифицираниот notch на arteria uterina од 14 до 20 недела на бременоста и последователно утврдените промени во вредностите на цитокините се параметри со висока предиктивна вредност кои укажуваат на ризик за развој на прееклампија во вториот триместар. Заедно тие претставуваат потенцијална метода за откривањето на раната фаза на прееклампијата“.** Со оглед на можностите кои постојат двата маркери во меѓусебна корелација се добар и ефикасен предиктор на прееклампијата.
6. Пациентките кои развиле клинички синдром на прееклампија имаат статистички значајни промени ($p < 0.05$) во лабораториските параметри во прилог на мултиорганско оштетување. Во однос на систолниот и дијастолниот крвен притисок има сигнификантни разлики со $p < 0.01$, компарирано со контролната група од релативно здрави пациентки. Сигнификантни се разликите со $p < 0.05$ во однос на ALT, LDH, CRP, тоталните протеини, уреа, мочна киселина, креатинин киназа, GGT, протеинуријата и 24 часовната протеинурија, хемоглобинот и резултатите од факторите на хемостаза и Д-димерите.
7. Постои позитивна корелација помеѓу варијациите во вредностите на интерлеукинет IL-6 и лабораториските параметри LDH, CRP и тоталните

протеини со значајно ниво на сигнификантност ($p < 0.01$) во прилог на прееклампсијата како важен параметар и критериум за предикцијата.

8. Исходот од бременостите се одразува во начинот на породување, предвремено породување присутно со 28%, плодови помали за гестациската старост со 14%, пониски вредности од Апгар скоровите во првата и во петтата минута кај преекламптичните пациентки. Во однос на гестациската недела добиена е сигнификантна разлика во прилог на почесто предвремено породување кај преекламптичните пациентки но во однос на телесната тежина и Апгар скоровите не е добиен статистички значаен резултат. Тоа е од особена важност за проценка за целокупниот матернален и фетален морбидитет и морталитет.
9. Важноста во предикцијата се согледува со цел овозможување превенција на патолошката состојба со соодветно ординирање на терапија, советување, хигиено диететски режим и будно следење на здравствената состојба како на мајката, така и на плодот.
10. Од истражувањето и добиените резултати, се предлага имплементација на Доплерот на утерината артерија како рутински преглед, а доколку е присутен абнормален резултат на истиот да се пристапи кон определување на имунолошките биомаркери. Тоа е со цел за навремена предикција, превенција, дијагностицирање и третман на прееклампсијата што е од витално, круцијално значење за сочувување на животот и здравјето на мајката, а со тоа и на плодот.

10. СПИСОК НА ЛИТЕРАТУРА И ДРУГИ ИЗВОРИ

1. Pennington KA, Schlitt JM, Jackson DL, Schultz LC, Schust DJ. Preeclampsia: Multiple approaches for a multifactorial disease. *Dis Model Mech.* 2012; 5 (9-18). doi 10.1242/dmm.008516 PMID : PMC3255538.
2. Valenzuela FJ, Pérez-Sepúlveda A, Torres MJ, Correa P, Repetto GM, Illanes SE. Pathogenesis of preeclampsia: the genetic component. *J Pregnancy.* 2012; Published online 2011 Dec 1. doi: 10.1155/2012/632732, PMID: PMC3235819, PMID: 22175024.
3. Gillon TER, Pels A, von Dadelszen P, mac Donell K, Mager LA. Hypertensive Disorders of Pregnancy. A Systematic Review of International Clinical Practice Guidelines. *Plos One.* 2014; 9(12)e113715 doi 10.1371/journal.pone0013715 PMID: PMC4249974.
4. ACOG, American College of Obstetricians and Gynecologists Task Force on Hypertension in Pregnancy, issuing body. Title (DNLM: Hypertension, Pregnancy-Introduced – Practice Guideline. WQ 244). 2013. RG575.5 ISBN 978-1-934984-28-4.
5. Goel A, Rona S. Angiogenic factors in preeclampsia: potential for diagnosis and treatment. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2014. doi PMID: PMC3932709.
6. Ogge G, Chaiworapongsa T, Romero R, et al. Placental lesions associated with maternal underperfusion are more frequent in early-onset than in late-onset preeclampsia. *J Perinat Med.* 2011;39(6):641–652. doi:10.1515/JPM.2011.098.
7. Berry C, Atta MG. Hypertensive disorders in pregnancy. *World J Nephrol.* 2016;5(5):418–428. doi:10.5527/wjn.v5.i5.418.
8. Adu-Bonsaffoh K, Antwi DA, Gyan B, Obed SA. Endothelial dysfunction in the pathogenesis of pre-eclampsia in Ghanaian women. *BMC Physiol.* 2017;17(1):5. Published 2017 Mar 29. doi:10.1186/s12899-017-0029-4.
9. Roberts JM, Escudero C. The placenta in preeclampsia. *Pregnancy Hypertens.* 2012;2(2):72–83. doi:10.1016/j.preghy.2012.01.001.
10. Cnossen JS, van der Post JA, Mol BW, Khan KS, Meads CA, ter Riet G. Prediction of pre-eclampsia: a protocol for systematic reviews of test accuracy. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2006;6:29. Published 2006 Oct 19. doi:10.1186/1471-2393-6-29.
11. Uzan J, Carbonnel M, Piconne O, Asmar R, Ayoubi JM. Pre-eclampsia: pathophysiology, diagnosis, and management. *Vasc Health Risk Manag.* 2011;7:467–474. doi:10.2147/VHRM.S20181.
12. Gupte S, Wagh G. Preeclampsia-eclampsia. *J Obstet Gynaecol India.* 2014;64(1):4–13. doi:10.1007/s13224-014-0502-y.
13. LaMarca B. The role of immune activation in contributing to vascular dysfunction and the pathophysiology of hypertension during preeclampsia. *Minerva Ginecol.* 2010 Apr;62(2):105-20. PMID: 20502423; PMID: PMC3740963.

14. Singh HJ. Pre-eclampsia: is it all in the placenta? *Malays J Med Sci.* 2009 Jan;16(1):7-15. PMID: 22589643; PMCID: PMC3336172.
15. Palei AC, Spradley FT, Warrington JP, George EM, Granger JP. Pathophysiology of hypertension in pre-eclampsia: a lesson in integrative physiology. *Acta Physiol (Oxf).* 2013 Jul;208(3):224-33. doi: 10.1111/apha.12106. Epub 2013 May 7. Review. PubMed PMID: 23590594; PubMed Central PMCID: PMC3687012.
16. Cerdeira AS, Karumanchi SA. Angiogenic factors in preeclampsia and related disorders. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2012 Nov 1;2(11):a006585. doi: 10.1101/cshperspect.a006585. PMID: 23125198; PMCID: PMC3543100.
17. Petla LT, Chikkala R, Ratnakar KS, Kodati V, Sritharan V. Biomarkers for the management of pre-eclampsia in pregnant women. *Indian J Med Res.* 2013;138:60-7. Review. PubMed PMID: 24056556; PubMed Central PMCID: PMC3767267.
18. Gathiram P, Moodley J. Pre-eclampsia: its pathogenesis and pathophysiology. *Cardiovasc J Afr.* 2016 Mar-Apr;27(2):71-8. doi: 10.5830/CVJA-2016-009. PMID: 27213853; PMCID: PMC4928171.
19. Hawfield A, Freedman BI. Pre-eclampsia: the pivotal role of the placenta in its pathophysiology and markers for early detection. *Ther Adv Cardiovasc Dis.* 2009 Feb;3(1):65-73. doi: 10.1177/1753944708097114. Epub 2008 Nov 4. PMID: 19124387; PMCID: PMC2752365.
20. Chaiworapongsa T, Romero R, Korzeniewski SJ, Cortez JM, Pappas A, Tarca AL, Chaemsathong P, Dong Z, Yeo L, Hassan SS. Plasma concentrations of angiogenic/anti-angiogenic factors have prognostic value in women presenting with suspected preeclampsia to the obstetrical triage area: a prospective study. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2014 Jan;27(2):132-44. doi: 10.3109/14767058.2013.806905. Epub 2013 Aug 8. PMID: 23687930; PMCID: PMC4151529.
21. Nikuei P, Malekzadeh K, Rajaei M, Nejatizadeh A, Ghasemi N. The imbalance in expression of angiogenic and anti-angiogenic factors as candidate predictive biomarker in preeclampsia. *Iran J Reprod Med.* 2015 May;13(5):251-62. Review. PubMed PMID: 26221124; PubMed Central PMCID: PMC4515231.
22. Williams PJ, Broughton Pipkin F. The genetics of pre-eclampsia and other hypertensive disorders of pregnancy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2011 Aug;25(4):405-17. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2011.02.007. Epub 2011 Mar 22. PMID: 21429808; PMCID: PMC3145161.
23. Pinheiro MB, Gomes KB, Dusse LM. Fibrinolytic system in preeclampsia. *Clin Chim Acta.* 2013 Feb 1;416:67-71. doi: 10.1016/j.cca.2012.10.060. Epub 2012 Nov 15. Review. PubMed PMID: 23159300.
24. Udenze I, Amadi C, Awolola N, Makwe CC. The role of cytokines as inflammatory mediators in preeclampsia. *Pan Afr Med J.* 2015 Mar 10;20:219. doi: 10.11604/pamj.2015.20.219.5317. PMID: 26113950; PMCID: PMC4470443.
25. Mageea LA, Pelsb A, Helewac M, Reyd E, von Dadelszena P. Diagnosis, evaluation, and management of the hypertensive disorders of pregnancy. *Pregnancy Hypertension: An International Journal of Women's Cardiovascular Health* 2014; Vol 4 (2): 105 <https://doi.org/10.1016/j.preghy.2014.01.003>.

26. Raghupathy R. Cytokines as key players in the pathophysiology of preeclampsia. *Med Princ Pract.* 2013;22 Suppl 1(Suppl 1):8-19. doi: 10.1159/000354200. Epub 2013 Aug 15. PMID: 23949305; PMCID: PMC5586811.
27. George EM, Granger JP. Linking placental ischemia and hypertension in preeclampsia: role of endothelin 1. *Hypertension.* 2012 Aug;60(2):507-11. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.112.194845. Epub 2012 May 7. PMID: 22566502; PMCID: PMC3401286.
28. Rahimzadeh M, Norouzi M, Arabpour F, Naderi N. Regulatory T-cells and preeclampsia: an overview of literature. *Expert Rev Clin Immunol.* 2016;12(2):209-27. doi: 10.1586/1744666X.2016.1105740. Epub 2015 Nov 18. Review. PubMed PMID: 26580672.
29. Dong M, He J, Wang Z, Xie X, Wang H. Placental imbalance of Th1- and Th2-type cytokines in preeclampsia. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2005 Aug;84(8):788-93. doi: 10.1111/j.0001-6349.2005.00714.x. PubMed PMID: 16026406.
30. Lyall F, Robson SC, Bulmer JN. Spiral artery remodeling and trophoblast invasion in preeclampsia and fetal growth restriction: relationship to clinical outcome. *Hypertension.* 2013 Dec;62(6):1046-54. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.01892. Epub 2013 Sep 23. PubMed PMID: 24060885.
31. Saito S, Sakai M. Th1/Th2 balance in preeclampsia. *J Reprod Immunol.* 2003 Aug;59(2):161-73. doi: 10.1016/s0165-0378(03)00045-7. Review. PubMed PMID: 12896820.
32. Molvarec A, Czeglé I, Sziártó J, Rigó J Jr. Increased circulating interleukin-17 levels in preeclampsia. *J Reprod Immunol.* 2015 Nov;112:53-7. doi: 10.1016/j.jri.2015.05.007. Epub 2015 Jun 23. PubMed PMID: 26232149.
33. Kalkunte S, Nevers T, Norris WE, Sharma S. Vascular IL-10: a protective role in preeclampsia. *J Reprod Immunol.* 2011 Mar;88(2):165-9. doi: 10.1016/j.jri.2011.01.009. Epub 2011 Feb 18. PMID: 21334073; PMCID: PMC3621108.
34. Mütze S, Rudnik-Schöneborn S, Zerres K, Rath W. Genes and the preeclampsia syndrome. *J Perinat Med.* 2008;36(1):38-58. doi:10.1515/JPM.2008.004
35. Harmon AC, Cornelius DC, Amaral LM, Faulkner JL, Cunningham MW Jr, Wallace K, LaMarca B. The role of inflammation in the pathology of preeclampsia. *Clin Sci (Lond).* 2016 Mar;130(6):409-19. doi: 10.1042/CS20150702. PMID: 26846579; PMCID: PMC5484393.
36. Wu XY, Fan WD, Fang R, Wu GF. Regulation of microRNA-155 in endothelial inflammation by targeting nuclear factor (NF)- κ B P65. *J Cell Biochem.* 2014 Nov;115(11):1928-36. doi: 10.1002/jcb.24864. PubMed PMID: 24905663.
37. Abbas A, Lichtman A. General Properties of the Immune Response, Cells and Tissues of the Immune System. Philadelphia, PA: Elsevier; 2005. Cellular and Molecular Immunology; pp. 189–215.

38. Conrad KP, Benyo DF. Placental cytokines and the pathogenesis of preeclampsia. *Am J Reprod Immunol.* 1997 Mar;37(3):240-9. doi: 10.1111/j.1600-0897.1997.tb00222.x. Review. PubMed PMID: 9127646.
39. Cid MC, Kleinman HK, Grant DS, Schnaper HW, Fauci AS, Hoffman GS. Estradiol enhances leukocyte binding to tumor necrosis factor (TNF)-stimulated endothelial cells via an increase in TNF-induced adhesion molecules E-selectin, intercellular adhesion molecule type 1, and vascular cell adhesion molecule type 1. *J Clin Invest.* 1994 Jan;93(1):17-25. doi: 10.1172/JCI116941. PubMed PMID: 7506711; PubMed Central PMCID: PMC293714.
40. Conrad KP, Miles TM, Benyo DF. Circulating levels of immunoreactive cytokines in women with preeclampsia. *Am J Reprod Immunol.* 1998 Aug;40(2):102-11. doi: 10.1111/j.1600-0897.1998.tb00398.x. PubMed PMID: 9764352.
41. Wesselman JP, De Mey JG. Angiotensin and cytoskeletal proteins: role in vascular remodeling. *Curr Hypertens Rep.* 2002 Feb;4(1):63-70. doi: 10.1007/s11906-002-0055-9. Review. PubMed PMID: 11790294.
42. Lau SY, Guild SJ, Barrett CJ, Chen Q, McCowan L, Jordan V, Chamley LW. Tumor necrosis factor-alpha, interleukin-6, and interleukin-10 levels are altered in preeclampsia: a systematic review and meta-analysis. *Am J Reprod Immunol.* 2013 Nov;70(5):412-27. doi: 10.1111/aji.12138. Epub 2013 Jun 24. Review. PubMed PMID: 23790133.
43. Thurnau GR, Morgan MA, Brubaker D, Romine M, Blackshaw C, Fishburne JI Jr, Fishburne I Jr. Plasma fibronectin levels in normal pregnancy and preeclampsia: a preliminary report. *Int J Gynaecol Obstet.* 1987 Dec;25(6):441-4. doi: 10.1016/0020-7292(87)90059-2. PubMed PMID: 2892701.
44. Bell MJ. A historical overview of preeclampsia-eclampsia. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs.* 2010 Sep-Oct;39(5):510-8. doi: 10.1111/j.1552-6909.2010.01172.x. PMID: 20919997; PMCID: PMC2951301.
45. Cianfrani T. A short history of obstetrics and gynecology. Springfield, IL: Thomas Books; 1960.
46. Mauriceau F. In: The diseases of women with child, and in childbed: As also, the best means of helping them in natural and unnatural labours.... To which is prefix'd an exact description of the parts of generation in women...The fourth edition corrected, and augmented with several new figures. Chamberlen H, translator. London: 1710. (Original work published 1668)
47. Temkin O. The falling sickness: A history of epilepsy from the Greeks to the beginnings of modern neurology. Baltimore: MD: The Johns Hopkins Press; 1971. (Rev. ed.).
48. Robillard PY, Scioscia M, Coppola D, Chaline J, Bonsante F, Iacobelli S. La "Donna di Ostuni", a case of eclampsia 28,000 years ago?. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2018 May;31(10):1381-1384. doi: 10.1080/14767058.2017.1312333. Epub 2017 Apr 24. PubMed PMID: 28434287.
49. Denman T. Introduction to the practice of midwifery. NY: E. Bliss & E White; 1821.
50. Johns R. Observations of puerperal convulsions. *Dublin J Med Sci.* 1843;24(1):101-115.

51. Vaquez N. De la pression artérielle dans l'éclampsie puerpérale. *Bull Soc Med Hop Paris*. 1897;119:14.
52. Brosens IA, Robertson WB, Dixon HG. The role of the spiral arteries in the pathogenesis of preeclampsia. *Obstet Gynecol Annu*. 1972; 1:177-91.
53. Pijnenborg R, Dixon G, Robertson WB, Brosens I. Trophoblastic invasion of human decidua from 8 to 18 weeks of pregnancy. *Placenta*. 1980; 1(1):3-19.
54. Al-Jameil N, Aziz Khan F, Fareed Khan M, Tabassum H. "A brief overview of preeclampsia". *Journal of Clinical Medicine Research*. 2014. 6 (1): 1-7. doi:10.4021/jocmr1682w. PMC 3881982. PMID 24400024.
55. Roberts JM, Taylor RN, Musci TJ, Rodgers GM, Hubel CA, McLaughlin MK. Preeclampsia: an endothelial cell disorder. *Am J Obstet Gynecol*. 1989 Nov;161(5):1200-4. doi: 10.1016/0002-9378(89)90665-0. PubMed PMID: 2589440.
56. Roberts JM, Redman CW. Pre-eclampsia: more than pregnancy-induced hypertension. *Lancet*. 1993 Jun 5;341(8858):1447-51. doi: 10.1016/0140-6736(93)90889-0. PubMed PMID: 8099148.
57. Redman CW, Sacks GP, Sargent IL. Preeclampsia: an excessive maternal inflammatory response to pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 1999 Feb;180(2 Pt 1):499-506. doi: 10.1016/s0002-9378(99)70239-5. Review. PubMed PMID: 9988826.
58. Di Cristofaro J, Karlmark KR, Kanaan SB, Azzouz DF, El Haddad M, Hubert L, Farge-Bancel D, Granel B, Harlé JR, Hachulla E, Pardoux E, Roudier J, Picard C and Lambert NC. Soluble HLA-G Expression Inversely Correlates With Fetal Microchimerism Levels in Peripheral Blood From Women With Scleroderma. *Front Immunol*. 2018; 9: 1685. PMID: 30158921, Published online 2018 Aug 14. doi: 10.3389/fimmu.2018.01685.
59. Croy BA, Ashkar AA, Minhas K, Greenwood JD. Can murine uterine natural killer cells give insights into the pathogenesis of preeclampsia?. *J Soc Gynecol Investig*. 2000 Jan-Feb;7(1):12-20. doi: 10.1016/s1071-5576(99)00049-0. Review. PubMed PMID: 10732312.
60. Girardi G, Yarilin D, Thurman JM, Holers VM, Salmon JE. Complement activation induces dysregulation of angiogenic factors and causes fetal rejection and growth restriction. *J Exp Med*. 2006 Sep 4;203(9):2165-75. doi: 10.1084/jem.20061022. Epub 2006 Aug 21. PMID: 16923853; PMCID: PMC2118387.
61. Conrad KP, Miles TM, Benyo DF. Circulating levels of immunoreactive cytokines in women with preeclampsia. *Am J Reprod Immunol*. 1998 Aug;40(2):102-11. doi: 10.1111/j.1600-0897.1998.tb00398.x. PubMed PMID: 9764352.
62. Wang Y, Walsh SW. TNF alpha concentrations and mRNA expression are increased in preeclamptic placentas. *J Reprod Immunol*. 1996 Dec;32(2):157-69. doi: 10.1016/s0165-0378(96)00998-9. PubMed PMID: 9023819.
63. Sargent IL, Germain SJ, Sacks GP, Kumar S, Redman CW. Trophoblast deportation and the maternal inflammatory response in pre-eclampsia. *J Reprod Immunol*. 2003 Aug;59(2):153-60. doi: 10.1016/s0165-0378(03)00044-5. Review. PubMed PMID: 12896819.

64. Neale D, Demasio K, Illuzi J, Chaiworapongsa T, Romero R, Mor G. Maternal serum of women with pre-eclampsia reduces trophoblast cell viability: evidence for an increased sensitivity to Fas-mediated apoptosis. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2003 Jan;13(1):39-44. doi: 10.1080/jmf.13.1.39.44. PubMed PMID: 12710855.
65. Redman CW, Sargent IL. Latest advances in understanding preeclampsia. *Science.* 2005 Jun 10;308(5728):1592-4. doi: 10.1126/science.1111726. Review. PubMed PMID: 15947178.
66. Roberts JM, Bell MJ. If we know so much about preeclampsia, why haven't we cured the disease?. *J Reprod Immunol.* 2013 Sep;99(1-2):1-9. doi: 10.1016/j.jri.2013.05.003. Epub 2013 Jul 25. Review. PubMed PMID: 23890710; PubMed Central PMCID: PMC4066309.
67. Williams PJ, Gumaa K, Scioscia M, Redman CW, Rademacher TW. Inositol phosphoglycan P-type in preeclampsia: a novel marker? *Hypertension.* 2007; 49(1):84-9.
68. Dawonauth L, Rademacher L, L'Omelette AD, Jankee S, Lee Kwai Yan MY, Jeeawoody RB, Rademacher TW. Urinary inositol phosphoglycan-P type: near patient test to detect preeclampsia prior to clinical onset of the disease. A study on 416 pregnant Mauritian women. *J Reprod Immunol.* 2014 Mar;101-102:148-152. doi: 10.1016/j.jri.2013.06.001. Epub 2013 Aug 2. PubMed PMID: 23962712.
69. Martinez-Varea A, Pellicer B, Perales-Marin A, Pellicer A. Relationship between Maternal Immunological Response during Pregnancy and Onset of Preeclampsia. *Journal of Immunology Research* Volume 2014, Article ID 210241. <http://dx.doi.org/10.1155/2014/210241>.
70. Jonsson Y, Ekerfett C, Berg G, Nieminen K, Sharma S, Ernerudh J and Matthiesen L. Systemic Th1/Th2 cytokine responses to paternal and vaccination antigens in preeclampsia no differences compared with normal pregnancy. *Am J Reprod Immun.* 2004; 51 (4):302-310.
71. Jonsson Y, Ekerfelt C, Olsson H, Boij K, Berg G, Ernerudh J And Matthiesen L. (1998): Immunohistochemical studies of interleukin - 4(IL-4) and tumor necrosis factor - α (TNF- α) in placentas from preeclamptic and normal pregnancies. Manuscript.
72. Al-Jameil N, Aziz Khan F, Fareed Khan M, Tabassum H. A brief overview of preeclampsia. *J Clin Med Res.* 2014 Feb;6(1):1-7. doi: 10.4021/jocmr1682w. Epub 2013 Dec 13. PMID: 24400024; PMCID: PMC3881982.
73. Brown MA, Lindheimer MD, de Swiet M, Van Assche A, Moutquin JM. The classification and diagnosis of the hypertensive disorders of pregnancy: statement from the International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy (ISSHP). *Hypertens Pregnancy.* 2001;20(1):IX-XIV. doi: 10.1081/PRG-100104165. Review. PubMed PMID: 12044323.
74. 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. doi: 10.1097/01.AOG.0000437382.03963.88. PubMed PMID: 24150027.
75. Brown MA, Magee LA, Kenny LC, Karumanchi SA, McCarthy FP, Saito S, Hall DR, Warren CE, Adoyi G, Ishaku S. The hypertensive disorders of pregnancy:

- ISSHP classification, diagnosis & management recommendations for international practice. *Pregnancy Hypertens.* 2018 Jul;13:291-310. doi: 10.1016/j.preghy.2018.05.004. Epub 2018 May 24. Review. PubMed PMID: 29803330.
76. Mammaro A, Carrara S, Cavaliere A, Ermito S, Dinatale A, Pappalardo EM, Militello M, Pedata R. Hypertensive disorders of pregnancy. *J Prenat Med.* 2009 Jan;3(1):1-5. PMID: 22439030; PMCID: PMC3279097
77. Poon LC, Staboulidou I, Maiz N, Plasencia W, Nicolaides KH. Hypertensive disorders in pregnancy: screening by uterine artery Doppler at 11-13 weeks. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2009 Aug;34(2):142-8. doi: 10.1002/uog.6452. PubMed PMID: 19644947
78. Gathiram P, Moodley J. Pre-eclampsia: its pathogenesis and pathophysiology. *Cardiovasc J Afr.* 2016 Mar-Apr;27(2):71-8. doi: 10.5830/CVJA-2016-009. PMID: 27213853; PMCID: PMC4928171.
79. Aouache R, Biquard L, Vaiman D, Miralles F. Oxidative Stress in Preeclampsia and Placental Diseases. *Int J Mol Sci.* 2018 May 17;19(5). doi: 10.3390/ijms19051496. Review. PubMed PMID: 29772777; PubMed Central PMCID: PMC5983711.
80. Lyall F, Bulmer JN, Duffie E, Cousins F, Theriault A, Robson SC. Human trophoblast invasion and spiral artery transformation: the role of PECAM-1 in normal pregnancy, preeclampsia, and fetal growth restriction. *Am J Pathol.* 2001 May;158(5):1713-21. doi: 10.1016/S0002-9440(10)64127-2. PubMed PMID: 11337369; PubMed Central PMCID: PMC1891950.
81. Colucci F. The role of KIR and HLA interactions in pregnancy complications. *Immunogenetics.* 2017 Aug;69(8-9):557-565. doi: 10.1007/s00251-017-1003-9. Epub 2017 Jul 10. Review. PubMed PMID: 28695287; PubMed Central PMCID: PMC5537332.
82. Yeh CC, Chao KC, Huang SJ. Innate immunity, decidual cells, and preeclampsia. *Reprod Sci.* 2013 Apr;20(4):339-53. doi: 10.1177/1933719112450330. Epub 2012 Jul 18. PMID: 22814099; PMCID: PMC3823393.
83. Espino Y, Sosa S, Flores-Pliego A, Espejel-Nuñez A, Medina-Bastidas D, Vadillo-Ortega F, Zaga-Clavellina V, Estrada-Gutierrez G. New Insights into the Role of Matrix Metalloproteinases in Preeclampsia. *International Journal of Molecular Sciences.* 2017; 18(7):1448. Published online 2017 Jul 20. doi: 10.3390/ijms18071448, PMCID: PMC5535939, PMID: 28726716
84. Pollheimer J, Vondra S, Baltayeva J, Beristain AG, Knöfler M. Regulation of Placental Extravillous Trophoblasts by the Maternal Uterine Environment. *Front Immunol.* 2018 Nov 13;9:2597. doi: 10.3389/fimmu.2018.02597. PMID: 30483261; PMCID: PMC6243063.
85. Rana S, Lemoine E, Granger J, Karumanchi A. S. Preeclampsia, Epidemiology and Clinical Definition of Preeclampsia. *Circulation Research* Vol. 124, No. 7 Originally published 28 Mar 2019 <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.118.313276> *Circulation Research.* 2019;124:1094–1112

86. Harmon AC, Cornelius DC, Amaral LM, Faulkner JL, Cunningham MW Jr, Wallace K, LaMarca B. The role of inflammation in the pathology of preeclampsia. *Clin Sci (Lond)*. 2016 Mar;130(6):409-19. doi: 10.1042/CS20150702. PMID: 26846579; PMCID: PMC5484393.
87. Laresgoiti-Servitje E, Gómez-López N, Olson DM. An immunological insight into the origins of pre-eclampsia, *Human Reproduction Update*, Volume 16, Issue 5, September-October 2010, Pages 510–524, <https://doi.org/10.1093/humupd/dmq007>
88. Djurasic S, Hviid TV. HLA Class Ib Molecules and Immune Cells in Pregnancy and Preeclampsia. *Front Immunol*. 2014 Dec 23;5:652. doi: 10.3389/fimmu.2014.00652. PMID: 25566263; PMCID: PMC4274990.
89. Pinheiro MB, Martins-Filho OA, Motaa APL, Alpoima PN, Godoia LC, Silveira ACO, Teixeira-Carvalho A, Gomesa KB, Dussea LM. Severe preeclampsia goes along with a cytokine network disturbance towards a systemic inflammatory state. *Cytokine*, Volume 62, Issue 1, April 2013, Pages 165
90. Bates D, An unexpected tail of VEGF and PlGF in pre-eclampsia. *Biochem Soc Trans*. 2011 Dec; 39(6): 1576–1582. doi: 10.1042/BST20110671, PMCID: PMC3399770, EMSID: UKMS49081, PMID: 22103490
91. Lima M, Leander M, Santos M, Santos AH, Lau C, Queirós ML, Gonçalves M, Fonseca S, Moura J, Teixeira MdA, Orfao A. Chemokine Receptor Expression on Normal Blood CD56+ NK-Cells Elucidates Cell Partners That Comigrate during the Innate and Adaptive Immune Responses and Identifies a Transitional NK-Cell Population. *J Immunol Res*. 2015; Volume 2015, Article ID 839684, 18 pages . doi: 10.1155/2015/839684, PMCID: PMC4620293, PMID: 26543875
92. Shibuya M, Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) and Its Receptor (VEGFR) Signaling in Angiogenesis, A Crucial Target for Anti- and Pro-Angiogenic Therapies. *Genes Cancer*. 2011 Dec; 2(12): 1097–1105., doi: 10.1177/1947601911423031, PMCID: PMC3411125, PMID: 22866201
93. Kassem KM, Clevenger MH, Szandzik DL, Peterson E, Harding P. PGE2 reduces MMP-14 and increases plasminogen activator inhibitor-1 in cardiac fibroblasts. *Prostaglandins Other Lipid Mediat*. 2014 Oct;113-115:62-8. doi: 10.1016/j.prostaglandins.2014.09.002.
94. Taylor BD, Ness RB, Klebanoff MA, Zoh R, Bass D, Hougaard DM, Skogstrand K, Haggerty CL. First and second trimester immune biomarkers in preeclamptic and normotensive women. *Pregnancy Hypertens*. 2016 Oct;6(4):388-393. doi: 10.1016/j.preghy.2016.09.002. Epub 2016 Sep 17. PMID: 27939488; PMCID: PMC5157692.
95. Sugulle M, Heidecke H, Maschke U, Herse F, Danser AHJ, Mueller DN, Staff AC, Dechend R. Soluble (pro)renin receptor in preeclampsia and diabetic pregnancies. *J Am Soc Hypertens*. 2017 Oct;11(10):644-652. doi: 10.1016/j.jash.2017.08.001. Epub 2017 Aug 24. PubMed PMID: 29050747
96. Cetean, S., Căinap, C., Sorițău, O., Tatomir, C., Virag, P., Hangan, A., Oprean, L., & Oprean, R. (2015). Platinum derivatives: generic brands vs. original, in vitro tests, *Revista Romana de Medicina de Laborator*, 23(4), 439-448. doi: <https://doi.org/10.1515/rrlm-2015-0043>

97. Brosnihan KB, Hering L, Dechend R, Chappell MC, Herse F. Increased angiotensin II in the mesometrial triangle of a transgenic rat model of preeclampsia. *Hypertension*. 2010 Feb;55(2):562-6. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.145656. Epub 2009 Dec 28. PubMed PMID: 20038747; PubMed Central PMCID: PMC2820829
98. Hunkapiller NM, Gasperowicz M, Kapidzic M, Plaks V, Maltepe E, Kitajewski J, Cross JC, Fisher SJ. A role for Notch signaling in trophoblast endovascular invasion and in the pathogenesis of pre-eclampsia. *Development*. 2011 Jul;138(14):2987-98. doi: 10.1242/dev.066589. PubMed PMID: 21693515; PubMed Central PMCID: PMC3119307.
99. Redman CW, Sargent IL. Immunology of pre-eclampsia. *Am J Reprod Immunol*. 2010 Jun;63(6):534-43. doi: 10.1111/j.1600-0897.2010.00831.x. Epub 2010 Mar 23. Review. PubMed PMID: 20331588.
100. Nevers T, Kalkunte S, Sharma S. Uterine Regulatory T cells, IL-10 and hypertension. *Am J Reprod Immunol*. 2011 Jul;66 Suppl 1(Suppl 1):88-92. doi: 10.1111/j.1600-0897.2011.01040.x. PMID: 21726343; PMCID: PMC3589107.
101. Chatterjee P, Chiasson VL, Bounds KR, Mitchell BM. Regulation of the Anti-Inflammatory Cytokines Interleukin-4 and Interleukin-10 during Pregnancy. *Front Immunol*. 2014;5:253. doi: 10.3389/fimmu.2014.00253. eCollection 2014. Review. PubMed PMID: 24904596; PubMed Central PMCID: PMC4034149.
102. Robertson SA, Green ES, Care AS, Moldenhauer LM, Prins JR, Hull ML, Barry SC and Dekker G. Therapeutic Potential of Regulatory T Cells in Preeclampsia—Opportunities and Challenges. *Front. Immunol*. 2019. 10:478. doi: 10.3389/fimmu.2019.00478, PMCID: PMC6448013, PMID: 30984163
103. Kadam L, Kohan-Ghadr HR, Drewlo S. The balancing act - PPAR- γ 's roles at the maternal-fetal interface. *Systems Biology in Reproductive Medicine*. 2015 Apr;61(2):65-71. DOI: 10.3109/19396368.2014.991881.
104. Quinn KH, Lacoursiere DY, Cui L, Bui J, Parast MM. The unique pathophysiology of early-onset severe preeclampsia: role of decidual T regulatory cells. *J Reprod Immunol*. 2011 Sep;91(1-2):76-82. doi: 10.1016/j.jri.2011.05.006. Epub 2011 Jul 23. PubMed PMID: 21782252.
105. Fisher SJ. Why is placentation abnormal in preeclampsia? *Am J Obstet Gynecol*. 2015 Oct;213(4 Suppl):S115-22. doi: 10.1016/j.ajog.2015.08.042. PMID: 26428489; PMCID: PMC4592742.
106. Krishna U, Bhalerao S. Placental insufficiency and fetal growth restriction. *J Obstet Gynaecol India*. 2011 Oct;61(5):505-11. doi: 10.1007/s13224-011-0092-x. Epub 2011 Nov 17. PMID: 23024517; PMCID: PMC3257343.
107. Boeldt DS, Bird IM. Vascular adaptation in pregnancy and endothelial dysfunction in preeclampsia. *J Endocrinol*. 2017 Jan;232(1):R27-R44. doi: 10.1530/JOE-16-0340. Epub 2016 Oct 11. PMID: 27729465; PMCID: PMC5115955.
108. Sánchez-Aranguren LC, Prada CE, Riaño-Medina CE, Lopez M. Endothelial dysfunction and preeclampsia: role of oxidative stress. *Front Physiol*. 2014 Oct 10;5:372. doi: 10.3389/fphys.2014.00372. PMID: 25346691; PMCID: PMC4193194.

109. Chen H, Tao F, Fang X, Wang X. Association of hypoproteinemia in preeclampsia with maternal and perinatal outcomes: A retrospective analysis of high-risk women. *J Res Med Sci [serial online]* 2016 [cited 2019 Dec 8];21:98. Available from: <http://www.jmsjournal.net/text.asp?2016/21/1/98/193170>
110. Hammer ES, Cipolla MJ. Cerebrovascular Dysfunction in Preeclamptic Pregnancies. *Curr Hypertens Rep.* 2015 Aug;17(8):64. doi: 10.1007/s11906-015-0575-8. PMID: 26126779; PMCID: PMC4752117.
111. Goulopoulou S. Maternal Vascular Physiology in Preeclampsia. *Hypertension.* 2017 Dec;70(6):1066-1073. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.08821. Epub 2017 Oct 23. Review. PubMed PMID: 29061723.
112. Odegård RA, Vatten LJ, Nilsen ST, Salvesen KA, Austgulen R. Preeclampsia and fetal growth. *Obstet Gynecol.* 2000 Dec;96(6):950-5. PubMed PMID: 11084184.
113. Krupp J, Boeldt DS, Yi FX, Grummer MA, Bankowski Anaya HA, Shah DM, Bird IM. The loss of sustained Ca(2+) signaling underlies suppressed endothelial nitric oxide production in preeclamptic pregnancies: implications for new therapy. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2013;305:H969–979
114. Mahdy Z, Otun HA, Dunlop W, Gillespie JI. The responsiveness of isolated human hand vein endothelial cells in normal pregnancy and in pre-eclampsia. *J Physiol.* 1998 Apr 15;508 (Pt 2)(Pt 2):609-17. doi: 10.1111/j.1469-7793.1998.00609.x. PMID: 9508821; PMCID: PMC2230895.
115. Steinert JR, Wyatt AW, Poston L, Jacob R, Mann GE. Preeclampsia is associated with altered Ca²⁺ regulation and NO production in human fetal venous endothelial cells. *Faseb Journal : Official Publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology.* 2002 May;16(7):721-723. DOI: 10.1096/fj.01-0916fje
116. Boeldt DS, Bird IM. Vascular adaptation in pregnancy and endothelial dysfunction in preeclampsia. *The Journal of Endocrinology.* 2017 Jan;232(1):R27-R44. DOI: 10.1530/JOE-16-0340
117. Washington K, Ghosh S and Reeves I, A Review: Molecular Concepts and Common Pathways Involving Vitamin D in the Pathophysiology of Preeclampsia. *Open Journal of Obstetrics and Gynecology,* 2018; 8: 198-229. doi: 10.4236/ojog.2018.83023
118. Bird IM, Boeldt DS, Krupp J, Grummer MA, Yi FX, Magness RR. Pregnancy, programming and preeclampsia: gap junctions at the nexus of pregnancy-induced adaptation of endothelial function and endothelial adaptive failure in PE. *Curr Vasc Pharmacol.* 2013 Sep;11(5):712-29. doi: 10.2174/157016111311050009. Review. PubMed PMID: 24063383
119. Mogren I, Högberg U, Winkvist A, Stenlund H. Familial occurrence of preeclampsia. *Epidemiology.* 1999 Sep;10(5):518-22. PubMed PMID: 10468424.
120. Gray KJ, Saxena R, Karumanchi SA. Genetic predisposition to preeclampsia is conferred by fetal DNA variants near FLT1, a gene involved in the regulation of angiogenesis. *Am J Obstet Gynecol.* 2018 Feb;218(2):211-218. doi: 10.1016/j.ajog.2017.11.562. Epub 2017 Nov 11. PMID: 29138037; PMCID: PMC5807126.

121. Nilsson E, Salonen Ros H, Cnattingius S, Lichtenstein P. The importance of genetic and environmental effects for pre-eclampsia and gestational hypertension: a family study. *BJOG*. 2004 Mar;111(3):200-6. doi: 10.1111/j.1471-0528.2004.00042x.x. PubMed PMID: 14961879.
122. Esplin MS, Fausett MB, Fraser A, Kerber R, Mineau G, Carrillo J, Varner MW. Paternal and maternal components of the predisposition to preeclampsia. *N Engl J Med*. 2001 Mar 22;344(12):867-72. doi: 10.1056/NEJM200103223441201. PubMed PMID: 11259719.
123. Staines-Urias E, Paez MC, Doyle P, Dudbridge F, Serrano NC, Ioannidis JP, Keating BJ, Hingorani AD, Casas JP. Genetic association studies in pre-eclampsia: systematic meta-analyses and field synopsis. *Int J Epidemiol*. 2012 Dec;41(6):1764-75. doi: 10.1093/ije/dys162. Epub 2012 Nov 5. Review. PubMed PMID: 23132613.
124. Jebbink J, Wolters A, Fernando F, Afink G, van der Post J, Ris-Stalpers C. Molecular genetics of preeclampsia and HELLP syndrome - a review. *Biochim Biophys Acta*. 2012 Dec;1822(12):1960-9. doi: 10.1016/j.bbadis.2012.08.004. Epub 2012 Aug 16. Review. PubMed PMID: 22917566.
125. Jusić A, Balić D, Avdić A, Pođanin M, Balić A. The association of factor V G1961A (factor V Leiden), prothrombin G20210A, MTHFR C677T and PAI-1 4G/5G polymorphisms with recurrent pregnancy loss in Bosnian women. *Med Glas (Zenica)*. 2018 Aug 1;15(2):158-163. doi: 10.17392/948-18. PubMed PMID: 29703881.
126. Soltani-Zangbar MS, Pahlavani B, Zolghadri J, Gharesi-Fard B. Angiotensin Type 2 Receptor Gene Polymorphisms and Susceptibility to Preeclampsia. *J Reprod Infertil*. 2018 Apr-Jun;19(2):95-99. PMID: 30009143; PMCID: PMC6010826.
127. Shamsi U, Saleem S, Nishter N. Epidemiology and risk factors of preeclampsia; an overview of observational studies. *Al Ameen J Med Sci*. 2013;6(4):292-300
128. Tubbergen P, Lachmeijer AM, Althuisius SM, Vlak ME, van Geijn HP, Dekker GA. Change in paternity: a risk factor for preeclampsia in multiparous women?. *J Reprod Immunol*. 1999 Nov;45(1):81-8. doi: 10.1016/s0165-0378(99)00040-6. PubMed PMID: 10660264.
129. Almasi-Hashiani A, Omani-Samani R, Mohammadi M et al. Assisted reproductive technology and the risk of preeclampsia: an updated systematic review and meta-analysis. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2019; 19: 149. Published online 2019 May 2. doi: 10.1186/s12884-019-2291-x, PMCID: PMC6498659, PMID: 31046710,
130. Hackmon R, Pinnaduwege L, Zhang J, Lye SJ, Geraghty DE, Dunk CE. Definitive class I human leukocyte antigen expression in gestational placentation: HLA-F, HLA-E, HLA-C, and HLA-G in extravillous trophoblast invasion on placentation, pregnancy, and parturition. *Am J Reprod Immunol*. 2017 Jun;77(6). doi: 10.1111/aji.12643. Epub 2017 Feb 10. PubMed PMID: 28185362.
131. Williams PJ, Broughton Pipkin F. The genetics of pre-eclampsia and other hypertensive disorders of pregnancy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2011

- Aug;25(4):405-17. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2011.02.007. Epub 2011 Mar 22. PMID: 21429808; PMCID: PMC3145161.
132. Pandey AK, Singhi EK, Arroyo JP, Ikizler TA, Gould ER, Brown J, Beckman JA, Harrison DG, Moslehi J. Mechanisms of VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) Inhibitor-Associated Hypertension and Vascular Disease. *Hypertension*. 2018 Feb;71(2):e1-e8. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.10271. Epub 2017 Dec 26. Review. PubMed PMID: 29279311; PubMed Central PMCID: PMC5825002.
133. Arngrímsson R, Sigurðardóttir S, Frigge ML, Bjarnadóttir RI, Jónsson T, Stefánsson H, Baldursdóttir A, Einarsdóttir AS, Pálsson B, Snorradóttir S, Lachmeijer AM, Nicolae D, Kong A, Bragason BT, Gulcher JR, Geirsson RT, Stefánsson K. A genome-wide scan reveals a maternal susceptibility locus for pre-eclampsia on chromosome 2p13. *Hum Mol Genet*. 1999 Sep;8(9):1799-805. doi: 10.1093/hmg/8.9.1799. PubMed PMID: 10441346.
134. Haram K, Mortensen JH and Nagy B, “Genetic Aspects of Preeclampsia and the HELLP Syndrome,” *Journal of Pregnancy*, vol. 2014, Article ID 910751, 13 pages, 2014. <https://doi.org/10.1155/2014/910751>.
135. Than NG, Romero R, Tarca AL, Kekesi KA, Xu Y, Xu Z, Juhasz K, Bhatti G, Leavitt RJ, Gelencser Z, Palhalmi J, Chung TH, Gyorffy BA, Orosz L, Demeter A, Szecsi A, Hunyadi-Gulyas E, Darula Z, Simor A, Eder K, Szabo S, Topping V, El-Azzamy H, LaJeunesse C, Balogh A, Szalai G, Land S, Torok O, Dong Z, Kovalszky I, Falus A, Meiri H, Draghici S, Hassan SS, Chaiworapongsa T, Krispin M, Knöfler M, Erez O, Burton GJ, Kim CJ, Juhasz G and Papp Z (2018) Integrated Systems Biology Approach Identifies Novel Maternal and Placental Pathways of Preeclampsia. *Front. Immunol.* 9:1661. doi: 10.3389/fimmu.2018.01661
136. Michita RT, Kaminski VL, Chies JAB. Genetic Variants in Preeclampsia: Lessons From Studies in Latin-American Populations. *Front Physiol*. 2018 Dec 14;9:1771. doi: 10.3389/fphys.2018.01771. PMID: 30618791; PMCID: PMC6302048.
137. Srinivas SK, Edlow AG, Neff PM, Sammel MD, Andrela CM, Elovitz MA. Rethinking IUGR in preeclampsia: dependent or independent of maternal hypertension?. *J Perinatol*. 2009 Oct;29(10):680-4. doi: 10.1038/jp.2009.83. Epub 2009 Jul 16. PubMed PMID: 19609308; PubMed Central PMCID: PMC2834367.
138. Goddard KAB, Tromp G, Romero R, et al. Candidate-gene association study of mothers with pre-eclampsia, and their infants, analyzing 775 SNPs in 190 genes. *Hum Hered*. 2007;63(1):1–16. [PubMed] [Google Scholar]
139. Lee ED. Endoplasmic Reticulum Aminopeptidase 2, a common immunological link to adverse pregnancy outcomes and cancer clearance?. *Placenta*. 2017 Aug;56:40-43. doi: 10.1016/j.placenta.2017.03.012. Epub 2017 Mar 18. Review. PubMed PMID: 28343731; PubMed Central PMCID: PMC5522626.
140. Langat DL, Wheaton DA, Platt JS, Sifers T, Hunt JS. Signaling pathways for B cell-activating factor (BAFF) and a proliferation-inducing ligand (APRIL) in human placenta. *Am J Pathol*. 2008 May;172(5):1303-11. doi: 10.2353/ajpath.2008.071139. Epub 2008 Apr 10. PubMed PMID: 18403603; PubMed Central PMCID: PMC2329839.

141. Masoumi E, Tavakkol-Afshari J, Nikpoor AR, Ghaffari-Nazari H, Tahaghoghi-Hajghorbani S, Jalali SA. Relationship between Fas and Fas Ligand gene polymorphisms and pre-eclampsia. *J Obstet Gynaecol Res.* 2016 Oct;42(10):1272-1278. doi: 10.1111/jog.13062. Epub 2016 Jun 9. PubMed PMID: 27277758.
142. van Rijn BB, Franx A, Steegers EA, de Groot CJ, Bertina RM, Pasterkamp G, Voorbij HA, Bruinse HW, Roest M. Maternal TLR4 and NOD2 gene variants, pro-inflammatory phenotype and susceptibility to early-onset preeclampsia and HELLP syndrome. *PLoS One.* 2008 Apr 2;3(4):e1865. doi: 10.1371/journal.pone.0001865. PubMed PMID: 18382655; PubMed Central PMCID: PMC2270909.
143. Roten LT, Johnson MP, Forsmo S, Fitzpatrick E, Dyer TD, Brennecke SP, Blangero J, Moses EK, Austgulen R. Association between the candidate susceptibility gene ACVR2A on chromosome 2q22 and pre-eclampsia in a large Norwegian population-based study (the HUNT study). *Eur J Hum Genet.* 2009 Feb;17(2):250-7. doi: 10.1038/ejhg.2008.158. Epub 2008 Sep 10. PubMed PMID: 18781190; PubMed Central PMCID: PMC2696227.
144. George EM, Bidwell GL. STOX1: a new player in preeclampsia? *Hypertension.* 2013 Mar;61(3):561-3. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.00721. Epub 2013 Jan 28. PMID: 23357180; PMCID: PMC4199576.
145. Rokhafrooz S, Ghadiri A, Ghandil P, Ghafourian M, Hossaini SH, Daraei N, Najafian M, Rouhizadeh A. Association between HLA-G 14bp Gene Polymorphism and Serum sHLA-G Protein Concentrations in Preeclamptic Patients and Normal Pregnant Women. *Immunol Invest.* 2018 Aug;47(6):558-568. doi: 10.1080/08820139.2018.1467925. Epub 2018 Jun 28. PubMed PMID: 29952661.
146. Noris M, Todeschini M, Cassis P, et al. L-arginine depletion in preeclampsia orients nitric oxide synthase toward oxidant species. *Hypertension.* 2004;43(3):614-622. doi:10.1161/01.HYP.0000116220.39793.c9
147. Lim PO, Macdonald TM, Holloway C, Friel E, Anderson NH, Dow E, Jung RT, Davies E, Fraser R, Connell JM. Variation at the aldosterone synthase (CYP11B2) locus contributes to hypertension in subjects with a raised aldosterone-to-renin ratio. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002 Sep;87(9):4398-402. doi: 10.1210/jc.2001-012070. PubMed PMID: 12213905.
148. Sewer MB, Waterman MR. ACTH modulation of transcription factors responsible for steroid hydroxylase gene expression in the adrenal cortex. *Microsc Res Tech.* 2003 Jun 15;61(3):300-7. doi: 10.1002/jemt.10339. Review. PubMed PMID: 12768545.
149. Wu X, Yang K, Tang X, Sa Y, Zhou R, Liu J, Luo Y, Tang W. Folate metabolism gene polymorphisms MTHFR C677T and A1298C and risk for preeclampsia: a meta-analysis. *J Assist Reprod Genet.* 2015 May;32(5):797-805. doi: 10.1007/s10815-014-0408-8. Epub 2015 Mar 11. PMID: 25758986; PMCID: PMC4429450.
150. Deng L, Bremme K, Hansson LO, Blombäck M. Plasma levels of von Willebrand factor and fibronectin as markers of persisting endothelial damage in preeclampsia. *Obstet Gynecol.* 1994 Dec;84(6):941-5. PubMed PMID: 7970473.

151. Seremak-Mrozikiewicz A, Drews K, Wender-Ozegowska E, Mrozikiewicz PM. The significance of genetic polymorphisms of factor V Leiden and prothrombin in the preeclamptic Polish women. *J Thromb Thrombolysis*. 2010 Jul;30(1):97-104. doi: 10.1007/s11239-009-0432-1. PubMed PMID: 20039103.
152. Yamada N, Arinami T, Yamakawa-Kobayashi K, Watanabe H, Sohda S, Hamada H, Kubo T, Hamaguchi H. The 4G/5G polymorphism of the plasminogen activator inhibitor-1 gene is associated with severe preeclampsia. *J Hum Genet*. 2000;45(3):138-41. doi: 10.1007/s100380050200. PubMed PMID: 10807538.
153. Vargas-Rojas MI, Solleiro-Villavicencio H, Soto-Vega E. Th1, Th2, Th17 and Treg levels in umbilical cord blood in preeclampsia. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2016;29(10):1642-5. doi: 10.3109/14767058.2015.1057811. Epub 2015 Jul 27. PubMed PMID: 26135758.
154. Lopez-Jaramillo P, Barajas J, Rueda-Quijano SM, Lopez-Lopez C, Felix C. Obesity and Preeclampsia: Common Pathophysiological Mechanisms. *Front Physiol*. 2018 Dec 19;9:1838. doi: 10.3389/fphys.2018.01838. PMID: 30618843; PMCID: PMC6305943.
155. Udenze I, Amadi C, Awolola N, Makwe CC. The role of cytokines as inflammatory mediators in preeclampsia. *Pan Afr Med J*. 2015 Mar 10;20:219. doi: 10.11604/pamj.2015.20.219.5317. PMID: 26113950; PMCID: PMC4470443.
156. Brandão AH, Evangelista AA, Martins RM, Leite HV, Cabral AC. Prediction of early and late preeclampsia by flow-mediated dilation of the brachial artery. *Radiol Bras*. 2014 Jul-Aug;47(4):206-9. doi: 10.1590/0100-3984.2013.1894. PMID: 25741086; PMCID: PMC4337122.
157. Liu LB, Xie F, Chang KK, Shang WQ, Meng YH, Yu JJ, Li H, Sun Q, Yuan MM, Jin LP, Li DJ, Li MQ. Chemokine CCL17 induced by hypoxia promotes the proliferation of cervical cancer cell. *Am J Cancer Res*. 2015 Sep 15;5(10):3072-84. PMID: 26693060; PMCID: PMC4656731.
158. Rath G, Aggarwal R, Jawanjal P, Tripathi R, Batra A. HIF-1 Alpha and Placental Growth Factor in Pregnancies Complicated With Preeclampsia: A Qualitative and Quantitative Analysis. *J Clin Lab Anal*. 2016 Jan;30(1):75-83. doi: 10.1002/jcla.21819. Epub 2014 Dec 26. PubMed PMID: 25545166; PubMed Central PMCID: PMC6807228.
159. Sabrià E, Lequerica-Fernández P, Ganuza PL, Ángeles EE, Escudero AI, Martínez-Morillo E, Álvarez FV. Use of the sFlt-1/PlGF ratio to rule out preeclampsia requiring delivery in women with suspected disease. Is the evidence reproducible?. *Clin Chem Lab Med*. 2018 Jan 26;56(2):303-311. doi: 10.1515/cclm-2017-0443. PubMed PMID: 28841572.
160. Barchitta M, Maugeri A, Quattrocchi A, Agrifoglio O and Agodi A, "The Role of miRNAs as Biomarkers for Pregnancy Outcomes: A Comprehensive Review," *International Journal of Genomics*, vol. 2017, Article ID 8067972, 11 pages, 2017. <https://doi.org/10.1155/2017/8067972>. Published online 2017 Aug 13. doi: 10.1155/2017/8067972, PMCID: PMC5572592, PMID: 28884117.
161. Bounds KR, Chiasson VL, Pan LJ, Gupta S, Chatterjee P. MicroRNAs: New Players in the Pathobiology of Preeclampsia. *Front Cardiovasc Med*. 2017 Sep 25;4:60. doi: 10.3389/fcvm.2017.00060. PMID: 28993808; PMCID: PMC5622156.

162. Lindehammer SR, Fex M, Maziarz M, Hanson I, Maršál K, Lernmark Å (2011), Early- Pregnancy Cytokines in Mothers to Children Developing Multiple, Persistent Islet Autoantibodies, Type 1 Diabetes, or Both Before 7 Years of Age. *American Journal of Reproductive Immunology*, 66: 495-503. doi:10.1111/j.1600-0897.2011.01057.x
163. Sotiriadis A, Hernandez-Andrade E, da Silva Costa F, Ghi T, Glanc P, Khalil A, Martins WP, Odibo AO, Papageorghiou AT, Salomon LJ, Thilaganathan B. ISUOG Practice Guidelines: role of ultrasound in screening for and follow-up of pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2019 Jan;53(1):7-22. doi: 10.1002/uog.20105. Epub 2018 Oct 15. PubMed PMID: 30320479.
164. Bujold E, Roberge S, Lacasse Y, Bureau M, Audibert F, Marcoux S, Forest JC, Giguère Y. Prevention of preeclampsia and intrauterine growth restriction with aspirin started in early pregnancy: a meta-analysis. *Obstet Gynecol.* 2010 Aug;116(2 Pt 1):402-14. doi: 10.1097/AOG.0b013e3181e9322a. PubMed PMID: 20664402.
165. Poston L, Briley AL, Seed PT, Kelly FJ, Shennan AH. Vitamin C and vitamin E in pregnant women at risk for pre-eclampsia (VIP trial): randomised placebo-controlled trial. *Lancet.* 2006 Apr 8;367(9517):1145-54. doi: 10.1016/S0140-6736(06)68433-X. PubMed PMID: 16616557.
166. Palacios C, Trak-Fellermeier M, Martinez RX, Lopez-Perez L, Lips P, Salisi JA, John JC, Peña-Rosas J. Regimens of vitamin D supplementation for women during pregnancy. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2019, Issue 10. Art. No.: CD013446. DOI: 10.1002/14651858.CD013446
167. Perales A, Delgado JL, de la Calle M, et al. sFlt-1/PlGF for prediction of early-onset pre-eclampsia: STEPS (Study of Early Pre-eclampsia in Spain). *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2017;50(3):373- 382. doi:10.1002/uog.17373.
168. Министерство за здравство: Упатство за практикување медицина базирана на докази, Гинекологија и акушерство стр. 149 до 151
169. Logue OC, George EM, Bidwell GL 3rd. Preeclampsia and the brain: neural control of cardiovascular changes during pregnancy and neurological outcomes of preeclampsia. *Clin Sci (Lond).* 2016 Aug 1;130(16):1417-34. doi: 10.1042/CS20160108. PMID: 27389588; PMCID: PMC4958371.
170. Sonneveld MJ, Brussé IA, Duvekot JJ, Steegers EA, Grune F, Visser GH. Cerebral perfusion pressure in women with preeclampsia is elevated even after treatment of elevated blood pressure. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2014 May;93(5):508-11. doi: 10.1111/aogs.12358. PubMed PMID: 24754605.
171. Cunningham FG, Twickler D. Cerebral edema complicating eclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* 2000 Jan;182(1 Pt 1):94-100. doi: 10.1016/S0002-9378(00)70496-0. PubMed PMID: 10649162.
172. Mrema D, Lie RT, Østbye T et al. The association between pre pregnancy body mass index and risk of preeclampsia: a registry based study from Tanzania. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2018. 18, 56 Published online 2018 Feb 21. doi: 10.1186/s12884-018-1687-3, PMCID: PMC5822591, PMID: 29466949.
173. Weissgerber TL, Mudd LM. Preeclampsia and diabetes. *Curr Diab Rep.* 2015 Mar;15(3):9. doi: 10.1007/s11892-015-0579-4. PMID: 25644816; PMCID: PMC4317712.

174. Bushnell C, Chireau M, Preeclampsia and Stroke: Risks during and after Pregnancy. *Stroke Res Treat.* 2011; 2011: 858134. Published online 2011 Jan 20. doi: 10.4061/2011/858134. PMID: 21331165, PMCID: PMC3034989.
175. 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. PubMed PMID: 10920346.
176. Duley L, Neilson JP. Magnesium sulphate and pre-eclampsia. Trial needed to see whether it's as valuable in pre-eclampsia as in eclampsia. *BMJ.* 1999 Jul 3;319(7201):3-4. doi: 10.1136/bmj.319.7201.3. PMID: 10390431; PMCID: PMC1116139.
177. Velauthar L, Plana MN, Kalidindi M, Zamora J, Thilaganathan B, Illanes SE, Khan KS, Aquilina J, Thangaratinam S. First-trimester uterine artery Doppler and adverse pregnancy outcome: a meta-analysis involving 55,974 women. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2014 May;43(5):500-7. doi: 10.1002/uog.13275. Epub 2014 Apr 4. Review. PubMed PMID: 24339044.
178. Ali Z, Bhaskar S B. Basic statistical tools in research and data analysis. *Indian J Anaesth [serial online]* 2016 [cited 2020 May 28];60:662-9. Available from: <http://www.ijaweb.org/text.asp?2016/60/9/662/190623>
179. Kar M. Role of Biomarkers in Early Detection of Preeclampsia [Internet]. 2014 April [Cited May 28, 2020];8(4):BE01-BE04. Available from: http://www.jcdr.net//back_issues.asp?issn=0973-709x&year=2014&month=April&volume=8&issue=4&page=BE01&id=4261
180. Goma MF, Naguib AH, Swedan KH, Abdellatif SS. Serum tumor necrosis factor- α level and uterine artery Doppler indices at 11-13 weeks' gestation for preeclampsia screening in low-risk pregnancies: a prospective observational study. *J Reprod Immunol.* 2015 Jun;109:31-5. doi: 10.1016/j.jri.2015.02.007. Epub 2015 Mar 21. PubMed PMID: 25881914.
181. Ogge G, Chaiworapongsa T, Romero R, et al. (2011). Placental lesions associated with maternal underperfusion are more frequent in early-onset than in late-onset preeclampsia. *Journal of Perinatal Medicine*, 39(6), pp. 641-652. Retrieved 9 Dec. 2019, from doi:10.1515/jpm.2011.098
182. Sharp AN, Heazell AEP, Baczyk D, Dunk CE, Lacey HA, et al. (2014) Preeclampsia Is Associated with Alterations in the p53-Pathway in Villous Trophoblast. *PLOS ONE* 9(1): e87621. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0087621>
183. Hsu, P, Santner- Nanan, B, Joung, S, Peek, MJ, Nanan, R. Expansion of CD4+ HLA- G+ T cell in human pregnancy is impaired in pre- eclampsia. *Am J Reprod Immunol* 2014; 71: 217– 228
184. Jing Li, Mengchun Liu, Jinbao Zong, Ping Tan, Jingli Wang, Xunfeng Wang, Yuanhua Ye, Shiguo Liu, and Xuemei Liub. Genetic variations in IL1A and IL1RN are associated with the risk of preeclampsia in Chinese Han population. *Sci Rep.* 2014; 4: 5250. Published online 2014 Jun 11. doi: 10.1038/srep05250. PMCID: PMC4052713. PMID: 24918527
185. Thadhani R, Kisner T, Hagmann H, Bossung V, Noack S, Schaarschmidt W, Jank A, Kribs A, Cornely OA, Kreyszig C, Hemphill L, Rigby AC, Khedkar S, Lindner TH, Mallmann P, Stepan H, Karumanchi SA, Benzing T. Pilot study of

- extracorporeal removal of soluble fms-like tyrosine kinase 1 in preeclampsia. *Circulation*. 2011 Aug 23;124(8):940-50. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.034793. Epub 2011 Aug 1. PubMed PMID: 21810665.
186. Plasencia W, Maiz N, Poon L, Yu C, Nicolaides KH. Uterine artery Doppler at 11 + 0 to 13 + 6 weeks and 21 + 0 to 24 + 6 weeks in the prediction of pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2008 Aug;32(2):138-46. doi: 10.1002/uog.5402. PubMed PMID: 18634131.
187. Martin AM, Bindra R, Curcio P, Cicero S, Nicolaides KH. Screening for pre-eclampsia and fetal growth restriction by uterine artery Doppler at 11-14 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2001;18(6):583- 586. doi:10.1046/j.0960-7692.2001.00594.x
188. Sciscione, A.C., & Hayes, E.J. (2009). Uterine artery Doppler flow studies in obstetric practice. *American journal of obstetrics and gynecology*, 201 2, 121-6 .
189. Andibert F, Friedman SA, Frangieh AY et al, Clinical utility of strict diagnostic criteria for the HELLP (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets) syndrome. *Am J Obstet Gynecol*. 1996;175:460–464
190. Park HJ, Shim SS, Cha DH. Combined Screening for Early Detection of Pre-Eclampsia. *International Journal of Molecular Sciences*. 2015; 16(8):17952-17974. ISSN 1422-0067. www.mdpi.com/journal/ijms
191. Poon LC, Nicolaides KH. Early prediction of preeclampsia. *Obstet Gynecol Int*. 2014;2014:297397. doi: 10.1155/2014/297397. Epub 2014 Jul 17. PMID: 25136369; PMCID: PMC4127237.
192. Gómez O, Figueras F, Martínez JM, del Río M, Palacio M, Eixarch E, Puerto B, Coll O, Cararach V, Vanrell JA. Sequential changes in uterine artery blood flow pattern between the first and second trimesters of gestation in relation to pregnancy outcome. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2006 Nov;28(6):802-8. doi: 10.1002/uog.2814. Review. PubMed PMID: 17063456.
193. Svirsky R, Yagel S, Ben-Ami I, Cuckle H, Klug E, Maymon R. First trimester markers of preeclampsia in twins: maternal mean arterial pressure and uterine artery Doppler pulsatility index. *Prenat Diagn*. 2014 Oct;34(10):956-60. doi: 10.1002/pd.4402. Epub 2014 Jun 6. PubMed PMID: 24801671.
194. Wright D, Tan MY, O'Gorman N, Poon LC, Syngelaki A, Wright A, Nicolaides KH. Predictive performance of the competing risk model in screening for preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*. 2019 Feb;220(2):199.e1-199.e13. doi: 10.1016/j.ajog.2018.11.1087. Epub 2018 Nov 14. PubMed PMID: 30447210.
195. Kushtagi P, Emani A. Arterial Resistance in Late First Trimester as a Predictor of Subsequent Pregnancy-Related Hypertension. *Sultan Qaboos Univ Med J*. 2016 Nov;16(4):e451-e457. doi: 10.18295/squmj.2016.16.04.008. Epub 2016 Nov 30. PMID: 28003891; PMCID: PMC5135456.
196. Atallah A, Lecarpentier E, Goffinet F, Doret-Dion M, Gaucherand P, Tsatsaris V. Aspirin for Prevention of Preeclampsia. *Drugs*. 2017 Nov;77(17):1819-1831. doi: 10.1007/s40265-017-0823-0. PMID: 29039130; PMCID: PMC5681618.
197. Daneva Markova A, Hadzi-Lega M, Dimitrov G, Tofovski G, Georgievska J, Dzikova E and Kjaev I. Open access peer-reviewed chapter. Indicators of

- Preeclampsia in Correlation with Maternal Cytokines in Pregnancy. May 24th 2017Reviewed: March 9th 2018Published: November 5th 2018. DOI: 10.5772/intechopen.76344
198. Guo Y, Smith G, Wen S, & Walker M (2012). Folate metabolism and preeclampsia. *Fetal and Maternal Medicine Review*, 23(2), 131-155. doi:10.1017/S096553951200006X
199. Possomato-Vieira JS, Khalil RA. Mechanisms of Endothelial Dysfunction in Hypertensive Pregnancy and Preeclampsia. *Advances in Pharmacology (San Diego, Calif.)*. 2016;77:361-431. DOI: 10.1016/bs.apha.2016.04.008.
200. Teran E, Escudero C, Moya W, Flores M, Vallance P, Lopez-Jaramillo P. Elevated C-reactive protein and pro-inflammatory cytokines in Andean women with pre-eclampsia. *Int J Gynaecol Obstet*. 2001 Dec;75(3):243-9. doi: 10.1016/s0020-7292(01)00499-4. PubMed PMID: 11728484.
201. Hentschke MR, Lucas LS, Krauspenhar B, Raisa PF, Sussela AO, Berlesi F, et al. Increased levels of the soluble receptor of Interleukin-6 in patients with preeclampsia compared to normotensive pregnant women. *Scientia Medica*. 2014;23(4):121–6
202. Afshar JT, Ghomian N, Shameli A, Shakeri M, Fahmidehkar MA, Mahajer E. Determination of Interleukin-6 and Tumor Necrosis Factor-alpha concentrations in Iranian-Khorasanian patients with preeclampsia. *BMC Pregnancy and Childbirth*. 2005;5:14
203. Olusi SO, Diejomaoh M, Omu A, Abdulaziz A, Prabha K, George S. Interleukins in preeclampsia. *Annals of Saudi Medicine*. 2000;20(2):4–8
204. Kronborg CS, Gjedsted J, Vittinghus E, Hansen TK, Allen J, Knudsen UB. Longitudinal measurement of cytokines in pre-eclamptic and normotensive pregnancies. *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica*. 2011;90:791–796
205. Taylor BD, Tang G, Ness RB, et al. Mid-pregnancy circulating immune biomarkers in women with preeclampsia and normotensive controls. *Pregnancy Hypertension: An International Journal of Women's Cardiovascular Health*. 2016;6:72–78
206. Marusic J, Prusac IK, Tomas SZ, Karara JR, Roje D. Expression of inflammatory cytokines in placentas from pregnancies complicated with preeclampsia and HELLP syndrome. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. 2013;26:680–685
207. Raghupathy R: Cytokines as Key Players in the Pathophysiology of Preeclampsia. *Med Princ Pract* 2013;22(suppl 1):8-19. doi: 10.1159/000354200
208. Cui Xie, Mian Zhi Yao, Jiang Bo Liu, Li Kuan Xiong. A meta-analysis of tumor necrosis factor-alpha, interleukin-6, and interleukin-10 in preeclampsia. *Cytokine*. 2011;56(3):550–59
209. Lijie Li, Yanmei Zheng, Ying Zhu, and Jianchun Li. Serum biomarkers combined with uterine artery Doppler in prediction of preeclampsia. *Exp Ther Med*. 2016 Oct; 12(4): 2515–2520. Published online 2016 Aug 29. doi: 10.3892/etm.2016.3625. PMCID: PMC5038468.PMID: 27698752
210. Suzuki H, Hirashima C, Nagayama S, Takahashi K, Yamamoto T, Matsubara S, Ohkuchi A. Increased serum levels of sFlt-1/PlGF ratio in

- preeclamptic women with onset at <32 weeks compared with ≥32 weeks. *Pregnancy Hypertens.* 2018 Apr;12:96-103. doi: 10.1016/j.preghy.2018.03.008. Epub 2018 Mar 19
211. Perni U, Sison C, Sharma V, et al. Angiogenic factors in superimposed preeclampsia: a longitudinal study of women with chronic hypertension during pregnancy. *Hypertension.* 2012;59:740–746
212. Stepan H, Herraiz I, Schlembach D, Verlohren S, Brennecke S, Chantraine F, Klein E, Lapaire O, Llurba E, Ramoni A, Vatish M, Wertaschnigg D, Galindo A. Implementation of the sFlt-1/PlGF ratio for prediction and diagnosis of preeclampsia in singleton pregnancy: implications for clinical practice. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2015 Mar;45(3):241-6. doi: 10.1002/uog.14799. PMID: 25736847; PMCID: PMC4369131.
213. Hiten D. Mistry, Lesia O. Kurlak, David S. Gardner, Ole Torffvit, Alastair Hansen, Fiona Broughton Pipkin, and Helena Strevens. Evidence of Augmented Intrarenal Angiotensinogen Associated With Glomerular Swelling in Gestational Hypertension and Preeclampsia: Clinical Implications. Originally published 25 Jun 2019 <https://doi.org/10.1161/JAHA.119.012611> *Journal of the American Heart Association.* 2019;8:e012611
214. Ali SM, Khalil RA. Genetic, immune and vasoactive factors in the vascular dysfunction associated with hypertension in pregnancy. *Expert Opin Ther Targets.* 2015;19(11):1495-515. doi: 10.1517/14728222.2015.1067684. Epub 2015 Aug 17. PMID: 26294111; PMCID: PMC4640938.
215. Liu Y, Zhao Y, Yu A, Zhao B, Gao Y, Niu H. Diagnostic accuracy of the soluble Fms-like tyrosine kinase-1/placental growth factor ratio for preeclampsia: a meta-analysis based on 20 studies. *Arch Gynecol Obstet.* 2015 Sep;292(3):507-18. doi: 10.1007/s00404-015-3671-8. Epub 2015 Feb 26. Review. PubMed PMID: 25716670.
216. Munazza B, Raza N, Naureen A, Khan SA, Fatima F, Ayub M, Sulaman M. Liver function tests in preeclampsia. *J Ayub Med Coll Abbottabad.* 2011 Oct-Dec;23(4):3-5. PubMed PMID: 23472397
217. Rolfes DB, Ishak KG. Liver disease in toxemia of pregnancy. *Am J Gastroenterol.* 1986 Dec;81(12):1138-44. PubMed PMID: 3788923.
218. Lim KH, Friedman SA, Ecker JL, Kao L, Kilpatrick SJ. The clinical utility of serum uric acid measurements in hypertensive diseases of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 1998 May;178(5):1067-71. doi: 10.1016/s0002-9378(98)70549-6. PubMed PMID: 9609585.
219. Burrows RF, Hunter DJ, Andrew M, Kelton JG. A prospective study investigating the mechanism of thrombocytopenia in preeclampsia. *Obstet Gynecol.* 1987 Sep;70(3 Pt 1):334-8. PubMed PMID: 3627580.
220. Sibai BM. The HELLP syndrome (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets): much ado about nothing?. *Am J Obstet Gynecol.* 1990 Feb;162(2):311-6. doi: 10.1016/0002-9378(90)90376-i. PubMed PMID: 2309811.
221. Murakami S, Saitoh M, Kubo T, Koyama T, Kobayashi M. Renal disease in women with severe preeclampsia or gestational proteinuria. *Obstet Gynecol.* 2000 Dec;96(6):945-9. doi: 10.1016/s0029-7844(00)01055-3. PubMed PMID: 11084183.

222. Ali MA, Hameed BH, Kamel WM. The association of serum cancer antigen 125 and c – reactive protein level with the severity of preeclampsia. *Karbala J Med.* 2012;5(1):1322–28
223. Casart YC, Tarrazzi K, Camejo MI. Serum levels of interleukin-6, interleukin-1beta and human chorionic gonadotropin in pre-eclamptic and normal pregnancy.. PMID: 17558690 DOI:10.1080/09513590701327638
224. Xu L, Lee M, Jeyabalan A, Roberts JM. The relationship of hypovitaminosis D and IL-6 in preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* 2014 Feb;210(2):149.e1-7. doi: 10.1016/j.ajog.2013.09.037. Epub 2013 Sep 29. PMID: 24080305; PMCID: PMC4040267.
225. Tayal D, Goswami B, Patra SK, Tripathi R, Khaneja A. Association of inflammatory cytokines, lipid peroxidation end products and nitric oxide with the clinical severity and fetal outcome in preeclampsia in Indian women. *Indian J Clin Biochem.* 2014 Apr;29(2):139-44. doi: 10.1007/s12291-013-0320-5. Epub 2013 Apr 13. PMID: 24757293; PMCID: PMC3990799.
226. Founds SA, Powers RW, Patrick TE, Ren D, Harger GF, Markovic N, Roberts JM. A comparison of circulating TNF alpha in obese and lean women with and without preeclampsia. *Hypertens Pregnancy.* 2008;27(1):39–48. doi: 10.1080/10641950701825838
227. Page NM, Woods RJ, Gardiner SM, Lomthaisong K, Gladwell RT, Butlin DJ, et al. Excessive placental secretion of neurokinin B during the third trimester causes pre-eclampsia. *Nature.* 2000;405(6788):797–800. doi: 10.1038/35015579
228. Tosun M, Celik H, Avci B, Yavuz E, Alper T, Malatyalioglu E. Maternal and umbilical serum levels of interleukin-6, interleukin-8, and tumor necrosis factor- α in normal pregnancies and in pregnancies complicated by preeclampsia. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2010;23(8):880–886. doi: 10.3109/14767051003774942
229. Siddiqui AH, Irani RA, Blackwell SC, Ramin SM, Kellems RE, Xia Y. 2010. Angiotensin receptor agonistic autoantibody is highly prevalent in preeclampsia: Correlation with disease severity. *Hypertension* 55: 386–393
230. Jensen F, Wallukat G, Herse F, Budner O, El-Mouseh T, Costa SD, Dechend R, Zenclussen AC. CD19+CD5+ cells as indicators of preeclampsia. *Hypertension.* 2012 Apr;59(4):861-8. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.188276. Epub 2012 Feb 21. PubMed PMID: 22353610.
231. Krasnyi AM, Gracheva MI, Sadekova AA, Vtorushina VV, Balashov IS, Kan NE, Borovikov PI, Krechetova LV, Tyutyunnik VL. Complex Analysis of Total and Fetal DNA and Cytokines in Blood Plasma of Pregnant Women with Preeclampsia. *Bull Exp Biol Med.* 2018 Apr;164(6):721-725. doi: 10.1007/s10517-018-4066-1. Epub 2018 Apr 16. PMID:29658087
232. Cui S, Gao Y, Zhang L, Wang Y, Zhang L, Liu P, Liu L, Chen J. Combined use of serum MCP-1/IL-10 ratio and uterine artery Doppler index significantly improves the prediction of preeclampsia. *Clin Chim Acta.* 2017 Oct;473:228-236. doi: 10.1016/j.cca.2016.12.025. Epub 2016 Dec 27. PMID:28038968.

233. Zarate A, Saucedo R, Valencia J, Manuel L, Hernandez M. Early disturbed placental ischemia and hypoxia creates immune alteration and vascular disorder causing preeclampsia. *Arch Med Res.* 2014;45:519–524.
234. Sánchez-Aranguren LC, Prada CE, Riaño-Medina CE, Lopez M. Endothelial dysfunction and preeclampsia: role of oxidative stress. *Front Physiol.* 2014 Oct 10;5:372. doi: 10.3389/fphys.2014.00372. PMID: 25346691; PMCID: PMC4193194.
235. LaMarca BB, Bennett WA, Alexander BT, Cockrell K, Granger JP. Hypertension produced by reductions in uterine perfusion in the pregnant rat: role of tumor necrosis factor-alpha. *Hypertension.* 2005 Oct;46(4):1022-5. doi: 10.1161/01.HYP.0000175476.26719.36. Epub 2005 Sep 6. PubMed PMID: 16144982.
236. Moreno-Eutimio MA, Tovar-Rodríguez JM, Vargas-Avila K, Nieto-Velázquez NG, Frías-De-León MG, Sierra-Martinez M, Acosta-Altamirano G. Increased serum levels of inflammatory mediators and low frequency of regulatory T cells in the peripheral blood of preeclamptic Mexican women. *Biomed Res Int.* 2014;2014:413249. doi: 10.1155/2014/413249. Epub 2014 Dec 7. PubMed PMID: 25574467; PubMed Central PMCID: PMC4277850.
237. Cakmak M, Yilmaz H, Bağlar E, Darcin T, Inan O, Aktas A, Celik HT, Ozdemir O, Atalay CR, Akcay A. Serum levels of endocan correlate with the presence and severity of pre-eclampsia. *Clin Exp Hypertens.* 2016;38(2):137-42. doi: 10.3109/10641963.2015.1060993. Epub 2015 Sep 29. PubMed PMID: 26418319.
238. Lamarca B, Brewer J, Wallace K. IL-6-induced pathophysiology during pre-eclampsia: potential therapeutic role for magnesium sulfate? *Int J Interferon Cytokine Mediat Res.* 2011 Jul 1;2011(3):59-64. doi: 10.2147/IJICMR.S16320. PMID: 22140321; PMCID: PMC3227031.
239. Davis JR, Giardina JB, Green GM, Alexander BT, Granger JP, Khalil RA. Reduced endothelial NO-cGMP vascular relaxation pathway during TNF-alpha-induced hypertension in pregnant rats. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2002 Feb;282(2):R390-9. doi: 10.1152/ajpregu.00270.2001. PubMed PMID: 11792648.
240. Orshal JM, Khalil RA. Reduced endothelial NO-cGMP-mediated vascular relaxation and hypertension in IL-6-infused pregnant rats. *Hypertension.* 2004 Feb;43(2):434-44. doi: 10.1161/01.HYP.0000113044.46326.98. Epub 2004 Jan 5. PubMed PMID: 14707155.
241. Pinheiro MB, Gomes KB, Ronda CR, Guimarães GG, Freitas LG, Teixeira-Carvalho A, Martins-Filho OA, Dusse LM. Severe preeclampsia: association of genes polymorphisms and maternal cytokines production in Brazilian population. *Cytokine.* 2015 Feb;71(2):232-7. doi: 10.1016/j.cyto.2014.10.021. Epub 2014 Nov 21. PubMed PMID: 25461403.
242. Peixoto AB, Araujo Junior E, Ribeiro JU, Rodrigues DB, Castro EC, Caldas TM, Rodrigues Junior V. Evaluation of inflammatory mediators in the deciduas of pregnant women with pre-eclampsia/eclampsia. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2016;29:75–79. DOI: 10.3109/14767058.2014.987117

243. Royle C, Lim S, Xu B, Tooher J, Ogle R, Hennessy A. Effect of hypoxia and exogenous IL-10 on the pro-inflammatory cytokine TNF-alpha and the anti-angiogenic molecule soluble Flt-1 in placental villous explants. *Cytokine*. 2009 Jul;47(1):56-60. doi: 10.1016/j.cyto.2009.04.006. Epub 2009 Jun 5. PubMed PMID: 19501525.
244. Samardziski I, Antovska V, Georgievska J, Livrinova V, Todorovska I, Simeonova-Krstevska S. The role of circulating placental angiogenic factors SFLT/PLGF ratio in patients with preeclampsia, a review. *Medicus* 2018.,Vol. 23(1) p.83-86.
245. Jusić A, Balić D, Avdić A, Pođanin M¹, Balić A.: The association of factor V G1961A (factor V Leiden), prothrombin G20210A, MTHFR C677T and PAI-1 4G/5G polymorphisms with recurrent pregnancy loss in Bosnian women. *Med Glas (Zenica)*. 2018 Aug 1;15(2):158-163. doi: 10.17392/948-18.