

УНИВЕРЗИТЕТСКА КЛИНИКА ЗА ГИНЕКОЛОГИЈА И АКУШЕРСТВО

МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ СКОПЈЕ

УНИВЕРЗИТЕТ „СВ. КИРИЛ И МЕТОДИЈ“



**Појава на срцевоштетување кај трудници со прееклампсија/гестациска
хипертензија**

докторски труд

д-р Иво Каев

Ментор: проф. д-р Силвана Јованова

Скопје, 2018

Појава на срцевооштетување кај трудници со прееклампсија/гестациска хипертензија

Резиме

Вовед: Хипертензивните заболувања во бременост се сретнуваат во 6 до 10% од сите бремености. Хипертензивни заболувања кои се јавуваат во бременост се гестациска хипертензија и прееклампсија. Последниве години забележана е поврзаност на гестациската хипертензија/прееклампсија со промени во срцевата структура и функција. Ехокардиографијата како неинвазивна метода за визуелизација на срцето сè повеќе се користи во следење на срцевата функција и хемодинамиските промени поврзани со нормални бремености, но и кај бремености во кои се јавува гестациска хипертензија/прееклампсија.

Цел: Да се воведат редовни контроли на срцевата функција кај трудници со гестациска хипертензија/прееклампсија.

Материјали и методи: Во рамките на студијата беа регрутирани 81 трудница. Станува збор за *case control* студија. Студијата се изведуваше од 1.5.2015 до 1.5.2017 (2 години). Трудниците беа регрутирани на Клиниката за гинекологија и акушерство, каде што по потпишаната информирана согласност беа поделени во две групи: нормотензивни и трудници со гестациска хипертензија/прееклампсија. Кај сите трудници во студијата се направи доплер ехокардиографски преглед. Студијата се изведе на Клиниката за гинекологија и акушерство и на Клиниката за кардиологија.

Резултати: Во рамки на студијата добиените резултати ја потврдуваат улогата на ехокардиографијата во следење на срцевата функција кај трудници со прееклампсија/гестациска хипертензија. Во испитуваната група на пациентките со гестациска хипертензија/прееклампсија во повеќе од 43% од случаите се забележа срцевото ремоделирање, односно асимптоматска левокоморна дисфункција/хипертрофија при влезната контрола, 33% при првата контрола (2 недели по породување), а перзистирање на промената 6 месеци постпартално се

сретна кај 28% од испитуваната популација. Во контролната (нормотензивна) група, освен кај една трудница, кај сите останати трудници немаше промена во срцевата функција.

Клучни зборови: ехокардиографија, трудници, гестациска хипертензија, прееклампсија, срцево оштетување, превенција

UNIVERSITY CLINIC FOR GYNECOLOGY AND OBSTETRICS

MEDICAL FACULTY SKOPJE

UNIVERSITY "SS CYRIL AND METHODIUS"



Heart abnormalities in pregnancies with preeclampsia/gestational hypertension

Doctorate thesis

Ivo Kjaev, MD

Mentor: Prof. Silvana Jovanova, MD, PhD

Skopje, 2018

Heart abnormalities in pregnancies with preeclampsia/gestational hypertension

Abstract

Introduction: Hypertensive disorders in pregnancies are seen in 6-10% of all pregnancies. Hypertensive disorders that are associated with pregnancy are gestational hypertension and preeclampsia. In the last several years a link was established between heart abnormalities and gestational hypertension/preeclampsia. Echocardiography as an imaging method is increasingly being used in obstetrics in the management of hemodynamic changes which occur in normal but also in pregnancies with gestational hypertension/preeclampsia.

Goal: To introduce regular heart controls in pregnancies complicated with gestational hypertension/preeclampsia.

Materials and methods: In the study 81 pregnant women were enrolled. It is a case control study. The study was conducted from 01.05.2015 until 01.05.2017 (2 years). Pregnant women were recruited from the outpatient clinic at the University Clinic for Gynecology and Obstetrics after they signed an informed consent. The patients were divided into two groups (normotensive and pregnancies with gestational hypertension/preeclampsia). All women received complete Doppler echocardiographic assessment. The study was done at the Clinic for Gynecology and Obstetrics and Clinic for Cardiology.

Results: The results confirm the study hypothesis about the role of echocardiography in heart monitoring in pregnancy complicated with gestational hypertension/preeclampsia. In the examined group with hypertension in more than 43% of the cases heart remodeling was seen with asymptomatic left chamber dysfunction/hypertrophy upon entry in the study, 33% on the first control (2 weeks postpartum). On the last control 6 months' postpartum persistent abnormalities were seen in 28% of the evaluated cases. In the normotensive control group heart function was normal in all evaluated cases except one.

Key words: echocardiography, pregnancies, gestational hypertension, preeclampsia, heart damage, prevention

ЛИСТА НА КОРИСТЕНИ КРАТЕНКИ

1. AST - аспартат трансминаза
2. ALT - аланин трасаминаза
3. LDH - лактат дехидрогеназа
4. UA - урична киселина
5. Hgb - хемоглобин
6. Hct - хематокрит
7. Le - леукоцити
8. Plt - тромбоцити
9. Г.Н – гестациска недела
10. S.C – царски рез
11. Proteinuria - присуство на протеини во урината > 0,3gr/L
12. LVEDd - левокоморна димензија на крај на дијастола
13. LVEDs - левокоморна димензија на крај на систола
14. ЛКЕДВ- лево коморен волумен на крај на дијастола
15. ЛКЕСВ- лево коморен волумен на крај на систола
16. EF - ежекциона фракција
17. FS - фракционо скратување
18. DVDb - десна комора во дијастола на база
19. LA - лева преткомора
20. AOasc - аорта аценденс
21. IVS - интракоморен септум
22. ZZLV - заден ѕид на лева комора
23. LKM - левокоморна маса
24. ЛКМИ- индекс на левокоморна маса
25. E бран- брзина на рано полнење на ЛК
26. A бран- брзина на доцно полнење на ЛК
27. ДТ- време на децелерација на А бран
28. ИВРТ- време на изоволуменска релаксација
29. E'- просечна брзина на лонгитудинално движење на митрален прстен одредена со ТДА
30. E/E' однос = меѓуоднос на врвната брзина низ МВ во фаза на рано полнење и движењето на митралниот прстен
31. PIGF - плацентарен фактор на раст
32. VEGF - васкуларен ендотелијален фактор на раст
33. BMI – ИТМ индекс на телесна маса

СОДРЖИНА

1. ВОВЕД.....	1
1.1 Класификација на хипертензивни нарушувања во бременост	3
1.2 Етиологија на Прееклампсија	6
1.3 Предикција на прееклампсија.....	9
1.4 Современ третман на хипертензија во бременост	14
1.4.1 Терапија кај лесна хипертензија во бременост.....	15
1.4.2 Терапија при тешка хипертензија.....	19
1.4.3 Антихипертензивни лекови кои треба да се избегнуваат во бременост	21
1.4.4 Антихипертензивна терапија постпартално и за време на доење	22
1.5 Кардиоваскуларни манифестации	22
2. ДИЗАЈН НА СТУДИЈАТА.....	25
3. ПРЕДМЕТ, МОТИВ И ЦЕЛИ	26
3.1 Предмет	26
3.2 Мотив.....	26
3.3 Цели на студијата.....	27
3.3.1 Примарни цели на студијата.....	27
3.3.2 Секундарни цели на студијата.....	27
4. ПАЦИЕНТИ И МЕТОДИ	28
4.1 Пациенти	28
4.1.1 Инклузиони критериуми за влез во студијата се:.....	28
4.1.2 Ексклузиони критериуми ќе бидат:.....	28
4.2 Методи.....	29
4.2.1 Анамнеза и физикален преглед	29

4.2.2 Следење (контролни прегледи) на пациентките	30
4.2.3 Лабораториски иследувања	31
4.2.4 Фетална ултрасонографија.....	31
4.2.5 Ехокардиографска ултрасонографија.....	32
4.3 ПАРАМЕТРИ ЗА АНАЛИЗА.....	40
5. СТАТИСТИЧКА ОБРАБОТКА НА ПОДАТОЦИ	42
6. РЕЗУЛТАТИ	43
7. ДИСКУСИЈА.....	72
8. ЗАКЛУЧОК.....	87
9. КЛИНИЧКА ПРЕСПЕКТИВА И ИМПЛИКАЦИИ ЗА ИДНИ ИСТРАЖУВАЊА.....	90
10. РЕФЕРЕНЦИ.....	91

1. ВОВЕД

Краток историјат

Прееклампсија – еклампсија првпат се споменува во литературата пред нашата ера од страна на Хипократ (400 пр. н.е.), кој потврдил дека појавата на главоболка заедно со летаргија и конвулзии во текот на бременост е лоша. Ова е најрана сугестија дека постои некаков ентитет со несакана бременост. De Sauvages (1710-1795 година) се смета за првиот научник кој го употребил зборот еклампсија, грчки збор кој значи грмотевица, веројатно мислејќи на ненадејните и неочекуваните конвулзии кои настапувале кај трудниците. Во 1739 година конечно ги разграничил нападите на прееклампсија од нападите поврзани со епилепсија, Demanet (1797 година) го препознал екстремното отекување кај екламптичните жени, а Rayer (1793-1867 година) првпат ја опишал протеинуријата во еклампсијата, односно нашол протеини во урината, Lever (1811-1859 година) прв докажал дека протеинуријата која се сретнува во еклампсијата е специфично за заболувањето. До средината на 1800-тите години симптомите како главоболка, болки во stomакот и едемите се нарекуваат состојба на прееклампсија (пред конвулзии) и го информираат лекарот дека станува збор за животозагрозувачка состојба. Со воведувањето на живиниот манометар од страна на Scipione Riva-Rossi's (1896 година) започнува да се мери крвниот притисок, и со тоа се дошло до сознание дека прееклампсијата претставува хипертензивно заболување. Оттогаш па досега хипертензијата во комбинација со протеинурија се карактеристики на преекалмпсија.

Прееклампсија се асоцира со мајчин перинатален морбидитет и морталитет¹ и се сретнува во 5% до 7% од трудниците во светски рамки.² Хипертензивните нарушувања во бременоста, вклучувајќи ја и прееклампсија, се сретнуваат во 10% од бременостите и претставуваат едни од најголемите причини за мајчин и фетален морбидитет и морталитет. Според Светската здравствена асоцијација (WHO), 16%

од мајчиниот морталитет во развиените земји се должи на хипертензивни нарушувања во бременоста, но клучно е тоа што во повеќе од половина од случаите, истите можеле да бидат превенирани.

Инциденцата на прееклампсија се зголемила за 25% во САД во последните две декади.³ Ненавремен и неправилен третман на прееклампсија се сретнува во голем дел од светот, со што во голема мера се влијае на можноста за навремен третман и спречување бројни перинатални компликации, па и смрт.⁴ Хипертензивните заболувања во бременоста се голем контрибутор за растот на светскиот прематуритет. Прееклампсијата претставува ризик за идни кардиоваскуларни заболувања и метаболички заболувања кај жените. Покрај многубројните истражувања, точната етиологија за потеклото на прееклампсија е непозната.

Хемодинамски истражувања за време на латентната фаза на прееклампсија се ретки и конфликтни поради многубројни различни класификации кои се користат⁵: лесна, средна и тешка, како и рана и доцна прееклампсија. Концептот за развојот на прееклампсија сè уште не е докрај разјаснет. Постојат теории на поделба на *рана* и *доцна прееклампсија*, кои се поврзани со различни етиологии.¹
⁶ *Рана прееклампсија* (пред 34 г.н.) е асоцирана со абнормален доплер на утерината артерија, интраутерина рестрикција на растот, како и влошен мајчин и фетален перинатален исход. *Доцната прееклампсија* од друга страна е со подобар мајчин и фетален перинатален исход.⁷ Млади трудници и прворотки се поподложни на појава на прееклампсија. Кај постари трудници постои зголемен ризик за хронична хипертензија, како и појава на суперпонирана прееклампсија. Инциденцата во голема мера е резултат на раса, етникум и генетски predispositions.⁸

1.1 Класификација на хипертензивни нарушувања во бременост

Според ACOG (American College of Obstetrician and Gynecologist), хипертензивните нарушувања се класифицирани во следниве групи:

- Гестациска хипертензија;
- Прееклампсија и еклампсија;
- Хронична хипертензија од која било етиологија;
- Прееклампсија суперпонирана на хронична хипертензија;
- Постпартална хипертензија.

Гестациска хипертензија - се дијагностицира кај трудници со крвен притисок 140/90 или поголем првпат по 20 г.н., најчесто во близина на терминот на породување без присуство на протеинурија. Неможната нормализација на притисокот по породувањето ја менува дијагнозата од гестациска кон хронична хипертензија. Исходот на бременостите поврзани со гестациска хипертензија е релативно успешен иако кај оние трудници со високи вредности на притисокот ризикот по самата бременост е сличен како за прееклампсија.⁹ Речиси половина од овие трудници ќе развијат симптоми за прееклампсија понатаму во бременоста. Гестациската хипертензија понатаму се рекласифицира како транзиторна хипертензија, доколку не се појави протеинурија и доколку тензијата се нормализира до 12 г.н. по породувањето. Со тоа гестациска хипертензија, макар и блага, бара редовни и строги контроли.¹⁰

Прееклампсија и еклампсија – заболување кое се јавува во бременост и кое има мултиорганско зафаќање. Протеинуријата заедно со хипертензијата се клучни во поставувањето на дијагноза за прееклампсија. Протеинуријата се дефинира како појава на 300mg/L протеини во 24-часовна урина. Помалку точен начин на воспоставување на дијагнозата на протеинурија е квалитативниот, со помош на стапчиња 1+. Сепак, иако овие два параметри се главни индикатори за

воспоставување правилна дијагноза, прееклампсија е можна и без протеинурија. Имено, во отсуство на протеинурија, прееклампсија се дијагностицира како комбинација на хипертензија и/или тромбоцитопенија (тромбоцити < 100000), хепатално оштетување (двојно зголемени вредности на трансминази), нова појава на ренална инсуфициенција (зголемени вредности на креатинин над 1,1 mg/dl или удвојување на серумскиот креатинин во отсуство на друго ренално заболување), белодробен едем, главоболки или визуелни пореметувања. Прееклампсијата во зависност од симптомите може да се класифицира како: лесна, средна и тешка. Тешка прееклампсија е дефинирана како ТА \geq 160/110 mmHg и појава на протеини над 5 gr/L во 24-часовна урина. Еклампсија е форма на прееклампсија во која, покрај симптомите за прееклампсија, се појавуваат и конвулзивни напади, кои не може да се поврзат со друго заболување. Конвулзиите се генерализирани и може да се јават пред, за време и по породувањето.

Табела 1. Дијагностички критериуми за хипертензивни нарушувања во бременост (ACOG 2013)

Состојба	Критериуми
Гестациска хипертензија	ТА > 140/90 mmHg по 20 г.н. кај нормотензивна жена
Прееклампсија – Хипертензија и:	
Протеинурија	\geq 300 mg/24 ч. (квалитативно)
	Протеин: креатинин однос \geq 0,3 или
	1+ (квантитативно)
	Или
Тромбоцитопенија	Тромбоцити < 100 000
Ренална инсуфициенција	Креатинин > 1,1 mg/dl или двојно од основните вредности
Хепатално зафаќање	Вредности на серумски трансминази двојно поголеми од нормала
Церебрални симптоми	Главоболка, визуелни промени и конвулзии
Пулмонален едем	

Хронична хипертензија од која било етиологија – Станува збор за хипертензија која била присутна пред бременоста или е дијагностицирана пред 20-тата гестациска недела.

Прееклампсија суперпонирана кај хронична хипертензија – Станува збор за суперпонирано заболување на веќе постојна хипертензија која е откриена пред бременоста или пред 20 г.н.. Кога ќе се појават симптоми во текот на бременост, се забележува пораст на претходно контролирана хипертензија со појава на протеинурија. Прееклампсијата може да ги комплицира хипертензивните нарушувања, и е за 4 до 5 почеста кај трудници со претходна хипертензија отколку кај оние без таа симптоматологија.¹¹ Во однос на самото дијагностицирање на суперпонирана прееклампсија, се смета дека дијагнозата се поставува по едно од следниве 7 сценарија:

1. Појава на нагло зголемување на тензијата или потреба за зголемување на медикацијата кај претходно добро контролирана хипертензија;
2. Ненадејна манифестација на други знаци и симптоми како зголемување на вредностите на хепаталните ензими;
3. Пад на вредностите на тромбоцитите под 100 000;
4. Појава на болка под десен ребрен лак и јаки главоболки;
5. Појава на пулмонална конгестија или едем;
6. Појава на ренална инсуфициенција;
7. Нагол пораст на значајни вредности на протеинурија.

Ако единствена манифестација претставува зголемување на вредностите на притисокот на вредности под 160/110 mmHg и појава на протеинурија, се смета дека станува збор за полесна форма на суперпонирана прееклампсија. Присуството, односно зафаќањето на орган (системска манифестација) се смета за сериозна форма на суперпонирана прееклампсија.

Постпартална хипертензија - симптомите на прееклампсија, вклучувајќи и прееклампсија со системско органско зафаќање и напади, може првпат да се појави во постпарталниот период. Друг феномен на постпартална хипертензија е појавата на блага хипертензија во периодот од 2 недели до 6 месеци по породувањето. Крвниот притисок е лабилен во наредните месеци постпартално и вообичаено се нормализира до крајот на првата година. Како и гестациската хипертензија така и постпарталната хипертензија се смета дека може да биде предиктор на идна појава на хронична хипертензија.

1.2 Етиологија на Прееклампсија

Прееклампсија е идиопатско заболување кое се сретнува во бременост. Постојат повеќе теории кои се обидуваат да ја објаснат причината за нејзиното појавување, од кои ќе ги споменеме најзначајните:

1. Абнормална трофобластна инвазија и плацентарна имплантација;
2. Имунолошка лоша адаптација меѓу мајка, постелка и фетус;
3. Мајчина лоша адаптација на кардиоваскуларни или инфламаторни промени во нормална бременост;
4. Генетски фактори вклучувајќи и наследни предиспонирани гени и епигенетски влијанија;
5. Азотен оксид;
6. Оксидативен и ендоплазматски ретикулум стрес;
7. Хемооксигеназа.

Абнормална трофобластна инвазија и плацентарна имплантација – нормалната имплантација настанува како резултат на ремоделирање на спиралните артериоли во decidua basalis. Овој комплексен процес овозможува конверзија на високорезистентните крвни садови со мал дијаметар во крвни садови со голем капацитет, и мала резистенција, сè со цел да се овозможи доволно

количество мајчина крв во растот и развојот на плодот. Ендоваскуларните трофобласти го заменуваат васкуларниот ендотел и аналогно мускулните обвивки го зголемуваат дијаметарот на крвниот сад. Во случаи на прееклампсија настанува некомплетна инвазија на трофобластот, со тоа се намалува количеството крв кое му е потребно на плодот, се зголемува нивото на хипоксемија, како и оксидативен стрес. Децидуални садови се обложени со ендоваскуларен трофобласт, но не и мускулните садови. Длабоките мускулни артериоли не ја губат ендотелната обвивка, и како резултат на тоа надворешниот дијаметар е само половина од тој на крвните садови кај нормални плацентации.¹²

Имунолошка лоша адаптација – губењето на толеранцијата или дисрегуларција може да биде една од причините за појава на прееклампсија. Хистолошките промени на мајчината страна на постелката одат во прилог на акутно отфрлање на графтот. Некои фактори кои се поврзани со дисрегулација вклучуваат имунизација од претходна бременост, некои наследени хумани леукоцитни антигени (ХЛА), макрофаги, рецепторни хаплотипови, како и можни присутни гени подложни за дијабетес и хипертензија.¹³ Во дел од поновите студии се испитува и агонистичкото антитело АТ1-АА¹⁴. Инфузија на АТ1-АА директно во трудни глувци резултира со појава на хипертензија. Овие антитела се индуцирани со продукцијата на цитокини и тумор некрозен фактор алфа (TNF α). Инфузија на TNF α во трудни глувци резултира во продукција на антитела во концентрации кои може да се споредат со трудници со прееклампсија.

Мајчина лоша адаптација – инфламаторните промени поврзани со лоша адаптација претставуваат само продолжение на првиот стадиум на овие промени со дефектна плацентација. Антинагиогените, метаболните фактори и други инфламаторни медијатори се смета дека провоцираат еднотелно клеточно оштетување. Клеточната дисфункција може да е резултат на екстремно голема активација на леукоцити во мајчината циркулација.¹⁵

Генетски фактори – во однос на прееклампсијата, се смета дека станува збор за мутифакториелно полигенетско заболување. Наследната предиспозиција за прееклампсија е поврзана со илјадници наследени гени (мајчини и таткови) кои контролираат ензимски и метаболни функции кај сите органи. Статистиките покажуваат дека прееклампсијата се сретнува кај 20% до 40% од ќерките од мајки со прееклампсија како и 11% до 37 % кај сестри, и 22% до 47% кај близнаци.¹⁶

Азотен оксид – нови студии ја потенцираат улогата на азот оксид во регулација на артерискиот притисок под разни физиолошки и патофизиолошки услови.¹⁷ Продукцијата на азотен оксид во нормална бременост е зголемена, и се смета одговорен за процесот на вазодилатација во бременост. Во услови на намалени вредности на азотен оксид, односно негова инхибиција, настанува периферна и ренална вазоконстрикција, протеинурија, IUGR, како и зголемен фетален морбидитет, слично како кај манифестации на прееклампсија.¹⁸

Оксидативен и ендоплазматски ретикулум стрес – оксидативниот стрес се споменува како иницијатор на прееклампсија, имено неговите зголемени вредности се системски следени и детектирани при прееклампсија.¹⁹ Во постелки на трудници со рана прееклампсија најдени се зголемени вредности на ендоплазматски ретикулум стрес.²⁰ Ендоплазматскиот ретикулум активира многубројни патишта насочени кон воспоставување на хомеостазата. Студиите сугерираат дека хомеостатскиот механизам затајува кај трудници со прееклампсија и апотични патишта се активираат, кои ја менуваат функцијата на постелката.²¹

Хемооксигеназа – станува збор за ген кој реагира на стрес, имено хемооксигеназа 1 (НО-1) и продуктот од неговата катализа јаглерод моноксид може да бидат инволвирани во патогенезата на настанување прееклампсија.²² Генетска или фармаколошка блокада на НО-1 кај трудни животни доведува до фенотипски промени налик на прееклампсија. Има повеќе докази кои покажуваат дека НО-1 и

каталитичките продукти можат да ја запрат прогресијата на прееклампсија преку прекини на патиштата кои се поврзуваат со плацентарна хипоксија и хипертензија.

23,24

1.3 Предикција на прееклампсија

Огромни напори се направени за да се најде демографски, биохемиски или биофизички наод, поединечен или во комбинација, за да може уште во рана бременост да се открие подоцнежното јавување на прееклампсија.

За жал не постои идеален предиктивен тест по дефиниција. Сè зависи од преваленцијата на заболувањето и се бара подобен тест. Најдобар начин да се утврди резултатот од специфичен тест е со корелација.²⁵ Инциденцата на прееклампсија е релативно мала, па е потребно скрининг-тестот да биде со позитивни резултати со висок однос на веројатност (likelihood ratio), а тестовите со негативен резултат да имаат низок однос на веројатност (likelihood ratio), за да сме сигурни во исклучување на заболувањето. Предикцискиот тест ќе има клиничка важност доколку се можни ефективни превентивни и терапевтски интервенции или ако по предикција трудниците со хипертензивни нарушувања би се следеле посторо тогаш би се подобриле мајчините и феталните исходи. Ризикот за прееклампсија се зголемува за 2 до 4 пати ако трудницата има роднина од прво колено со веќе претходно докажана прееклампсија, а се зголемува за 7 пати ако во претходната бременост се јавила прееклампсија.²⁶ Близначка бременост претставува дополнителен ризик фактор, исто како и мултипна бременост кај трудници со три плода.

Класични кардиоваскуларни ризик-фактори како:

- возраст над 40 години;
- дијабетес;
- обезитет;
- преегзистирачка хипертензија;
- нулипаритет;
- историја на тромбофилија;
- системски лупус;
- ИВФ бременост,

дополнително го зголемуваат ризикот. Зголемената преваленција на хронична хипертензија кај жените над 35 години ја објаснува зголемената преваленција на прееклампсија меѓу постари трудници. Влијанието на расните фактори е тешко за утврдување поради разликата која е присутна меѓу нивните различни соцоекономски и културни фактори. Вредно да се запомни е дека прееклампсија најчесто настанува кај здрави прворотки без јасни ризик-фактори. Обидите да се предвиди прееклампсија за време на раната фаза на бременост со користење клинички ризик-фактори покажуваат мала предиктивна вредност со детекција од 37% кај трудниците кои развиваат рана прееклампсија и 29% кај оние кои развиваат доцна прееклампсија со лажнопозитивни резултати 5%.²⁷

Предикција на прееклампсија со помош на доплер на а.uterina

Корисноста на arteria uterina, односно доплер на а. утерина долго време се разгледува за предикција на прееклампсија.²⁸ Зголемена резистенција во протокот на а.утерина предизвикува или зголемен индекс на резистенција или појава на „notch“. Студиите работени за предикција на прееклампсија даваат подобри резултати кај преттерминска од терминска прееклампсија..²⁸ Сепак, доплер на а.утерина за предикција на прееклампсија има мала сигнификантност и мала предиктивна можност. Рандомизирани студии кои даваат поддршка на користење доплер на а.утерина во детекција на прееклампсија не постојат.

Предикција на прееклампија со помош на биомаркери

Биомаркерите се значајни за предикција на прееклампија преку страфикација на заболувањето и таргетна терапија. Користењето на уринарните и циркулирачките биомаркери помага во предикција на заболувањето.²⁹

Биомаркери поврзани со ангиогенеза

Промени во бројот на циркулирачки антиангиогени протеини (тирозин киназа и ендолигин) како и проангиогени протеини PIGF и VEGF се разгледувани како потенцијални биомаркери за предикција на прееклампија.²⁹ Промени во концентрациите на тирозин киназа 1, PIGF и на ендогинот се сретнуваат неколку недели пред појава на прееклампија. Многубројни студии ја потврдија улогата на тирозин киназа – 1, во вид на антиангиоген протеин, како предиктор на рана прееклампија. Негова промена во циркулацијата се сретнува 4-5 недели пред појавата на прееклампија, и тој како маркер не е предиктивен во раната фаза на бременоста. За разлика од него, концентрациите на PIGF почнуваат да паѓаат 9-11 недели пред појавата на хипертензија со протеинурија и се забрзуваат во последните 5 недели пред појавување на симптомите на заболувањето.³⁰ Неколку студии го имаат испитувано PIGF во првиот триместар од бременоста и имаат скромни резултати во однос на предиктивноста на прееклампија. Но, PIGF, во комбинација со пулсативноста на а.утерина и неколку други биомаркери, значително ја подобрува предикцијата на прееклампија.³¹ Затоа е направен алгоритам со логистичка регресија во кој се комбинираат: пулсативниот индекс на а.утерина, средниот артериски притисок, PAPP-A, серумски слободен PIGF, БМИ, како и прворотка или претходна бременост со прееклампија, и на овој начин се добива детекција од 93,1% со лажнопозитивен наод од 5%.

Иако резултатите од оваа студија се ветувачки докази дека има подобрување на мајчино-феталниот исход, такво нешто не може да се заклучи. Во една студија испитувачите го испитуваа тирозин киназа-1, PIGF и ендогин во 1 622 бремености

и најдоа супериорни резултати за соодносот на PIGF/ендогин со сензитивност од 100%, а специфичност од 98% за појава на рана прееклампсија.³² Идните студии би требало да ја испитуваат клиничката корист на детекција на рана прееклампсија со биомаркери, со цел да се подобри мајчиниот, односно феталниот исход.

Плацентарен протеин 13

Неколку студии покажале пониски вредности на плацентарен протеин 13 кај трудници кои развиваат рана прееклампсија (<34 г.н.).³³ Комбинирањето на плацентарниот фактор 13 заедно со други предиктивни маркери може да ги подобри предиктивните перформанси за откривање рана прееклампсија.

Предикција на лош перинатален исход кај пациенти со гестациска хипертензија/прееклампсија

Користа на биомаркерите може да се искористи и за да се проценат лошите перинатални исходи кај трудници со прееклампсија и гестациска хипертензија. Имено, уричната киселина е досега истражувана, и е пронајдено дека нејзините зголемени концентрации се корисни во идентификување трудници со гестациска хипертензија кои би можеле да добијат прееклампсија или да имаат лош перинатален исход.³⁴ Скорешна проспективна студија предложи дека уричната киселина може да биде точен предиктор во оваа популација со позитивна предикција од 91,4% за вредности над 5,2 mg/dl.³⁵ Дополнителни маркери кои се испитувани ги вклучуваат PIGF и плазматскиот тирозин, кои имаат помала предиктивна вредност од уричната киселина. Долгорочни студии се потребни за евентуална имплементација на овие маркери во редовни контроли. Според досегашните сознанија, комбинацијата на овие биомаркери заедно со доплер на артерија утерина се најдобрата предиктивна можност за предикција на рана прееклампсија.³⁶

Превенција на прееклампсија

Многубројни стратегии се разгледувани последниве 20 години за превенција на прееклампсија, од кои дел од нив со лимитиран успех.

Антиагрегациона терапија

Дел од хипотезите за потеклото на прееклампсија ја спомнуваат промената на соодносот на простаглицин-тромбоксан. Нискодозажен аспирин (80 mg или помалку), како антиинфламаторен лек кој го блокира создавањето тромбоксан, е испитуван во многубројни студии како кај нискоризични така и кај вискоризични пациентки. Крајниот заклучок е дека аспиринот е корисен кај вискоризични трудници (хронична хипертензија, претходна прееклампсија и дијабетес), имено аспиринот има мал, но значаен заштитен ефект и може да се дава како примарна превенција кај трудници со висок ризик со почеток на терапија во прв триместар.³⁷

Додаток на антиоксиданти Вит Ц и Вит Е

Оксидативниот стрес придонесува за појава на прееклампсија, па затоа се сметаше дека антиоксидантите може да помогнат во превенција на прееклампсија. И покрај постојниот ентузијазам, големи рандомизирани студии покажале дека додатоци на витамин Ц и витамин Е не го намалуваат ризикот од прееклампсија, ниту го подобруваат мајчиниот и феталниот исход.³⁸

Други нутриенти

Испитувани се калциумот и витаминот Д. Во однос на калциумот, утврдено е дека може да има корист, но во земји со низок внес на калциум, што не е случај во развиените земји. Дефицит на витамин Д се смета за фактор кој придонесува за појавата на прееклампсија³⁹, но дали додатокот помага сè уште е непознато.

Промени во начинот на живот

Нема докази дека одморањето во кревет има позитивен ефект како превентивна стратегија. Од друга страна, редовното вежбање го намалува ризикот од хипертензија и од кардиоваскуларни заболувања. Редовно 30-минутно вежбање е моментално препорачано за време на нормална бременост.⁴⁰ Умерено вежбање се смета дека ја стимулира плацентарната ангиогенеза и ја подобрува мајчината ендотелијална дисфункција. За потврда на овие наоди потребни се долгорочни рандомизирани студии.

1.4 Современ третман на хипертензија во бременост

Дилемата кога и како да се третира хипертензија во бременост отсекогаш била присутна. Главна цел во бременост е да се спречи мајчина интракранијална хеморагија. Вредностите на притисокот кои бараат медикаментозен третман не се докрај дефинирани во зависност од тоа дали примарниот фокус е на бременоста или на мајката.^{41,42} Најголем дел од лекарите започнуваат со медикаментозен третман при систолен притисок >140-170 mmHg или дијастолен притисок >90-110 mmHg. Третман на хипертензијата е задолжителен кога вредностите се над 170/110 mmHg. Кога веќе се започнува со третман на хипертензијата, целта е да се добијат вредности на средниот артериски притисок < 125 mmHg. Прекумерна терапија или намалување на вредностите на притисокот може да доведе до плацентарна хиперфузија и со тоа да се загрози фетусот. За жал, нема докази дека фармаколошкиот третман на хронична или гестациска хипертензија заштитува од појавата на прееклампсија. Промени во диетата или одморање во кревет не покажале мајчин или фетален бенефит.^{43,44,45}

Сите антихипертензивни лекови ја поминуваат фето-плацентарната бариера и влегуваат во феталната циркулација. Кај ниту еден од лековите кои се користат во третман на хипертензија во бременост не е забележан тератоген ефект, иако се

знае дека ACE инхибиторите се токсични (ретко се користат). Целта на третманот на хипертензија во бременоста е да се овозможи продолжување на бременоста, феталниот раст и зрелост.

1.4.1 Терапија кај лесна хипертензија во бременост

Доказите во корист на третирање лесна до средна хипертензија во бременост се во однос на мајчиниот бенефит, при што прав бенефит во перинаталниот исход не е забележан.⁴⁶ Дел од трудниците кои имаат хронична хипертензија се во можност да ја прекинат својата терапија во првата половина од бременоста поради физиолошкиот пад на притисокот за време на тој период. За жал, ова е привремено, и во втората половина од бременоста кај нив се јавува потреба од повторен третман

Антихипертензивни лекови

Централно делувачки α_2 адренергичени агонисти

Метилдопа е централно делувачки α_2 адренергичен рецептор агонист. Ја спречува вазоконстрикцијата преку централен механизам, со што го намалува ослободувањето на катехоламини.⁴⁷ Го намалува системскиот васкуларен отпор без притоа да ја намали срцевата пумпна маса.⁴⁸ Несакани ефекти кои настануваат како резултат на користење метилдопа се следните: слабост, депресија, тешкотии во спиењето и намалена саливација. Во зависност од дозата на лекот пријавени се и следните несакани ефекти: зголемени вредности на хепаталните ензими кај околу 5% од трудниците, а дел од нив развиваат и позитивен антинуклеарен антиген или антиглобулин (Coombs) тест, иако клиничката хемолитичка анемија е ретка.^{35,49} Се советува избегнување на лекот кај трудници со претходна историја за депресија поради зголемен ризик за постпартална депресија.⁵⁰ Метилдопа се користи долго во третманот на хипертензија во бременоста без тератогени ефекти.³⁵ Неговата

безбедна употреба во бременоста е потврдена со многубројни студии во 80-тите кога и децата на мајки кои користеле метилдопа биле соодветно следени.³¹

Скорешни студии покажуваат дека користењето метилдопа во бремености комплицирани со хипертензија нема ефект на пулсативниот доплер и индекс на отпор на утерина артерија кај мајката, и со тоа тој не влијае на промена на утероплацентарната циркулација и на феталниот раст.⁵¹ Дозите кои се користат во бременост се слични со дозите кои се користат кај нетрудната популација.⁵²

Клонидин е централно делувачки адренегичен агонист, делува и на периферните и на централните α_2 рецептори, со што ја намалува срцевата пумпна снага, системскиот васкуларен отпор, систолниот притисок и срцевата фреквенција.⁵³ Клонидинот е сличен на метилдопа во однос на ефикасност и безбедност во бременоста.⁴¹

Периферно делувачки адренергични – рецептори антагонисти

Лабеталол е неспецифичен β блокирачки агент со васкуларни α_1 рецептори, блокирачки капацитети и се користи често во бременоста.⁵⁴ Фетуси со застој во феталниот раст (IUGR) и ниска родилна тежина на плацентата се забележани при користењето атенолол во вториот триместар од бременоста⁵⁵, но не и кога се користел лабеталол. Опишани несакани ефекти вклучуваат: слабост, летаргија, бронхоконстрикција и пореметување на сонот.³⁰

Во споредба на студии за користење антихипертензивна терапија кај лесна до средна хипертензија најдено е дека β блокерите во споредба со метилдопа имаат подобар ефект во намалување на епизодите на тешка хипертензија кај трудници со хипертензија.⁵⁶

Блокатори на калциумски канали

Орален нифедипин и верапамил честопати се користат како лекови од втор избор во третман на хипертензија во бременост. Нема докази дека се тератогени.⁵⁷ Блокатори на калциумовите канали делуваат по следниов принцип: го инхибираат навлегувањето на калциумските јони во васкуларниот систем на мазните мускули, што резултира со артериска вазодилатација: нифедипинот делува пред сè на васкулатурата, додека верапамилот примарно делува на срцето. Несакани ефекти од користењето на овие лекови се: тахикардија, палпитации, периферен едем, главоболки и лицево црвенило.⁵⁸

Директни вазодилататори

Хидралазин во денешно време преобладава се користи за интравенски третман на тешка хипертензија во бременост. Хидралазинот селективно ги релаксира артериолите на мазните мускули. Несакани ефекти се следните: главоболка, гадење, црвенење и палпитации. Не е тератоген, иако се пријавени случаи на неонатална тромбоцитопенија, ретки случаи на полинеуропатија, која реагира на пиродоксин при хронично земање на лекот и системски лупус.⁵⁹

Бројни студии покажуваат дека сепак интравенозен лабеталол или орален нифедипин се лекови од прв избор во споредба со интравенозен хидралазин тешка хипертензија во бременост.⁶⁰

Натриум нитропрусид ретко се користи во бремености и е резервиран за животозагрозувачка хипертензија.⁶¹

Диуретици

Користењето диуретици за време на бременост е контроверзна тема поради можноста да настапи редуцирање на плазматскиот волумен. Во рандомизирана

студија на трудници со хипертензија во бременост користењето диуретици го намалува плазматскиот волумен, но не беше поврзано со несакани исходи по однос на бременоста.⁶² Трудници кои се на диуретици пред бременоста може да продолжат со истата терапија, освен ако не се јават знаци за прееклампсија (протеинурија). Во таков случај би требало да се прекине со третманот на диуретици, дека истите може да придонесат за дополнително намалување на хиповолемичната состојба, да го стимулираат ренин ангиотензин системот и да ја влошат хипертензијата.⁶³

Табела 2. Третман на лесна/средна хипертензија во бременост (ACOG 2012)

Лек	Почетна доза	Интервали	Максимална доза	Мајчини несакани ефекти
Лабеталол	100 до 400 mg	2 до 4 пати на ден	1200 mg/д	Главоболка
Алфаметилдопа	250 до 500 mg	2 до 4 пати на ден	2000 mg/д	Мајчина седација, покачени хепатални ензими, депресија
Нифедипин	10 до 20 mg	2 до 3 пати на ден	120 mg	Главоболка
Нифедипин р	20 до 60 mg	1 на ден	120 mg	Главоболка

1.4.2 Терапија при тешка хипертензија

Морталитетот и морбидитетот кај тешка хипертензија (>170/110 mmHg), најчесто како резултат на тешка прееклампсија се големи. Кај овие трудници постои значително намалување на плазматскиот волумен, при што и мали дози диуретици или антихипертензивни може значајно да влијаат на нагло намалување на крвниот притисок. Добра контрола на притисокот кај прееклампсија не го стоира прогедирањето на болеста, единствен лек претставува породувањето. Вредноста на добрата контрола на тензијата е во намалување на епизодите на цереброваскуларна хеморагија, односно избегнување мозочен удар.

Современиот третман на тешка хипертензија вклучува адекватната контрола на притисокот честопати и со интравенозна терапија и брзо завршување на бременоста со строга контрола на ризикот кај мајката и фетусот. Во зависност од земјата и од присутните лекови, најчесто контролата се прави со: парентерален хидралазин или лабетолол, а во други земји со орлаен нифедипин.

Во Македонија лабетолол и хидралазинот не се регистрирани лекови така што лекови на избор се метилдопа и нифедипин. Трудниците со тешка хипертензија треба да се лекуваат во терцијарни здравствени установи со строга контрола на внес или излез на течност со цел избегнување пулмонален едем.⁶⁴ Тешки форми на прееклампсија бараат третман и прием на одделение за интензивна нега честопати поради респираторно засегање или „системски инфламаторен одговор синдром“ (SIRS).⁶⁵

Како профилакса од екламптични напади интравенозен магнезиум сулфат се користи во болнички услови.

Табела 3. Третман на тешка хипертензија во бременост (ACOG 2011, 2013)

Лек	Почетна доза	Повторувачки дози до контрола на притисок	Максимална тотална доза	Коментари
Лабеталол	20 mg и.в. во 2 минути	40 по 10 минути, 80 на секој 10 минути (најмногу 2 дози)	220 mg	Избегнувај при астма, ХОББ, Кардиомиопатија
Хидралазин	5 mg и.в. или 10 mg и.м.	5 или 10 mg во зависност од одговорот секој 20 мин.	20 mg и.в. или 30 mg и.м.	Ризик од ненадејна хипотензија и мајчина тахикардија
Краткоделувачки нифедипин	10 mg пер ос	10 mg пер ос по 30 мин.	20 mg	Не е дозволен од FDA, да се избегнува кај трудници со коронарна болест, аортна стеноза, дијабетес и над 45 години
Натриум нитропрусид	0,25 $\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$	Максимална доза од 5 $\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$	Фетално труење со цијанид ако се користи повеќе од 4 часа	Во итни ситуации и во најкратко можно време поради можно труење со цијанид
Континуирана интравенска инфузија на лабеталол	Инфузија од 20 mg/ч	Титрирање во однос на притисокот	160 mg/ч	Секундарна алтернатива во случај на неуспех на парентерален

				хидралазин и лабеталол
Континуирана интравенска инфузија на никардипин	Инфузија од 3 mg/ч	Титрирање во однос на притисок	10 mg/ч	Секундарна алтернатива во случај на неуспех на парентерален хидралазин и лабеталол
Глицерил тринитрат	И.в. инфузија од 5 µg/ч	Постепено зголемување на секој 3 до 5 минути	100 µg/ч	Лек од избор кај прееклампија со белодробен едем

1.4.3 Антихипертензивни лекови кои треба да се избегнуваат во бременост

Фетотоксичноста е потврдена кај ACE инхибитори и ARB, но нема податоци кои би ја потврдиле тератогеноста.^{66,67} Жени кои останале трудни под дејство на оваа терапија треба да бидат запознаени со ризиците од истата. Треба да ја прекинат посебно во првиот триместар од бременоста. Многубројни малформации и несакани настани поврзани со ACE инхибитори и ARB се пријавени,^{68,69} вклучувајќи:

- олигохидроамнион;
- интраутерин застој во растот кај плодот (IUGR);
- контрактури на зглобовите;
- белодробна хиперплазија;
- хипокалварија;
- фетална бубрежна тубаларна диспазија и неонатално бубрежно откажување.

1.4.4 Антихипертензивна терапија постпартално и за време на доење

Постпартална хипертензија е чест наод. Крвниот притисок типично расте по породувањето во првите 5 дена⁷⁰, па така трудници со хипертензија во бременоста може веднаш по породувањето да бидат нормотензивни, но и обратно, т.е. да станат хипертензивни неколку дена потоа. Метилдопа би требало да се избегнува поради ризик од постпартална депресија. Лек од прв избор е атенолол заедно со нифедипин или АСЕ инхибитор. Жени со гестациска хипертензија/пreeклампсија вообичаено престануваат со секаква терапија по 6 недели. Оние со хипертензија пред бременоста се враќаат на старата терапија. Диуретици се избегнуваат кај жените кои сакаат да дојат поради зголемена жед кај нив. Протеинуријата вообичаено се нормализира во рок од 3 месеци по породувањето при отсуство на бубрежно заболување.⁷¹

Точна процена на количество на лек кој се излачува во мајчиното млеко е тешко да се каже затоа што тоа зависи од повеќе фактори: разложување на лекот во масти, поврзување за протеини, јонизација, молекуларна тежина, како и составот на самото млеко. Најголем дел од антихипертензивните лекови се безбедни за користење при доење.^{72, 73}

1.5 Кардиоваскуларни манифестации

Присутни се многубројни промени во адаптација на организмот кај трудници кои се засегнати од хипертензивни нарушувања, а посебно кај трудници со пreeклампсија. Промените се должат на зголемено срцево постоптоварување (afterload) предизвикано од хипертензија, срцево предоптеретување (preload) што влијае негативно на намалената хиперволемија во бременоста, ендотелијална активација со пренос на течности од интра во екстрацелуларниот простор што е важно за самото белодробие и може да доведе до белодробен едем.

Хемодинамиски промени и срцева функција

Хемодинамиските промени зависат најмногу од типот и од тежината на хипертензијата, од претходни хронични заболувања, како и од тежината на прееклампсијата. Кај некои трудници кардиоваскуларните промени може да се јаваат и пред самата хипертензија.⁷⁴ Кога сакаме да ја одредиме срцевата функција во прееклампсија, потребни се ехокардиографски мерења на миокардната функција и на клинички важната вентрикуларна функција.

Миокардна функција

Миокардната функција, ремоделирањето на коморите како и динамиката на полнење на левата комора неинвазивно се проценува со ехокардиографска анализа. Се користат неколку техники: дводимензионална и M-mode ехокардиографија, пулсна доплер анализа (ПДА), ткивна доплер анализа како и понови техники на проценка на коморната деформација. Скорешните испитувања одат во прилог на тоа дека кај трудниците со гестациска хипертензија и со прееклампсија настанува коморно ремоделирање со последователна дијастолна дисфункција. Покрај тоа што голем дел од овие промени се среќаваат и во здравата трудничка популација, кај пациентките со хипертензија во бременост продолжуваат да бидат присутни и 6 месеци по породувањето.⁷⁵

Коморна функција

Трудниците со нормална бременост и без хипертензивни нарушувања имаат нормална коморна функција. Трудниците со хипертензивни нарушувања најчесто имаат сочувана коморна систолна функција, но кај значаен број од оваа група на трудници присутна е дијастолна дисфункција.⁷⁶ Кај трудниците со прееклампсија промената во срцевата функција дополнително може да е резултат и на агресивна супституција на течности што доведува до зголемен притисок на полнење на коморите.

Волумен на крв

Хемоконцентрација е еден од главните знаци за прееклампсија. Нормалниот волумен на крвта кај трудници изнесува 4 500 ml, додека во нетрудната популација изнесува околу 3000 ml. Очекуваното зголемување на крвниот волумен кај трудници со прееклампсија е многу мало, тоа се должи на генерализирана вазоконстрикција што ја следи ендотелната активација и течење на плазмата во интерстицијалниот простор поради зголемена пермеабилност. Трудниците со гестациска хипертензија без прееклампсија вообичаено имаат нормален волумен на крвта.⁷⁷

2. ДИЗАЈН НА СТУДИЈАТА

По својот дизајн студијата е проспективна, опсервациона лонгитудинална студија. Студијата се изведуваше на Клиниката за гинекологија и акушерство и на Клиниката за кардиологија во текот на две години, односно во периодот од 1.5.2015 година до 1.5.2017 година.

Секој пациент даде писмена согласност за учество во студијата.

На трудниците им беше објаснета целта на оваа студија, за можната корист која би произлегла од неа, како и можноста во секој момент да се повлечат од истражувањето.

За ова истражување беше добиена согласност од етичката комисија при Медицинскиот факултет во Скопје.

3. ПРЕДМЕТ, МОТИВ И ЦЕЛИ

3.1 Предмет

Предмет на ова истражување е промената на коморната функција на срцето кај бремености комплицирани со гестациска хипертензија/пreeклампсија и нивното влијание во текот на бременоста.

3.2 Мотив

Мотивот за изработка на оваа студија претставува потребата од подобро разбирање на хипертензивни нарушувања што се сретнуваат во бременоста. Станува збор за честа патологија и област која сè уште не е докрај испитана. Околу 10% од трудниците страдаат од хипертензија во бременоста. Бременоста го оптоварува кардиоваскуларниот систем, а појавата на хипертензија уште повеќе. По самото породување најчесто се заборава на хипертензијата во бременоста. Не постои континуитет, но и соработка со другите специјалности за евентуален понатамошен третман и следење на пациентките. Дополнителен мотив е намалување на морбидитет кај трудничката популација, т.е. следење на веќе настанатите промени во бременоста. Испитување дали промените се трајни и какви долгорочни промени би можело да очекуваме.

3.3 Цели на студијата

3.3.1 Примарни цели на студијата

- Да се утврди ехокардиографски срцевата функција во текот на бременоста, но и по завршување на бременоста кај контролна група здрави трудници и испитувана група трудници со гестациска хипертензија/пreekлампсија.

3.3.2 Секундарни цели на студијата

- Да се утврди дали промените се реверзибилни и како тоа влијае на понатамошниот квалитет на животот.
- Дали има потреба од посебен алгоритам, односно план за контроли во понатамошниот тек на животот кај засегнатата популација.
- Во рамки на испитувањата, дополнително ќе се утврдат вредностите на БМИ, како и неговата корелација во однос на испитуваните групи.
- Дали има разлика во начинот на породување кај трудници со гестациска хипертензија/пreekлампсија во однос на трудниците со нормотензивна контрола.
- Предвремено породување во групата гестациска хипертензија/пreekлампсија споредено со контролната група.
- Вредности на систолен и дијастолен притисок во корелација со гестациска хипертензија и пreekлампсија.
- Тераписки можности за регулирање и за контрола на притисокот.

4. ПАЦИЕНТИ И МЕТОДИ

4.1 Пациенти

Во студијата беа вклучени 81 трудница кои ја контролираа својата бременост на Клиниката за гинекологија и акушерство. Трудниците дадоа согласност за учество во студијата и беа селектирани помеѓу 28-мата и 34-тата гестациска недела од бременоста. Во рамки на стандардната обработка, трудниците беа поделени во 2 групи:

1. *Трудници со гестациска хипертензија и трудници со прееклампсија (51);*
2. *Контролна група на нормотензивни трудници (30).*

4.1.1 Инклузиони критериуми за влез во студијата се:

1. Единечна бременост помеѓу 28-мата и 34-тата г.н.;
2. Единечна бременост со симптоми на гестациска хипертензија;
3. Единечна бременост со симптоми на прееклампсија.

4.1.2 Ексклузиони критериуми ќе бидат:

1. Нејасна гестациска возраст;
2. Близначки бремености;
3. Претходна историја на срцеви заболувања;
4. Дијабетес во бременоста;
5. Преегзистирачка хронични заболувања;
6. Хромозомски или ултразвучни сомнителни фетални малформации.

4.2 Методи

По потпишување на информираната согласност, трудниците беа комплетно ултразвучно и лабораториски евалуирани во рамки на стандардните испитувања во бременоста.

4.2.1 Анамнеза и физикален преглед

Кај сите пациентки беше земена детална анамнеза за кардиоваскуларни заболувања и/или придружни заболувања кои би имале влијание на кардиоваскуларниот систем како што се: пушење, артериска хипертензија, дијабетес мелитус, астма и др.

Кај сите пациентки беше направен и детален физикален преглед со мерење крвен притисок, телесна тежина и висина. Мерење телесна тежина (kg) и висина (cm) се направи кај пациентките со цел одредување на индексот на телесна маса (body mass index, BMI, kg/m²).

Одредувањето на индексот на телесна маса се одредуваше по следата формула:

$$\text{ИТМ} = \text{тежина (kg)} / \text{висина}^2 (\text{m}^2)$$

Прекумерна тежина е ако ИТМ > 25 kg/m²

Обезност е дефинирана како ИТМ >30 kg/m².

Дијагнозата за прееклампсија се потврди според протоколот на Интернационалното друштво за испитување на хипертензија во бременост.⁷⁸

Прееклампсија се дефинира како состојба при која вредноста на дијастолниот притисок е ≥ 90 mmHg, измерен во два наврати со пауза меѓу мерењата од 4 часа, и присуство на протеинурија > 300 mg во 24-часовна колекција кај трудници по 20-тата гестациска недела од бременоста кои претходно биле со нормален крвен притисок.

Гестациска хипертензија се дефинира како појава за прв пат на ТА $> 140/90$ mmHg мерена во два наврати, со најмалку 4 часа пауза помеѓу двете мерења кај трудници по 20 г.н. од бременоста без присуство на протеинурија.⁷⁹

4.2.2 Следење (контролни прегледи) на пациентките

Трудниците беа подложни на три прегледи. Првите два прегледи беа на Клиниката за гинекологија и акушерство и на Клиниката за кардиологија. Последниот преглед се изведе на Клиниката за кардиологија.

1. Прва контрола при влез во студијата помеѓу 28 и 34 г.н.

- Примарна обработка на трудниците кои беа детално запознаени со целта на студијата и доброволно потпишаа согласност за учество;
- Фетален ултразвук (Клиника за гинекологија и акушерство);
- Лабораториска обработка (Клиника за гинекологија и акушерство);
- Ехокардиографска контрола (Клиника за кардиологија).

2. Втора контрола по породување

- Начин на породување;
- Апгар скоп;
- Перинатален исход за мајка;
- Перинатален исход дете;
- РТМ;
- Присуство или отсуство на хипертензија;
- Контрола на ехокардиографија.

3. Трета контрола 6 месеци по породување (Клиника за кардиологија)

- Хипертензија;
- Терапија;
- Контролна ехокардиографија.

4.2.3 Лабораториски иследувања

Кај сите трудници вклучени во студијата беше направена проверка на крвна слика, електролитен статус, гликемија, хепатална функција, протеински статус, креатин и уреа, како и уринарен статус.

4.2.4 Фетална ултрасонографија

Стандардна фетална биометрија и доплерска анализа при влез на трудниците во студијата се изведуваше со Voluson 730 pro (Слика 1) на Клиниката за гинекологија и акушерство од страна на докторандот.

При влез во студија (прва контрола) утврдување на:

- презентација на плод;
- основна фетална биометрија;
- позиција и структура на постелка, како и количество на околуплодова вода;
- доплерска евалуација на a.umbilicalis и a.cerebri media;
- EFW (процена на тежина на фетусот).



Слика 1. Ултразвучен апарат Voluson 730 pro

4.2.5 Ехокардиографска ултрасонографија

Првиот ехокардиографски преглед се изведуваше во ехокардиографската лабораторија на Универзитетската клиника за кардиологија, во рок од 24 часа по влезот во студијата. Користен беше ултразвучен апарат GE Vivid 7 (Слика 2) со “фазно подредена” сонда.

Прегледите беа изведени од страна на искусен ехокардиографист.



Слика 2. Ехокардиографски комерцијален апарат- GE Vivid

Кај сите трудници беше изведена комплетна M-mode и дводимензионална ехокардиографска студија, како и доплер анализа со конвенционален пулсен доплер и доплер во боја. Исто така беше изведена ткивна доплер анализа (ТДА) на лонгитудиналното (надолжно) движење на митралниот прстен.

Ехокардиографскиот преглед беше изведуван при легната, лева полукоса положба на испитаничките.

Од M-mode ехокардиографска студија беа мерени конвенционалните варијабли: енддијастолна и ендсistolна димензија на ЛК (ЛКЕДД, ЛКЕСД), волумени на ЛК, дебелина на меѓукоморна преграда (МКП), дебелина на заден ѕид на ЛК (ЗСЛК), димензија на лева преткомора (ЛП), димензија на асцедентна аорта (Аоасц), димензија на десна комора на ниво на база (ДКДб) (Слика 3).

Одредувани беа ежекционата фракција (ЕФ%) и фракционото скратување (ФС%) како параметри на ЛК систолна функција.

Ежекционата фракција (ЕФ) беше одредувана по метод на Teicholtz

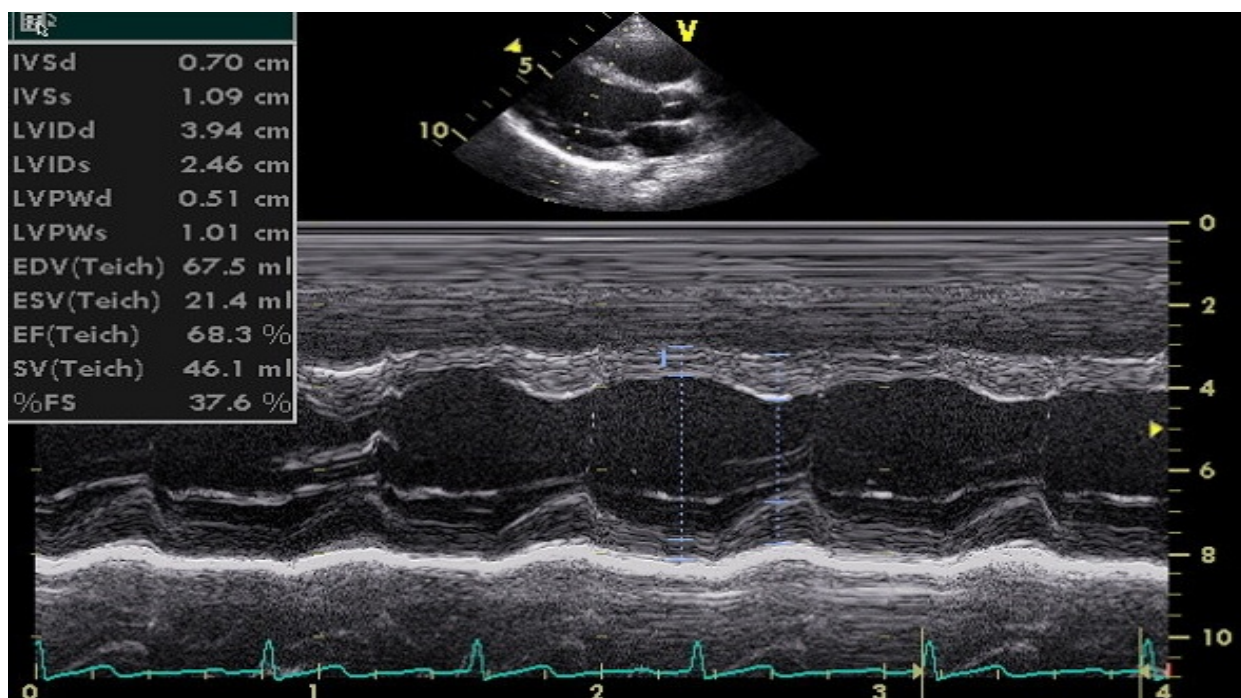
$$EF = (LKEДВ - LKEСВ) / LKEДВ$$

при што:

ЛКЕДВ=левокоморен енддијастолен волумен,

ЛКЕСВ=левокоморен ендсистолен волумен.

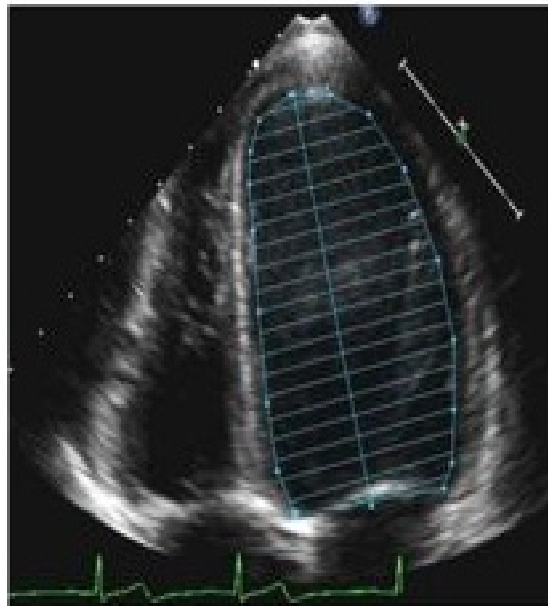
Мерењата беа направени согласно актуелните препораки од Американската асоцијација за ехокардиографија и Европското здружение за ехокардиографија.



Слика 3. M-mode ехокардиографска студија - линеарно мерење на внатрешните димензии и волумени на ЛК во систола и дијастолаи одредување на ЕФ по методата на Teichholz.

Од дводимензионална ехокардиографска студија беа одредувани левокоморниот енддијастолен волумен, (ЛКЕДВ), левокоморниот ендсистолен волумен (ЛКЕСВ). Одредувана беше ежекционата фракција по методана дискови во две рамнини (bi-plane), модифицирана по правилото на Simpson (Слика 4).

Левокоморната систолна функција се сметаше за нормална ако $EF \geq 55\%$.



Слика 4. Дводимензионална ехокардиографија - одредување на ежекционата фракција по метод на Simpson.

Одредување на левокоморното ремоделирање

Од линеарните мерења на димензиите на ЛК и дебелината на ѕидот на ЛК (дебелина на МКП и дебелина на заден ѕид на ЛК) беше одредувана масата на ЛК како индикатор на ЛК ремоделирање.

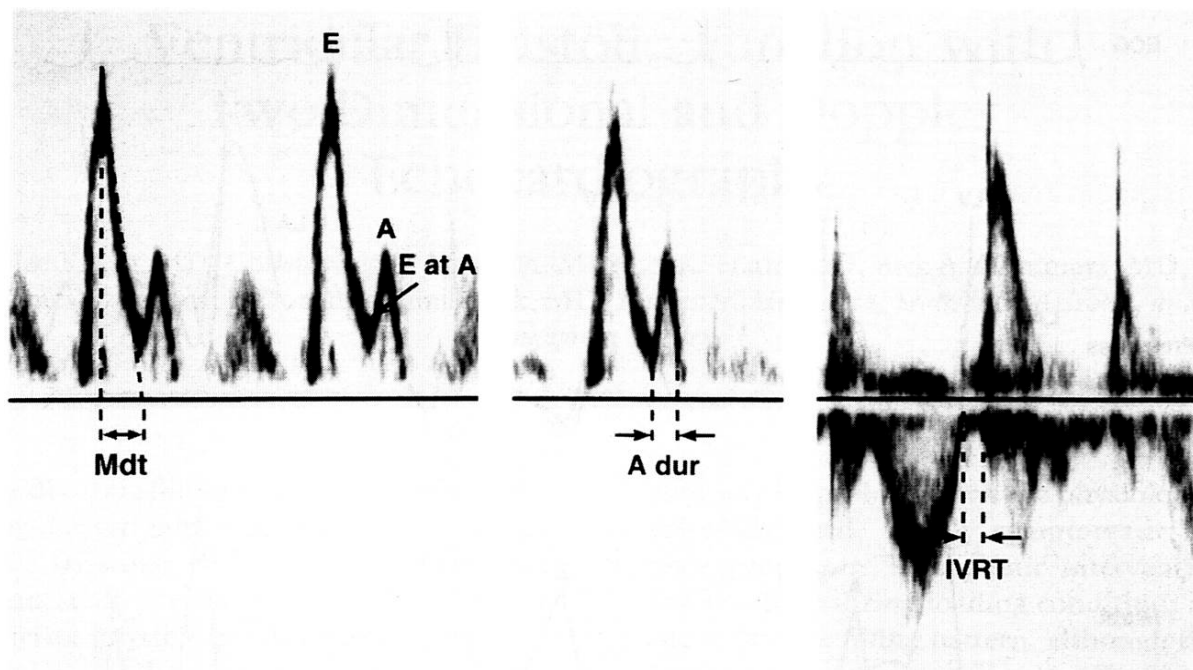
Левокоморната маса (ЛКМ) беше одредувана по формулата на Devereaux согласно препораките на ASE.

$$\text{ЛКМ} = 0.8 \times \{1.04[(\text{ЛКЕДД} + 3\text{СЛК} + \text{МКП})^3 - (\text{ЛКЕДД})^3]\} + 0.6 \text{ гр}$$

Зголемена маса на ЛК се смета >162 гр.

Одредување на ЛК дијастолна функција

Проценката на дијастолна функција беше извршена со пулсна доплер анализа на моделот на коморното полнење претставен со трансмитралниот проток-брзина на профил. Мерени беа следните параметри: врвна брзина на рано полнење (Е бран), врвна брзина на доцно полнење (А бран), однос на врвните брзини (Е/А однос), време на децелерација на Е бран (ДТ). (Слика5)

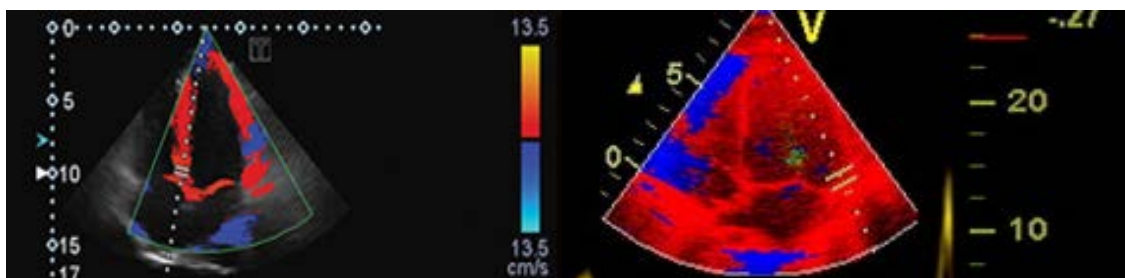


Слика 5. Приказ на мерењето на параметрите на дијастолната функција добиени од трансмитралниот проток-брзина профил. Е - врвна брзина на проток во фаза на брзо коморно полнење. А - врвна брзина на проток во фаза на доцно коморно полнење, Mdt (ДТ) - време на децелерација на Е бран. IVRT (ИВРТ) – време на изоволуменска релаксација на ЛК.

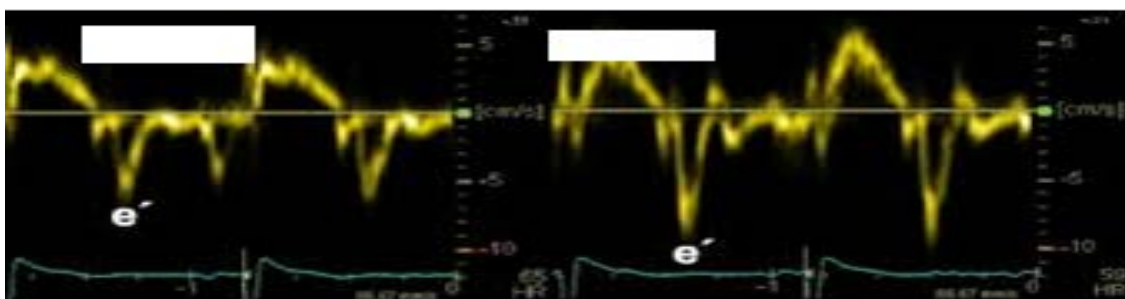
Брзината на надолжното движење на митралниот прстен се одредуваше во апикален четири - шуплински пресек на срцето и беше претставена со средната вредност од измерените брзини на септалниот и латералниот дел од митралниот прстен (E'). Понатаму се одредување E/E' соодносот кој ја детерминира ЛК дијастолна функција и претставува понезависен параметар на ЛК притисок на полнење.

E/E' сооднос помал од 8, детерминира нормален ЛК притисок на полнење, а E/E' ≥ 15 укажувана зголемени притисоци на полнење на ЛК. ако E/E' соодносот е од 8-15 се смета дека постојат зголемени притисоци на полнење на ЛК.

А)



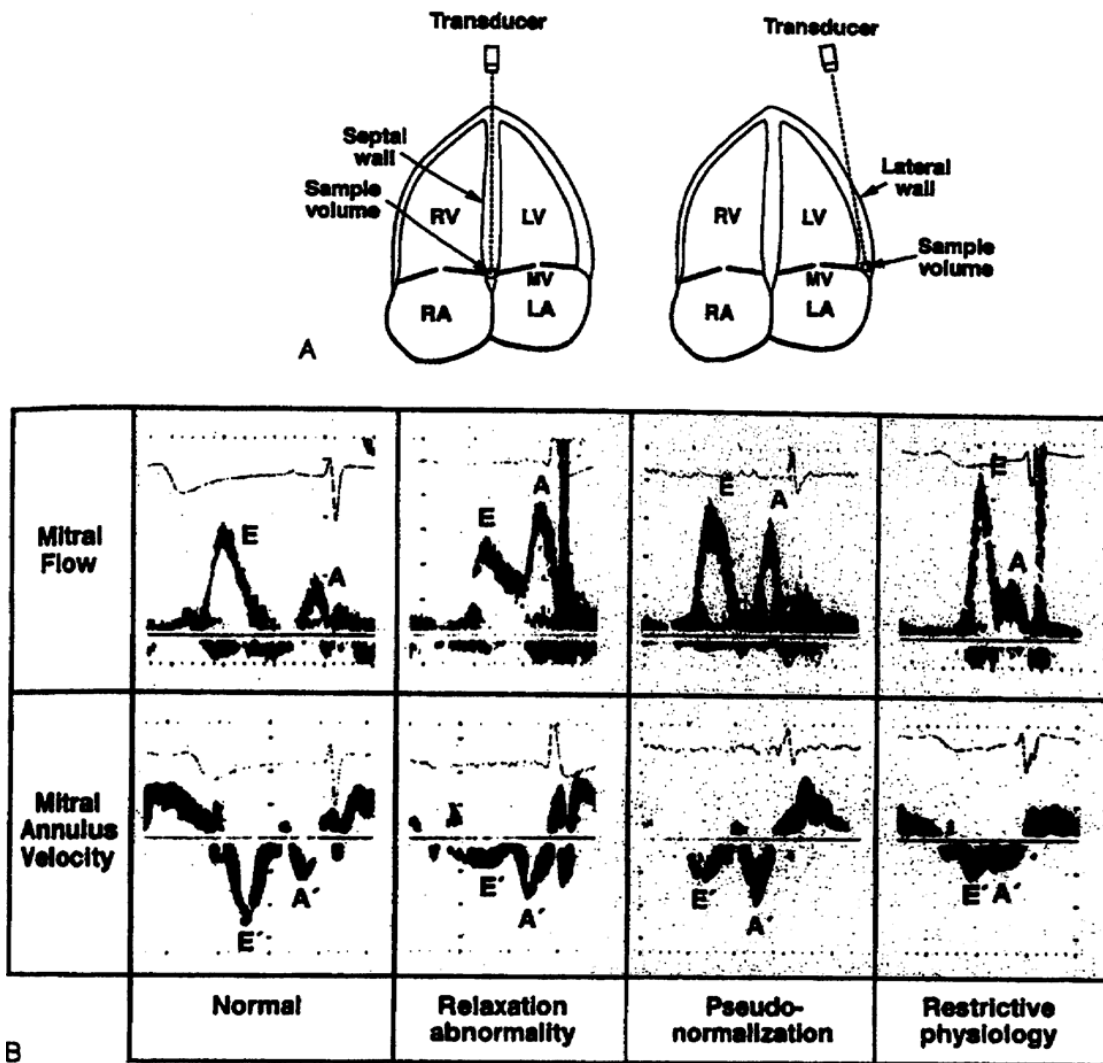
Б)



Слика 6. А) Ткивна доплер анализа (ТДА) на надолжно движење на медијален дел од митрален прстен и **Б)** латерален дел од митрален прстен.

Врз основа на вредностите на долпер параметрите се одредуваше изразеноста на ЛК дијастолната дисфункција, (слика7):

1. Нормална дијастолна функција
2. Нарушена (абнормална) релаксација или лесна дијастолна дисфункција
3. Псеудонормален тип на ДД (умерена ДД)
4. Рестриктивен тип на ДД (тешка ДД)



Слика 7. Изразеност на дијастолна дисфункција спрема вредности на доплер параметри на митрален проток и брзина на надолжно движење на митрален прстен.

Табела 4. План за активности

Датум	Влез во студија		1 контрола		2 контрола
	Гестациска недела (28 -34)		Контрола по породување		Контрола 6 месеци по породување
	Гинекологија	Кардиологија	Гинекологија	Кардиологија	
Демографски податоци	X		X		X
Комплет лабораторија и урина	X				
Ултразвучна евалуација на фетус	X				
Ултразвучна евалуација на срце		X		X	X
Начин на завршување на бременоста			X		
РТМ и Апгар			X		
Присутно нарушување на срцевата функција		X		X	X

4.3 ПАРАМЕТРИ ЗА АНАЛИЗА

1. Демографски податоци:

- Возраст
- БМИ
- етничка припадност
- претходни бремености
- претходни срцеви нарушувања

2. Комплет лабораторија и урина

- Хемоглобин
- Тромбоцити
- LDH
- UA
- Тотални протеини
- Албумини
- Протеини во урина
- Хематокрит
- Леукоцити
- AST / ALT

3. УЗ евалуација на фетус

- презентација
- срцева акција
- околуплодова вода
- постелка
- основни мерки (BPD,HC,AC,FL)
- доплер на умбиликална артерија(a.umbilicalis) и на артерија церебри медиа(ACM)
- Процена на фетална тежина (EFW)

4. Кардиоваскуларна процена

- Анамнеза
- Физикален преглед
- Вредности на систолен и дијастолен крвен притисок
- Електрокардиограм
- Ехокардиографски преглед (морфолошка и функционална процена)
 - Левокоморни димензии во систола и дијастола

- Дебелина на меѓукоморна преграда
- Дебелина на заден ѕид на ЛК
- Левокоморна маса
- Левокоморна систолна функција
- Левокоморна дијастолна функција
- Левопреткоморна големина
- Деснокоморна големина и функција
- Митрална регургитација

5. Начин на завршување на бременоста

- ПМС
- царски рез

6. Родилни телесни мерки и Апгар вредност

7. Присутно нарушување на срцевата функција

5. СТАТИСТИЧКА ОБРАБОТКА НА ПОДАТОЦИ

За статистичка обработка на податоците добиени во текот на истражувањето беше направена база на податоци во статистичкиот програм SPSS 21,0. За тестирање на нормалноста на дистрибуцијата на податоците беше користен Shapiro -Wilk's Wtest.

Категориските варијабли беа прикажани со апсолутни и релативни броеви, а за опишување на квантитативните варијабли се користеше дескриптивна статистика (просек, стандардна девијација).

За споредување на анализираните варијабли помеѓу испитуваната и контролната група беше користен Student t-test. За споредба на (0, 1 и 2 контрола) беше користен Paired sample test.

За испитување на категориски варијабли беше користен χ^2 test. Како статистички сигнификантни беа земени вредностите на $p < 0,05$.

6. РЕЗУЛТАТИ

Критериуми за влез во студијата исполнија 81 трудници, кои беа поделени во контролна група од 30 трудници и во испитувана група 51 трудници. Во испитуваната група првично беше планирано да се направи дополнителна поделба на трудниците дали се со гестациска хипертензија или прееклмпсија, но поради по репрезентативен примерок решивме да претставуваат единствена група. Трудниците беа следени при влез во студијата (28 – 34 г.н.), 2 недели по породувањето и 6 месеци по породувањето.

Основни карактеристики на испитувана популација

Демографски, антропометриски и клинички податоци

Во рамки на студијата кај испитуваната група на трудници средната возраст изнесуваше $31,31 \pm 5,74$, додека возраста на контролната група изнесуваше $29,6 \pm 4,57$ (Табела 5).

Табела 5. Базични демографски карактеристики на испитуваната и контролната група

Карактеристика	Испитувана група	Контролна група
Возраст (средна вредност±SD)	31,31±5,74	29,6±4,57
Националност		
Македонска (n, %)	24 (47,1%)	21 (70%)
Албанска (n, %)	21 (41,2%)	6 (20%)
Ромска (n, %)	5 (9,7%)	3 (10%)
Турска (n, %)	1 (2%)	0
Број на бремености (средна вредност, опсег)	1,4, 1-4	1,7, 1-3
BMI (средна вредност±SD)	31,82±6,23	24,66±2,59

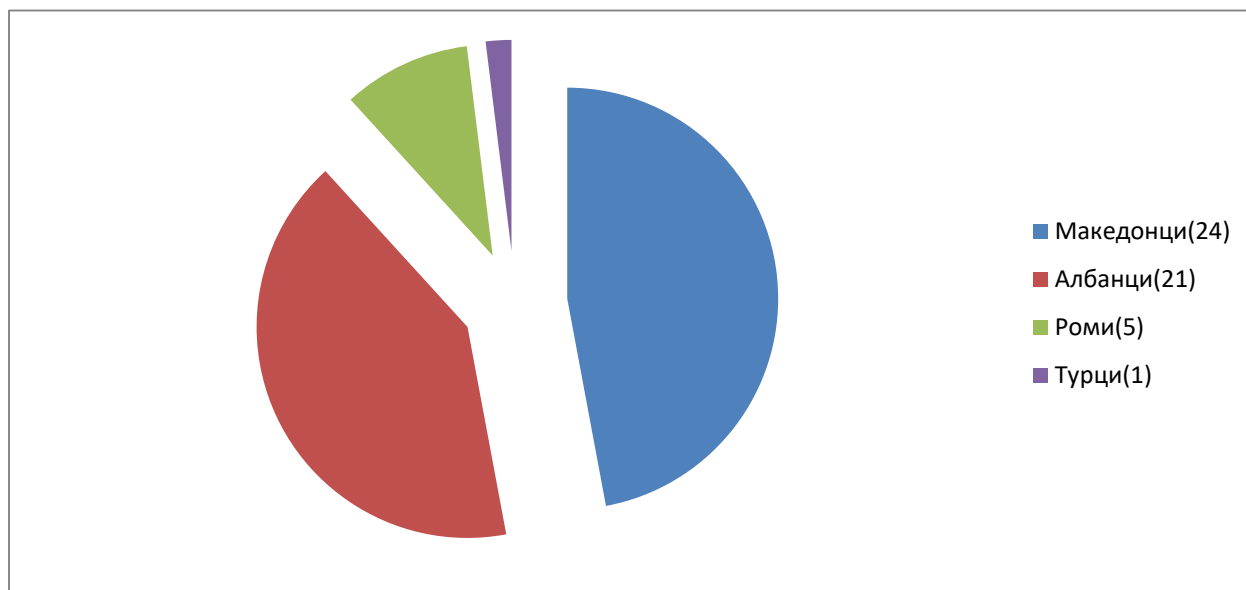
БМИ (BMI) – индекс на телесна тежина (body mass index)

По националност во испитуваната група беа вклучени Македонци, Албанци, Роми и Турци, додека во контролната група беа застапени првите три националности.

Графикон 1. Национална припадност на испитувана популација



Графикон 2. Национална припадност на контролна популација



Во испитуваната група 24 трудници беа Македонки, што претставува (47,1%) од испитуваната популација, 21 трудници (41,2%) беа Албанки, 5 трудници беа Ромки (9,7%) и 1 Турчинка (2%) (Графикон 1).

Во контролната група од 30 трудници , 21 трудница беа Македонки (70%), 6 беа Албанки (20%) и 3 беа Ромки (10%) (Графикон 2).

Во однос на бременостите, односно дали станува збор за прворотка или повеќеротка, ги добивме следните вредности: во испитуваната група 1,4, 1-4 додека во контролната група 1,7, 1-3.

Националната припадност и бројот на раѓања немаат значење во рамки на испитуваните параметри.

Податоците од ИТМ кај испитуваните популации беа класифицирани според Американскиот институт за медицина¹²⁴ . Во испитуваната група средната вредност на ИТМ беше $31,82 \pm 6,23$ или по дефиниција станува збор за обезитет, додека во контролната група ИТМ вредноста беше $24,66 \pm 2,59$, што е во рамки на нормални вредности.

Табела 6. Базични клинички и лабораториски параметри кај пациентките од испитуваната и контролната група

Параметар	Испитувана група (средна вредност±SD)	Контролна група (средна вредност±SD)	p [‡]
Систола	151,75±14,10	116,33±7,18	<0,001
Дијастола	99,22±11,46	80,67±5,83	<0,001
AST	19,08±12,20	14,57±5,58	0,06
ALT	17,88±11,01	15,40±5,54	0,25
Вкупни протеини	61,39±4,63	62,23±4,18	0,42
Албумин	34,20±3,94	37,63±3,02	<0,001
LDH	183,57±50,02	153,33±40,55	0,006
UA	273,55±95,52	168,40±30,72	<0,001
Proteinuria	1,23±1,97	0,00±0,00	;0,001
Plt	220,69±64,93	225,13±42,96	0,71
Hgb	119,35±10,67	122,47±11,44	0,22
Le	10,68±2,63	9,49±2,39	0,05
Hct	0,35±0,04	0,34±0,03	0,84

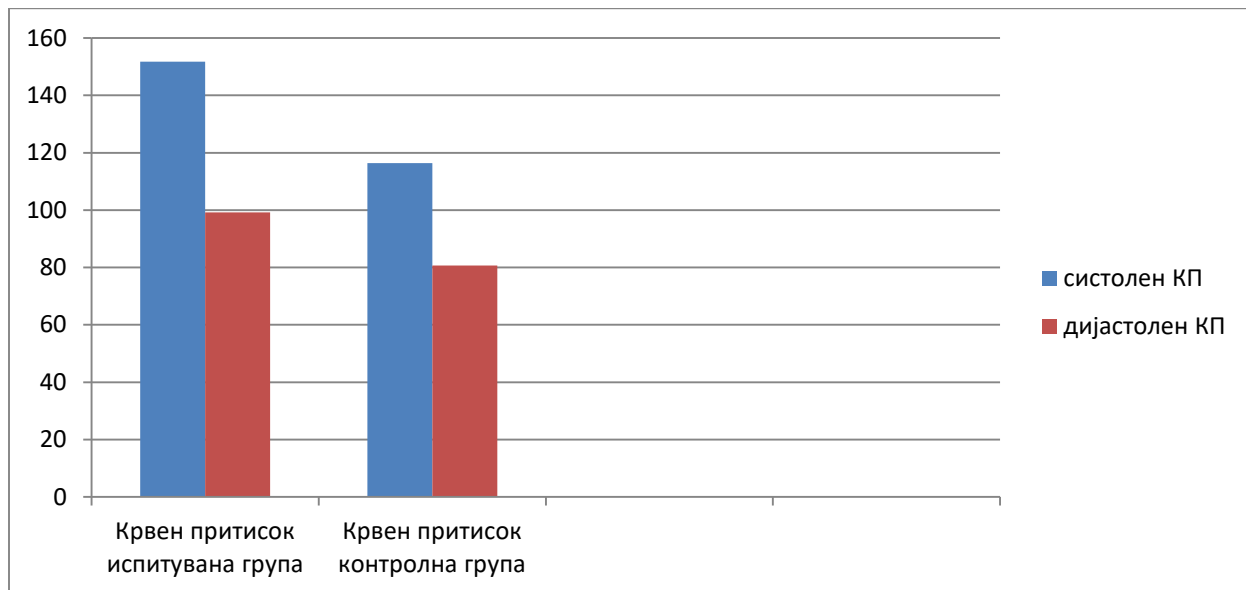
[‡]Student's t-test

AST – аспартат трансминаза, ALT – аланин трасаминаза, LDH – лактат дехидрогеназа, UA – урична киселина, Proteinuria – присуство на протеини во урината, PLT – тромбоцити, HGB – хемоглобин, Le – леукоцити, Hct – хематокрит.

Во рамки на базичните клинички мерки беше испитувањето на крвниот притисок изразен во единица мерка mmHg (Табела 6, Графикон 3). Еден од главните параметри за влез во студијата беше вредноста на крвниот притисок, имено за да влезат трудниците во испитуваната група, требаше да имаат или гестациска хипертензија или прееклампсија. По дефиниција гестациска хипертензија е крвен притисок 140/90 или поголем за првпат по 20 г.н., најчесто во близина на терминот на породување без присуство на протеинурија, додека при прееклампсија потребно е и присуство на протеинурија.

Вредностите на систолниот и дијастолниот крвен притисок беа 151.75 ± 14.10 и 99.22 ± 11.46 во испитуваната популација од 51 трудница, додека вредностите на систолниот и дијастолниот крвен притисок во контролната група беа $116,33 \pm 7,18$ и $80,67 \pm 5,83$ со очекувана сигнификантна разлика ($p < 0,001$).

Графикон 3. Вредности на систолен и дијастолен крвен притисок при влез во студијата кај испитувана и контролна група.



Останати параметри од интерес беа лабораториските вредности. Кај сите трудници кои беа дел од студијата беа направени лабораториски анализи на крв при влез во студијата. Испитувани вредности беа: AST, ALT, LDH, UA, како и вкупниот број протеини и албумини. Меѓу двете испитувани групи не добивме статистичка значајна разлика кај AST, имено во испитуваната група AST беше $19,08 \pm 12,20$, додека во контролната група беше $14,57 \pm 5,58$ ($p < 0,06$). Кај другиот хепатален ензим ALT исто така не добивме статистички значајна разлика.

Вредностите во испитуваната група беа $17,88 \pm 11,01$, а во контролната група $15,40 \pm 5,54$ ($p < 0,25$). Вредностите на LDH во испитуваната група беа $183,57 \pm 50,02$,

додека во контролната група $153,33 \pm 40,55$ ($p < 0,006$), што покажува статистички значајна разлика. Во вкупниот број тотални протеини во обете испитувани групи не добивме статистички значајна разлика со $p < 0,42$ и вредности од $61,39 \pm 4,63$ во испитуваната група и $62,23 \pm 4,18$ во контролната група. Значајна разлика добивме во албуминскиот статус, т.е. во вредностите на албумините кои кај испитуваната група беа $34,20 \pm 3,94 \text{ gr/L}$ во споредба со контролната група каде што вредностите беа $37,63 \pm 3,02 \text{ gr/L}$ ($p < 0,001$). Уричната киселина (UA) во испитуваната група беше $273,55 \pm 95,52$, а во контролната група беше $168,40 \pm 30,72$ ($p < 0,001$).

Во рамки на стандардната крвна слика од интерес ни беа вредностите на Hgb, Le, Hct и Tr. Вредноста на Hgb во испитуваната група беше $119,35 \pm 10,67$, додека во контролната група изнесуваше $122,47 \pm 11,44$ ($p < 0,22$). Вредноста на леукоцитите во испитуваната група беше $10,68 \pm 2,63$, додека во контролната група беше $9,49 \pm 2,39$ ($p < 0,05$). Вредноста на испитуваниот хематокрит во испитуваната група беше $0,35 \pm 0,04$, додека во контролната група вредноста изнесуваше $0,34 \pm 0,03$ ($p < 0,84$). Тромбоцитите во испитуваната група беа $220,69 \pm 64,93$, а во контролната група $225,13 \pm 42,96$ ($p < 0,74$). Не добивме значајна разлика во однос на стандардната крвна слика кај испитуваната и контролната група, имено крвната слика на никаков начин не влијае на појавата на гестациска хипертензија/пreeклампсија. Добиената статистички значајна разлика за леукоцитите сметаме дека е случаен наод и во случај на поголем број испитаници не би имала статистичка значајност. Имено, малиот број испитаници е лимитирачки фактор.

Вредностите на протеините и албумините, но и на LDH и уричната киселина се правопрпорционални со тежината на заболувањето. Истите значително растат во зависност од тежината на гестациската хипертензија/пreeклампсија.

Протеинурија во контролната група немавме, што е и очекувано. Во испитуваната група вредностите на протеинурија изнесуваа од $1,23 \pm 1,97$. Присуството на протеинурија $>0,3 \text{ gr/L}$ е потребно за да ја потврдиме дијагнозата

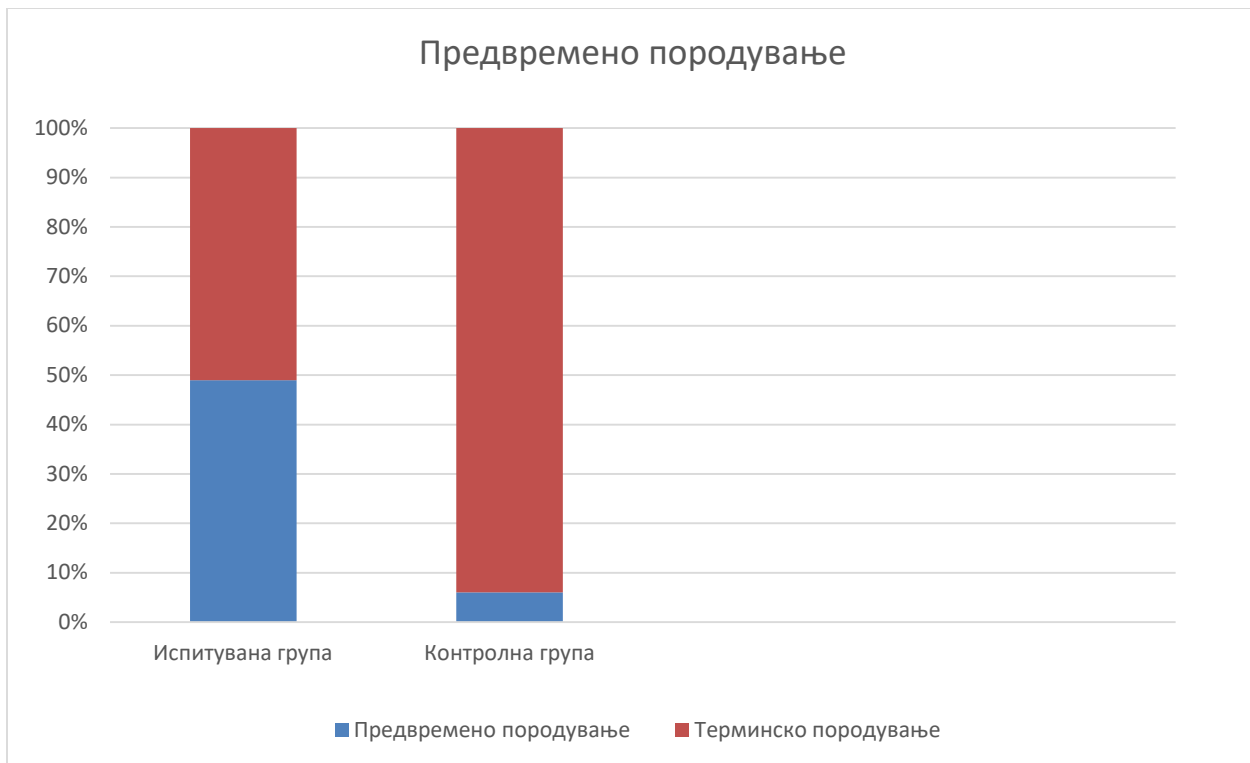
на прееклампсија, повисоки вредности значат и потешка прееклампсија, тоа е тесноповрзано со високо LDH, урична киселина и ниски вредности на тотални протеини и албумини. Токму кај овие резултати добивме статистички значајна разлика.

Табела 7. Базични перинатолошки карактеристики кај пациентките од испитуваната и контролната група

Параметар	Испитувана група	Контролна група	P
Предвремено породување			<0,001 [†]
Да(n, %)	25 (49%)	2(6%)	
Не (n, %)	26 (51%)	28 (94%)	
Начин на породување			0,002 [†]
Вагинално породување (n, %)	15 (29,4%)	20 (66,7%)	
Породување со царски рез(n, %)	36 (70,6%)	10 (33,3%)	
Апгар скор во 1-ва минута (средна вредност±SD)	7±0,94	8±0	<0,001 [‡]
Апгар скор во 5-та минута (средна вредност±SD)	8±0,94	9±0	<0,001 [‡]
Родилна телесна маса (средна вредност±SD)	2543±647	3093±325	<0,001 [‡]

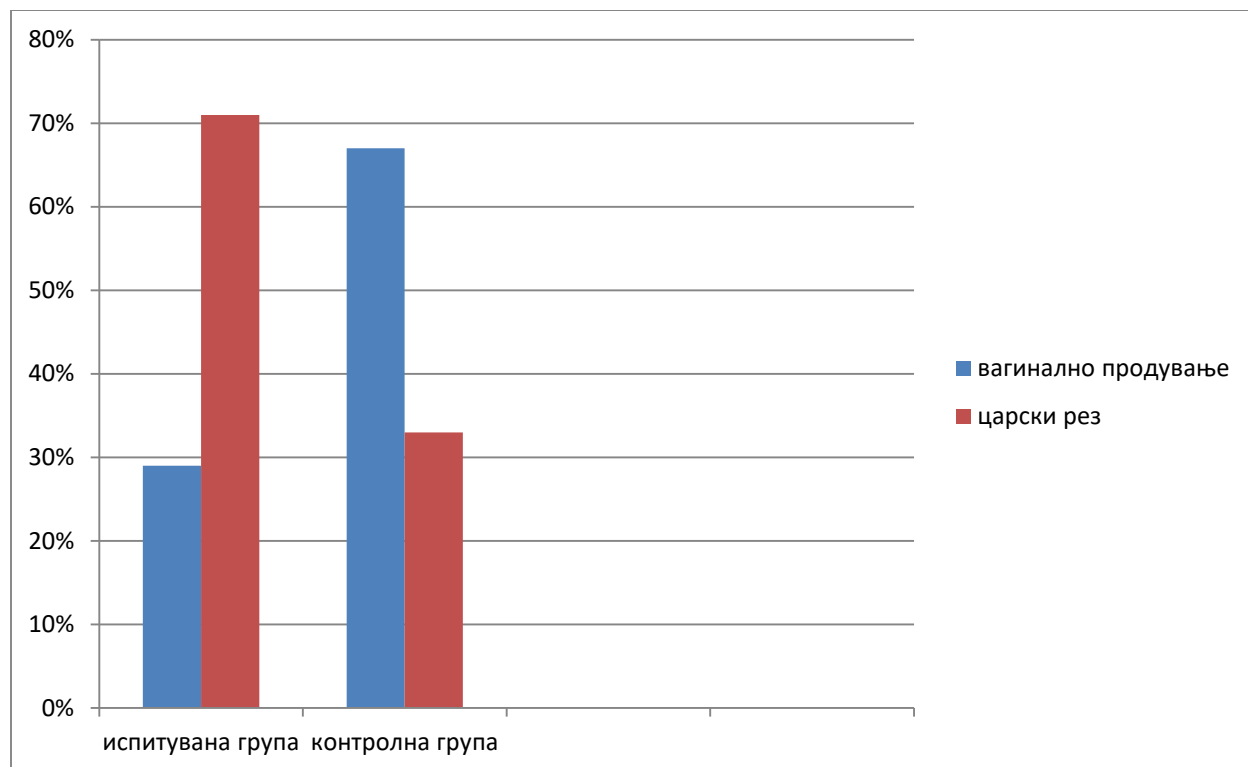
[†]Chi-square test; [‡]Student's t-test

Графикон 4. Предвремено породување во испитувана/контролна група



Статистички значајна разлика добивме кога беше споредувано дали имаме преттерминско или терминско породување. Во испитуваната група 25 (49%) од трудниците имаа предвремено породување (<37 г.н.), додека во контролната група имавме 2 (6%) предвремени породување ($p < 0,001$).

Графикон 5 . Начин на завршување на раѓањето



Во однос на начинот на завршување на раѓањето, статистички значајна разлика добивме во двете испитувани групи ($p < 0,002$). Во испитуваната група имавме 15 вагинални породувања или вкупно 29,4% од испитаничките, додека со царски рез се породиле 36 трудници или 70,6% од испитуваната популација. Во контролната група спонтано вагинално породување се сретна во 20 трудници или 66,7% од трудниците, додека раѓањето оперативно се заврши кај 10 трудници или 33,3% од испитаничките.

Статистички значајна разлика добивме и во АПГАР скорот во двете испитувани групи. Во испитуваната група во првата минута Апгар скорот беше $7 \pm 0,94$, додека во контролната група изнесуваше 8 ± 0 ($p < 0,001$). Апгар скорот во 5 минута во испитуваната група беше $8 \pm 0,94$, а во контролната група беше 9 ± 0 ($p < 0,001$).

Тесноповрзано со предвременото породување добивме и кога ја споредуваме родилната тежина кај новороденчињата. Во испитуваната група изнесуваше 2543 ± 647 грама споредено со контролната група каде што вредноста беше 3093 ± 325 ($p < 0,001$).

Графикон бр. 6. Споредба на родилна телесна маса во двете групи



Табела 8. Ехокардиографски карактеристики кај пациентките од испитуваната и контролната група во момент на регрутација во студијата.

Параметар	Испитувана група	Контролна група	P
LVEDd1(CB*±SD)	48,98±3,73	47,37±2,74	0,04‡
LVEDs1(CB*±SD)	31,16±3,11	29,13±2,71	0,004‡
EF1(CB*±SD)	64,86±4,27	67,03±4,45	0,03‡
FS1(CB*±SD)	35,51±3,57	36,78±7,49	0,3‡
DVDb1(CB*±SD)	26,94±3,29	26,87±1,83	0,9‡
LA1(CB*±SD)	34,59±3,74	31,10±2,55	<0,001‡
AOasc1(CB*±SD)	30,00±2,65	28,93±1,57	0,05‡
IVS1(CB*±SD)	11,67±1,03	10,50±0,68	<0,001‡
ZZLV1(CB*±SD)	9,37±0,94	8,50±0,57	<0,001‡
LKM1(CB*±SD)	190,25±34,63	156,03±18,11	<0,001‡
Левокоморна хипертрофија			<0,001†
Не (n, %)	35 (68,6%)	30 (100%)	
Да (n, %)	16 (31,4%)	0	
Дијастолна дисфункција			<0,001†
Не (n, %)	29 (56,9%)	29 (96,7%)	
Да (n, %)	22 (43,1%)	1 (3,3%)	

*CB – средна вредност; †Chi-square test; ‡Student's t-test

LVEDd – ЛВЕДд – левокоморна димензија на крај на дијастола, LVEDs – ЛВЕДс – левокоморна димензија на крај на систола, EF- ЕФ – ежекциона фракција, FS- ФС – фракционо скратување, DVDb-ДВдб – десна комора во дијастола на база, LA – ЛА – лева преткомора, AOasc – АОасц – аорта аценденс, IVS – ИВС – интракоморен септум, ZZLV- ЗСЛК- заден сид на лева комора, LKM- ЛКМ- левокоморна маса (Devereux формула) $0.8 \{1.04[(LVEDD + IVSd + PWd)^3 - LVEDD^3]\} + 0.6$ каде што LVEDd, IVSd и PWd претставуваат ЛКЕДд, интравентрикуларен септум, како и заден сид лева комора по пресметката се добива димензија на ЛКМ.

Испитуваните ехокардиографски наоди се презентирани во **Табела 8**. Во Табелата се наведени направените испитувања при влез во студијата на испитуваната и на контролната група. Од интерес ни беа 12 параметри.

ЛВЕДд во испитуваната група беше $48,98 \pm 3,73$ додека во контролната група беше $47,37 \pm 2,74$. ($p < 0,04$). ЛВЕДс во испитуваната група беше $31,16 \pm 3,11$ а во контролната група изнесуваше $29,13 \pm 2,71$ ($p < 0,004$).

Средната вредност на ежекционата фракција (ЕФ) во испитуваната група беше $64,86 \pm 4,27$, а во контролната група изнесуваше $67,03 \pm 4,45$ ($p < 0,03$). Фракционото скратување (ФС) во испитувана популација беше $35,51 \pm 3,57$ споредено со $36,78 \pm 7,49$ во контролната група ($p < 0,3$). Средната вредност на ДВДб кај испитуваната група беше $26,94 \pm 3,29$, додека кај контролната изнесуваше $26,87 \pm 1,83$ ($p < 0,9$). Средната вредност на левата преткомора (ЛП) во испитуваната група беа $34,59 \pm 3,74$ споредено со $31,10 \pm 2,55$ во контролната, со статистички значајна разлика ($p < 0,001$). Во студијата од интерес ни беа и вредностите на аорта асценденс (АОасц), кај испитуваната популација вредноста беше $30,00 \pm 2,65$, а во контролната група изнесуваше $28,93 \pm 1,57$ ($p < 0,05$). Меѓукоморната преграда во испитуваната популација изнесуваше $11,67 \pm 1,03$, додека кај контролните нормотензивни трудници вредноста беше $10,50 \pm 0,68$ ($p < 0,001$). Дебелината на задниот ѕид на левата комора (ЗСЛК) кај испитуваната популација имаше вредност од $9,37 \pm 0,94$, додека кај контролата вредноста беше $8,50 \pm 0,57$ ($p < 0,001$).

Тестирајќи ја разликата меѓу двете групи во поглед на ехокардиографските параметри на ЛК, добиени со 2Д и М-mode техниката, student t-test ни покажа статистички значајна разлика во однос на ЛКЕДД ($p=0.04$), ЛКЕСД ($p=0.004$), ЕФ ($p=0.03$), ЛП ($p<0.001$), МКП ($p<0.001$), ЗСЛК ($p<0.001$).

Вредностите на ЛКМ во испитуваната група беа $190,25 \pm 34,63$, а во контролната група беа $156,03 \pm 18,11$ ($p < 0,001$). Од особен интерес во дескриптивниот дел на ехосонографскиот наод ни беше присуството на левокоморна хипертрофија или левокоморна дијастолна дисфункција. Левокоморна хипертрофија сретнавме кај 16 (31,4%) од испитуваните трудници со гестациска хипертензија/пreeклампсија додека во контролната група на нормотензивни трудници не идентификувавме постоење на ЛК хипертрофија ($p < 0.001$).

Табела 9. Параметри на дијастолна функција одредени со ПДА на трансмитрален проток и ТДА на надолжно движење на митрален прстен кај испитуваната и контролната група.

	Испитувана група (n=51)	Контролна група (n=30)	P вредност
Е бран, m/s	0.67±0.04	0.78±0.02	< 0.005 [‡]
А бран, m/s	0.62±0.12	0.57±0.04	0.05 [‡]
ДТ, ms	215.1±16.8	191±4.8	< 0.005 [‡]
Е/А однос	1.08±0.23	1.5±0.07	<0.01 [‡]
Е', cm/s	8.3±1.9	9.4±0.8	<0.05 [‡]
Е/Е' однос	9.9±2.0	8.2±0.5	< 0.05 [‡]
ЛП, mm	34.6±3.7	28.9±1.6	<0.001 [‡]

[‡]Student's t-test

Во **Табела 9** се преставени доплер ехокардиографските параметри кои ја дефинираат дијастолната функција кај трудниците со пreeклампсија/гестациска хипертензија и контролната група.

Student t-test ни покажа статистички значајна разлика меѓу двете групи во однос на брзината на Е бранот ($p < 0.005$), Е/А односот ($p < 0.01$), ДТ ($p < 0.005$),

брзината на надолжното движење на митралниот проток- E'(p<0.05) и E/E' односот (p<0.05).

Chi - square тестот ни покажа статистички значајна разлика (p<0.001) меѓу двете групи во однос на застапеноста на дијастолната дисфункција на ЛК, дефинирана според параметрите на ПДА и ТДА. (Табела 10)

Табела 10. Дијастолна функција кај двете групи, дефинирана според параметрите на трансмитралниот профил, добиени со ПДА и ПДА на трансмитрален проток и ТДА на надолжно движење на митрален прстен кај испитуваната и контролната група.

	Испитувана група (n=51)	Контролна група (n=30)	P
Дијастолна дисфункција			
Не(n,%)	29(56.9%)	29 (96.7%)	<0.001 [†]
Да(n,%)	22(43.1%)	1(3.3%)	
Одложена релаксација	19 (37.2%)	1 (3.3%)	
Псудонормален тип	3 (5.9%)	0	
Рестриктивен тип	0	0	

[†]Chi-square test

Chi-square тест ни покажа статистички значајна разлика меѓу двете групи во однос на застапеноста на дијастолната дисфункција на ЛК, дефинирана според параметрите на ПДА.

Врз основа на вредностите на параметрите на дијастолната функција добиените со ПДА на трансмитралниот проток и вредностите на параметрите добиени со ТДА на надолжното движење на митралниот прстен, дијастолна дисфункција сретнавме кај 22(43,1%) трудници од испитуваната популација додека во контролната група наод во прилог на почетна дијастолна дисфункција сретнавме кај 1(3,3%) трудница (p<0.001). Кај пациентки кај кои беше идентификувано постоење на ЛК дијастолна дисфункција нарушувањата беа од лесен степен,

односно тип на одложена релаксација на ЛК кај 19 (37.2%) трудница, а од умерен стапен кај 3 (5.9%) трудници. Кај контролната група само една пациенти(3.3%) имаше одложена релаксација или лесен стапен на дијастолна дисфункција.

Првата контрола беше направена кај сите испитанички 2 недели постпартално. Испитуваните ехокардиографски наоди при првата контрола се презентирани во Табела 11.

Табела 11. Ехокардиографски карактеристики кај пациентките од испитуваната и контролната група на прва контрола

Параметар	Испитувана група	Контролна група	P
LVEDd2 (CB*±SD)	49,29±3,83	48,53±3,76	0,39 [‡]
LVEDs2 (CB*±SD)	32,45±5,42	29,33±2,88	0,005 [‡]
EF2 (CB*±SD)	63,82±6,26	67,40±3,45	0,005 [‡]
FS2 (CB*±SD)	36,02±3,71	37,60±2,95	0,05 [‡]
DVDb2 (CB*±SD)	27,94±3,08	26,33±2,38	0,02 [‡]
LA2 (CB*±SD)	30,35±2,23	30,23±2,40	0,82 [‡]
AOasc2 (CB*±SD)	32,80±5,84	30,40±2,84	0,04 [‡]
IVS2 (CB*±SD)	11,37±0,96	10,27±0,64	<0,001 [‡]
ZZLV2 (CB*±SD)	9,55±0,94	8,47±0,57	<0,001 [‡]
LKM2 (CB*±SD)	191,08±41,19	159,87±24,74	<0,001 [‡]
Левокоморна хипертрофија			0,01 [†]
Не (n, %)	42 (82,4%)	30 (100%)	
Да (n, %)	9 (17,6%)	0	
Дијастолна дисфункција			<0,001 [†]
Не (n, %)	34 (66,7%)	30 (100%)	
Да (n, %)	17 (33,3%)	0	

Chi-square test; [‡]Student's t-test

ЛВЕДД – лево коморна димензија на крај на дијастола, ЛВЕСД – лево коморна димензија на крај на систола, ЕФ – ежекциона фракција, ФС – фракционо скратување, ДВДб – десна комора во дијастола на база, ЛП – лева преткомора, АОасц – аорта аценденс, МКП – меѓукоморна преграда, ЗСЛК- заден ѕид на лева комора, ЛКМ- левокоморна маса

Левокоморната енддијастолна димензија во испитуваната група изнесуваше 49.29 ± 3.83 mm, додека во контролната група беше 48.53 ± 3.76 mm ($p < 0.39$). Левокоморната ендсistolна димензија во испитуваната група изнесуваше 32.45 ± 5.42 mm, а во контролната група изнесуваше 29.33 ± 2.88 mm, со статистичка значајност од $p < 0.005$.

Ежекционата фракција (ЕФ) во испитуваната група изнесуваше $63.82 \pm 6.26\%$, а во контролната група изнесуваше $67.40 \pm 3.45\%$ ($p < 0.005$). Фракционото скратување (ФС) во испитувана популација беше $36.02 \pm 3.71\%$ споредено со $37.60 \pm 2.95\%$ кај контролната група ($p < 0.05$).

ДВДб вредноста кај испитуваната група беше 27.94 ± 3.08 mm додека кај контролата изнесуваше 26.33 ± 2.38 mm ($p < 0.02$). Вредностите на ЛП во испитуваната група беа 30.35 ± 2.23 mm споредено со 30.23 ± 2.40 mm во контролната ($p < 0.83$). Во студијата од интерес ни беа и вредностите на аорта аценденс (АОасц) кај испитуваната популација чија вредност беше 32.80 ± 5.84 mm, а во контролната група изнесуваше 30.40 ± 2.84 mm. ($p < 0.04$). МКП во испитуваната популација изнесуваше 11.25 ± 0.96 mm додека кај контролните нормотензивни трудници вредноста беше 10.27 ± 0.64 mm ($p < 0.001$). ЗСЛК кај испитуваната популација имаше вредност од 9.12 ± 0.94 mm, додека кај контролата вредноста беше 8.47 ± 0.57 mm ($p < 0.001$).

Вредностите на ЛКМ во испитуваната група беа 176.08 ± 41.19 gr во контролната група беше 159.87 ± 24.74 gr. ($p < 0.001$).

ЛК хипетрофија сретнавме кај 9 (17,6%) од испитуваната популација на гестациска хипертензија/пreekлампсија додека во контролната група на нормотензивни трудници немаве ЛК хипетрофија ($p < 0.001$).

Табела 12. Параметри на дијастолна функција одредени со ПДА на трансмитрален проток и ТДА на надолжно движење на митрален прстен кај испитуваната и контролната група на прва контрола.

	Испитувана група (n=51)	Контролна група (n=30)	P вредност
Е бран, m/s	0.67±0.04	0.77±0.02	< 0.05 [‡]
А бран, m/s	0.60±0.12	0.57±0.06	0.06 [‡]
ДТ, ms	208.3±18.8	196.5±5.3	< 0.005 [‡]
Е/А однос	1.28±0.23	1.52±0.07	<0.01 [‡]
Е', cm/s	8.7±1.6	9.6±0.7	<0.05 [‡]
Е/Е' однос	9.0±2.2	7.8±0.6	< 0.05 [‡]
ЛП, mm	33.5±4.1	28.9±1.6	<0.001 [‡]

[‡]Student's t-test

Во **Табела 12** се преставени доплер ехокардиографските параметри кои ја дефинираат дијастолната функција кај трудниците со пreekлампсија/гестациска хипертензија и контролната групана првата контрола.

Student t-test ни покажа статистички значајна разлика меѓу двете групи во однос на брзината на Е бранот, Е/А односот, ДТ, брзината на надолжното движење на митралниот проток- Е' и Е/Е' односот.

Chi square - тестот ни покажа статистички значајна разлика ($p < 0.001$) меѓу двете групи во однос на застапеноста на дијастолната дисфункција на ЛК, дефинирана според параметрите на ПДА и ТДА. (Табела 13)

Табела 13. Дијастолна функција кај двете групи, дефинирана според параметрите на трансмитралниот профил, добиени со ПДА и ПДА на трансмитрален проток и ТДА на надолжно движење на митрален прстен кај испитуваната и контролната група на прва контрола

	Испитувана група (n=51)	Контролна група (n=30)	P
Дијастолна дисфункција			
Не(n,%)	34(66.7%)	30 (100%)	<0.001 [†]
Да(n,%)	17(33.3%)	0	
Одложена релаксација	17 (33.2%)	0	
Псеудонормален тип	0	0	
Рестриктивен тип	0	0	

[†]Chi-square test

Chi-squareтест ни покажа статистички значајна разлика меѓу двете групи во однос на застапеноста на дијастолната дисфункција на ЛК, дефинирана според параметрите на ПДА.

Врз основа на вредностите на параметрите на дијастолната функција добиените со ПДА на трансмитралниот проток и вредностите на параметрите добиени со ТДА на надолжното движење на митралниот прстен, дијастолна дисфункција сретнавме кај 17 (33.2%) трудници од испитуваната популација. Кај контролната група сите испитанички имаа нормална дијастолна функција на ЛК ($p < 0.001$). Кај трудниците од испитуваната група кај кои беше идентификувано постоење на ЛК дијастолна дисфункција нарушувањата беа од лесен степен, односно тип на одложена релаксација на ЛК кај сите 17 трудници.

Испитуваните ехокардиографски наоди презентирани во **Табела 14** се однесуваат на втората контрола. Оваа контрола беше направена кај сите испитанички 6 месеци постпартално. За жал дел од испитаничките не се јавија на последната ехокардиографска контрола, имено 8 пациентки од испитуваната и 4

пациентки од контролната група не ја завршија втората контрола. Повторно беа иследувани истите параметри.

Табела 14. Ехокардиографски карактеристики кај пациентките од испитуваната и контролната група на втора контрола.

Параметар	Испитувана група	Контролна група	P
ЛКЕДД	49.06±3.89	48.00±2.64	0.15 [‡]
ЛКЕСД	30.55±3.70	30.93±2.82	0.63 [‡]
ЕФ	66.51±3.68	67.20±2.64	0.37 [‡]
ФС	38.22±4.75	37.77±4.83	0.68 [‡]
ДКДб	27.75±2.88	27.27±2.82	0.47 [‡]
ЛП	30.75±3.12	29.67±1.71	0.05 [‡]
АОасц	33.63±2.80	31.73±2.91	0.005 [‡]
МКП	10.63±1.02	9.77±0.77	<0.001 [‡]
ЗСЛК	8.67±0.93	8.17±0.38	<0.001 [‡]
ЛКМ	162.39±33.77	147.57±17.76	<0.001 [‡]
Левокоморна хипертрофија			0.02 [†]
Не (n, %)	35 (81.3%)	26 (100%)	
Да (n, %)	8 (18.7%)	0	

[†]Chi-square test; [‡]Student's t-test

ЛВЕДД – лево коморна димензија на крај на дијастола, ЛВЕСД – лево коморна димензија на крај на систола, ЕФ- ЕФ – ежекциона фракција, ФС – фракционо скратување, ДКДб – десна комора во дијастола на база, ЛП – лева преткомора, АОасц – аорта аценденс, МКП – меѓукоморна преграда ЗСЛК- заден ѕид на лева комора, ЛКМ- левокоморна маса.

ЛВЕДд во испитуваната група беше 49.06 ± 3.89 , додека во контроланата група беше 48.00 ± 2.64 ($p < 0.15$). ЛВЕДс во испитуваната група беше 30.55 ± 3.70 а во контроланата група изнесуваше 30.93 ± 2.82 . ($p < 0.63$).

Ежекционата фракција (ЕФ) во испитуваната група беше $66.51 \pm 3.68\%$ а во контроланата група изнесуваше $67.20 \pm 2.64\%$ ($p < 0.37$). Фракционото скратување (ФС) во испитувана популација беше $38.22 \pm 4.75\%$ спореден со $37.77 \pm 4.83\%$ во контролната група ($p < 0.68$). ДВДб вредноста кај испитуваната група беше 27.75 ± 2.88 mm додека кај контролата изнесуваше 27.27 ± 2.82 mm ($p < 0.47$). Вредностите на ЛА во испитуваната група беа 30.75 ± 3.12 mm споредено со 29.67 ± 1.71 mm во контролната ($p < 0.05$). Од интерес ни беа и вредностите на аорта асценденс (АОасц) кај испитуваната популација вредноста беше 33.63 ± 2.80 mm, а во контролната група изнесуваше 31.73 ± 2.91 mm ($p < 0.005$). МКП во испитуваната популација изнесуваше 10.63 ± 1.02 mm додека кај контролните нормотензивни трудници вредноста беше 9.77 ± 0.77 mm ($p < 0.001$). ЗСЛК кај испитуваната популација имаше вредност од 8.67 ± 0.93 mm додека кај контролата вредноста беше 8.17 ± 0.38 mm ($p < 0.001$).

Вредностите на ЛКМ во испитуваната група беа 162.39 ± 33.77 gr, а во контролната група беше 147.57 ± 17.76 gr ($p < 0.001$). На крај во дескриптивниот дел на ехосонографскиот наод баравме да видиме присуство на лево коморна хипертрофија или почетна дијастолна дисфункција. ЛК хипертрофија сретнавме кај осум (18,7%) испитанички од популацијата на гестациска хипертензија/пreeклампсија додека во контролната група на нормотензивни трудници не идентификувавме ЛК хипертрофија кај ни една испитаничка ($p < 0.001$). Параметерите на дијастолната функција добиени со пулсен доплер анализа и ткивна доплер анализа се претставени во Табела 15.

Табела 15. Параметри на дијастолна функција одредени со ПДА на трансмитрален проток и ТДА на надолжно движење на митрален прстен кај испитуваната и контролната група на втора контрола.

	Испитувана група (n=51)	Контролна група (n=30)	Р вредност
Е бран, m/s	0.72±0.04	0.78±0.02	< 0.05 [‡]
А бран, m/s	0.59±0.12	0.56±0.14	0.06 [‡]
ДТ, ms	210.3±18.8	194.5±4.7	< 0.05 [‡]
Е/А однос	1.32±0.23	1.57±0.05	<0.05 [‡]
Е', cm/s	8.8±1.7	9.5±0.9	0.05 [‡]
Е/Е' однос	8.6±2.5	7.6±0.6	< 0.05 [‡]
ЛП, mm	30.75±3.12	29.67±1.71	0.05 [‡]

[‡]Student's t-test

Дијастолна дисфункција сретнавме кај 12 од 43-те испитанички од популацијата со гестациска хипертензија/пreeклампсија од 43 (28,1%), 8 трудници не ја завршија студијата на последната контрола.

Кај контролната група 4 пациентки не се јавија на последната контрола и кај ниедна од достапните испитаничките од оваа група не беше забележан позитивен наод ($p < 0.001$). (Табела 16)

Табела 16. Дијастолна функција кај двете групи, дефинирана според параметрите на трансмитралниот профил, добиени со ПДА и ПДА на трансмитрален проток и ТДА на надолжно движење на митрален прстен кај испитуваната и контролната група на втора контрола.

	Испитувана група (n=43)	Контролна група (n=26)	P
Дијастолна дисфункција			
Не(n,%)	31(71.9%)	26 (100%)	0.003 [†]
Да(n,%)	12 (28.1%)	0	
Одложена релаксација	12 (28.1%)	0	
Псеудонормален тип	0	0	
Рестриктивен тип	0	0	

[†]Chi-square test

Табела 17. Ехокардиографски карактеристики кај пациентките од испитуваната при влез во студија и прва контрола.

Параметар	Baseline	Прва контрола	P
ЛКЕДД, mm	48.98±3.73	49.29±3.83	0.54 [‡]
ЛКЕСД, mm	31.16±3.11	32.45±5.42	0.06 [‡]
ЕФ, %	64.86±4.27	63.82±6.26	0.26 [‡]
ФС, %	35.51±3.57	36.02±3.71	0.48 [‡]
ДКДб, mm	26.94±3.29	27.94±3.08	0.08 [‡]
ЛП, mm	34.59±3.74	30.35±2.23	<0.001 [‡]
АОасц, mm	30.00±2.65	32.80±5.84	0.002 [‡]
МКП, mm	11.67±1.03	11.25±0.96	0.12 [‡]
ЗСЛК, mm	9.37±0.94	9.12±0.94	0.29 [‡]
ЛКМ, gr	190.25±34.63	176.08±41.19	0.89 [‡]
Левокоморна хипертрофија			0.17 [†]
Не (n, %)	35 (68.6%)	42 (82.4%)	
Да (n, %)	16 (31.4%)	9 (17.6%)	
Дијастолна дисфункција			0.03 [†]
Не (n, %)	29 (56.9%)	34 (66.7%)	
Да (n, %)	22 (43.1%)	17 (33.3%)	

[‡]CB – средна вредност; [†]Fisher's exact test; [‡]Paires sample t-test

ЛВЕДД – лево коморна димензија на крај на дијастола, ЛВЕСД – лево коморна димензија на крај на систола, ЕФ – ежекциона фракција, ФС – фракционо скратување, ДВдб – десна комора во дијастола на база, ЛП – лева преткомора, АОасц – аорта аценденс, МКП – меѓукоморна преграда, ЗСЛК- заден ѕид на лева комора, ЛКМ- левокоморна маса.

Испитуваните ехокардиографски наоди презентирани во **Табела 17** се однесуваат на споредба кај испитуваната група на влез во студијата со првата контрола по породувањето. Иследувани беа истите параметри.

ЛВЕДД во испитуваната група при влез беше $48.98 \pm 3.73 \text{ mm}$ додека на првата контрола беше $49.29 \pm 3.83 \text{ mm}$ ($p < 0.54$). ЛВЕСД во испитуваната група при влез во студијата беше $31.16 \pm 3.11 \text{ mm}$, а на првата контрола група изнесуваше $32.45 \pm 5.42 \text{ mm}$ ($p < 0.06$).

Ежекционата фракција (ЕФ) во испитуваната група при влез беше $64.86 \pm 4.27\%$ а на прва контрола изнесуваше $63.82 \pm 6.26\%$ ($p < 0.26$).

Фракционото скратување (ФС) во испитувана популација при влез во студијата беше $35.51 \pm 3.57\%$ спореден со $36.02 \pm 3.71\%$ на првата контрола ($p < 0.48$). ДКДб вредноста кај испитуваната група при влез во студијата беше $26.94 \pm 3.29 \text{ mm}$ додека на првата контрола изнесуваше $27.94 \pm 3.08 \text{ mm}$ ($p < 0.08$). Вредностите на ЛП во испитуваната група при влез во студијата беа $34.59 \pm 3.74 \text{ mm}$ споредено со $30.35 \pm 2.23 \text{ mm}$ на првата контрола ($p < 0.001$). Во студијата од интерес ни беа и вредностите на аорта асценденс (АОасц) кај испитуваната популација при влез во студијата вредноста беше $30.00 \pm 2.65 \text{ mm}$, а на првата контрола изнесуваше $32.80 \pm 5.84 \text{ mm}$ ($p < 0.002$). МКП во испитуваната популација при влез во студијата изнесуваше $11.67 \pm 1.03 \text{ mm}$, додека на првата контрола вредноста беше $11.25 \pm 0.96 \text{ mm}$ ($p < 0.12$). ЗСЛК кај испитуваната популација при влез во студијата имаше вредност од $9.37 \pm 0.94 \text{ mm}$, додека на првата контрола вредноста беше $9.12 \pm 0.94 \text{ mm}$ ($p < 0.29$).

Вредностите на ЛКМ во испитуваната група при влез во студијата беше $190.25 \pm 34.63 \text{ gr}$, а на првата контрола беше $176.08 \pm 41.19 \text{ gr}$ ($p < 0.89$). На крај во дескриптивниот дел на ехосонографскиот наод баравме да видиме присуство на

лево коморна хипертрофија или почетна дијастолна дисфункција. ЛК хипертрофија сретнавме кај 16 (31,4 %) од испитуваната популација на гестациска хипертензија/пreekлампсија при влез во студијата на првата контрола ЛК хипертрофија се сретна кај 9 (17,6%) ($p < 0.017$). Дијастолна дисфункција сретнавме во 22 (43,1%) при влезот во студијата, а на првата последователна контрола видовме делумно повлекување на дијастолната дисфункција, имено со позитивен наод беа 17(33,3%)($p < 0.03$).

Испитуваните ехокардиографски наоди презентирани во **Табела 18** се однесуваат на споредба кај испитуваната група трудници при влез во студијата и на втората (последна) контрола. За жал дел од испитаничките не се јавија на последната ехокардиографска контрола, имено 8 пациентки од испитуваната група не го завршија докрај испитувањето и статистичка анализа направивме кај останатите 43 пациентки.

ЛВЕДД во испитуваната група при влез во студијата беше 48.98 ± 3.73 mm додека на втората контрола беше 49.06 ± 3.89 mm ($p < 0.91$). ЛВЕСД во испитуваната група при влез во студијата беше 31.16 ± 3.11 mm, а на втората контрола изнесуваше 30.55 ± 3.70 mm ($p < 0.36$).

Ежекционата фракција (ЕФ) во испитуваната група при влез во студијата беше $64.86 \pm 4.27\%$, а на втората контрола изнесуваше $66.51 \pm 3.68\%$ ($p < 0.03$). Фракционото скратување (ФС) во испитувана популација при влез во студијата беше $35.51 \pm 3.57\%$ спореден со $38.22 \pm 4.75\%$ на втората контрола ($p < 0.003$).

ДВДб вредноста кај испитуваната група при влез беше 6.94 ± 3.29 mm, додека на втората контрола изнесуваше 27.75 ± 2.88 mm ($p < 0.2$).

Табела 18. Ехокардиографски карактеристики кај пациентките од испитуваната при влез во студија и втора контрола.

Параметар	Baseline	Втора контрола	P
ЛКЕДД, mm	48.98±3.73	49.06±3.89	0.91 [‡]
ЛКЕСД, mm	31.16±3.11	30.55±3.70	0.36 [‡]
ЕФ, %	64.86±4.27	66.51±3.68	0.03 [‡]
ФС, %	35.51±3.57	38.22±4.75	0.003 [‡]
ДКДб, mm	26.94±3.29	27.75±2.88	0.2 [‡]
ЛП, mm	34.59±3.74	30.75±3.12	<0.001 [‡]
АОасц, mm	30.00±2.65	33.63±2.80	<0.001 [‡]
МКП, mm	11.67±1.03	10.63±1.02	0.83 [‡]
ЗСЛК, mm	9.37±0.94	8.67±0.93	0.08 [‡]
ЛКМ, gr	190.25±34.63	162.39±33.77	<0.001 [‡]
Левокоморна хипертрофија			0.1 [†]
Не (n, %)	35 (68.6%)	35 (81.3%)	
Да (n, %)	16 (31.4%)	8 (18.7%)	
Дијастолна дисфункција			0.001 [†]
Не (n, %)	29 (56.9%)	31 (71.9%)	
Да (n, %)	22 (43.1%)	12 (28.1%)	

[†]Fisher's exact test; [‡]Paires sample t-test

ЛВЕДД – лево коморна димензија на крај на дијастола, ЛВЕСД – лево коморна димензија на крај на систола, ЕФ – ежекциона фракција, ФС – фракционо скратување, ДВДб – десна комора во дијастола на база, ЛП – лева преткомора, АОасц – аорта аценденс, МКП – меѓукоморна преграда, ЗСЛК- заден ѕид на лева комора, ЛКМ- левокоморна маса

Вредностите на ЛА во испитуваната група при влез беа 34.59 ± 3.74 mm споредено со 30.75 ± 3.12 mm во контролата ($p < 0.001$). Во студијата од интерес ни беа и вредностите на аорта асценденс (АОасц) кај испитуваната популација на влез во студијата вредноста беше 30.00 ± 2.65 mm, а на втората контрола изнесуваше 33.63 ± 2.80 mm ($p < 0.001$). МКП во испитуваната популација при влез изнесуваше 11.37 ± 0.96 mm, додека на втората контрола вредноста беше 10.63 ± 1.02 mm ($p < 0.01$). ЗСЛК кај испитуваната популација при вез во студијата имаше вредност од 9.37 ± 0.94 mm, додека на втората контрола вредноста беше 8.67 ± 0.93 mm ($p < 0.05$).

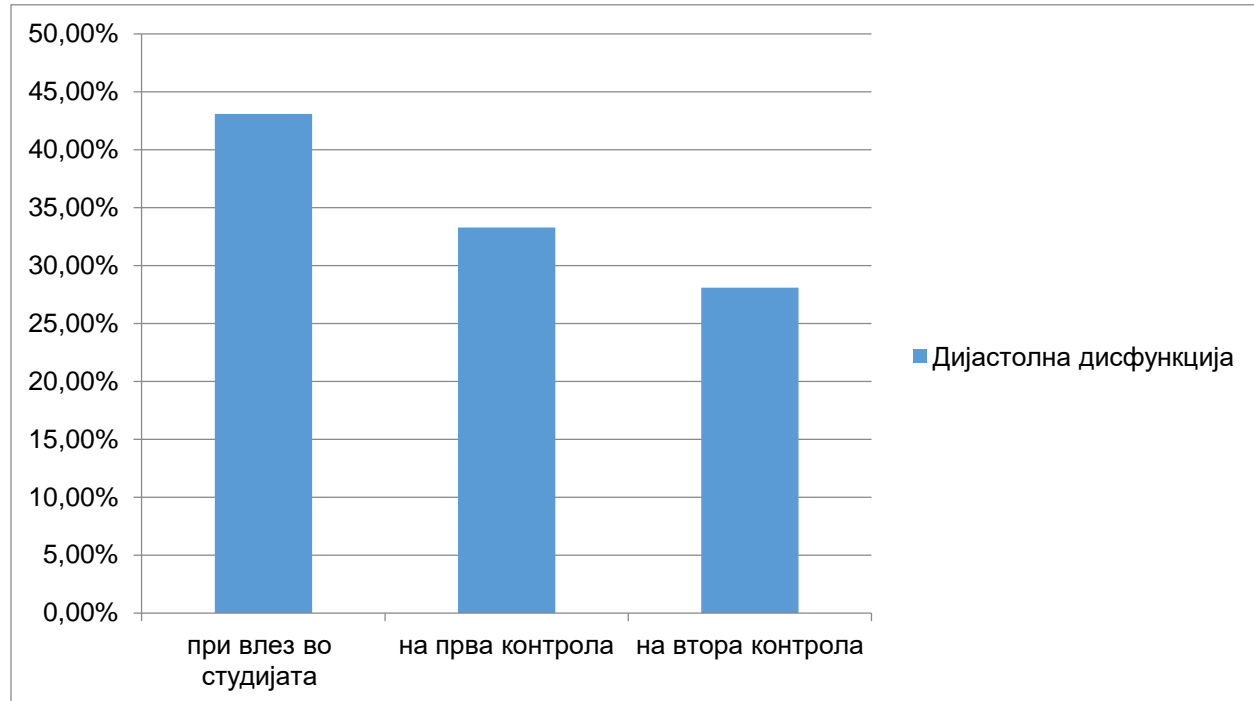
Вредностите на ЛКМ во испитуваната група беа 162.39 ± 33.77 gr, а во контролната група 147.57 ± 17.76 gr, со статистички значајна разлика ($p < 0.001$). На крај во дескриптивниот дел на ехосонографскиот наод баравме да видиме присуство на лево коморна хипертрофија или почетна дијастолна дисфункција. Левокоморна хипертрофија сретнавме кај 8 (18,7%) трудници од испитуваната популација на гестациска хипертензија/пreeклампсија, додека во контролната група на нормотензивни трудници не регистриравме постоење на ЛК хипертрофија ($p < 0.001$). Дијастолна дисфункција идентификувавме кај 12 (28,1%) од 43 трудници од испитуваната група. Осум трудници од испитуваната група не ја завршија студијата на последната контрола. Кај контролната група 4 пациентки не се јавија на последната контрола, додека кај ниедна од останатите не забележавме позитивен наод, што беше статистички значајно ($p < 0.001$).

Во рамки на дескриптивниот дел на резултатите без да навлегуваме во дополнителни поделби најдовме почетна ЛК хипертрофија кај испитуваната група, што не беше случај кај контролите. Позитивен наод најдовме при влез во студијата кај 31,4% од трудниците со гестациска хипертензија/пreeклампсија, на првата контрола процентот беше 17,6% додека на последна контрола - 6 месеци по породувањето, ЛК хипертрофија се сретна кај 18,7% од испитаниците. На

последната контрола сепак мора да напоменеме не се појавија 8 испитанички. (Графикон 7)

Дополнително испитуван параметар беше и појавата на дијастолна дисфункција. Во рамки на контролната група имавме еден позитивен наод при влез во студијата. Промената не беше забележана при останатите контроли. Во испитуваната група на гестациска хипертензија/пreeклампсија на влез во студијата се детектираше дијастолна дисфункција кај 43,1% од испитаничките, на првата контрола кај 33,3%, додека на последната постпартална контрола постоење на ЛК дијастолна дисфункција перзистираше кај 28,1% од испитаничките. (Графикон 7)

Графикон 7. Левокоморна дијастолна дисфункција во испитуваната група при влез во студијата, на првата и втората контрола.



7. ДИСКУСИЈА

Секоја година во Македонија повеќе од 2 000 трудници страдаат од хипертензивни заболувања во бременост. Најголем дел од нив се терапевтски третирани во текот на бременост, но по завршување на раѓањето и повлекувањето на симптомите истите забораваат дека имале хипертензија во бременоста. Во западните земји повеќе жени умираат од кардиоваскуларни заболувања отколку мажи.^{80, 81}

Жени со специфичен ризик-фактор прееклампсија во некоја од бременостите се асоцираат со два до седум пати поголем ризик за развој на кардиоваскуларни заболувања.⁸² Во Македонија годишно има нешто повеќе од 20 000 раѓања, што значи кај околу 500-800 трудници се сретнува прееклампсија. По завршување на бременоста, овие трудници исчезнуваат од системот, сè до моментот кога се јавува манифестно кардиоваскулрано заболување. Со навремен третман и следење можна е и рана превенција. Со помош на неинвазивни методи – ехокардиографија, голем дел од овие трудници би можеле навреме да се дијагностицираат, да се следат и да се третираат.

Во нашата студија срцевата функција беше систематски следена во текот на целата бременост и шест месеци постпартално. Идејата да се следи постпартално срцевата функција е поради континуирано следење на срцевата функција по породување. Во најголем дел од студиите нормализирање на срцевата функција се сретнува 3 месеци постпартално. Промените кои ќе се сретнат 6 месеци постпартално, т.е. на последната контрола ќе ни укажат на трајност на промената и потребата од понатамошна превенција. Потребно е добро познавање на функцијата на срцето, но и неговото ремоделирање во бременоста за да не се помеша нормалната физиологија со патолошки промени во бременоста.

Физиолошки промени во бременоста

До осмата гестациска недела срцевата пумпна снага се зголемува за 20%, а како причина за оваа промена се смета периферната вазодилатација. Периферната вазодилатација доведува од 25 до 30% пад на системскиот васкуларен отпор, и за тоа да се компензира се зголемува срцевата функција и до 40% по 20-тата гестациска недела. Друга причина за зголемен ударен волумен е раното зголемување на вентрикулараната мускулна маса и на крајниот дијастолен волумен. Срцето е физиолошки дилатирано и се зголемува миокардната контрактилност. Мајчината срцева фреквенција е зголемена за 10-20 удари во минута. Крвниот притисок опаѓа во првиот и вториот триместар од бременост и се нормализира пред крајот на бременоста. Нормализација на функцијата на срцето по породувањето во нормални услови настапува две недели по породувањето, но кај трудници со хипертензија/пreeклампсија нормализацијата не настапува секогаш и потребно е подолго време да се нормализира срцевата функција.⁸³

Основни карактеристики на испитувана популација

Во рамки на нашата студија срцевата функција беше иследувана кај 81 трудница. Првичната идеја беше да се поделат хипертензивните групи на: *пreeклампсија* и *гестациска хипертензија*. Поради малиот број пациентки се решивме да останат групирани во иста група со цел добивање порепрезентативни резултати. Поделбата беше во две главни групи кај кои се направи компарација на срцевата функција пред породувањето, по породувањето и по 6 месеци. Нашата студија по дизајн беше слична на бројни светски студии^{84, 85, 86, 87, 88, 89}, имено во сите овие студии трудниците беа следени пред и по породувањето. Во нашата студија вкупно беа иследени 51 трудници со хипертензивни промени, од кои кај 26 беше потврдена пreeклампсија, а кај 25 трудници гестациска хипертензија. Како контролна група беа 30 нормотензивни трудници.

Средна возраст на контролната група беше $29,6 \pm 4,57$, додека на испитуваната група беше $31,31 \pm 5,74$. Во поголемиот број од студиите не е најдена статистичка значајност во однос на возраста на испитанците^{49, 51, 53}, додека во една студија⁵² добиена е $p < 0,003$. Во однос на класификација на ИТМ во испитуваната група се сретна обезитет $31,82 \pm 6,23$, додека во контролната група вредностите беа $24,66 \pm 2,59$ ($p < 0,01$).

Вредностите на систолниот, односно дијастолниот притисок беа следните: контролна група $116,33 \pm 7,18$ и $80,67 \pm 5,83$, а во испитуваната група беа $151,75 \pm 14,10$ и $99,22 \pm 11,46$ ($p < 0,001$).

Вреден за одбелжување е и начинот на завршување на бременоста како и гестациската старост. Статистички сигфיקантна, но и очекувана разлика добивме при направени споредби околу начинот на завршување на раѓањето, како и предвременото породување. Завршувањето на породувањето со царски рез беше извршено кај $70,6\%$ од испитуваната група и $33,3\%$ во контролната група ($p < 0,001$). Предвремено породување сретнавме во 49% кај испитуваната група, споредено со 6% во контролната група ($p < 0,001$). Слични резултати сретнавме и во бројни други студии.^{90, 91}

Кај сите трудници кои беа дел од студијата на влез од студијата направиме контролна лабораторија и крвна слика. Позитивна корелација и статистичка значајна разлика добивме во вредностите на LDH, UA, албумини и протеинурија. Постоеше статистички значајно $p < 0,001$, имено зголемените вредност на LDH и уричната киселина се поврзани со тежината на хипертензивното заболување. Во нормални услови протеинурија не се сретнува кај нормотензивни бремености, а по дефиниција хипертензија во бременост по 20-тата г.н. и протеинурија над $0,3 \text{ gr/L}$ се смета за прееклампсија. Очекувано е дека бројот на албумини ќе паѓа во услови на прееклампсија, па оттаму позитивната корелација помеѓу двете групи. Сличен

прашалник на нашиот имала и Melchior¹⁰⁶, имено обичната диференцијална крвна слика во нашата и нејзината студија е без значење во однос на хипертензивни контроли со нормотензивни контроли. Единствено позитивен наод добивме во однос на леукоцитите при споредба на испитуваната со контролната група $p < 0,05$, но сметаме дека е случаен наод. Малиот број испитаници може да е причина за овој наод.

ПРИМАРНИ ЦЕЛИ

Кај трудници со хипертензија, но и кај нормотензивните трудници од интерес ни беше срцевата функција следена ехокардиографски. Направивме споредба на резултатите меѓу контролната група и групата со гестациска хипертензија/пreeклампсија, но посебно се иследуваше и посебно влијанието на хипертензијата во бременоста при трите контроли кај испитуваната група.

Во однос на **левокоморната енддијастолна димензија (ЛКЕДд)** најдовме сигнификантна разлика од $p < 0,04$ помеѓу двете групи на првата контрола при влез во студијата. При останатите споредби не најдовме никаква сигнификантност. Во објавените студии споредбата на ЛКЕДд во рамки на испитувањата на срцевата функција кај нормотензивни споредено со хипертензивни бремености не покажува статистички значајна сигнификантност.^{98, 99, 102, 107, 108}

Во нашата студија најдовме статистичка значајност во однос на ЛКЕДс кога ги споредивме нормотензивни трудници со хипертензивните трудници на влез во студијата $p < 0,004$ и на првата контрола по породувањето со статистичка значајност од $p < 0,005$. Потврда на нашиот наод најдовме во студијата на Novelli¹⁰², кој испитувал гестациска хипертензија, а како контроли му служеле нормотензивни бремености $p < 0,02$, испитувањата биле изведени во 29 г.н. слично како и нашиот критериум за влез во студијата (28 до 34 г.н.). Во другите студии не е најдена сигнификантност при споредба на ЛКЕДс.^{93, 96, 98, 99, 118, 112, 120}

Позитивен резултат, односно статистички значајна разлика добивме при споредба на вредностите на **ежекционата фракција (ЕФ)** при влез во студијата кај двете групи $p < 0,03$, но и кај првата контрола $p < 0,005$. Освен во студијата на Novelli¹⁰⁰ $p < 0,0007$, во другите референтни студии не е најдена статистичка значајна разлика меѓу трудниците со хипертензивни нарушувања и нормотензивните трудници.

Во однос на **фракционото скратување (ФС)** не најдовме никаква сигнификантност во споредбите при нормотензивни со хипертензивни бремености, но и меѓу контролите кај хипертензивните бремености. Ниедна студија нема покажана корелација или статистичка значајност при испитување на ФС.¹⁰¹⁻¹⁰⁴

Во досегашните студии, но и во нашата студија не најдовме значајност при споредување на вредностите на **ДВДб** кај двете групи од интерес.

Во нашата студија добивме значајна сигнификантност од $p < 0,001$ при влез во студијата при споредба на големината на **лева преткомора (ЛА)** меѓу двете групи. Промените беа присутни и кога ги споредуваме хипертензивните групи по влез во студијата, прва контрола и втора контрола $p < 0,001$. Потврда на нашиот наод сретнавме во студија на Valensise⁹⁶ $p < 0,05$ кај рана прееклампсија споредено со контролни нормотензивни бремености и на Ghossein-Doha⁹² $p < 0,02$ кај прееклампсија во споредба со нормална контрола. Бројни други студии не можат да најдат корелација, односно значајност во споредбите како студијата на Demir¹⁰², кој не успеал да најде статистичка значајност, а истото го поврзува со краткотрајното страдање кое го има левата преткомора за време на прееклампсија.

Во нашата студија најдовме статистичка значајност кога ја испитувавме вредноста на **аорта асценденс (АОасц)** во испитуваната со контролната група.

Други студии кој ја испитуваат срцевата функција во бременост како параметар воопшто на користат споредбена анализа. Можеби понатамошни студии ќе го покажат бенефитот од ова испитување.

Дебелината на интравентрикуларниот септум (ИВС) е еден од главните знаци кои одат во прилог на срцеви промени и перзистентни срцеви промени. Во нашата студија добивме висока сигнификантност од $p < 0.001$ во рамки на споредбата на контролната нормотензивна група и хипертензивната група. Задебелувањето оди во прилог на хроничноста на процесот и неговата висока вредност е сигурен показател за левокоморна хипертрофија и зголемена мускулна маса. Зголемени вредности на ИВС се сретнаа во студиите на Melchior^{75, 97, 106}

$p < 0,001$ и на Novelli¹⁰⁰ $p < 0,003$, тежината на ИВС е правопрпорционална со тежината на прееклампсија и гестациската хипертензија, како и времетраењето на заболувањето во бременост.

Во однос на **дебелината на задниот ѕид на левата комора (ЗСЛК)** се забележа статистичка значајна разлика $p < 0,001$ при споредба на двете групи при сите контроли. Промените кои се сретнуваат на задниот ѕид на левата комора се директно поврзани со ИВС, како и со ЛКЕДд во пресметки на ЛКМ. Во сите студии во кои како испитувана популација била хипертензија во бременост е потврден сличен наод: во испитувањата на Melchior^{75, 97, 106} разликата изнесувала $p < 0,001$, а истото го потврдува и Valensise⁹⁶ $p < 0,005$ при споредба на рана и касна прееклампсија со нормотензивни контроли.

Вредностите на **левокоморната маса (ЛКМ)** значајно се разликуваат во сите испитувања на нормотензивна група со хипертензивна група на испитанички. Во рамките на промените на ЛКМ статистички значајна промена сретнавме во големината на ЛК маса, имено ЛКМ кај контролната група изнесуваше $156,03 \pm 18,11$ gr. споредено со испитуваната група која имаше вредност од $190,25 \pm 34,63$ gr. ($p <$

0,001). Слични резултати како и нашите се забележани во испитувањата кај Valensise and all⁹³ (124±21 и 168±41 со $p < 0,001$). Во нивната студија направена била дополнителна поделба на прееклампсијата на рана и доцна прееклампсија. За разлика од нашата студија, ехосонографските контроли во нивната студија беа во 24-та г.н. и една година по породувањето. Идејата на во овие студии е да се прикажат овие две форми на прееклампсија како посебни ентитети. Имено, рана прееклампсија < 34 г.н. е поврзана со полош перинатален исход, интраутерин застој во феталниот раст и абнормални доплери, додека доцната прееклампсија се јавува по 34 г.н. и е со подобар перинатален исход и за мајката и за фетусот. Студијата на Valensise and all⁹⁴ е една од најголемите студии во кои е испитувана срцевата функција кај трудници со прееклампсија. Повеќе од 1300 трудници биле регрутирани и поделени во 3 групи: контрола, рана и доцна прееклампсија. За жал, во нашата студија дополнителна поделба на рана и доцна прееклампсија не се направи поради малиот број испитанички.

Потврда на нашите резултати најдовме и во студиите на Simmons L⁹⁵ et all каде што се испитувани нормотензивни, преекламптични, но и нормална популација која не е трудна. Вкупно биле регрутирани 71 пациентка. Во рамки на значајните резултати добиени во нивната студија е зголемената левокоморна мускулна маса, имено кај нормотензивните трудници вредностите биле 66 ± 13 , а кај трудниците со прееклампсија вредностите биле 90 ± 18 ($p < 0,05$). Во студијата на Rizwana S⁹⁶ and all биле вклучени 40 трудници, 20 нормотензивни и 20 со појава на прееклампсија. Трудниците биле регрутирани по 34 г.н. Зголемување на ЛК маса е забележано во однос на контролите со вредности од $131,15 \pm 16,85$ и $104,90 \pm 23,17$ со ($p < 0,0001$). Во студијата на Kim M⁹⁷ and all направено е и испитувања помеѓу нормотензивни трудници со трудници со гестациска хипертензија. Вкупно биле иследени 163 трудници, од кои контролни нормотензивни биле 63. Вредностите на ЛК маса кај трудниците со гестациска хипертензија биле $97 \pm 20 \text{ g/m}^2$ и $84 \pm 21 \text{ g/m}^2$ ($p = 0,001$). Во студијата на Novelli⁹⁸ and all испитувана популација биле трудниците со гестациска хипертензија, зголемување на левокоморната мускулна маса било

43±7 споредено со 47±8 ($p = 0,004$). Споредена е лесна со тешка гестациска хипертензија. Студијата била изведува само кај хипертензивни трудници.

Левокоморната хипертрофија е значаен параметар кој се сретнува при срцево ремоделирање на трудници со гестациска хипертензија/пreeклампсија. Постојат повеќе модели на ремоделирање кои само ќе бидат објаснети. Во нашата студија поделба по овој параметар не се направи поради малиот број испитаници. Во нашиот прашалник и статистички резултат беше забележана како или има или нема. Нормална ЛК геометрија се дефинира како нормален ЛК маса ($LVMl < 95 \text{ g/m}^2$) и нормална релативна дебелина на ѕидот ($RWT < 0,42$). Променета срцева геометрија се дефинира по следниве три категории⁹⁹: *концентрично ремоделирање* – нормален $LVMl$ со зголемен $RWT (>0,42)$; *екцентрична хипертрофија* – зголемено $LVMl (>95 \text{ g/m}^2)$ со нормално RWT и *концентрична хипертрофија* – зголемено $LVMl (>95 \text{ g/m}^2)$ и $RWT (0,42)$. ЛК радијална систолна дисфункција се дефинира како ежекциона фракција $<55\%$ ⁴⁸. ЛК глобална систоло-дијастолна дисфункција се дефинира како ЛК глобална дијастолна дисфункција со ежекциона фракција под 55%.

Во повеќето студии, ЛК хипертрофија се сретнува почесто кај гестациска хипертензија во споредба со нормотензивни контроли кај трудници во 2 и 3 триместар од бременоста.^{92, 93, 94, 100} Во дел од студиите потврда за присуство на ЛК хипертрофија како резултат на гестациска хипертензија не се најде, покажувајќи дека станува збор за промена која е карактеристична за хронична хипертензија^{101, 102} Промена на ЛК и преткоморниот дијаметар беше зголемена кај трудниците со гестациска хипертензија во споредба со контролната група на трудници.^{95, 100} Во нашата студија ЛК хипертрофија беше присутна кај 31% од испитаничките со хипертензија на влез во студијата, на првата контрола 18,4%, а на последната контрола беше 18,7%

ЛК ремоделирање почесто се сретнува кај гестациска хипертензија/пreekлампсија во споредба со нормотензивни трудници во третиот триместар од бременост⁹⁵, и многубројни други студии кои како и нашата ги сместила во иста група гестациската хипертензија со пreekлампсија^{80, 83, 96, 100, 104} добиле слични резултати.

Најчесто, срцевата хипертрофија е од концентричен тип⁸³ и се сретнува во предтермински пreekлампси^{97,99,104} како и во термински пreekлампси^{26,80,95,99,103}

Во текот на следењето на бременост честопати гестациска хипертензија преминува во пreekлампсија. Кај 27% од овие случаи со помош на ехокардиографско иследување⁹² забележано е ЛК абнормално ремоделирање. За жал, во нашата студија тој параметар не беше иследуван иако имавме 9 трудници кај кои при влез во студијата беа со гестациска хипертензија, а во моментот на завршување на бременоста беа со пreekлампсија.

Дијастолна дисфункција - Левокоморна глобално дијастолна дисфункција е дефинирана како неможност на срцето да се наполни со нормален волумен без притоа да дојде до зголемување на притисокот на полнење на комората. ЛК дијастолна функција и левокоморен притисок на полнење се пресметуваат и се градираат со помош на стандардни дијагностички дијагностички алгоритми^{103, 104}.

Во нашата студија дијастолна функција на влез во студијата се сретна кај 43,1% од испитуваната популација трудници, на првата контрола процентот се намали на 33,3% и на последната контрола 6 месеци по породувањето изнесуваше 28,1%. Во нашата студија трудниците не беа поделени во рамки на рана и доцна пreekлампсија. Имено, кај преттерминската пreekлампсија се сретнува дијастолна дисфункција во повеќе од 50% од случаите при влезот во студијата (Melchior¹⁰⁶). Во истата студија контролата по една година покажа дијастолна дисфункција во

14% кај термински преекламписи споредено со 40% кај преттермински преекламписи. Во нашата студија кај една трудница во контролната група при влез во студијата се најде дијастолна дисфункција која не се сретна на наредните две контроли. Во студии каде што е забележана дијастолна дисфункција кај дел од нормотензивните трудници истата се нормализира во тек на три месеци по породувањето⁹⁷. Промените кои перзистираа подолго од една година според Simmons⁹⁷ имаат многубројни кардиоваскуларни последици. Во други студии ремоделирањето се сретнува кај преттермински преекламписи, но не и кај терминските.⁸²

Дијастолната дисфункција вообичаено се јавува пред систолната дисфункција во еволуцијата на исхемичните/хипертензивни кардиоваскуларни заболувања и е од прогностичко значење во предвидување долгорочен кардиоваскуларен морбидитет.⁸⁰

СЕКУНДАРНИ ЦЕЛИ

Индекс на телесна маса (ИТМ)

Покрај добиените резултати за срцевата функција во текот на бременоста, добивме и серија други резултати кои вреди да се презентираат.

Најкарактеристична е споредбата на ИТМ со појавата на хипертензија во бременост. ИТМ е едноставен тест што најчесто се користи да се класифицира прекумерна тежина и обезитет кај луѓето. Се дефинира како тежина во килограми поделена со височината на квадрат (kg/m^2).¹⁰⁵ ИТМ е едноставен, евтин и безбеден метод за процена на телесната маса и здравје. Американскиот институт за медицина¹⁰⁶ дефинира вредности за ИТМ во три групи:

- ИТМ (18,5 – 24,9 kg/m^2) нормално;
- ИТМ (25 – 29,9 kg/m^2) прекумерна тежина;
- ИТМ > 30 kg/m^2 обезност.

Обезитетот прераснува во светска епидемија. Процентот на обезитет се удвоил во последниве 30 години ¹⁰⁷. Тоа што нас нè загрижува како акушери е глобалниот пораст на обезитет во трудната популација ¹⁰⁸. Мајчиниот обезитет има значајни здравствени импликации, со што придонесува за зголемен морбидитет и морталитет кај мајката и фетусот. Обезитетот го зголемува ризикот од абортус, гестациски дијабетес, гестациска хипертензија, тромбоемболија и прееклампсија.

Економските, технолошките и промените во животните навики создадоа огромни количини евтина храна која е богата со калории, комбинирано со намалена физичка активност. Сè повеќе јадеме, а помалку се движиме.

Податоците од големата ПРАМС студија ¹⁰⁹ покажаа зголемување на преваленција на обезитет пред бременоста за 69% за 10-годишен период, од 13% во 1993-1994 до 22% во 2002-2003. Нормално зголемување на телесната тежина во бременост кои се препорачани од Институт за медицина ¹¹⁰ се:

- 11,5 – 16 kg за нормална тежина;
- 7 – 11,5 kg за прекумерна тежина;
- 5 – 9 kg за обезитет.

Во нашата студија добивме потврда на слични светски студии ¹¹¹ дека постои силна асоцијација помеѓу зголемениот ИТМ и гестациска хипертензија/прееклампсија ($p < 0,001$). Високите вредности не се резултат само на обезитетот, туку и на лошата здравствена грижа и пренатални контроли. Резултатите во нашата студија се слични со студијата на O'Brien TE ¹¹³ et al, која покажува дека ризикот за прееклампсија се удвојува за секое 5 до 7 kg/m² зголемување на телесната маса. Постои линеарен однос помеѓу зголемување на БМИ и ризикот од појава на хипертензивни заболувања во бременоста. БМИ во нашата испитувана популација беше 31kg/m² кај трудниците со гестациска

хипертензија/пreeклампсија, додека во контролната група без хипертензија имавме нормални вредности од 24 kg/m².

Начин на породување

Современиот живот и навики во голема мера ги променија акушерството и начинот на завршување на раѓањето. До пред 20 години стапките на оперативно завршување на раѓањето беа помеѓу 10 и 15%. Трендот на царски резови во светот не ја избегна ни Македонија со околу 35% за 2016 година. Во дел од светот како Бразил, Грција и други земји вредностите се близу 50%. Во нашите испитувања добивме зголемен број царски резови во групата со гестациска хипертензија/пreeклампсија (70,6%) спореден со контролната група (33,3%). Резултатите се во рамки на очекувањата и ги потврдуваат голем дел студии.¹¹² Честопати тежината на хипертензијата, но и појавата на пreeклампсија побаруваат брзо завршување на раѓањето, што честопати не е можно вагинално.

Предвременно породување

Во студијата добивме и значајни вредности околу гестациска недела кога е завршена бременоста. Во светски рамки вредностите на прематуритет се околу 10% во зависност од тоа дали раѓањата се во земји со низок личен доход (12%) или во земји со висок личен доход (9%).¹¹³ Во нашите резултати предвременно породување се сретна кај 49% од трудниците со гестациска хипертензија/пreeклампсија, додека во контролната група на нормотензивни трудници имаше само 6% предвремено породувања ($p < 0,001$). Најголем дел од предвременно породените трудници беа по 34 г.н. Станува збор за доцен прематуритет (> 34г.н.) и за среќа во нашата студија немавме лош неонатален исход. Степенот на прематуритет зависи од времето во бременост кога се јавува гестациска хипертензија/пreeклампсија, но пред сè од тежината на заболувањето. Времето кога се појавува хипертензијата/пreeклампсијата и нејзината тежина се

директно поврзани со предвремените породувања во нашата, но и во сите останати студии.

Вредности на систолен и дијастолен притисок

Значајни разлики добивме кога ги споредивме вредностите на крвниот притисок во двете евалуирани групи. Имено, во групата со нормален крвен притисок, односно примарниот параметар по кој ја направивме поделбата по групи вредноста на систолниот крвен притисок беше $116,33 \pm 7,18$ во споредба со групата со гестациска хипертензија/пreeклампсија, каде што вредноста беше $151,75 \pm 14,10$ ($p < 0,001$). Разликата во дијастолниот притисок исто така покажа статистичка значајност, имено вредноста на дијастолниот крвен притисок беше $80,67 \pm 5,83$ во нормотензивната група, додека во групата на гестациска хипертензија/пreeклампсија вредноста беше $99,22 \pm 11,46$ ($p < 0,001$). Во најголем дел од студиите сигнификантноста беше потврдена. ^{26,38,44,80,86,87,88}

Тераписки можности за регулирање и за контрола на притисокот

За жал, и покрај големите тераписки можности за третирање на хипертензија во бременост, кај нас на пазар се достапни само дел од нив. Во рамки на третман на трудници во оваа студија најчесто користен хипертензив беше Алфаметилдопа (90%), додека во останатите 10% како дополнителна терапија се користеше и Нифедипинот (строго во болнички услови). За превенција од екламптичен напад кај 18% од хоспитализираните трудници со хипертензивни нарушувања беше давано 50% MgSO₄.

Квалитет на живот

Акушерската историја, т.е. хипертензивни заболувања во бременоста во досегашните студии не се вклучени како варијабла во моделите за предикција на кардиоваскуларни заболувања. Акушерската историја може да помогне во идентификација на жените со висок ризик за кардиоваскуларни заболувања во

текот на животот и да имаат бенефит од ран скрининг и рана превенција.¹¹⁴ Mosca et al¹¹⁷ покажаа дека жените кои знаат дека имаат ризик од кардиоваскуларни заболувања и ги знаат целите кон кои треба да се стремат за превенција се повеќе мотивирани да водат здрав живот.¹¹⁵ Ние лекарите честопати забораваме на менталното здравје на пациентите по одреден настан или заболување. Кај трудниците со хипертензивни нарушувања во бременоста проблемот не е во тежината на хипертензијата туку во последиците на заболувањето (прием за лекување во интензивна нега или перинатална смрт) за појава на постпартална депресија. Акушерите треба да бидат свесни за високиот ризик од постпартална депресија по тешка гестациска хипертензија/пreekлампсија, посебно за жени со лош перинатален исход.¹¹⁶ Една од главните идеи во текот на работењето на оваа студија беше што по хипертензијата во бременост. Бројни кохортни студии постојано покажуваат до 7 пати зголемен ризик за кардиоваскуларни заболувања подоцна во животот кај трудници со хипертензивни заболувања во бременоста (гестациска хипертензија и пreekлампсија) во споредба со трудници со нормална бременост.^{117, 118}

Манифестација на кардиоваскуларни заболувања се сретнува порано кај жени со хипертензивни заболувања во бременоста: околу 6-8 години порано во споредба со контролите.^{107, 108} Бременоста предизвикува екстензивна адаптација на циркулаторниот систем, вклучувајќи големи промени во срцевата и гломеруларната функција. Бременоста може да ја прикаже лимитираната кардиоваскуларна резерва што резултира со хипертензивни заболувања. Бременоста комплицирана со хипертензија може да се смета за неуспешен кардиоваскуларен стрес-тест.¹¹⁹ Постоене на позитивната историја на хипертензивни заболувања во бременост може да дозволи рана идентификација на жени со ризик од кардиоваскуларни заболувања и да понуди можности за превенција и за интервенција.¹²⁰ Во сегашни услови трудници со хипертензивни заболувања во бременоста се испишуваат од болниците без јасна стратегија за кардиоваскуларно следење, иако јасен е ризикот за кардиоваскуларни заболувања.¹²¹ Сегашните

протоколи не се јасни во советите кога и каков скринг да се прави кај жени со хипертензија во бременоста.^{122, 123}

Компликации

Во текот на студијата не дојдовме до несакан или смртен исход кај мајката или фетусот.

Ограничување на студијата

Малиот број учесници во студијата е едно од главните ограничувања на оваа студија. Со оглед на тоа дека станува збор за опсервациона проспективна студија, проблем беше мотивирањето на трудниците да се појават на последната постпартална контрола. За жал, дел од нив не прифатија повторна контрола по 6 месеци. Главна причина за нивното непојавување беше нискиот социјален статус и нивната неможност да се јават на контрола во Скопје. На последната контрола не се јавија 8 испитанички од хипертензивната група и 4 испитанички од контролната група. Поголема сигнификантност ќе добиевме ако ги вклучевме раните и тешките прееклампсии. Истите не беа дел од студијава поради итноста во нивниот третман и потребата од интензивна нега. Студијата дополнително би добила во релевантност доколку испитуваните трудници би можеле да се следат наредните 10 години во континуитет.

8. ЗАКЛУЧОК

1. Хипертензивните заболувања во бременост (гестациска хипертензија и прееклампсија) се ризик-фактор за абнормално срцево ремоделирање.
2. Во рамки на студијата потврда на ЛК хипертрофија добивме при влез кај 31,4% од трудниците, на првата контрола 17,6% и на последната контрола по 6 месеци 18,7%. Кај ниедна трудница од контролите не најдовме позитивен наод за ЛК хипертрофија.
3. Дијастолна дисфункција сретнавме при влез во студијата кај 43,1% од трудниците, на првата контрола 33,3%, додека на последната контрола 6 месеци по породувањето 28,1%. Во контролната група најдовме само еден позитивен наод при влез во студијата кој се повлече на наредните контроли.
4. ИВС – интравентрикуларниот септум е директно поврзан со појавата на хипертензија во бременост и е индикатор на абнормално срцево ремоделирање
5. ЗСЛК – задниот ѕид на лева комора е исто така тесноповрзан како ИВС во срцево ремоделирање и се сретнува негово зголемување во случаите на присутно срцево ремоделирање од типот на почетна левокоморна хипертрофија, дијастолна дисфункција, односно абнормална релаксација.
6. ЛКМ е променета кај трудниците со гестациска хипертензија/прееклампсија и е тесноповрзана со ЛК хипертрофија, која се сретнува кај овие трудници. Промените перзистираат 6 месеци по породувањето и се индикатор дека по завршувањето на бременост сè уште се присутни промените кај дел од трудниците. Тие трудници се ризична група која треба и понатаму да се мониторира.

7. ИТМ е тесноповрзан со хипертензивните нарушувања во бременоста. Во испитуваната група на гестациска хипертензија/пreekлампсија ИТМ 31kg/m^2 во прилог на обезитет, додека кај контролната група беше во нормални вредности од 24kg/m^2 .
8. Вредностите на систолниот и на дијастолниот притисок се очекувано повисоки во групата со хипертензивни нарушувања во бременоста споредено со контролната група.
9. Предвремените породувања се значајно почести 49% кај бременостите комплицирани со хипертензија за разлика од контролите каде што предвремено породување се сретна кај 6% од контролната група.
10. Хипертензивни заболувања во бременост се причина за поголем број царски резови. Во испитуваната хипертензивна група степенот на царски резови беше 70,6%, додека во контролната група процентот на царски рез беше 33,3%
11. Разлика добивме и во АПГАР скорот кај новореденчката популација, во дел истото се должи поради прематуритетот, сепак со значајна разлика кај испитуваната во споредба со контролната група. Средна вредност кај хипертензивните породувања беше 7/8, додека во контролната група АПГАР скорот беше 8/9.
12. Во лабораториските испитувања значајни разлики добивме кај LDH, UA, албумините, како и појавата на протеинурија. Сите овие вредности се правопрпорционални со тежината на гестациската хипертензија/пreekлампсија.
13. Ехокардиографијата како неинвазиван метода наоѓа примена во следење на трудниците со гестациска хипертензија/пreekлампсија. Тежината на хипертензијата во бременоста го диктира временскиот распоред кај контролите.

14. Позитивните наоди на контролите во голема мера влијаеја на терминот на завршување на бременоста со цел превенција на долгорочни секвели.

15. Кај сите трудници кај кои се потврди ЛК хипертрофија/дијастолна дисфункција по потврда на зрелоста на плод се терминираше бременоста. Тоа е една од причините поради која немавме компликации од типот на зголемен мајчин и фетален морбидитет/морталитет.

9. КЛИНИЧКА ПРЕСПЕКТИВА И ИМПЛИКАЦИИ ЗА ИДНИ ИСТРАЖУВАЊА

Гестациска хипертензија и прееклампсија се асоцираат со мајчин и фетален морбидитет и се водечка причина за мајчина смртност. Обете хипертензивни нарушувања во бременоста влијаат на структурата и функцијата на срцето. Од неинвазивните дијагностички методи за визуелизација ехокардиографијата е најпогодна метода која овозможува идентификувањето на почетни структурни и функционални промени кај трудници со хипертензивни нарушувања.

Ехокардиографијата овозможува брзи, повторливи информации и е безбедна за мајката и плодот. Оваа студија покажа дека за време на бременост, но и постпартално, постојат промени на срцевата функција како резултат на хипертензија во бременост. Зголемена ЛК маса (хипертрофија), дијастолна дисфункција, како и абнормална релаксација на срцевиот мускул беа главни промени на срцето. Кај трудници со прееклампсија, дијастолната дисфункција, зголемена периферна васкуларна резистенција и ремоделирање на левата комора корелираат со тежината на прееклампсијата и се корисен клинички индикатор за лош перинатален исход, но долгорочно на кардиоваскуларното здравје.

Со цел да се добијат подетални информации потребни се понатамошни студии кои би се концентrirале на долгорочното следење на пациентките со гестациска хипертензија/прееклампсија во постпарталниот период со цел превенција на кардиоваскуларни заболувања.

10. РЕФЕРЕНЦИ

- 1 Murphy DJ, Striate GM. Mortality and morbidity associated with early-onset preeclampsia. *Hypertens Pregnancy*. 2000; 19:221–231.
- 2 Walker JJ. Preeclampsia. *Lancet*. 2000; 356:1260 –1265.
- 3 Wakis Ab, Saftlas AF, Hsia J, Atrash HK. Secular trends in the rates of preeclampsia, eclampsia and gestational hypertension, United States, 1987-2004. *Am J Hypertens* 2008; 21:521-6
- 4 Callaghan WM, Mackey AP, Berg CJ. Identification of severe maternal morbidity during delivery hospitalization, United States, 1991-2004. *Am J Obstet Gynecol* 2008; 199:133.e1-8
- 5 Von Dadelszen P, Magee LA, Roberts JM. Subclassification of preeclampsia. *Hypertens Pregnancy*. 2003; 22:143–148.
- 6 Huppertz B. Placental origins of preeclampsia: challenging the current hypothesis. *Hypertension*. 2008; 51:970 –975.
- 7 Sibai B, Dekker G, Kupferminc M. Pre-eclampsia. *Lancet*. 2005; 365:785–799.
- 8 Myatt L, Clifton R, Roberts JM et al: First-trimester prediction of preeclampsia in nulliparous women with low risk. *Obstet Gynecol* 119(6):2012a
- 9 Buchbinder A, Sibai BM, Caritis S, Macpherson C, Hauth J, Lindheimer MD et al. Adverse perinatal outcomes are significantly higher in severe gestational hypertension than in mild preeclampsia. National Institute of Child Health and Human Development Network of Maternal-Fetal medicine units. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 186:66-71
- 10 Williams D. Long-term complication of preeclampsia. *Semin Nephrol* 2011; 31:111-22

-
- 11 Caritis S, Sibai B, Hauth J, Lindhimer MD, Klebanoff M, Thom E et al. Low dose aspirin to prevent preeclampsia in women at high risk. National Institute for Child Health and Human Development Network of Maternal-Fetal-Medicine Units. *N Engl J Med* 1998;338:701-5
- 12 Fisher S, Roberts JM: The placenta in normal pregnancy and preeclampsia: Chesley Hypertensive disorders in pregnancy 4th ed Amsterdam, Academic press 2014
- 13 Fukui A, Yokota M, Funamiz A et al: Changes in NK cells in preeclampsia. *Am J Reprod Immunol* 67(4):278, 2012
- 14 Zhou CC, Zhang Y, Irani RA, Zhang H, Mi T, Popek EJ et al. Angiotensin receptor agonistic autoantibodies induce pre-eclampsia in pregnant mice. *Nat med* 2008;14:855-62
- 15 Faas MM, Schuiling GA, Linton EA, et al Activation of peripheral leukocytes in rat pregnancy and experimental preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 182:351, 2000
- 16 Ward K, Taylor RN: Genetics factors in the etiology of preeclampsia: Chesley Hypertensive disorders in pregnancy 4th ed Amsterdam, Academic press 2014
- 17 Mutter WP, Karumanchii SA. Molecular mechanisms of preeclampsia. *Microvas Res* 2008;75:1-8
- 18 LaMarca BD, Gilbert J, Granger JP. Recent progress toward the understanding of the pathophysiology of hypertension during preeclampsia. *Hypertension* 2008; 51:982-8
- 19 Hung TH, Burton GJ. Hypoxemia and reoxygenation: a possible mechanism for placental oxidative stress in preeclampsia. Taiwan
- 20 Burton GJ, Yung HW. Endoplasmic reticulum stress in the pathogenesis of early onset preeclampsia. *Pregnancy Hypertens* 2011;1:72-8

-
- 21 George EM, Granger JP. Endothelin: key mediator of hypertension in preeclampsia. *Am J Hypertens* 2011;24:964-9
- 22 Bainbridge SA, Smith GN. HO in pregnancy. *Free Radic Biol Med* 2005;38:979-88
- 23 Wikstrom AK, Stephansson O, Cnattingius S. Tobacco use during pregnancy and preeclampsia risk: effects of cigarette smoking and snuff. *Hypertension* 2010;55:1254-9
- 24 Cudmore M, Ahmad S, Al-Ani B, Fujisawa T, Coxall H, Chudasama K, et al. Negative regulation of soluble Flt-1 and soluble endoglin release by heme oxygenase-1. *Circulation* 2007;115:1789-97
- 25 Bossuyt PM. Clinical validity: defining a biomarker performance. *Scand J Clin Lab Invest Suppl* 2010 ;24:246-52
- 26 Duckitt K, Harrington D. Risk factors for preeclampsia at antenatal booking: systematic review of controlled studies. *BMJ* 2005;330-565
- 27 Poon LC , Kametas NA , Chelmen T et al. Maternal risk factors for hypertensive disorder in pregnancy : a multivariate approach. *J Hum Hypertension* 2010;24:104-110
- 28 Crossen JS, Morris RK, ter Rijet G, Use of uterine artery Doppler ultrasonography to predict preeclampsia and intrauterine growth restriction: a systematic review and bivariable meta analysis. *CMAJ* 2008;178:701-11
- 29 Powe CE, Levine RJ, Karumanchi SA. Preeclampsia a disease of maternal endothelium the role of antiangiogenic factors and implication for later cardiovascular disease. *Circulation* 2011;123:2856-69
- 30 Levine RJ, Maynard SE, Qian C. Circulating angiogenic factors and the risk of preeclampsia. *N Eng J Med* 2004;350:672-83

-
- 31 Poon LC , Kametas NA, Maiz N et al. First trimester prediction of hypertensive disorders in pregnancy. *Hypertension* 2009;53:812-818
- 32 Kusanovic JP , Romero R, Chaiworapongsa et al. A prospective cohort study of the value of the maternal plasma concentrations of angiogenic and anti-angiogenic factors in early pregnancy and midtrimester in the identification of patients destined to develop preeclampsia. *J Maternal Fetal Neonatal Med* 2009;22:1021-1038
- 33 Wortelboer EJ, Koster MP, Cuckle HS et al. First trimester placental protein 13 and placental growth factor: markers for identification of women destined to develop early onset preeclampsia. *BJOG* 2010;117:1384-1389
- 34 Wu Y, Xiong X, Fraser WD et al. Association of uric acid with progression to preeclampsia and development of adverse conditions in gestational hypertensive pregnancies. *Am J Hypertens* 2012;25:711-7
- 35 Bellomo G, Venanzi S, Saronio P et al. Prognostic significance of serum uric acid in women with gestational hypertension. *Hypertension* 2011;58:704-8
- 36 Giguere Y, Charland M, Bujold E et al. Combining biochemical and ultrasonographic markers in predicting preeclampsia: a systematic review *Clin Chem* 2010;56:361-75
- 37 Bujold E, Roberge S, Lacasse Y et al. Prevention of preeclampsia and intrauterine growth restriction with aspirin started in early pregnancy: a meta analysis. *Obstet Gynecol* 2010;116:402-414
- 38 Roberts JM, Myatt I , Spong CY et al. Vitamin C and E to prevent complications of pregnancy associated hypertension. Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human development Maternal-Fetal Medicine Units Network. *N Eng J Med* 2010;362:1282-91

39 Bodnar LM, Catov JM, Simhan HN et al. Maternal vitamin D deficiency increase the risk of preeclampsia. *J Clin Endocrinol Metab* 2007 92:3517-22

40 Zavorsky GS ,Longo LD. Adding strength training, exercise intensity and caloric expenditure to exercise guidelines in pregnancy. *Obstet Gynecol* 2011;117:1399-402

41 Van Dadelzen P, Ornestein MP, Bull SB and al. Fall in main arterial pressure and fetal growth restriction in pregnancy hypertension: a meta-analysis. *Lancet* 2000;355:87-92

42 Hamuth V , Dechend R, Luft RC. When should pregnant women with elevated blood pressure be treated? *Neph Dial Transplant* 2003;18:1456-7

43 Cockburn J , Maar VA , Ounsted M et al. Final report of study on hypertension during pregnancy:te effects on specific treatment on the growth and development of the children. *Lancet* 1982;647-9

44 Briggs GG, Freeman RK , Yaffe SJ and al. *Drugs in pregnancy and lactation: a reference guide to fetal and neonatal risk*,6th edition Philadelphia:Lippincott Williams and Wilkins,2002

45 Committee on Drugs, American Academy of Pediatrics. The transfer of drugs and other chemicals into human milk.*Pediatrics* 1994;93:137-50

46 Magee LA ,Ornestein MP, von Dadelzen P. Management of hypertension in pregnancy. *BMJ* 1999;318:1332-6

47 Andreson GD, Carr DB.Effects of pregnancy on the pharmacokinetics of antihypertensive drugs.*Clinical pharmacokinetics*. 2009;48(3):159-168

48 Magee LA. *Drugs in pregnancy.Antihypertensive drugs in pregnancy. Best practice and research Clinical obstetrics and gynecology*.2001;15(6):827-845

49 Podymow T, August P, Update of the use of antihypertensive drugs in pregnancy.Hypertension 2011;31(1):70-85

50 James PR , Nelson-Piercy C. Management of hypertension before,during and after pregnancy.Heart 2004;90(12):1499-1504

51 Khalil A, Harrington K, Muttukrishna S and al.Effects of antihypertensive therapy with alpha methydoxa on uterine artery Doppler in pregnancies with hypertensive disorders.Ultrasound in obstetrics and gynecology: the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology.2010;35(6):688-694

52 Magee LA. Treating hypertension in women of child bearing age and during pregnancy.Drug safety : an international journal of medical toxicology and drug experience.2001;24(6):457-474

53 Horvath JS,Phippard A ,Korda A and al. Clonidine hydrochloride a safe and effective antihypertensive agent in pregnancy. Obstetrics and Gynecology 1985;66(5):634-638

54 Podymow T. August P. Antihypertensive drugs in pregnancy. Hypertension 2008;51(4):960-969

55 Butters L, Kennedy S, Rubin PC.Attenolol in essential hypertension during pregnancy.BMJ 1990 301(6725):587-589

56 Abalos E,Duley L.Steyn DW and al. Antihypertensive drug therapy for mild to moderate hypertension during pregnancy.Cochrane datebase of systematic reviews 2007(1)

57 Magee LA,Schick B ,Donnenfeld AE and al. The safety of calcium channel blockers in human pregnancy:a prospective, multicenter cohort study.American Journal of Obst and Gynecol.1996;174(3):823-828

-
- 58 Papatsonis DN, Lock CA, Bos JM and al. Calcium channel blocker in the management of preterm labour and hypertension in pregnancy. *European journal of Obstetrics, gynecology and reproductive biology*. 2001;97(2):122-140
- 59 Widerlov E, Karlaman I, Stostater J. Hydralazine induced neonatal thrombocytopenia. *The new England Journal of Medicine* 1980;303(21):1235
- 60 Magee LA, Cham C, Waterman EJ and al. Hydralazine for treatment of severe hypertension in pregnancy: meta analysis *BMJ* 2003;327(7421):955-960
- 61 Shoemaker ST, Meyers M. Sodium nitroprusside for control of severe hypertensive disease in pregnancy: a case report and discussion of potential toxicity. *American Journal of obstetrics and gynecology* 1984;149(2):171-173
- 62 Sibai BM, Grossman RA, Grossman HG and al. Effects on diuretics on plasma volume in pregnancies with long term hypertension. *American journal of obstetrics and gynecology* 1984;150(7):831-835
- 63 Jim B, Sharma S, Kebede T and al. Hypertension in pregnancy: a comprehensive update. *Cardiology in review* 2010;18(4):178-179
- 64 Seely EW. Hypertension in pregnancy a potential window into longterm cardiovascular risk in women. *Clin Endo Metab* 1999;84:1858-61
- 65 Afessa B, Green B, Delke I, et al. Systemic inflammatory response syndrome, organ failure, and outcome in critically ill obstetric patients in an ICU. *Chest* 2001;120:1271-7
- 66 Burrows RF, Burrows EA. Assessing the teratogenic potential of angiotensin converting-enzyme inhibitors in pregnancy. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 1998;38:306-311.

-
- 67 Mann RD, Mackay F, Pearce G, et al. Losartan: a study of pharmacovigilance data on 14522 patients. *J Hum Hyperten* 1999;13:551–557.
- 68 Barr M. Teratogen update: Angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Teratology* 1994;50:399–409
- 69 Saji H, Yamanaka M, Hagiwara A, et al. Losartan and fetal toxic effects. *Lancet* 2001;357:363
- 70 Walters BNJ, Thompson ME, Lee A et al. Blood pressure in the puerperium. *Clin Sci* 1986;71:589–594
- 71 Chua S, Redman CW. Prognosis for pre-eclampsia complicated by 5 g or more of proteinuria in 24 hours. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1992;43:9–12
- 72 Van Buul BJ, Steegers EA, Jongsma HW, et al. Dietary sodium restriction in the prophylaxis of hypertensive disorders of pregnancy: effects on the intake of other nutrients. *Am J Clin Nutrition* 1995;62:49–57
- 73 Secher NH, Olsen SF. Fish-oil and pre-eclampsia. *Brit J Obstet Gynaecol* 1990; 97:1077–1079.
- 74 Khalil A, Akolekar R, Syngelaki A, et al: Maternal hemodynamics at 11-13 weeks of gestations and risk of pre-eclampsia: *Ultrasound Obstet Gynecol* 40(1):28,2012
- 75 Melchiorre K, Sutherland G, Wart-Coote I et al: Severe myocardial impairment and chamber dysfunction in preterm preeclampsia. *Hypertens pregnancy* 31(4):454,2012
- 76 Hibbard JU, Shroff SG, Cunningham FG: Cardiovascular alteration in normal and preeclamptic pregnancy: *Chelsey's Hypertensive disorders in Pregnancy* 4th ed Amsterdam, Academic press 2014
- 77 Silver HM, Seebeck M, Carlson R: Comparison of total blood volume in normal, preeclamptic, and nonproteinuric gestation hypertensive pregnancy by simultaneous measurement of red blood cell and plasma volumes. *Am J Obstet Gynecol* 179:87,1998

78 Brown MA, Lindhaimer 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; IX-XIV.

79 Lo, JO; Mission, JF; Caughey, AB (April 2013). "Hypertensive disease of pregnancy and maternal mortality.". *Current opinion in obstetrics & gynecology* 25 (2): 124–32.

80 Perk J, De Backer G , Gohlke H et al.Europeran Association for Cardiovascular prevention and Rehabilitation(EACRP);ESC committee for practice guidliness (CPG).European guideliness on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012).The fifith joint Task force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practise (constituted by representatives of nine societies and by invited experts) *Eur Heart J* 2012;33:1635-1701

81 Mosca L, Benjamin Ej, Berra K et all. Effectiveness based guidelines for the prevention of cardiovascular disease in women-2011 update: a guideline from the American Heart Association. *Circulation* 2011; 123:1243-1262

82 Bellamy I, Casas JP, Hingorani AD et all. Pre-eclampsia and the risk of cardiovascular disease and cancer in latter life: systematic review and meta-analysis.*BMJ* 2007; 335:974

83Priya Soma-Pillay, MB ChB, MMed (O et G) Pret, FCOG, Cert (Maternal and Foetal Med) SA, Nelson-Piercy Catherine, MA, FRCP, FRCOG, Heli Tolppanen, MD, Alexandre Mebazaa, MD, Heli Tolppanen, MD, and Alexandre Mebazaa, MD, Physiological changes in pregnancy.*Cardiovasc J Afr.* 2016 Mar-Apr; 27(2): 89–94.

84 Bosio PM, Mckena PJ, Conroy R et all. Maternal central hemodynamics in hypertensive disorders of pregnancy. *Obst Gynecol* 1999; 94:978-994

85 De Paco C, Kametas N, Rencoret G et al. Maternal cardiac output between 11 and 13 weeks of gestation in the prediction of preeclampsia and small for gestational age. *Obstet Gynecol* 2008;111(2pt1):292-300

86 Shahul S, Rhee J, Hacker M et al. Subclinical left ventricular dysfunction in preeclamptic women with preserved left ventricular ejection fraction: a 2d speckle-tracking imaging study. *Circ Cardiovascular Imaging* 2012; 5:734-739

87 Borgi C, Cicero AF, Degli Espositi D et al. Hemodynamic and neurohumoral in patients with different types of hypertension in pregnancy. *Intern Emerg Med* 2011; 6:227-234

88 Degani S, Abinader E, Lewinsky R et al. Maternal echocardiography in hypertensive pregnancies. *Gynecol Obstet Invest.* 1989; 27:2-5

89 Kuznair J, Piela A, Skret A et al. Hemodynamic profile of mild pregnancy induced hypertension. *Clinic Exp Hyp B* 1992; 11:131-146

90 Owens MY, Thigpen B, Parrish MR and all. Management of preeclampsia when diagnosed between 34-37 weeks' gestation: deliver now or deliberate until 37 weeks? *J Miss State Med Assoc.* 2014 Jul;55(7):208-11

91 Khalil A, Syngelaki A, Maiz N and all. Maternal age and adverse pregnancy outcome: a cohort study. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2013 Dec;42(6):634-43.

92 Ghossein-Doha. C, Peeters. L, van Heijster. S et al. Hypertension after Preeclampsia is Preceded by Changes in Cardiac structure and Function. *Hypertension* 2013; 62:382-390

93 Valensise H, Vasapollo B, Gagliardi G and all. Early and late preeclampsia, two different hemodynamic states in the Latent state of the disease. *Hypertension* 2008; 52:873-880

94 Valensise H, Vasapollo B, Gagliardi G and all. Early and late preeclampsia, two different hemodynamic states in the Latent state of the disease. *Hypertension* 2008; 52:873-880

-
- 95 Simmons L, Gillin A, Jeremy R. Structural and functional changes in left ventricle during normotensive and preeclamptic pregnancy. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 283 H1627-H1633 2002
- 96 Rizwana S, Nandita S. Echocardiographic assessment of cardiovascular dynamics in Preeclampsia. *The Journal of Obstetrics and Gynecology of India* 2011 61(5):519-522
- 97 Kim M, Seo J, Cho K and all. Echocardiographic Assesment of structural and hemodynamic changes in Hypertension related pregnancy. *J Cardiovasc Ultrasound* 2016;24(1)28-34
- 98 Novelli G, Valensise H, Vasapollo B and all. Left ventricular Concentric geometry as risk factor in Gestational Hypertension. *Hypertension* 2003,41:469-475
- 99 Lang RM, Bierig M, Devereux RB and all. Recommendation for chamber quantification. *Eur J Echocardiogr* 2006; 7:79-108
- 100 Demir I, Yilmaz H, Basarici I, Zorlu G. Effects of gestational hypertension on left ventricular geometry. *Kardiol Pol.* 2003; 58:264–268.
- 101 Sánchez RA, Glenny JE, Marcó E, Voto LS, Lapidus AM, Iglesias GH, Moledo LV, Margulies M. Two-dimensional and M-mode echocardiographic findings in hypertensive pregnant women. *Am J Obstet Gynecol.* 1986; 154:910–913
- 102 Thompson JA, Hays PM, Sagar KB, Cruikshank DP. Echocardiographic left ventricular mass to differentiate chronic hypertension from preeclampsia during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 1986;155: 994–999.
- 103 Nagueh SF, Appelton CP, Gillbert TC and all. Recommendation for the evaluation of the left ventricular diastolic function by echocardiography. *Eur J Echocardiography* 2008; 9:501-8
- 104 Melchiorre K, Sutherland GR, Baltabaeva A and all. Maternal cardiac dysfunction and remodeling in women with preeclampsia at term. *Hypertension* 2011; 57:85-93

105 Sebire NJ, Jolly M, Harris JP, Wadsworth J, JoffeM, Beard RW et al. Maternal obesity and pregnancy outcome: a study of 287, 213 pregnancies in London. *Int J Obes Rel Disord*;2001;1175-1182

106 Institute of Medicine. *Weight gain during pregnancy, reexamining the guidelines*. Washington DC. National academies Press,2009

107 WHO. *Obesity and overweight*. Fact sheet No 311,2015

108 Bhattachanya S, Campbell DM, Liston WA. Effects of body mass index on pregnancy outcomes in nulliparous women delivering singleton babies. *BMC Public Health* 2007 ;7:168-76

109 David E. Harris, AbouEl-Makarim Aboueissaet al. The Impact of Maternal Obesity and Excessive Gestational Weight Gain on Maternal and Infant Outcomes in Maine: Analysis of Pregnancy Risk Assessment Monitoring System Results from 2000 to 2010. *J Pregnancy*. 2016; 2016: 5871313.

110 Beyerlein A, Lack N, von Kries R. Within-population average ranges compared with Institute of Medicine recommendations for gestational weight gain. *ObstetGynecol* 2010; 116:1111–8.

111 O'Brien TE, Ray JG, Chan WS: Maternal body mass index and the risk of preeclampsia: a systematic review. *Epidemiology* 2003, 14:368-374

112 Pacher J, Brix E, Lehner R. The mode of delivery in patients with preeclampsia at term subject to elective or emergency Cesarean section. *Arch Gynecol Obstet*. 2014 Feb; 289 (2): 263-7.

113 Blencowe H, Cousens S, Oestergaard M, Chou D, Moller AB, Narwal R, Adler A, Garcia CV, Rohde S, Say L, Lawn JE. National, regional and worldwide estimates of preterm birth. *The Lancet*, June 2012. 9;379(9832):2162-72.

-
- 114 McDonald SD, Malinowski A, Zhou Q Et al. Cardiovascular sequelae of preeclampsia/eclampsia a systematic review and meta – analyses. Am Heart J 2008 156:918-930
- 115 Mosca L, Mochari H, Christian A Et al. National study of womens awareness, preventive action, and barriers to cardiovascular health. Circulation 2006, 113:525-534
- 116 Hoedjes M, Berks D, Vogel I et al. Postpartum depression after mild and severe preeclampsia.J Womens Health (Larchmt). 2011 Oct;20(10):1535-42.
- 117 Brown MC, Best KE, Pearce MS and al. Cardiovascular disease risk in women with preeclampsia. Systematic review and meta-analysis. Eur J Epidemiol 2013; 28:1-19
- 118 Bellamy L, Casas JP, Hingorani AD and al. Preeclampsia and risk of cardiovascular disease and cancer in later life: Systematic review and meta-analysis.BMJ 2007;335:974
- 119 Sattar N and Greer I. Pregnancy complication and maternal cardiovascular risk: Opportunities for intervention and screening? BMJ 2002; 323:157-160
- 120 Zoet GA, Koster MP, Velthuis et al. Determinants of future cardiovascular health in women with a history of preeclampsia. Maturitas 2015; 82:153-161
- 121 Nijdam ME, Franx A. Cardiovascular risk factor in assement after preeclampsia in primary care.BMC Fam Pract 2009;10:77
- 122 Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S et al. 2016 European Guideliness on cardiovascular disease prevention in clinical practice. The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other societies on Cardiovasular disease prevention in Clinical pactise (consulted by representatives of 10 societies and by invated experts): Developed with special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention and Rehabilitation (EACRP). Eur J Prev Cardiol 2016;23:NP1-NP96

123 Heida KY, Bots ML, De Groot CJ et al. Cardiovascular risk management after reproductive and pregnancy-related disorders. A Dutch multidisciplinary evidence based guidelines. Eur J Prev Cardiology 2016; 23:1863-1879