УНИВЕРЗИТЕТСКА КЛИНИКА ЗА ГИНЕКОЛОГИЈА И АКУШЕРСТВО

МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ СКОПЈЕ

УНИВЕРЗИТЕТ “СВ. КИРИЛ И МЕТОДИЈ“

**Улога на ехокардиографијата во откривање на срцеви абнормалности кај трудници со гестациска хипертензија/прееклампсија**

Докторски труд

Др. Иво Ќаев

Ментор: Проф. Др. Силвана Јованова

Скопје 2017

**Улога на ехокардиографијата во откривање на срцеви абнормалности кај трудници со гестациска хипертензија/прееклампсија**

**Резиме**

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

***Цел***: Да се воведе ехокардиографијата во контрола на срцевата функција кај трудници со гестациска хипертензија/прееклампсија

***Материјали и методи****:* Во рамките на студијата беа регрутирани 81 трудници. Станува збор за case control студија. Студијата се изведуваше од 01.05.2015 до 01.05.2017 (2 години). Трудниците беа регрутирани на Клиниката за Гинекологија и Акушерство каде по потпишаната информирана согласност беа поделени во две групи (нормотензивни и трудници со гестациска хипертензија/прееклампсија). Кај сите трудници во студијата се направи доплерехокардиографски 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 пратење на срцевата функција кај трудници со преекламспија/гестациска хипертензија. Во испитуваната група на гестациска хипертензија/преекламспија во повеќе од 43% од случаите се забележа срцевото ремоделирање односно асимптоматска лево коморна дисфукција/хипетрофија при влезната контрола, 33% при првата контрола (2 недели после породување), а перзиситрање на промената 6 месеци постпартално се сретна кај 18% од испитуваната популција. Во контролната(нормотензивна) група освен кај една трудница , кај сите останати трудници немаше промена во срцевата функција.

**Клучни зборови**: ехокардиографија, трудници, гестацсика хипертензија, преекламспија, срцево оштетување, превенција

UNIVERSITY CLINIC FOR GYNECOLOGY ANG OBSTETRICS

MEDICAL FACULTY SKOPJE

UNIVERSITY “SS CYRILI AND METHODIUS”

**The diagnostic role of echocardiography in detecting heart abnormalities in pregnancies with gestational hypertension/preeclampsia**

Doctorate thesis

Ivo Kjaev, MD

Mentor: Prof. Silvana Jovanova, MD, PhD

Skopje 2018

**The diagnostic role of echocardiography in detecting heart abnormalities in pregnancies with gestational hypertension/preeclampsia**

**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 preeclamspia*.* 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 echocardiography in the control of pregnancies complicated with gestational hypertension/preeclampsia.

***Materials and methods****:* In the study 81 pregant women were enrolled. It is a case control study. The study was conducted form 01.05.2015 untill 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. Тhe patients were divided in two groups (normotensive and pregnancies with gestational hypertension/preeclampsia). All women recieved complete dopler 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 the 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 week postpartum). On the last control 6 months postpartum persistent abnormalities were seen in 18% of the evaluated cases. In the normotensive control group heart function was normal in all evaluated cases exept one.

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

**ЛИСТА НА КОРИСТЕНИ КРАТЕНКИ**

1. AST - аспартат трансаминаза

2. ALT - аланин трасаминаза

3. LDH - лактат дехидрогеназа

4. UA - урична киселина

4. Hg - хемоглобин

5. Hct - хематокрит

6. Le - леукоцити

7. Plt - тромбоцити

8. Г.Н – гестациска недела

9. S.C – царски рез

10. Proteinuria - присуство на протеини во урината > 0,3гр/Л

11. LVEDd - лево коморна димензија на крај на дијастола

12. LVEDs - лево коморна димензија на крај на сиситола

13. EF - ејекциона фракција

14. FS - фракционо скратување

15. DVDb - десна комора во дијастола на база

16. LA - лева преткомора

17. AOasc - аорта аценденс

18. IVS - интракоморен септум

19. ZZLV - заден ѕид на лева комора

20. LKM - левокоморна маса

21. PIGF – плацентарен фактор на раст

22. VEGF – васкуларен ендотелијален фактор на раст

Содржина

[1. ВОВЕД 9](#_Toc501620963)

[1.1 Класификација на хипертензивни нарушувања во бременост 11](#_Toc501620964)

[1.2 Етиологија на Прееклампсија 14](#_Toc501620965)

[1.2.1 Предикција на прееклампсија 17](#_Toc501620966)

[1.4 Современ третман на хипертензија во бременост 21](#_Toc501620967)

[2. ДИЗАЈН НА СТУДИЈАТА 32](#_Toc501620968)

[3. ПРЕДМЕТ,МОТИВ И ЦЕЛИ 33](#_Toc501620969)

[1.1 Предмет 33](#_Toc501620970)

[1.2 Мотив 33](#_Toc501620971)

[1.3 Примарни цели на студијата 33](#_Toc501620972)

[1.4 Секундарни цели на студијата 34](#_Toc501620973)

[4. ПАЦИЕНТИ И МЕТОДИ 35](#_Toc501620974)

[4.1 Пациенти 35](#_Toc501620975)

[4.2 Методи 35](#_Toc501620976)

[4.3 ПАРАМЕТРИ ЗА АНАЛИЗА 43](#_Toc501620977)

[5. СТАТИСТИЧКА ОБРАБОТКА НА ПОДАТОЦИ 45](#_Toc501620978)

[6. РЕЗУЛТАТИ 46](#_Toc501620979)

[7. ДИСКУСИЈА 69](#_Toc501620980)

[Секундарни цели 79](#_Toc501620981)

[8. ЗАКЛУЧОК 85](#_Toc501620982)

[9. Клиничка преспектива и импликации за идни истражувања 88](#_Toc501620983)

[10. РЕФЕРЕНЦИ 89](#_Toc501620984)

# ВОВЕД

**Краток историјат**

Прееклампсија – еклампсија за првпат се споменува во литературата пред нашата ера од страна на Хипократ (400 п.н.е), кој потврдил дека појавата на главоболка заедно со летаргија и конвулзии во текот на бременост е лошо. Ова е најрана сугестија дека постои некаков ентитет со несакана бременост. De Sauvages (1710-1795) се смета за првиот научник кој го употребил зборот еклампсија, грчки збор кој значи грмотевица , вероватно мислејќи на ненадејните и неочекуваните конвулзии кои настапувале кај трудницте. Во1739 конечно ги разграничил нападите на прееклампсија од нападите поврзани со епилепсија, Demanet (1797) го препознал екстремното отекување кај екламптичните жени а Rayer (1793-1867) за првпат ја опишал протеинуријата во еклампсијата односно нашол протеини во урината,  Lever (1811-1859) прв докажал дека протеинуријата која се сретнува во еклампсијата е специфично за заболувањето. До средината на 1800 години симптомите како главоболка,болки во стомакот и едемите се нарекува состојба на прееклампсија(пред конвулзии) и го информира ле лекарот дека станува збор за животозагрозувачка состојба. Со воведувањето на живиниот манометар од страна на Scipione Riva-Rocci’s (1896) започнува да се мери крвниот притисок и со тоа се дошло до сознание дека прееклампсијата представува хипертензивно заболување.Од тогаш па до сега хипертензијата во комбинација со протеинурија се карактеристики на преекалмпсија.

Прееклампсија се асоцира со мајчин перинатален морбидитет и морталитетет[[1]](#endnote-1) и се сретнува во 5% до 7% од трудницита во светски рамки.[[2]](#endnote-2) Хипертензивните нарушувања во бременост , 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 случаеви истите можеле да бидат превенирани.

Инциденцата на прееклампсија се зголемила за 25% во САД во последните две декади.[[3]](#endnote-3) Ненавремен и неправилен третман на преекламсписија се сретнува во голем дел од светот со што во голема мерка се влијае на можноста за навремен третман и спречување на бројни перинатални компликации па и смрт.[[4]](#endnote-4)Хипертензивните заболувања во бременоста се голем контрибутор зарастот на светскиот прематуритет.Прееклампсија представува ризик за идни кардиоваскуларни заболувања и метаболички заболувања кај жените.Покрај бројните истажувања точната етиологија за потеклото на прееклампсија е непозната.

Хемодинамски истражувања за време на латентната фаза на преекламспија се ретки и конфликтни заради бројни различни класификации кои се користат[[5]](#endnote-5): лесна,средна и тешка како и рана и доцна прееклмпсија.Концептот за развојот на прееклмапсија е сеуште докрај неразјаснет.Постојат теории на поделба на рана и касна преекламспија кои се поврзани со различни етиологии.1,[[6]](#endnote-6)Рана преекламспија ( 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]](#endnote-7)Млади трудници и прворотки се поподложни на појава на прееклмапсија.Кај постари трудници постои зголемен ризик за хронична хипертензија како и појава на суперпонирана прееклампсија.Инциденцата во голема мерка е резултат на раса,етникум и генетски предиспозиции.[[8]](#endnote-8)

# 1.1 Класификација на хипертензивни нарушувања во бременост

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

* Гестациска хипертензија
* Преекламспија и еклампсија
* Хронична хипертензија од било која етилогија
* Прееклампсија суперпонирана на хронична хипертензија
* Постпартална хипертензија

**Гестациска хипертензија** - се дијагностицира кај трудници со крвен притисок 140/90 или поголем за 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 се релативно успешни иако кај оние трудници со високи вредности на притисокот ризикот по самата бременост е сличен како за прееклампсија.[[9]](#endnote-9)Скоро половина од овие трудници ќе развијат симптоми за преекламспија понатаму во бременоста.Гестациската хипертензија понатаму се рекалсифицира како транзиторна хипертензија доколку не се појави протеинуриа и доколку тензијата се нормализира до 12 г.н после породувањето. Со тоа гестациска хипертензија макар и блага бара редовни и строги контроли.[[10]](#endnote-10)

**Преекламспија и еклампсија** – заболување кое се јавува во бременост кое има мултиорганско зафаќање.Протеинуријата заедно со хипертензијата се клучни во поставувањето на дијагноза за преекламспија.Протеинурија е дефинирана како појава на 300мгр/Л во 24 часовна урина.Помалку точен начин на воспоставување на дијагнозата на протеинурија е квалитативниот со стапчиња 1+. Сепак иако овие два параметри се главни индикатори за воспоставување на правилна дијагноза , прееклампсија е можна и без протеинурија. Имено во одсуство на протеинурија, прееклампсија се дијагностицира како комбинација на хипертензија и/или тромбоцитопенија ( тромбоцити<100000),хепатална оштетување(двојно зголемени вредности на трансаминази),нова појава на ренална инсуфициенција( зголемени вредности на креатинин над 1,1mg/dl или дуплирање на серумскиот креатинин во отсуство на друго ренално заболување),белодробен едем,главоболки или визулени пореметувања. Во Преекламспијата во зависност од симптомите може да се класифициара како лесна,средна и тешка.Тешка преекламспија е дефинирана како ТА ≥160/110 и појава над 5гр/Л во 24ч урина.Еклампсија е форма на прееклампсија во која покрај симптомите за преекламспија се појавуваат и конвулзивни напади кои не можат да се поврзат со друго заболување.Конвулзиите се генерализирани и може да се јават пред, за време и после породување.

**Хронична хипертензија од било која етилогија** - Станува збор за хипертензија која била присутна пред бременоста или е дијагностицирана пред 20 г.н.

**Прееклампсија суперпонирана кај хронична хипертензија** – Станува збор за суперпонирано заболување на веќе постоечка хипертензија која е откриена пред бременоста или пред 20 г.н недела.Кога ќе се појаваат симптоми во текот на бременост се забележува пораст на претходно контролирана хипертензија со појава на протеинурија.Прееклампсија може да ги комплицира хипертензивни нарушувања и е за 4 до 5 почеста кај трудници со претходна хипертензија отколку кај оние без таа симпатологија.[[11]](#endnote-11)Во однос на самото дијагностицирање на суперпонирана преекалмпсија , се сметаа дека дијагнозата се поставува по едно од следниве 7 сценарија:

* Појава на нагло зголемување на тензијата или потреба за зголемување на медикацијата кај претходно добро контролирана хипертензија
* Ненадејна манифестација на други знаци и симптоми како зголемување на вредностите на хепаталните ензими
* Пад на вредностите на тромбоцотите под 100 000
* Појава на болка под десен ребрен лак и јаки главоболки
* Појава на пулмонална конгестија или едем.
* Појава на ренална инсуфуциенција
* Нагол пораст на значајни вредности на протеинурија

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

**Постпартална хипертензија -**  симптомите на прееклампсија вклучувајќи и прееклампсија со системско органско зафаќање и напади може за 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.Крвнот притисок е лабилен во наредните месеци постпартално и вообичаено се нормализира до крајот на првата година.Како и гестациска хипертензија може да биде предиктор на идна хронична хипертензија.

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

|  |  |
| --- | --- |
| **Состојба** | **Критериуми** |
| **Гестациска хипертензија** | ТА>140/90 ммХг по 20г.н кај нормотензивна жена |
| **Прееклампсија –** *Хипертензија и***:** |  |
| Протеинуриа | ≥300мг/24ч(квалитативно) |
|  | Протеин:креатинин однос ≥ 0,3 или |
|  | 1+( квантитативно) |
|  | **Или** |
| Тробоцитопениа | Тромбоцити <100000 |
| Ренална инсуфициенција | Креатинин >1,1 мг/дл или дупло од основните вредности |
| Хепатално зафаќање | Вредности на серумски трансаминази двојно поглеми од нормала |
| Церебрални симптоми | Главоболка,визуелни промени и конвулзии |
| Пулмонaлен едем |  |

# 1.2 Етиологија на Прееклампсија

Прееклмапсија 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 спомнеме најзначајните:

* Абнормална трофобластна инвазија и плацентарна имплантација
* Имунолошка лоша адаптација помеѓу мајка,постелка и фетус
* Мајчина лоша адаптација на кардиоваскуларни или инфламаторни промени во нормална бременост
* Генетски фактори вклучувајќи и наследни предиспонирани гени и епигенетски влијанија
* Азотен оксид
* Оксидативен и ендоплазматски ретикулум стрес
* Хемооксигеназа

*Абнормална трофобластна инвазија и плацентарна имплантација*– нормалната имплантација настанува како резултат на ремоделирање на спиралните артериоли во децидуа басалис. Овој комплексен процес овозможува конверзија на високо резистентните крвни садови со мал дијаметар во крвни садови со голем капацитет и мала резистенција се со цел да се овозможи доволно количество на 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 прееклмаспија настанува некомплетна инвазија на трофобластот,со тоа се намалува количеството на 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 губаат ендотелната обвивка и како резултат на тоа надворешниот дијаметар е само половина од тој на крвните садови кај нормални плацентации.[[12]](#endnote-12)

*Имунолошка лоша адаптација* – губењето на толеранцијата или дисрегуларција може да биде едно 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 дијабет и хипертензија.[[13]](#endnote-13)Во дел од поновите студии се испитува и агонистичкото антитело AT1-AA[[14]](#endnote-14).Инфузија на AT1-AA директно во трудни глувци резултира со појава на хипертензија.Овие антитела се индуцирани со продукцијата на цитокини и тумор некроза фактор TNFα. Инфузија на TNFα во трудни глувци резултира во продукција на антитела во концентрации кои може да се споредат со трудници со прееклампсија.

*Мајчина лоша адаптација* – инфламатроните 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 ендотелно келточно оштетување.Клеточната дисфункција може да е резултат на екстремно голема активација на леукоцити во мајчината циркулација.[[15]](#endnote-15)

*Генетски фактори* – во однос на прееклампсија станува збор за мутифакторијелна полигенетско заболување.Наследната предиспозиција за прееклампсија е повразна со илјадници наследени гени (мајчини и таткови) кои контролираат ензимски и метаболни фукции кај сите органи.Статистките покажуваат дека прееклмапсија се сретнува во 20% до 40% од ќерките кај мајки со преклампсија како и 11% до 37 % кај сестри и 22 до 47% кај близнаци.[[16]](#endnote-16)

*Азотен оксид –* нови студии ја потенцираат улогата на азот оксид во регулација на артерискиот притисок под разни физиолошки и патофизиолошки услови.[[17]](#endnote-17)Продукцијата на азот оскид 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 вазоконстиркција,протеинуриа, ИУГР, како и зголемен фетален морбидитет слично како кај манифестации на прееклампсија.[[18]](#endnote-18)

*Оксидативен и ендоплазматски ретикулум стрес –* оксидативниот стрес се споменува како иницијатор на прееклампсија ,имено негови зголемни вредности се системски следни и најдени кај прееклампсија.[[19]](#endnote-19)Во постелки на трудници со рана преекламписја најдено е зголемени вредности на ендоплазматски ретикулум стрес.[[20]](#endnote-20)Ендоплазматскио ретикулум активира бројни патишта насочени кон воспоставување на хомеостаза.Студиите сугерираат дека хомеостатскиот механизам затајуваа кај трудници со преекалампсија и аптотични патишта се активираат кои ја менуваат функцијата на постелката.[[21]](#endnote-21)

*Хемооксигеназа –*станува збор за ген кој регираа на стрес имено хемооксигеназа 1 (HO-1) и продуктот од неговата катализа јаглерод моноксид може да бидат инволвирани во патогенезата на настанување на прееклампсија.[[22]](#endnote-22)Генетска или фармаколошка блокада на HO-1 во трудни животни води кон фенотипски промени налик на прееклампсија.Има повеќе докази кои покажуваат дека HO-1 и каталитичките продукти можат да ја запрат прогресијата на прееклампсија преку прекини на патиштата кои се поврзуваат со плацентарна хипоксија и хипертензија[[23]](#endnote-23),[[24]](#endnote-24)

# 1.2.1 Предикција на прееклампсија

Огромни напори се направени за да се најдат демографските, биохемиски и биофизички наод сами или во комбинација за да рано во бременоста се открие покасното јавување на прееклампсија.

Дефиниција за идеален предиктивен тест - за жал таков тест не постои.Се зависи од преваленцата на заболувањето и се бара подобен тест.Најдобар начин да се утврди резултатот од специфичен тест е со корелација.[[25]](#endnote-25)Инциденцата на прееклампсија е релативно мала па е потребно скрининг тестот да бидесо позитивни резултати со високо likelihood ratio а тестовите со негативен резултат да имаат ниско likelihood ratio за да сме сигурни во исклучување на заболувањето. Дури и најдобар предикциски тест ќе има клинчка важност доколку ефективни превентивни и терапевтски интервенции се возможни или строго следење по предикцијата да демонстрира подобрени мајчини и фетални 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 а во претходната бременост се јавила прееклампсија.[[26]](#endnote-26)Близначка бременост е додатен ризик фактор, исто како и тројка. Класични кардиоваскуларни ризик фактори како :

* возрат над 40 години
* Дијабет
* Обезитет
* Преегзстирачка хипертензија
* Нулипаритет
* Историја на тромбофилија
* Системски лупус
* ИВФ бременост

дополнително го зголемуваат ризикот.Зголемената преваленца на хронична хипертензија кај жените над 35 години ја објаснува зголемената преваленца на прееклампсија меѓу постари трудници. Расните фактори се тешки за утврдување поради разликата која е присутна меѓу нивните различни социекономски и културни фактори. Вредно да се запомни е дека прееклампсија најчесто се случува кај здрави прворотки без јасни ризик фактори.Обидите да се предвиди преекламспија за време на раната фаза на бременост со користење на клинички ризик фактори покажува мала предиктивна вредност со детекција од 37% кај трудниците кои развиваат рана прееклампсија и 29% кај оние кои развиваат касна прееклампсија со лажно позитивни резултати 5%.[[27]](#endnote-27)

*Предикција на преекалмпсија со помош на доплер на a.uterina*

Корисноста на а.утерина односно доплер на а.утерина долго време се разгледува за предикција на прееклампсија.[[28]](#endnote-28)Зголемена резистенција во протокот на а.утерина предизвикува или зголемен индекс на резистенција или појава на “ notch“. Студиите работени за предикција на преекламспија даваат подобри резултати кај предтерминска од терминска прееклампсија..28Сепак доплер на а.утерина за предикција на прееклампсија има мала сигнификантност и мала предиктивна можност.Рандомиризани студии кои даваат подршка на користење на доплер на а.утерина во детекција на преекламспија не постојат.

*Предикција на прееклмапсија со помош на биомаркери*

Биомакерите се значајни за предикција на преекламспија преку страфикација на заболувањето и таргетна терапија.Користењето на уринарните и цикркулирачки биомаркери помагаат во предикција на заболувањето.[[29]](#endnote-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 прееклампсија.29Промени во концентрациите на тирозин кинзаза 1, PIGF и на ендогинот се сртенуваат неколку недели пред појава на прееклампсија.Бројни студии ја потврдија улогата на тирозин кинза 1 како антиангиоген протеин како предиктор на рана прееклампсија.Негова промена во циркулацијата се сретенува 4-5 недели пред појавата на прееклапсија и тој како маркер не е предиктивен во раната фаза на бременоста. За разлика од него концентрациите на PIGF почнуваат да паѓаат 9-11 ндели пред појавата на хипертензија со протеинурија и се забрзуваат во последните 5 недели пред појавување на симптомите на заболувањето.[[30]](#endnote-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 пуластивноста на а.утерина и неколку други биомаркери значително ја подобрува предикцијата на прееклампсија.[[31]](#endnote-31)Затоа е направен алгоритам со логистичка регресија во кој се комбинираат: пулсативниот индекс на а.утерина ,среден артериски притисок, PAPP-A, серумски слободен PIGF, БМИ како и прворотка или претходна бременост со прееклампсија се добива детекција од 93.1% со лажно позиитвен наод 5%.

Иако резултатите од оваа студија се ветувачки докази дека има подобрување на мајчино-феталниот исход нема.Во една студија испитувачите го испитува 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]](#endnote-32)Идните студии би требало да ја испитуваат клиничката корист на детекција на рана преекалмспија 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]](#endnote-33)Комбинирањето на плацентарниот фактор 13 заедно со други предиктивни маркери може да ги подобри предиктивните перформанси за откривање на рана прееклампсија.

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

Користа на биомаркерите може да се искористи и да се проценат лошите перинатални исходи во трудници со преекалмспија и гестациска хипертензија.Имено уричната киселина е досега истажувана и е пронајдено дека нејзините зголемени концентрации се корисни во идентификување на трудници со гестациска хипертензија кои би можеле да добијат прееклампсија или да имаат лош перинатален исход.[[34]](#endnote-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 5,2мг/дл.[[35]](#endnote-35)Дополнителни маркери кои се испитувани се PIGF и плазматски 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 артериа утерина се најдобрата предиктивна можност за предикција на рана прееклампсија.[[36]](#endnote-36)

**Превенција на прееклампсија**

Бројни стратегии се разгледувани последниве 20 години за превенција на преекалмпсија од кои дел од нив со лимитиран успех.

*Антиагрегациона терапија*

Дел од хипотезите за потеклото на прееклампсија ја спомнуваат промената на соодност на простациклин-тромбоксан.Ниско дозажен аспирин (80 мг или помалку) како антиинфламаторен лек кој го блокира создавањето на тромбоксан е испитуван во бројни студии како во ниско ризични но и во високо ризични пациентки.Крајниот заклучок е дека аспиринот е корисен кај високо ризични трудници ( хронична хипертензија, претходна преекалмпсија и дијабет) 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]](#endnote-37)

*Додаток на антиоксиданти Вит Ц и Вит Е*

Оксидативниот стрес допринесува до појаваат на преекалмпсија затоа се сметаше дека антиоксидантите може да помогнат во превенција на преекалмсија. И покрај постоечкиот 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]](#endnote-38)

*Други нутиренти*

Испитувани се и калциумот и витамин Д. Во случај со 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 допринесува кон појавата на преекалмпсија[[39]](#endnote-39) но дали додатокот помога се уште е непознато.

*Промени во начинот на живот*

Нема докази дека одмарањето 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]](#endnote-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 од секогаш била присутна.Главна цел во бременост е да се спречи мајчина интракранијална хеморагија.Вредностите на притисокот кој бараат медикаментозен третман не се до крај дефинирани во завсиност од тоа дали примарниот фокус е на бременоста или на мајката.[[41]](#endnote-41),[[42]](#endnote-42) Најголем дел од лекарите започнуваат со медикаментозен третман при систолен притисок >140-170 mm Hg или дијастолен притисок>90-110 mm Hg.Третман на хипертензијата е задолжителен кога вредноситите се над >170/110.Кога веќе се започнува со третман на хипертензијата целата е да се добијат вредности на средниот артериски притисок < 125mmHg.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 одмарање во кревет не покажале мајчин или фетален бенефит.[[43]](#endnote-43),[[44]](#endnote-44),[[45]](#endnote-45)

Сите антихипертензивни лекови ја поминуваат фето-плацентарната бариера и влегуват во феталната циркулација. Кај ниеден од лековите кои се користат во третман на хипертензија во бременост не е забележан тератоген ефект иако се знае дека ACE инхибиотрите се токсични(ретко се користат).Целта на третманот на хипертензија во бременоста е да се овозможи продолжување на бременоста,феталниот раст и зрелост.

**Терапија кај лесна хипертензија во бременост**

Доказите во корист на третирање на лесна до средна хипертензија во бременост се во однос на мајчиниот бенефит при што прав бенефит во перинаталнот исход не е забележан.[[46]](#endnote-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 ά2 адренергичени агонисти*

*Метилдопа*е централно делувачки *ά2* адренргичен рецептор агонист. Ја спречува вазоконстрикцијата преку централен механизам со што го намалува ослободувањето на катехоламини.[[47]](#endnote-47)Го намалува системскиот васкуларен отпор без притоа да ја намали срцевата пумпна маса.[[48]](#endnote-48)Несакани ефекти кои настануваат како резултат на користење на метилдопа се следните: слабост,депресија,потешкотии во спиењето и намалена саливација.Во зависност од дозата на лекот пријавени се и следнитенесакани ефекти : зголемени вредности на хепаталните ензими во околу 5% од трудниците а дел од нив развиваат и позитивен антинуклеарен антиген или антиглобулин (Coombs) тест иако клиничка хемолитичка анемија е ретка.35,[[49]](#endnote-49)Се советува избегнување на лекот кај трудници со претоходна историја за депресија заради зголемен ризик за постпартална депресија.[[50]](#endnote-50)Метилдопа се користи долго во третманот на хипертензија во бременоста без тератогени ефекти.35Неговата безбедна употреба во бременоста е потврдена со бројни студии во 80те кога и децата на мајки кои користела метилдопа биле следени.31

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

*Клонидин* е централно делувачки андренегичен агонсит , делува и на периферните и на централните *ά2* рецептори со што ја намлува срцевата пумпна снага,системскиот васкуларен отпор, сиситолниот притисок и срцевата фрекевенција.[[53]](#endnote-53) Клонидинот е сличен на метилдопа во однос на ефикасност и безбедност во бременсот.41

*Периферно делувачки адренргични –рецептори антагонисти*

Лабеталол е неспецифичен β блокирачки агент со васкуларни *ά1* рецептори блокирачки капацитети и се корисити често во бременоста.[[54]](#endnote-54)Фетуси со ИУГР и ниска родилна тежина на плацената се забележани при користењето на атенолол во втор триместар од бременоста[[55]](#endnote-55) 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 на антихипертензивна терапија кај лесна до средна хипертензија најдено е дека β блокерите во споредба со метилдопа имаат подобар ефекет во намалување на епизодите на тешка хипертензија кај трудници со хипертензија.[[56]](#endnote-56)

*Блокатори на калцимски 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]](#endnote-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 се 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]](#endnote-58)

*Директни вазодилататори*

Хидралазин во денешно време предоминантно се користи за интравенски третман на тешка хипертензија во бременост. Хидралазинот селективно ги релаксира артериоите на мазните мускули. Несакни ефекти се следните: главобока, гадење, црвенеење и палпитации. Не е тератоген иако се пријавени случаи на неонатална тромбоцитопенија, ретки случаи на полинеуропатија која реагира на пиродоксин при хронични земање на лекот и системски лупус.[[59]](#endnote-59)

Бројни студии покажуваат дека сепак интравензен лабеталол или орален нифедипин се лекови од прв избор во споредба со интравенозен хидрализин тешка хипертензија во бременост.[[60]](#endnote-60)

Натриум нитропрусид ретко се користи во бремености и е резервиран за живото загрозувачка хипертензија.[[61]](#endnote-61)

*Диуретици*

Користењето на диуретици за време на бременост е контроверзна тема заради можноста да настапи редуцирања на плазматскиот волумен.Во рандомизирана студија на трудници со хипертензија во бременост користењето на диуретици го намалува плазматскиот волумен но не беше поврзано со несакани исходи по однос на бременоста.[[62]](#endnote-62)Трудници кои се на диуретици пред бременоста може да продолжат со истата терапија освен ако не се јаваат знаци за прееклампсија (протеинурија).Во таков случај би требало да се прекине со третманот на диуретици дека истите може да допринесат кон дополнително намалување на хиповолемичната состојба, да го стимулираат ренин ангиотензин системот и да ја влошат хипертензијата.[[63]](#endnote-63)

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

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Лек** | **Почетна доза** | **Интервали** | **Максилмална доза** | **Мајчини несакини ефекти** |
| **Лабеталол** | **100 до 400мг** | **2 до 4 пати на ден** | **1200мг/д** | **Главоболки** |
| **Алфаметилдопа** | **250 до 500 мг** | **2 до 4 пати на ден** | **2000мг/д** | **Мајчина седација,покачени хепатални ензими,депресија** |
| **Нифедипин** | **10 до 20 мг** | **2 до 3 пати на ден** | **120мг** | **Главоболка** |
| **Нифедипин р** | **20 до 60 мг** | **1 на ден** | **120 мг** | **Главоболка** |

**Терапија при тешка хипертензија**

Морталитетот и морбидитетот кај тешка хипертензија (>170/110), најчесто како резултата на тешка прееклампсија се големи.Кај овие трудници постои значително намалување на плазматски волумен при што и мали дози на диуретици или антихипертензиви можат значајно да влијаат на нагло намалување на крвниот притисок. Добра контрола на притисокот кај прееклампсија не го стопира прогедирањето на болеста, само породувањето е лек. Вредноста на добрата контрола на тензијата е во намалување на епизодите на цереброваскуларна хеморагија односно избегнување на мозочен удар. Современиот менаџмент на тешка хипертензија вклучува адекваната контрола на притисокот честопати и со интравенозна терапија и брзо завршување на бременоста со стога контрола на ризикот кај мајката и фетусот.Во зависност од земјата и присутните лекови најчесто контролата се прави со : парентерален хидралазин или лабетолол а во други земји со орлаен нифедипин.Во Македонија лабеталол и хидралазинот не се регистирани лекови така што лекови на избор се метилдопа и нифедипин.Трудниците со тешка хипертензија треба да се лекуваат во терциерни здравствени установи со строга контрола на внес или излез на течност со цел избегнување на пулмонален едем.[[64]](#endnote-64)Тешки форми на преекламспија бараат третман и прием во одделение со интензивна нега често пати заради респираторно засегање или“ системски инфламаторен одговор синдром“ (SIRS)[[65]](#endnote-65)

Како профилакса од екламптични напади интравенозен магензиум 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 мг и.в во 2 минути** | **40 по 10 минути, 80 на секој 10 минути**  **( најмногу 2 дози)** | **220 мг** | **Избегнувај при астма,ХОББ,**  **Кардиомиопатијаа** |
| **Хидралазин** | **5мг и.в или 10 мг и.м** | **5 или 10 мг зависно од одговорот секој 20 мин** | **20 мг и.в или 30 мг и.м** | **Ризик од ненадејна хипотензија и мајчина тахикардија** |
| **Кратко делувачки нифедипин** | **10 мг пер ос** | **10 мг пер ос по 30 мин** | **20 мг** | **Не е дозволен од ФДА, да се избегнува кај трудници со корнарна болест,аортна стеноза,дијабет и над 45 години** |
| **Натриум нитропрусид** | **0,25μг.кг1мин1** | **Максимална доза од 5 μг кг1мин1** | **Фетално труење со цијанид ако се користи повеќе од 4 часа** | **Во итни ситуации и во најкратко можно време заради можно труење со цијанид** |
| **Континуирна интравенска инфузија на лабеталол** | **Инфузија од 20мг/ч** | **Титрирање во однос на притисокот** | **160мг/ч** | **Секундарна алтернатива во случај на неуспех на парентерален хидралазин и лабеталол** |
| **Континуирана интравенска инфузија на никардипин** | **Инфузија од 3мг/ч** | **Титрирање во однос на притисок** | **10мг/ч** | **Секундарна алтернатива во случај на неуспех на парентерален хидралазин и лабеталол** |
| **Глицерил тринитрат** | **И.в инфузија од 5 μг/ч** | **Постепено зголемување на секој 3 до 5 минути** | **100 μг/ч** | **Лек од избор кај прееклампсија со белодробен едем** |

**Антихипертензивни лекови кои треба да се избегнуваат во бременост**

Фетотоксичноста е потврдена кај ACE инхбитории ARB но нема податоци кои би ја потврдиле тератогеноста[[66]](#endnote-66),[[67]](#endnote-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.Бројни малформации и несакани настани поврзани со ACE инхибитори и ARB се пријавени.[[68]](#endnote-68),[[69]](#endnote-69) вклучувајќи:

* Олигохидроамнион
* ИУГР
* Контрактури на зглобовите
* Белодробна хиперплазија
* Хипокалварија
* Фетална бубрежна тубаларна диспазија и неонатално бубрежно откажување

**Антихипертензивна терапија постпартално и за време на доење**

Постпартална хипертензија е чест наод.Крвниот притисок типично расте по породувањето во првите 5 дена[[70]](#endnote-70), со тоа трудници со хипертензија во бременоста може да бидат веднаш по породувањето нормотензивни но да станат хипертензивни неколку дена потоа. Метилдопа би требало да се избегнува заради ризик од постпартална депресија. Лек од прв избор е атенолол заедно со нифедипин или ACE инхибитор. Жени со гестациска хипертензија/прееклампсија 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 дојдат поради зголемен жед кај нив.Протеинуријата вообичаено се нормализира во рок од 3 месеци по породувањето при отсуство на бубрежно заболување.[[71]](#endnote-71)

Точна проценка 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]](#endnote-72),[[73]](#endnote-73)

**1.4 Кардиоваскуларни манифестации**

Присутни се бројни промени во адпатација на организмот кај трудници кои се засегнати од хипертензивни нарушувања а посебно кај трудници со прекламписија.Промените се должат на зголемен срцев afterload предизвикан од хипертензија,срцев preload кој влијае негативно на намалената хиперволемија во бременоста,ендотелијална активација со пренос на течности од интра во екстрацелуларниот простор однос најважно во самото белодробие(белодробен едем).

**Хемодинамски промени и срцева функција**

Хемодинамските промени зависат најмногу од типот и тежината на хипертензијата,од претходни хронични заболувања и тежината на прееклампсија.Кај некои трудници кардиоваскуларните промени може да се јаваат и пред самата хипертензија.[[74]](#endnote-74)Кога сакаме да ја одредиме срцевата фукција во прееклампсија потребни се ехокардиографски мерења на миокардната функција и на клинички важната вентрикуларна функција.

**Миокардна функција**

Срцевата функција како и ремодолирање на функцијата на коморите се разгледува последниве години преку срцева ехосонографија. Скорешните испитувања одат во прилог дека кај трудниците со гестациска хипертензија и со преекламспија настанува вентрикуларно моделирање 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 продложуват да бидат присутни и 6 месеци после породувањето.[[75]](#endnote-75)

**Вентрикуларна функција**

Срцевата фукција кај најголем дел од пациентките со преекламспија и гестациска хипертензија е нормална и покрај присутната дијастолна дисфункција. Нормална вентрикуларна функција имаат труднците без хипертензивни нарушувања.[[76]](#endnote-76) Промена во срцевата функција обично е резултат на агресивна сусптитуција на течности кај трудници со преекламспија и како резултат на тоа се сретнува зголемен притисок на полнење и испуштање од коморите.

**Волумен на крвта**

Хемоконцентрација е еден од главните знаци за прееклампсија. Нормалниот волумен на крвата кај трудници изнесува 4500 мл додека во нетрудната популација изнесува околу 3000 мл. Очекуваното зголемување накрвниот волумен кај трудници со преекалмпсија е многу мало ,тоа се должи на генерализирана вазоконстрикција што ја следи ендотелната активација и течење на плазмата во интерстицијалниот простор поради зголемена пермеабилност. Трудните со гестациска хипертензија без преекламспија вообичаено имаат нормален волумен на крвата.[[77]](#endnote-77)

# **2. ДИЗАЈН НА СТУДИЈАТА**

По својот дизајн студијата е проспективна, обсервациона лонгитудинална студија. Студијата се изведуваше на Клиниката за Гинекологија и Акушертство и на Клиниката за Кардиологија во тек на две години(01.05.2015 до 01.05.2017).

Секој пациент даде писмена согласност за учество во студијата.

На трудниците им беше објаснета целта на оваа студија, за можнaта корист кои од нејзе би произлегле 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

# 1.1 Предмет

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

# 1.2 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 сеуште не е докрај испитана. Околу 10 % од трудниците страдаат од хипертензија во бременоста. Бременоста го оптеретува 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 понатмошен третман и следење на пациентките. Дополнителен мотив е намалување на морбидитет кај трудничката популација тоест пратење на веќе настанатите промени во бременоста. Испитување дали промените се трајни и какви долгорочни промени би можеле де очекуваме.

# 1.3 Примарни цели на студијата

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

# 1.4 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 понатмошниот тек на животот во засегнатата популација.
* Во рамки на испитувањата дополнителни 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/прееклампсија споредено со нормотензивната контрола.
* Предвремено породување во групата гестациска хипертензија/преекламосија споредно со контролната група.
* Вредности на систолен и дијастолен притисок во кореалација со гестациска хипертензија и преекалмпсија.
* Тераписки можности за регулирање и контрола на притисокот.

# 4. ПАЦИЕНТИ И МЕТОДИ

# 4.1 Пациенти

Во студијата беа вклучени 81 трудници кои ја контролира својата бременост на Клиниката за Гинекологија и Акушерство. Трудниците дадоа согласнот за учество во студијата и беа селектирани помеѓу 28 и 34 г.н. Во рамки на стандардната обработка на Трудниците беа поделени во 2 групи:

* *Контолна група на нормотензивни трудници (30)*
* *Трудници со гестациска хипертензија и трудници со прееклампсија*

# 4.2 Методи

По потпишување на информираната соглсност трудниците беа комплетно Уз и лабораториски евалуирани во рамки на стандардните испитувања во бременоста.

**Инклузиони критериуми за влез во студијата се:**

* Единечна бременост меѓу 28 и 34 г.н
* Единечна бременост со симптоми на гестациска хипертензија
* Единечна бременост со симптоми на прееклампсија

**Ексклузиони критериуми ќе бидат :**

* Нејасна гестациска возраст
* Близначки бремености
* Претходна историја на срцеви заболувања
* Дијабет во бременоста
* Преегзистирачка хронични заболувања
* Хромозомски или ултразвучни сомнителни фетални малформации

**Анамнеза и физикален преглед**

Кај сите пациентки беше земена детална анамнеза за кардиоваскуларни заболување 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 мерње на крвен притисок, телесна тежина и висина. Мерење на телесна тежина (kg) и висина (cm) се направи кај пациентките со цел одредување на индексот на телесна маса (body mass index, BMI, kg/m2).

**BMI = Weight (kg) /height2(m2)**

Гојазноста е дефинирана како BMI > 25 kg/m2.

Дијагнозата за преекламспија се потврди според протоколот на Интернационалното друштво за испитување на хипертензија во бременост.[[78]](#endnote-78) Прееклампсија се дефинира ако кај трудни пациентки со претходно нормален крвен притисок во два наврати со разлика од 4 часа се измери дијастолен притисок ≥ 90mmHg по 20.г.н од бременоста со присуство на протеинуриjа >300 мг во 24 часовна колекција. Дефиниција за гестациска хипертензија е за првпат појава на ТА > 140/90 mmHg мерена во два наврати со најмалку 4 часа помеѓу двете мерења по 20 г.н од бременоста без присуство на протеинурија.[[79]](#endnote-79)

**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 Кардиолгија. 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)
* Лабораторска обработка (Клиника за Гинекологија и Акушерство)
* Ехокардиографска контрола (Клинка за Кардиологија)

1. Втора контрола по породување

* Начин на породување
* Апгар скоп
* перинатален исход за мајка
* перинатален исход дете
* РТМ
* Присуство или отсуство на хипертенизија
* Контрола на ехокардиографија

3. Трета контрола 6 месеци по породување (Клинка за Кардиологија)

* Хипертензија
* Терапија
* Контролна ехокардиографија

**Лабораториски иследувања**

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

**Фетална Ултрасонографија**

Стандардна фетална биометрија и доплерска анализа при влез на трудниците во студијата се изведуваше со Volvuson 730 pro (Слика 1) на Клиниката за Гинекологија и Акушерство од страна на докторантот.

**

**Слика 1**. Volvuson 730 pro

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.umbilcalis и a.cerbri media
* EFW (проценка на тежина на фетусот)

**Ехокардиографска ултрасонографија**

Првата ехокардиографија се направи во рок од 24 часа по влезот во студијата на Клиниката за Кардилогија. Користен ултразвучен апарат беше GE Vivid 7 (Слика 2). Прегледите беа изведени од страна на менторот на докторантот.

  
**Слика 2.** GE Vivid 7

М-mode, 2D и доплер ехокардиографија се изведоа со пациентките поставени во латерална позиција. Лева дијастолна функција,притисок на полнење на левата комора (ЛК) како и геометрија се одреди со стандардни алгоритми во однос на систолна функција и возраст.[[80]](#endnote-80) Ежекционата фракција се одреди со бипланарен Симпсонов модел каде лево коморна (ЛК) глобална ридијална систолна дисфункција е дефинирана како ЕФ<55%.[[81]](#endnote-81)ЛК глобално систолно-дијастолна дисфункција се дефинира како ЛК глобално дијастолна дисфункција во присуство на редуцирана ЕФ (ЕФ<55%). Тежината на ЛК дисфункција и хипертрофија беше одредувана според Европската асоцијација и Американското друштво за Ехокардиографија (протоколи).

Десно коморна (ДК) хипертрофија,ДК зголемување,десно атријално зголемување, ДК лонгитудинална систолна дисфункција и ДК глобална дијастолна дисфункција се дефинирани според Европската асоцијација и Американското друштво за Ехокардиографија 2010(протоколи).[[82]](#endnote-82)

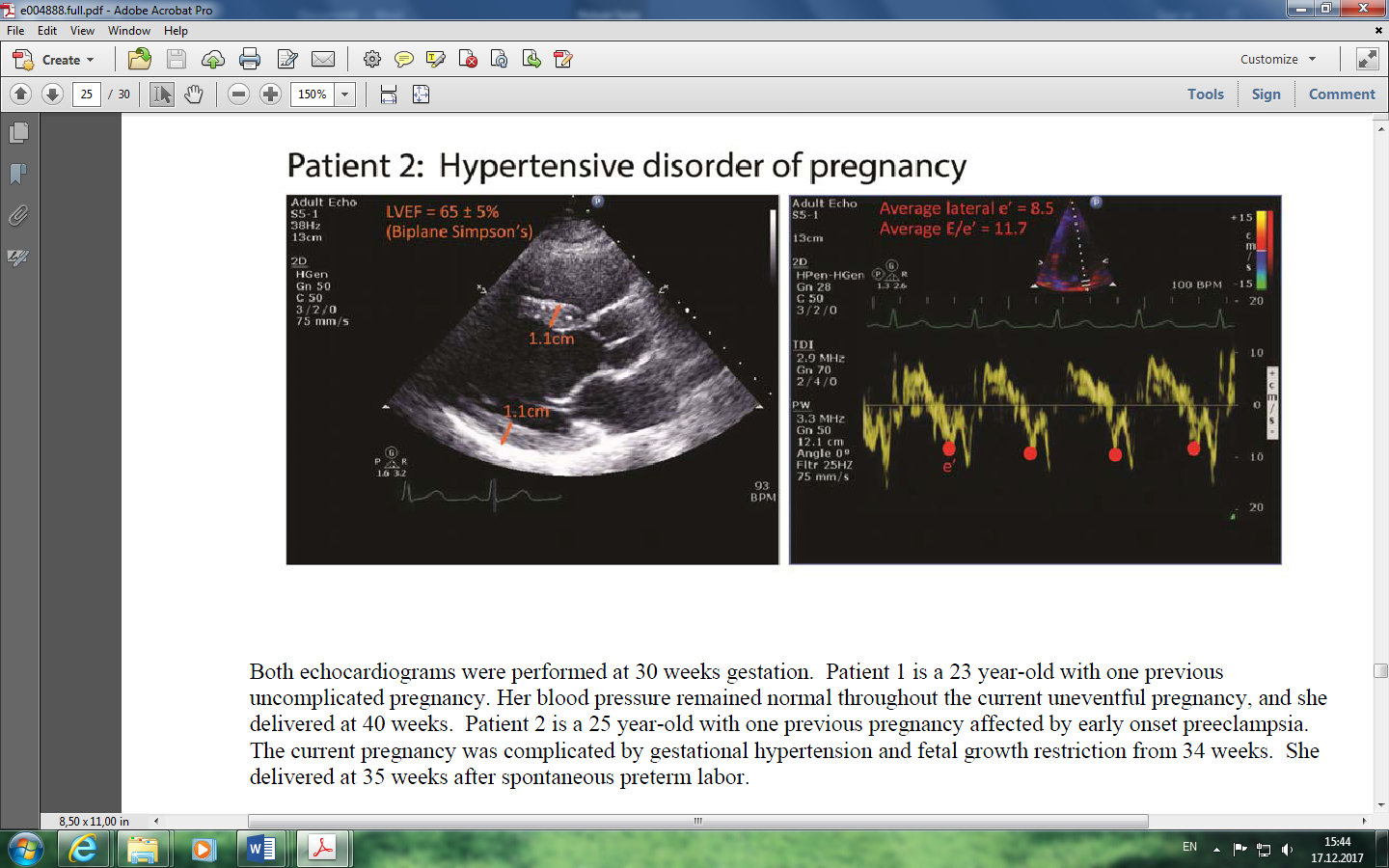


**Слика 3**. Ехокардиографски мерења

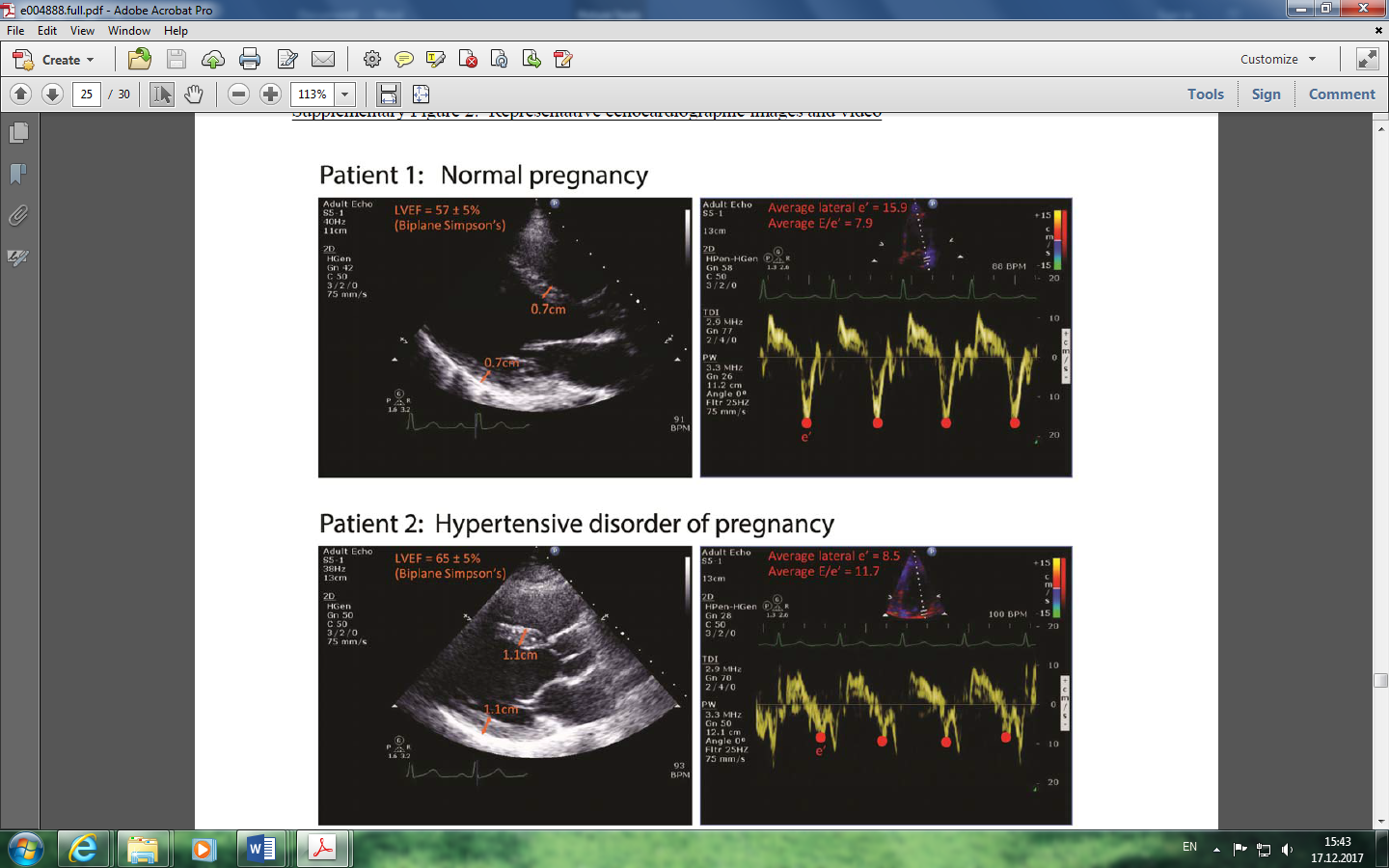
Срцева пумпна снага (Панел А и B) и лево-коморна дијастолна функција (Панел C и D) со помош на трансторакална ехокардиографија.

LVOT - лево – коморен излезен тракт.

**Слика 3.** Наод на рана прееклампсија во 32 гестациска недела



**Слика 4**. Нормална бременост во 30 гестациска недела



**Табела 4**. *План за активности*

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

**ГРУПИ НА ПАЦИЕНТИ**

Групирањето на пациентите се изведе при нивниот влез во оваа студија.

Поделбата беше во 2 групи:

1. **Прва група на нормотензивни пациентки (контролна група).**
2. **Втора група на пациентки со гестациска хипертензија/ прееклампсија (испитувана група).**

# 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.umbilcalis) и на артерија церебри медиа (ACM)
* Проценка на фетална тежина (EFW)

4. УЗ евалуација на срце

* ЕКГ, лево коморна функција и десно коморна функција

5. Начин на завршување на бремноста

* 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 W test.

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 меѓу испитуваната и контроланата група беше користен Student–t–test. За споредба на (О, 1 и 2 контрола) беше користен Paired sample test.

За испитување на категориски варијабли беше користен x2 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 прееклмапсија, но заради по репрезентативен примерок решивме да представуваат единствена група.

Трудниците беа следени при влез во студијата (28 – 34 г.н), 2 недели по породувањето и 6 месеци по породувањето.

**Основни карактристики на испитувана популација**

*Демографски , антропометриски и клинички податоци*

Во рамки на студијатакај испитуваната група на трудници средната возраст изнесуваше 31.31±5.74, додека возраста на контролната група изнесуваше 29.6±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**

**Графикон2**

Во испитуваната група 24 трудници беа Македонки што представува (47,1%) од испитуваната популација, 21 трудници беа (41,2%) 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 нема значение во рамки на испитуваните параметри.

Податоците од БМИ кај испитуваните популации беа калсифицирани според Американскиот институт за медицина124 , во испитуваната група средната вредност на БМИ беше 31.82±6.23 или по дефиниција станува збор за обезитет додека во контролната група БМИ вредноста беше 24.66±2.59 , односно стнаува збор за нормална вредност.

**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 трансаминаза, 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 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±7.18 и 80.67±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. Сите трудници кои беа дел од студијата направија контролна лабораторија на влез во студијата. Испитувани вредности беа AST, ALT, LDH, UA како и вкупниот број на протеини и албумини. Меѓу двете испитувани групи статистичка значајна разлика кај AST не добивме, имено во испитуваната група AST беше 19.08±12.20 додека во контролната група беше 14.57±5.58 (p<0.06). Кај другиот хепатален ензим ALT исто така не добивме статистичи значајна разлика. Вредностите во испитуваната група беа 17.88±11.01, а во контролната група 15.40±5.54 (p<0.25). Вредностите на LDH во испитуваната група беа 183.57±50.02 додека во контролната група 153.33±40.55. (p<0.006) што покажува статистички значајна разлика. Во вкупниот број на тотални протеини во обете испитувани групи не добивме статистички значајна разлика со (p<0.42) и вредности од 61.39±4.63 во испитуваната група и 62.23±4.18 во контролната група. Значајна разлика добивме во албуминскиот статус тоест во вредностите на албумините кои кај испитуваната група кои беа 34.20±3.94гр/л во според со контролната група каде вредностите беа 37.63±3.02 гр/л.(p<0.001). Уричната киселина (UA) во испитуваната група беше 273.55±95.52 а во контролната група беше 168.40±30.72 (p<0.001).

Во рамки на стандардната крвна слика од интерес ни беа вредностите на Хг,Ле,Хцт и Тр.Вредноста на Хг во испитуваната група беше 119.35±10.67 додека во контролната група изнесуваше 122.47±11.44.(p<0.22) Вредноста на леукоцитите во испитуваната група беше 10.68±2.63 додека во контролната група беше 9.49±2.39 (p<0.05). Вредноста на испитуваниот хематокрит во испитуваната група беше 0.35±0.04, додека во контролната група вредноста изнесуваше 0.34±0.03 (p<0.84). Тромбоцитите во испитуваната група беа 220.69±64.93, а во контроланта група 225.13±42.96 (p<0.74). Не добивме значајна разлика во однос стандардната крвна слика кај испитуваната и контролната група имено крвната слика на никаkов на начин не влијае на појавата на гестациска хипертензија/прееклампсија. Добиената статистички значајна разлика за леукоцитите сметаме дека е случаен наод и во случај на поголем број испитанци не би имал статистичка значајност. Имено малиот број испитаници е лимитирачки фактор.

Вредностите на протеините и албумините, но и на LDH и уричната киселина се директно пропорционални со тежината на заболувањето. Истите се значително растат во зависност од тежината на гестациската хипертензија /прееклампсија. Протеинурија во контролната група немавме што е и очекувано. Во испитуваната група вредностите на протеинурија изнесуваа од 1.23±1.97. Присуството на протеинурија >0,3 гр/л е потребно за да ја потврдиме дијагнозата на прееклампсија, повисоки вредности значаат и потешка прееклампсија тоа е тесно поврзано 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 1ва минута  (средна вредност±SD) | 7±0.94 | 8±0 | <0.001‡ |
| АПгар скор во 5та 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 предтерминско или терминско породување. Во испитуваната група 25 (49%) од трудниците имаа предвремено породување (<37 g.n) 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 пордувања или вкупно 29,4% од испитаничките додека со царски рез се породија 36 трудници или 70,6% од испитуваната популација. Во контролната група спонатано 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.

Статиситички значајна разлика добивме и во АПГАР скорот во двете испитувани групи. Во испитуваната група во првата минута Апгар скорот беше 7±0.94 додека во контроланата група изнесуваше 8±0.(p<0.001). Апгар скорот во 5 минута во испитуваната група беше 8±0.94 а во контролната група беше9±0 (p<0.001).

Тесно поврзано со предвременото породување добивме и кога ја споредуваме родилната тежина кај новороденчињата. Во испитуваната група изнесуваше 2543±647гр споредено со контролната група каде 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(СВ\*±SD) | 48.98±3.73 | 47.37±2.74 | 0.04‡ |
| LVEDs1(СВ\*±SD) | 31.16±3.11 | 29.13±2.71 | 0.004‡ |
| EF1(СВ\*±SD) | 64.86±4.27 | 67.03±4.45 | 0.03‡ |
| FS1(СВ\*±SD) | 35.51±3.57 | 36.78±7.49 | 0.3‡ |
| DVDb1(СВ\*±SD) | 26.94±3.29 | 26.87±1.83 | 0.9‡ |
| LA1(СВ\*±SD) | 34.59±3.74 | 31.10±2.55 | <0.001‡ |
| AOasc1(СВ\*±SD) | 30.00±2.65 | 28.93±1.57 | 0.05‡ |
| IVS1(СВ\*±SD) | 11.67±1.03 | 10.50±0.68 | <0.001‡ |
| ZZLV1(СВ\*±SD) | 9.37±0.94 | 8.50±0.57 | <0.001‡ |
| LKM1(СВ\*±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%) |  |

\*СВ – средна вредност; †Chi-square test; ‡Student’s t-test

LVEDd – ЛВЕДд – лево коморна димензија на крај на дијастола, LVEDs – ЛВЕДс – лево коморна димензија на крај на сиситола, EF- ЕФ – ејекциона 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- ЗЅЛК- заден ѕид на лева комора, LKM- ЛКМ- левокоморна маса(Devereux формула)0.8{1.04[([LVEDD + IVSd + PWd]3 − LVEDD3)]} + 0.6 каде LVEDd, IVSd, и PWd представуваат ЛКЕДд, интаравентрикуларен септум како и заден ѕид лева комора по пресметката се добива димензија на ЛКМ.

Испитуваните ехокардиографски наод 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±3.73 додека во контроланата група беше 47.37±2.74. (p<0.04). ЛВЕДс во испитуваната група беше 31.16±3.11 а во контроланата група изнесуваше 29.13±2.71.(p<0.004).

Ежекционата фракција (ЕФ) во испитуваната група беше 64.86±4.27 а во контроланата група изнесуваше 67.03±4.45.(p<0.03). Фракционото скратување (ФС) во испитувана популација беше 35.51±3.57 спореден со 36.78±7.49 во контроланта група (p<0.3). ДВДб вредноста кај испитуваната група беше 26.94±3.29 додека кај контролата изнесуваше 26.87±1.83 (p<0.9). Вредностите на ЛА во испитуваната група беа 34.59±3.74 споредено со 31.10±2.55 во контролата, 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±2.65, а во контролната група изнесуваше 28.93±1.57.(p<0.05). ИВС во испитуваната популација изнесуваше 11.67±1.03 додека кај контролните нормотензивни трудници вредноста беше 10.50±0.68.(p<0.001). ЗЅЛК кај испитуваната популација имаше вредност од 9.37±0.94, додека кај контролата вредноста беше 8.50±0.57 (p<0.001).

Вредностите на ЛКМ во испитуваната група беа 190.25±34.63, а во контролната група беше156.03±18.11 (p<0.001). На крај во дескриптивниот дел на ехосонографскиот наод баравме да видиме присуство на лево коморна хипертрофија или почетна дијастолна дисфункција. ЛК хипетрофија сретнавме кај 16 (31,4%) од испитуваната популација на гестациска хипертензија/прееклампсија додека во контролната група на нормотензивни трудници немаве ЛК хипертрофија (p<0.001). Дијастолна дисфункција сретнавме во 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)

**Табела 9.** Ехокардиографски карактеристики кај пациентките од испитуваната и контролната група на прва контрола

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Параметар** | **Испитувана група** | **Контролна група** | **P** |
| LVEDd2(СВ\*±SD) | 49.29±3.83 | 48.53±3.76 | 0.39‡ |
| LVEDs2 (СВ\*±SD) | 32.45±5.42 | 29.33±2.88 | 0.005‡ |
| EF2 (СВ\*±SD) | 63.82±6.26 | 67.40±3.45 | 0.005‡ |
| FS2 (СВ\*±SD) | 36.02±3.71 | 37.60±2.95 | 0.05‡ |
| DVDb2 (СВ\*±SD) | 27.94±3.08 | 26.33±2.38 | 0.02‡ |
| LA2 (СВ\*±SD) | 30.35±2.23 | 30.23±2.40 | 0.82‡ |
| AOasc2 (СВ\*±SD) | 32.80±5.84 | 30.40±2.84 | 0.04‡ |
| IVS2 (СВ\*±SD) | 11.37±0.96 | 10.27±0.64 | <0.001‡ |
| ZZLV2 (СВ\*±SD) | 9.55±0.94 | 8.47±0.57 | <0.001‡ |
| LKM2 (СВ\*±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 |  |

\*СВ – средна вредност; †Chi-square test; ‡Student’s t-test

LVEDd –ЛВЕДд – лево коморна димензија на крај на дијастола, LVEDs – ЛВЕДс – лево коморна димензија на крај на сиситола, EF- ЕФ – ејекциона 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- ЗЅЛК- заден ѕид на лева комора, LKM- ЛКМ- левокоморна маса (Devereux формула)0.8{1.04[([LVEDD + IVSd + PWd]3 − LVEDD3)]} + 0.6 каде LVEDd, IVSd, и PWd представуваат ЛКЕДд , интаравентрикуларен септум како и заден ѕид лева комора по пресметката се добива димензија на ЛКМ

Испитуваните ехокардиографски наоди презентирани во **тебела 9** се однесуваат на првата контрола. Оваа контрола беше направена кај сите испитанички 2 недели постпартално. Од интерес ни беа истите 12 параметри како и при влез во студијата.

ЛВЕДд во испитуваната група беше 49.29±3.83додека во контроланата група беше 48.53±3.76. (p<0.39). ЛВЕДс во испитуваната група беше 32.45±5.42 а во контроланата група изнесуваше 29.33±2.88.(p< 0.005).

Ежекционата фракција (ЕФ) во испитуваната група беше 63.82±6.26, а во контролната група изнесуваше 67.40±3.45 (p<0.005). Фракционото скратување (ФС) во испитувана популација беше 36.02±3.71 спореден со 37.60±2.95 во контроланта група (p<0.05).

ДВДб вредноста кај испитуваната група беше 27.94±3.08додека кај контролата изнесуваше 26.33±2.38.(p<0.02). Вредностите на ЛА во испитуваната група беа 30.35±2.23споредено со 30.23±2.40 во контролата (p<0.83). Во студијата од интерес ни беа и вредностите на аорта асценденс (АОасц) кај испитуваната популација вредноста беше 32.80±5.84, а во контролната група изнесуваше 30.40±2.84.(p<0.04). ИВС во испитуваната популација изнесуваше 11.37±0.96 додека кај контролните нормотензивни трудници вредноста беше 10.27±0.64.(p<0.001). ЗЅЛК кај испитуваната популација имаше вредност од 9.55±0.94 додека кај контролата вредноста беше 8.47±0.57 (p<0.001).

ЛКМ беше пресметана по формулата наDeveraux..Вредностите на ЛКМ во испитуваната група беа 191.08±41.19а во контролната група беше159.87±24.74(p<0.001). На крај во дескриптивниот дел на ехосонографскиот наод баравме да видиме присуство на лево коморна хипертрофија или почетна дијастолна дисфункција.ЛК хипетрофија сретнавме кај 9 (17,6%) од испитуваната популација на гестациска хипертензија/прееклампсија додека во контролната група на нормотензивни трудници немаве ЛК хипертрофија (p<0.001). Дијастолна дисфункција сретнавме во 17(33,3%) трудници од испитуваната популација додека во контроланата група не сретнавме таков наод.(p<0.001)

**Табела 10.** Ехокардиографски карактеристики кај пациентките од испитуваната и контролната група на втора контрола.

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Параметар** | **Испитувана група** | **Контролна група** | **P** |
| LVEDd3(СВ\*±SD) | 49.06±3.89 | 48.00±2.64 | 0.15‡ |
| LVEDs3 (СВ\*±SD) | 30.55±3.70 | 30.93±2.82 | 0.63‡ |
| EF3 (СВ\*±SD) | 66.51±3.68 | 67.20±2.64 | 0.37‡ |
| FS3 (СВ\*±SD) | 38.22±4.75 | 37.77±4.83 | 0.68‡ |
| DVDb3 (СВ\*±SD) | 27.75±2.88 | 27.27±2.82 | 0.47‡ |
| LA3 (СВ\*±SD) | 30.75±3.12 | 29.67±1.71 | 0.05‡ |
| AOasc3 (СВ\*±SD) | 33.63±2.80 | 31.73±2.91 | 0.005‡ |
| IVS3 (СВ\*±SD) | 11.63±1.02 | 9.77±0.77 | <0.001‡ |
| ZZLV3 (СВ\*±SD) | 9.67±0.93 | 8.17±0.38 | <0.001‡ |
| LKM3 (СВ\*±SD) | 192.39±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 |  |
| Дијастолна дисфункција |  |  | 0.003† |
| Не (n, %) | 31 (71.9%) | 26 (100%) |  |
| Да (n, %) | 12 (28.1%) | 0 |  |

\*СВ – средна вредност; †Chi-square test; ‡Student’s t-test

LVEDd –ЛВЕДд – лево коморна димензија на крај на дијастола, LVEDs – ЛВЕДс – лево коморна димензија на крај на сиситола, EF- ЕФ – ејекциона 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- ЗЅЛК- заден ѕид на лева комора, LKM- ЛКМ- левокоморна маса(Devereux формула)0.8{1.04[([LVEDD + IVSd + PWd]3 − LVEDD3)]} + 0.6 каде LVEDd, IVSd, и PWd представуваат ЛКЕДд , интаравентрикуларен септум како и заден ѕид лева комора по пресметката се добива димензија на ЛКМ)

Испитуваните ехокардиографски наоди презентирани во **табела 10** се однесуваат на втората контрола. Ова е 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.

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±3.68 а во контроланата група изнесуваше 67.20±2.64.(p<0.37). Фракционото скратување (ФС) во испитувана популација беше 38.22±4.75 спореден со 37.77±4.83 во контролната група (p<0.68). ДВДб вредноста кај испитуваната група беше 27.75±2.88 додека кај контролата изнесуваше 27.27±2.82.(p<0.47). Вредностите на ЛА во испитуваната група беа 30.75±3.12 споредено со 29.67±1.71 во контролната. (p<0.05). Oд интерес ни беа и вредностите на аорта асценденс (АОасц) кај испитуваната популација вредноста беше 33.63±2.80а во контролната група изнесуваше 31.73±2.91.(p<0.005). ИВС во испитуваната популација изнесуваше 11.63±1.02додека кај контролните нормотензивни трудници вредноста беше 9.77±0.77.(p<0.001). ЗЅЛК кај испитуваната популација имаше вредност од 9.67±0.93додека кај контролата вредноста беше 8.17±0.38.(p<0.001).

ЛКМ беше пресметана по формулата на Devereux..Вредностите на ЛКМ во испитуваната група беа 192.39±33.77а во контролната група беше 147.57±17.76(p<0.001). На крај во дескриптивниот дел на ехосонографскиот наод баравме да видиме присуство на лево коморна хипертрофија или почетна дијастолна дисфункција. ЛК хипетрофија сретнавме кај 8 (18,7%) од испитуваната популација на гестациска хипертензија/прееклампсија додека во контролната група на нормотензивни трудници немаве ЛК хипертрофија (p<0.001). Дијастолна дисфункција сретнавме во 12/43(28,1%), 8 трудници не ја завршија студијата на последната контрола.Кај контролната група 4 пациентки не се јавија на последната контрола додека кај ниедна не најдовме од останатите не сретнавме позитивен наод (p<0.001).

**Табела 11.** Ехокардиографски карактеристики кај пациентките од испитуваната при влез во студија и прва контрола.

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Параметар** | **Baseline** | **Прва контрола** | **P** |
| LVEDd3(СВ\*±SD) | 48.98±3.73 | 49.29±3.83 | 0.54‡ |
| LVEDs3 (СВ\*±SD) | 31.16±3.11 | 32.45±5.42 | 0.06‡ |
| EF3 (СВ\*±SD) | 64.86±4.27 | 63.82±6.26 | 0.26‡ |
| FS3 (СВ\*±SD) | 35.51±3.57 | 36.02±3.71 | 0.48‡ |
| DVDb3 (СВ\*±SD) | 26.94±3.29 | 27.94±3.08 | 0.08‡ |
| LA3 (СВ\*±SD) | 34.59±3.74 | 30.35±2.23 | <0.001‡ |
| AOasc3 (СВ\*±SD) | 30.00±2.65 | 32.80±5.84 | 0.002‡ |
| IVS3 (СВ\*±SD) | 11.67±1.03 | 11.37±0.96 | 0.12‡ |
| ZZLV3 (СВ\*±SD) | 9.37±0.94 | 9.55±0.94 | 0.29‡ |
| LKM3 (СВ\*±SD) | 190.25±34.63 | 191.08±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%) |  |

\*СВ – средна вредност; †Fisher’s exact test; ‡Paires sample t-test

LVEDd –ЛВЕДд – лево коморна димензија на крај на дијастола, LVEDs – ЛВЕДс – лево коморна димензија на крај на сиситола, EF- ЕФ – ејекциона 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- ЗЅЛК- заден ѕид на лева комора, LKM- ЛКМ- левокоморна маса(Devereux формула)0.8{1.04[([LVEDD + IVSd + PWd]3 − LVEDD3)]} + 0.6 каде LVEDd, IVSd, и PWd представуваат ЛКЕДд , интаравентрикуларен септум како и заден ѕид лева комора по пресметката се добива димензија на ЛКМ

Испитуваните ехокардиографски наоди презентирани во **тaбела 11** 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±3.73додека на првата контрола беше 49.29±3.83. (p<0.54). ЛВЕДс во испитуваната група при влез во студијата беше 31.16±3.11 а на првата контрола група изнесуваше 32.45±5.42 (p< 0.06).

Ежекционата фракција (ЕФ) во испитуваната група при влез беше 64.86±4.27 а напрва контрола изнесуваше 63.82±6.26 (p<0.26).

Фракционото скратување (ФС) во испитувана популација при влез во студијата беше 35.51±3.57 спореден со 36.02±3.71на првата контрола (p<0.48). ДВДб вредноста кај испитуваната група при влез во студијата беше 26.94±3.29 додека на првата контрола изнесуваше 27.94±3.08.(p<0.08). Вредностите на ЛА во испитуваната група при влез во студијата беа 34.59±3.74 споредено со 30.35±2.23 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±2.65, а на првата контрола изнесуваше 32.80±5.84 (p<0.002). ИВС во испитуваната популација при влез во студијата изнесуваше 11.67±1.03, додека на првата контрола вредноста беше 11.37±0.96 (p<0.12). ЗЅЛК кај испитуваната популација при влез во студијата имаше вредност од 9.37±0.94, додека на првата контрола вредноста беше 9.55±0.94 (p<0.29).

ЛКМ беше пресметана по формулата на Devereux. Вредностите на ЛКМ во испитуваната група при влез во студијата беше 190.25±34.63, а на првата контрола беше 191.08±41.19(p<0.89). На крај во дескриптивниот дел на ехосонографскиот наод баравме да видиме присуство на лево коморна хипертрофија или почетна дијастолна дисфункција. ЛК хипетрофија сретнавме кај 16 (31,4%) од испитуваната популација на гестациска хипертензија/прееклампсија 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 дисфукжнкција, имено со позитивен наод беа 17(33,3%) (p<0.03).

**Табела 12. Ехокардиографски карактеристики кај пациентките од испитуваната при влез во студија и втора контрола.**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Параметар** | **Baseline** | **Втора контрола** | **P** |
| LVEDd3(СВ\*±SD) | 48.98±3.73 | 49.06±3.89 | 0.91‡ |
| LVEDs3 (СВ\*±SD) | 31.16±3.11 | 30.55±3.70 | 0.36‡ |
| EF3 (СВ\*±SD) | 64.86±4.27 | 66.51±3.68 | 0.03‡ |
| FS3 (СВ\*±SD) | 35.51±3.57 | 38.22±4.75 | 0.003‡ |
| DVDb3 (СВ\*±SD) | 26.94±3.29 | 27.75±2.88 | 0.2‡ |
| LA3 (СВ\*±SD) | 34.59±3.74 | 30.75±3.12 | <0.001‡ |
| AOasc3 (СВ\*±SD) | 30.00±2.65 | 33.63±2.80 | <0.001‡ |
| IVS3 (СВ\*±SD) | 11.67±1.03 | 11.63±1.02 | 0.83‡ |
| ZZLV3 (СВ\*±SD) | 9.37±0.94 | 9.67±0.93 | 0.08‡ |
| LKM3 (СВ\*±SD) | 190.25±34.63 | 192.39±33.77 | 0.73‡ |
| 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 (18.1%) |  |

\*СВ – средна вредност; †Fisher’s exact test; ‡Paires sample t-test

LVEDd –ЛВЕДд – лево коморна димензија на крај на дијастола, LVEDs – ЛВЕДс – лево коморна димензија на крај на сиситола, EF- ЕФ – ејекциона 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- ЗЅЛК- заден ѕид на лева комора, LKM- ЛКМ- левокоморна маса(Devereux формула)0.8{1.04[([LVEDD + IVSd + PWd]3 − LVEDD3)]} + 0.6 каде LVEDd, IVSd, и PWd представуваат ЛКЕДд , интаравентрикуларен септум како и заден ѕид лева комора по пресметката се добива димензија на ЛКМ

Испитуваните ехокардиографски наоди презентирани во тебела 12 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±3.73додека на втората контрола беше 49.06±3.89. (p<0.91). ЛВЕДс во испитуваната група при влез во студијата беше 31.16±3.11, а на втората контрола изнесуваше 30.55±3.70.(p< 0.36).

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

ДВДб вредноста кај испитуваната група при влез беше 26.94±3.29, додека на втората контрола изнесуваше 27.75±2.88.(p<0.2).

Вредностите на ЛА во испитуваната група при влез беа 34.59±3.74 споредено со 30.75±3.12 во контролата (p<0.001). Во студијата од интерес ни беа и вредностите на аорта асценденс (АОасц) кај испитуваната популација на влез во стуидјата вредноста беше 30.00±2.65, а на втората контрола изнесуваше 33.63±2.80.(p<0.001). ИВС во испитуваната популација при влез изнесуваше 11.37±0.96, додека на втората контрола вредноста беше 11.63±1.02.(p<0.83). ЗЅЛК кај испитуваната популација при вез во студијата имаше вредност од 9.37±0.94, додека на втората контрола вредноста беше 9.67±0.93 (p<0.08).

ЛКМ беше пресметана по формулата на Devereux. Вредностите на ЛКМ во испитуваната група беа 192.39±33.77, а во контролната група беше 147.57±17.76 (p<0.001). На крај во дескриптивниот дел на ехосонографскиот наод баравме да видиме присуство на лево коморна хипертрофија или почетна дијастолна дисфункција. ЛК хипетрофија сретнавме кај 8 (18,7%) од испитуваната популација на гестациска хипертензија/прееклампсија додека во контролната група на нормотензивни трудници немаве ЛК хипертрофија (p<0.001). Дијастолна дисфункција сретнавме во 12/43(28,1%), 8 трудници не ја завршија студијата на последната контрола. Кај контролната група 4 пациентки не се јавија на последната контрола, додека кај ниедна не најдовме од останатите не сретнавме позитивен наод (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 во контролите. Позитивен наод најдовме при влез во студијата 31,4% ,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.** ЛК хипетрофија во испитувана група

Дополнително испитуван параметар беше и појавата на почетна дијастолна дисфункција. Во рамки на контролната група имавме еден позитивен наод при влез во студијата.Променаа во останатите контроли целосно се повлече. Во испитуваната група на гестацсика хипертензија/прееклмапсија на влез во студијата се наиде почетна дијастолна дисфункција кај 43,1% од испитаничките, на првата контрола вредноста беше 33,3%, додека на последната постпартална контрола позитивен наод сретнавме кај 28,1% од испитаничките.

**Графикон 8** .Почетна дијастолна дисфункција во испитувана група

# 7. ДИСКУСИЈА

Секоја година во Македонија повеќе од 2000 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 хипертензијата во бременоста. Во западните земји повеќе жени умираат од кардиоваскуларни заболувања отколку мажи.[[83]](#endnote-83),[[84]](#endnote-84)

Жени со специфичен ризик фактор прееклампсија во некоја од бременостите се асоцираат со 2 до 7 пати поголем ризк за развој на кардиоваскуларни заболувања.[[85]](#endnote-85) Во Македонија годишно има нешто повеќе од 20 000 раѓања што значи кај околу 500 - 800 трудници се сретнува гестацика хипертензија/прееклампсија. По завршеток на бременост овие трудници исчезнуваат од сиситемот се 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 можели навреме да се дијагностицираат, следат и третираат.

Во нашата студија срцевата функција беше систематски следена во текот на целата бременост и 6 месеци постпартално. Идејата да се следи постпартално срцевата функција е заради 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 тоест на последната контрола ќе ни укажат на трајност на промената и потреба од понатамошна превенција. Потребно е добро познавање на функцијата на срцето, но и неговото ремоделирање во бременоста за да не се помеша нормалната физилогија со патолошки промени во бременоста.

*Физолошки промени во бременоста*

До 8 гестациска недела срцевата пумпна снага се зголемува за 20%, причина за оваа промена е периферната вазодилатација. Периферната вазодилатација доведува до 25 – 30% пад на систмескиот васкуларен отпор и за тоа да се компензира се зголемува срцевата функција и за 40 % по 20 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 контракатилност. Мајчината срцева фрекфенција 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/прееклампсија нормализацијата не настапува секогаш и потребно подолго време да се нормализира срцевата функција.[[86]](#endnote-86)

**Основни карактеристики на испитувана популација**

Во рамки на нашата студија срцева функција беше иследувана кај 81 трудници.Првичната идеја беше да се поделат хипертензивните групи на: прееклампсија и на гестациска хипертензија. Поради малиот број на пациентки се решивме да останат групирани во иста група со цел добивање на порепрезентативни резултати. Поделбата беше во две главни групи кај кои се направи компарација на срцевата функција пред породувањето, по породувањето и по 6 месеци. Слични по дизајн како и нашата студија имаа и бројни светски студии [[87]](#endnote-87),[[88]](#endnote-88),[[89]](#endnote-89),[[90]](#endnote-90),[[91]](#endnote-91),[[92]](#endnote-92) , имено во сите овие студии трудниците беа пратени пред и по породувањето. Вкупно беа иследени 51 трудници со хипертензивни промени од кои кај 26 беше потврдена прееклампсија, а кај 25 трудници гестациска хипертензија. Како контролна група беа 30 нормотензивни трудници.

Средна возраст на контролната група беше 29.6±4.57додека на исптуваната група беше 31.31±5.74. Во поголемиот број од студиите не е најдена статистичка значајност во однос на возраста на испитанците49,51,53 , додека во една студија52 добиена е p<0.003. Во однос на каласификација на БМИ во испитуваната група се сретна обезитет 31.82±6.23, додека во контролната група вредностите беа 24.66±2.59 (p<0.01).

Вредностите на систолниот однос дијастолниот притисок беа следните: контролна група 116.33±7.18 и 80.67±5.83, а во испитуваната група беа 151.75±14.10 и 99.22±11.46 (p<0.001).

Вредно за одбелжување е и начинот на завршување на бременоста како и гестациската старост. Статистички сигфикантна но и очекувана разлика добивме при направени споредби околу начинот нза завршување на раѓањето како и предвременото породување. Царскиот рез се сретна во 70,6% од испитувана 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 вобројни други студии.[[93]](#endnote-93),[[94]](#endnote-94)

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 дефинција хипертензија во бременост по 20 г.н и протеинурија над 0,3гр/л се смета за прееклампсија. Очекувано е дека бројот на албумини ќе паѓа во услови на прееклампсија, па од таму позитивната корелација помеѓу двете групи. Сличен прашалник на нашиот имала и Melchiore106 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 испитувана со контролна група p<0.05, но сметаме дека е случаен наод. Малиот број на испитаници може да е причина за овој наод

**Примарна цел**

Срцевата функција ехокардиографски следена ни беше од интерес кај трудници со хипертензија но и кај нормотензивните трудници. Споредба на резултатите се направи кај контролната група со групата со гестациска хипертензија/прееклмапсија, но се споредија и посебно влијанието на хипертензијата во бременоста во трите контроли кај испитуваната група.

**ЛКЕДд** – лево-коморона димензија на крај на дијастола. Во рамки на споредбите по однос на испитувана популација споредбени со контролна групанајдовме сигнификантна разликаод p<0.04 на првата контрола при влез во студијата. При останати споредби не најдовме никаква сигнификантност.Во други студии кои имаа за цел споредба на ЛКЕДд во рамки на испитувањата на срцевата функција кај норомотензивни споредено со хипертензивни бремености никаква сигнификантоност не беше најдена98,99,102,107,108.

**ЛКЕДс** – лево- коморна димензија на крај на систола. Значајност добивме 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 ЛКЕДс93,96,98,99,118,112,120

**ЕФ** – ежекциона фракција. Позитивен резултат односно статистички значајна разлика добивме во споредба на вредностите при влез во студијата кај двете групи p<0.03 но и кај првата контролаp<0.005. Освен во студијата на Novelli100 p<0.0007 статистичка значајна разлика не сретнавме во другите студии

**ФС** – фракционо скратување. Не најдовме никаква сигнификантност во споредбите при нормотензивни со хипертензивни бремености но и помеѓу контролите кај хипертензивните бремености. Ниедна студија нема покажана корелација или статистичка значајност при испитување на ФС.101-104

**ДВДб** – десна комора во дијастола на база. Во досегашните студии, но и во нашата студија не најдовме поврзаност кога ги споредувавме двете групи од интерес.

**ЛА** – лева предкомора. Во нашата студија добивме значајна сигнификантност од p<0.001 при влез во студијата при споредба на 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 преекламсија споредно со контролни нормотензивни бременостии на Ghossein-Doha[[95]](#endnote-95)p<0.02 кај прееклампсија во споредба со нормална контрола. Бројни други студии не можат да најдат корелација односно значајност во споредбите како студиата на Demir102 кој не можел да најде најде статистичка значајност, а истото го поврзува со карткотрајното страдање кое го има левата предкоморо за време на прееклампсија.

**АОасц – аорта асценденс**. Во нашата студија во сите комапрации најдовме статистичка значајност кога ја испитуваме вредноста на аорта асценденс во испитуваната со контролната група. Други студии кој ја испитуваат срцевата функција во бременост како параметар воопшто на користат во споредебена анализа. Можеби понатамошни студии ќе го покажат бенефитот од ова испитување.

**ИВС** – интравентрикуларни септум 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 мускулана маса ЛКМ. Зголемени вредности на ИВС се сретнаа во студиите на Melchiore75,97,106 p<0.001 и на Novelli100 p<0.003, тежината на ИВС е директно пропорционална со тежината на преекламспсија и гестациската хипертензија како и времетрањето на заболувањето во бременост.

**ЗЅЛК** – заден ѕид на лева комора. При споредба на двете групи при сите контроли се најде статистичка значајна разлика p<0.001. 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 се потврдил наод од p<0.001 во испитувањата на Melchiore75,97,106 истото го потврдува и Valensise96 p<0.005 во споредба на рана и касна прееклмпсија со нормотензивни контроли.

**ЛКМ** – лево коморна маса. Се пресметува по формулата на Devarеux каде во сите испитувања на нормотензивна со хипертензивна бременост се добива позитивен резултат. Во рамките на промените на ЛК и систолната функција статистички значајна промена сренавме во големината на ЛК маса имено LVM кај контролната група изнесуваше 156.03±18.11гр споредно со испитуваната група која имаше вредност од 190.25±34.63 гр (p<0.001). Потврда и слични на нашите наоди се сретна и во испитувањата кај Valensise and all[[96]](#endnote-96)(124±21 и 168±41 со p<0.001). Во нивната студија дополнителна поделба на прееклампсија беше направена на рана и доцна. За разлика од нашата студија ехосонографските контроли во нивната студија беа во 24 г.н и 1 година по породувањето. Идејата на нивната студија е да ги прикажаат овие две форми на прееклампсија како посебни ентитети. Имено рана прееклампсија<34 г.н е поврзана со полош перинаталаен исход, ИУГР фетуси и абнормални доплери, додека доцната прееклампсија се јавува по 34 г.н и со подобар перинателен исход и по мајката и по фетусот. Нивната студија е една од најголемите студии во кои срцевата функција кај трудници со прееклампсија е испитувана.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 заради малиот број на испитанички.

Потврда на нашите резултати најдовме и во студиите на Simmons L[[97]](#endnote-97) et all каде 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 лево коморна 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 S[[98]](#endnote-98) and all вклучени биле 40 трудници, 20 нормотензивни и 20 со појава на преекампсија. Трудниците биле регрутирани по 34 г.н. Зголемување на ЛК маса е забележана во однос на контролите со вредности од 131.15±16.85 и 104.90±23.17 со (p<0.0001). Во студијата на Kim M[[99]](#endnote-99) 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. Вредносите на ЛК маса кај трудниците со гестациска хипертензија биле 97±20г/м2 и 84±21г/м2  (p =0.001).Во студијата на Novelli [[100]](#endnote-100) and all испитувана популација биле трудниците со гестациска хипертензија, зголемување на лево коморната 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.

**ЛК хипетрофија** – е значаен параметар кој се сретнува при срцево ремоделирање на во трудници со гестацикса хипертензија/прееклмпсија. Постојат повеќе модели на ремоделирање кои само ќе бидат објаснети. Во нашата студија поделба по овој параметар не се направи заради малиот број на испитаници. Во нашиот прашалник и статистички резултат беше забележана како или има или нема. Нормална ЛК геометрија се дефинира како нормален ЛК маса (LVMI<95g/m2) и нормална релативна дебелина на ѕидот (RWT<0,42). Променета срцева геометрија се дефинира по следниве три категории [[101]](#endnote-101): концентрично ремоделирање – нормален LVMI со зголемен RWT(>0,42); екцентричка хипетрофија – зголемено LVMI (>95 g/m2) со нормално RWT и концентрична хипертрофија – зголемено LVMI( >95g/m2) и RWT (0,42). ЛК радијална систолна дисфункција се дефинира како ежекциона фракција <55%48. ЛК глобална систоло-дијастолна дисфукција се дефинира како ЛК глобална дијастолна дисфункција со ежекциона фркација 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,[[102]](#endnote-102) Во дел од студиите потврда за присуство на ЛК хипертрофија како резултат на гестациска хипертензија не се најде, покажувајќи дека стануба збор за промена која е карактеристична за хронична хипертензија[[103]](#endnote-103),[[104]](#endnote-104) Промена на ЛК и предкоморниот дијаметар беше зголемена кај трудниците со гестациска хипертензија во споредба со контролната група на трудници.95,100 Во нашата студија ЛК хипертрофија беше присутна 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/ прееклампсија во споредба со нормотензивни трудници во третиот триместар од бременост95,и бројни други студии кои како и нашата ги сместила во иста група гестациската хипертензија со прееклмапсија80,83,96,100,104 добиле слични резултати.

Срцевата хипертрофија е најчесто од концентричен тип83 и се сретнува во претермиски преекалмпсии97,99,104 и во термински прееклампсии26,80,95,99,103

Во текот на следењето на бременост често пати гестациска хипертензија преминува во преекламспија. Во такви случаи забележано е 27% ЛК абнормално ремоделирање за време на ехокариографијата92. 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 преекалмпсија.

**Дијастолна дисфункција** - Лево коморна 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 лево коморен притисок на полнење се пресметуваа и градираат со помош на стандардни дијагностички алгоритми со препорачани корекции во однос на систолна функција и возраст[[105]](#endnote-105)како и дополнителни корекции во бременост[[106]](#endnote-106).

Промените на дијастолната функција во нашата студија се сретнаа на влез во студијата кај испитуваната популација кај 43,1% од трудниците, на првата контрола процентот се намали на 33,3% и на последната контрола 6 месеци по породувањето изнесуваше18,1% Во нашата студија ние немавме поделба во рамки на рана и касна преекламспија. Имено кај предтерминската прееклампсија се сретнува дијастолна дисфункција во повеќе од 50% од случаите при влезот во студијата (Melchiore 106). Во истата студијата контролата по 1 година покажа дијастолна дисфункција во 14% кај термински прееклампсии споредено 40% кај предтермински прееклампсија. 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, и во другите студии кај дел од нормотензивните трудници се појавува дијастолна дисфункција која вообичаено се повлекува 3 месеци по породувањето97. Промените кои перзиситираа подолго од една година Simmons97 имаат бројни кардиоваскуларни последици. Во други студии ремоделирањето се сретнува кај предтермински преекалмпсии, 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 на долгорочен кардиоваскуларен морбидитет.80

# Секундарни цели

**БМИ ( индекс на телесна тежина)**

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

Најкарактериситчна е споредбата на БМИ со појавата на хипертензија во бременост. БМИ 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 (кг/м2)[[107]](#endnote-107). БМИ е едноставен,ефтин и безбеден метод за проценка на телесната маса и здравје. Американскиот Институт за Медицина[[108]](#endnote-108) дефинира вредности за БМИ во три групи:

* БМИ (18,5- 24,9 кг/м2) нормално
* БМИ (25 – 29,9 кг/м2) прекумерна тежина
* БМИ > 30 кг/м2 обезност

Обезитетот прераснува во светска епидемија. Процентот на обезитет се дуплирал во последниве 30 години[[109]](#endnote-109). Тоа што нас не загрижува како акушери е глобалниот пораст на обезитет во трудната популација[[110]](#endnote-110). Мајчиниот обезитет има значајни здравствени импликации со што допринесува кон зголемен морбидитет и морталитет кај мајката и фетусот. Обезитетот го зголемува ризикот од абортус, гестациски дијабет, гестациска хипертензија, тромбоемболија и прееклампсија.

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

Податоците од големата ПРАМС студија[[111]](#endnote-111)покажаа зголемување на преваленца на обезитет пред бременоста за 69% за 10 годишен период, од 13% во 1993-1994 до 22% во 2002-2003. Нормално зголемување на телсната тежина во бременост кои се препорачани од Институт за Медицина[[112]](#endnote-112) се:

* 11,5 – 16 кг за нормална тежина
* 7 – 11,5 кг за прекумерна тежина
* 5 – 9 кг за обезитет

Во нашата студија добивме потврда на слични светски студии[[113]](#endnote-113) дека постои силна асоцијација помеѓу зголемениот БМИ 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 TE113и др која покажува дека ризикот за прееклампсија се дуплира за секој 5 до 7 кг/м2 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 31кг/м2 кај трудниците со гестациска хипертензија/прееклампсија, додека во контролната група без хипертензија имавме нормални вредности од 24кг/м2

**Начин на породување**

Современиот живот и навики во голема мерка го промени акушерството и начинот на завршување на раѓањето. До пред 20 години стапките на опертивно завршувањена 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 др .... вредностите се близу 50%. Во нашите испитувања добивме зголемен број на царски резови во групата со гестациска хипертензија/прееклмапсија (70,6%) спореден со контролната група (33,3%).

Резултатите се во рамки на очекувањата и ги потврдуваат голем дел студии[[114]](#endnote-114). Честопати тежината на хипертензијата но и појавата на прееклампсија побаруваат брзо завршување на раѓањето што честопати не е можно вагинално.

**Предвремно породување**

Во студијата добивме и значајни вредности околу гестациска недела кога е завршена бременост.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%).[[115]](#endnote-115) Во нашите резултати предвремено породување се сретна во 49% од трудниците со гестациска хипертензија/прееклампсија, додека во контролната група на нормотензивни трудници имаше само 6% на предвремени породувања (p<0.001). Најголем дел од предвремено породените трудници беа по 34 г.н. Станува збор за касен 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/прееклампсија, но пред се од тежината на заболувањето. Време кога се појавувува хипертензијата/прееклампсијата 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±7.18 во споредба со групата со гестациска хипертензија/прееклампсија каде вредноста беше 151.75±14.10 (p<0.001). Разликата во дијстолнот притисок исто покажа статистичка значајност имено вредноста на дијастолниот крвен притисок беше 80.67±5.83 во нормотензивната група, додека групата на гестациска хипертензија/прееклампсија вредноста беше 99.22±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 контрола на притисокот**

За жал и покрај големите траписки можности за третирање на хипертензија во бременост кај нас на пазар се достапни само дел од нив.

Во рамки на третман на трудници во оваат 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 нарушување беше давано 50% MgS04.

**Квалитет на живот**

Акушерската историја, тоест 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 виско ризик за кардиоваскуларни заболување во текот на животот и да имаат бенефит од ран скринг и рана превнција.[[116]](#endnote-116) Mosca et 117al покажаа дека кај жени кои знаат дека имаат ризик од кардиоваскуларни заболувања и ги знаат целите кон кои треба да се стремаат за превенција се повеќе мотивирани да водат здрав живот.[[117]](#endnote-117) Ние лекарите често пати забораваме на ментално здравје на пациентите по одреден настан или заболување. Кај трудниците со хипертензивни нарушувања во бременоста проблемот не е во тежината на хипертензијата туку од последиците на заболувањето (прием за лекување во интензивна нега или перинатална смрт) за појава на постпартална депресија. Акушерите треба да бидат свесни за висок ризик од постпартална депресија по тешка гестациска хипертензија/прееклампсија посебно за жени со лош перинатален исход.[[118]](#endnote-118) Една од главните идеи во тек на работењето на оваа студија беше што после хипертензија во бременост. Бројни кохоротни студии постојан покажуваат до 7 пати зголемен ризик за кардиоваскуларни заболувања покасно во животот кај трудници со хипертензивни заболувања во бременоста (гестациска хипертензија и прееклампсија) во споредба со трудници со нормална бременост.[[119]](#endnote-119),[[120]](#endnote-120)

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 смета за неуспешен кардиоваскураен стреs тест.[[121]](#endnote-121) Позитивна историја на хипертензивни заболувања во бременост може да дозволи рана индентификација на жени со ризик од кардиоваскуларни заболувања и да понуди можности за превенција и интервенција.[[122]](#endnote-122) Во сегашни услови трудници со хипертенивни заболувања во бременоста се испишуваа од болниците без јасна стратегија за кардиоваскурано следење иако јасен е ризикот за кардиоваскуларни заболувања.[[123]](#endnote-123)Сегашните протоколи не се јасни во советите кога и каков скринг да се прави кај жени со хипертензија во бременоста.[[124]](#endnote-124),[[125]](#endnote-125)

**Компликации**

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

**Ограничувања на студијата**

Малиот број на учесници во студијата е една од главните ограничувачања на оваа студија. Со оглед на тоа дека станува обзервациона 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 нивно непојавување беше нискиот социјален статус и нивна 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 преекалмпсии. Истите не беа дел од студијава заради 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 преекламспија) 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 18,7%.Во контролната група најдовме само еден позитивен наод при влез во студијата кој се повлече на нардните контроли.
4. ИВС – интравентрикуларниот септум е директно поврзан со појавата на хипертензија во бременост и е индикатор на абнормално срцево ремоделирање
5. ЗЅЛК –задниот ѕид на лева комора е исто тесно поврзан како ИВС во срцево ремоделирање и се сретнува негово зголемување во случаите на пристуно срвецо ремоделирање од типот на почетна лево коморна хипертрофија , дијастолна дисфункција односно абнормална релаксација.
6. ЛКМ е променета кај трудниците со гестациска хипертензија/прееклампсија и е тесно поврзана со ЛК хипертрофија која се сретнува кај овие трудници. Промените перзистираат 6 месеци по породувањето е се индикатор дека по завршувањето на бременост сеуште се присутни промените кај дел од трудниците. Тие трудници се ризичната група кои треба и понатаму да се мониторираат.
7. БМИ е тесно поврзан со хипертензивните нарушувања во бременоста.Во испитуваната група на гестациска хипертензија/прееклампсија БМИ 31кг/м2 во прилог на обезитет додека кај контролната група беше во нормални вредности од 24кг/м2.
8. Вредностите на систолниот и на дијастолниот притисок се очекувано повисоки во групата со хипертензивни нарушувања во бременоста споредено со контролната група.
9. Степен на предвремни породување е значајно почест 49% кај бременостите комплицирани со хипертензија за разлика од контролите каде предвремено породување се сретна кај 6% од контролната група.
10. Хипертензивни заболувања во бременост се причина за поголем број на 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 популција, во дел истото се должи заради прематуритетот но сепак со значајна разлика кај спитуваната 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 директно пропорционални со тежината на гестациската хипертензија/прееклампсија
13. Ехокардиографијата како неинвазиван метода наоѓа примена во следење на трудниците со гестациска хипертензија/прееклампсија. Тежината на хипертензијата во бременоста го диктира временскиот распоред кај контролите.
14. Позитивните наоди на контролите во голема мерка влијаеа 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 морбидет/морталитет.

# 9. Клиничка преспектива и импликации за идни истражувања

Ехокардиографијата представува витална компонента во здравствената грижа на пациентите во разни специјалности. Пронаоѓање на оптимална корист од ехокардиографијата кај трудници со хипертензивни заболување беше целата на оваа докторска дисертација. 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. Ехокардиографијата има потенцијал да ги идентификува и селектира трудниците преку техника која е неинвазивна и безбедна за мајаката 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 преекалмпсијата и се корисен клинички индикатор за лош перинатален исход но долгорочно на кардиоваскуларното здравје. За подетални податоци понатамошни студии би требало да се концентрираат на долгорочно следење на пациентките со гестациска хипертензија/прееклампсија во постпартланиот период со цел превенција на кардиоваскуларни заболувања.

# 10. РЕФЕРЕНЦИ

1. Murphy DJ, Striate GM. Mortality and morbidity associated withearly-onset preeclampsia. *Hypertens Pregnancy*. 2000;19:221–231. [↑](#endnote-ref-1)
2. Walker JJ.Preeclampsia.*Lancet*. 2000;356:1260 –1265. [↑](#endnote-ref-2)
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 [↑](#endnote-ref-3)
4. Callaghan WM,Mackey AP,Berg CJ. Identification of severe maternal morbidity during delivery hospitlalization,United States, 1991-2004. Am J Obstet Gynecol 2008;199:133.el-8 [↑](#endnote-ref-4)
5. Von Dadelszen P, Magee LA, Roberts JM. Subclassification of preeclampsia.*Hypertens Pregnancy*. 2003;22:143–148.

   4 Huppertz B. Placental origins of preeclampsia: challenging the currenthypothesis. *Hypertension*. 2008;51:970 –975. [↑](#endnote-ref-5)
6. [↑](#endnote-ref-6)
7. Sibai B, Dekker G, Kupferminc M. Pre-eclampsia. *Lancet*. 2005;365:785–799. [↑](#endnote-ref-7)
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 [↑](#endnote-ref-8)
9. Buchbinder A,Sibai BM,Caritis S,Macpherson C,Hauth J,Lindheimer MD et all.Adverse perinatal outocomes 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 [↑](#endnote-ref-9)
10. Williams D,Longterm complication of preeclampsia.Semin Nephrol 2011;31:111-22 [↑](#endnote-ref-10)
11. Caritis S,Sibai B,Hauth J,Lindhaimer 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 [↑](#endnote-ref-11)
12. Fisher S,Roberts JM:The placenta in normal pregnancy and preeclampsia:Chesley Hypertensive disorders in pregnancy 4th ed Amsterdam,Academic press 2014 [↑](#endnote-ref-12)
13. Fukui A,Yokota M,Funamiz A et al: Changes in NK cells in preeclampsia.Am J Reprod Immunol 67(4):278,2012 [↑](#endnote-ref-13)
14. Zhou CC,Zhang Y, Irani RA,Zhang H,Mi T, Popek EJ et all. Angiotensin receptor agonistic autoantibodies induce pre-eclampsia in pregnant mice.Nat med 2008;14:855-62 [↑](#endnote-ref-14)
15. Faas MM,Schuiling GA,Linton EA, et al Activation of peripheral leukocytes in rat pregnancy and experimental preeclampsia. Am J Obster Gynecol 182:351,2000 [↑](#endnote-ref-15)
16. Ward K,Taylor RN: Genetics factors in the etiology of preeclampsia: Chesley Hypertensive disorders in pregnancy 4th ed Amsterdam,Academic press 2014 [↑](#endnote-ref-16)
17. Mutter WP , Karumanchii SA. Molecular mechanisms of preeclampsia. Microvas Res 2008;75:1-8 [↑](#endnote-ref-17)
18. LaMarca BD,Gilbert J, Granger JP. Resent progress toward the understanding of the pathophisiology of hypertension during preeclampsia. Hypertension 2008; 51:982-8 [↑](#endnote-ref-18)
19. Hung TH,Burton GJ. Hypoxemia and reoxygenation: apossible mechanism for placental oxidative stress in preeclampsia.Taiwan [↑](#endnote-ref-19)
20. Burton GJ,Yung HW. Endoplasmic reticulum stress in the pathogenesis of early onset preeclampsia.Pregnancy Hypertens 2011;1:72-8 [↑](#endnote-ref-20)
21. George EM,Granger JP.Endothelin: key mediator of hypertension in preeclampsia.Am J Hypertens 2011:24:964-9 [↑](#endnote-ref-21)
22. Bainbridge SA,Smith GN.HO in pregnancy.Free Radic Biol Med 2005;38:979-88 [↑](#endnote-ref-22)
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 [↑](#endnote-ref-23)
24. Cudmore M, Ahmad S,Al-Ani B,Fujisawa T,Coxall H,Chudasama K, et all.Negative regulation of soluble Flt-1 and soluble endoglin release by heme oxygenase-1.Circulation 2007;115:1789-97 [↑](#endnote-ref-24)
25. Bossuyut PM.Clinical validity: defining a biomarker performance. Scand J Clin Lab invest Supp 2010 ;24:246-52 [↑](#endnote-ref-25)
26. Duckitt K, Harrington D.Risk factors for preeclampsia at antenatal booking: systematic review of controlled studies. BMJ 2005:330-565 [↑](#endnote-ref-26)
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 [↑](#endnote-ref-27)
28. Cnossen JS,Morris RK, ter Rijet G, Use of uterine artey Dopler ultrasonography to predict preeclampsia and intrauterine growth restricition: asystematic review and bivariable maeta analysis.CMAJ 2008;178:701-11 [↑](#endnote-ref-28)
29. Powe CE, Levine RJ,Karumanchi SA. Preeclampsia a disease of maternal endothelium the role of antiangiogenic factors and implication for later cardiovascular disease.Cirrculation 2011;123:2856-69 [↑](#endnote-ref-29)
30. Levine RJ, Maynard SE,Qian C Circulating angiogenic factors and the risk of preeclampsia. N Eng J Med 204;350:672-83 [↑](#endnote-ref-30)
31. Poon LC , Kametas NA, Maiz N et al. First trimester prediction of hypertensive disorders in pregnancy.Hypertension 2009;53:812-818 [↑](#endnote-ref-31)
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 midtrimestar in the identification of patients destined to develop preeclampsia. J Maternal Fetal Neonatal Med 2009;22:1021-1038 [↑](#endnote-ref-32)
33. Wortelboer EJ ,Koster MP,Cuckle HS et all.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 [↑](#endnote-ref-33)
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 [↑](#endnote-ref-34)
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 [↑](#endnote-ref-35)
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 [↑](#endnote-ref-36)
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. Obset Gynecol 2010;116:402-414 [↑](#endnote-ref-37)
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 [↑](#endnote-ref-38)
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 [↑](#endnote-ref-39)
40. Zavorsky GS ,Longo LD. Adding strength training, exercise intensity and caloric expenditure to excersise guidelines in pregnancy. Obset Gynecol 2011;117:1399-402 [↑](#endnote-ref-40)
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 [↑](#endnote-ref-41)
42. Hamuth V , Dechend R, Luft RC. When should pregnant women with elevated blood pressure be treated? Neph Dial Transplant 2003;18:1456-7 [↑](#endnote-ref-42)
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 [↑](#endnote-ref-43)
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 [↑](#endnote-ref-44)
45. Committee on Drugs, American Academy of Pediatrics. The transfer of drugs and other chemicals into human milk.Pediatics 1994;93:137-50 [↑](#endnote-ref-45)
46. Magee LA ,Ornestein MP, von Dadelszen P. Management of hypertension in pregnancy. BMJ 1999;318:1332-6 [↑](#endnote-ref-46)
47. Andreson GD, Carr DB.Effects of pregnancy on the pharmacokinetics of antihypertensive drugs.Clinical pharmacokinetics. 2009;48(3):159-168 [↑](#endnote-ref-47)
48. Magee LA. Drugs in pregnancy.Antihypertensive drugs in pregnancy. Best pracitse and reaserch Clinical obstetrics and gynecology.2001;15(6):827-845 [↑](#endnote-ref-48)
49. Podymow T, August P, Update of the use of antihypertensive drugs in pregnancy.Hypertension 2011;31(1):70-85 [↑](#endnote-ref-49)
50. James PR , Nelson-Piercy C. Management of hypertension before,during and after pregnancy.Heart 2004;90(12):1499-1504 [↑](#endnote-ref-50)
51. Khalil A, Harrington K, Muttukrishna S and al.Effects of antihypertensive therapy with alpha methydopa 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 [↑](#endnote-ref-51)
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 [↑](#endnote-ref-52)
53. Horvath JS,Phippard A ,Korda A and al. Clonidine hydrochloride a safe and effective antihypertensive agent in pregnancy. Obsterics and Gynecology 1985;66(5):634-638 [↑](#endnote-ref-53)
54. Podymow T. August P. Antihypertensive drugs in pregnancy. Hypertension 2008;51(4):960-969 [↑](#endnote-ref-54)
55. Butters L, Kennedy S, Rubin PC.Attenolol in essential hypertension during pregnancy.BMJ 1990 301(6725):587-589 [↑](#endnote-ref-55)
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) [↑](#endnote-ref-56)
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 [↑](#endnote-ref-57)
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 Obsterics,gynecology and reproductive bioogy. 2001;97(2):122-140 [↑](#endnote-ref-58)
59. Widerlov E, Karlaman I, Stostater J. Hydralizine induced neonatal thrombocytopenia. The new England Journal of Medicine 1980;303(21):1235 [↑](#endnote-ref-59)
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 [↑](#endnote-ref-60)
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 [↑](#endnote-ref-61)
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 [↑](#endnote-ref-62)
63. Jim B, Sharma S,Kebede T and al.Hypertension in pregnancy:a comprehensive update.Cardiology in review 2010;18(4)178-179 [↑](#endnote-ref-63)
64. Seely EW Hypertension in pregnancy a potential window into longterm cardiovascular risk in women. Clin Endo Metab 1999;84:1858-61 [↑](#endnote-ref-64)
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 [↑](#endnote-ref-65)
66. Burrows RF, Burrows EA. Assessing the teratogenic potential of angiotensinconverting-enzyme inhibitors in pregnancy. Aust N Z J Obstet Gynaecol 1998;38:306–311. [↑](#endnote-ref-66)
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. [↑](#endnote-ref-67)
68. Barr M. Teratogen update: Angiotensin-converting enzyme inhibitors. Teratology 1994;50:399–409 [↑](#endnote-ref-68)
69. Saji H, Yamanaka M, Hagiwara A, et al. Losartan and fetal toxic effects. Lancet 2001;357:363 [↑](#endnote-ref-69)
70. Walters BNJ, Thompson ME, Lee A et al. Blood pressure in the puerperium. Clin Sci 1986;71:589–594 [↑](#endnote-ref-70)
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 [↑](#endnote-ref-71)
72. Van Buul BJ, Steegers EA, Jongsma HW, et al. Dietry 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 [↑](#endnote-ref-72)
73. Secher NH, Olsen SF. Fish-oil and pre-eclampsia. Brit J Obstet Gynaecol 1990;97:1077–1079. [↑](#endnote-ref-73)
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 [↑](#endnote-ref-74)
75. Melchiorre K, Sutherland G,Wart-Coote I et al:Severe myocardial imparement and chamber dysfunction in preterm preeclampsia.Hypertens pregnancy 31(4):454,2012 [↑](#endnote-ref-75)
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 [↑](#endnote-ref-76)
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 [↑](#endnote-ref-77)
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. [↑](#endnote-ref-78)
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. [↑](#endnote-ref-79)
80. Nagueh SF,Appleton CP,Gillebert TC,Marino PN,Oh JK,Smiseth OA,Waggoner AD,Flaschkampf FA,Pellikka PA,Evangelista A.Recommendations for the evaluation of the left ventricular diastolic function by echocardiography.J Am Soc Echocardiogr.2009;22;107-133 [↑](#endnote-ref-80)
81. Lang RM,Bierig M,Devereux RB,Flaschkampf FA,Foster E,Pellikka PA,Picard MH,Roman MJ,Seward J, Shanewise J,Solomon S,Spenser KT,St John Sutton,Stewart W, for the American Society of echocardiography’s Nomenclature and Standards Committee:Task force on chamber quantification:American College of cardiology Echocardiography Committee:American heart Association:European Association of Echocardiography,European society of cardiology,Recommendation for chamber quantification.Eur J Echocardiography 2006:7;79-108 [↑](#endnote-ref-81)
82. Rudski LG,Lai WW,Afilalo J,Hua L,Handschumacher MD,Chandrasekaran K,Solomon SD,Louie EK,Schiller NB.Gudieliness for the echocardiographic assessment of the right heart in adults: a report from the American society of Echocardiography endorsed by the European Association of Echocardiography,a registerd branch of the European Society of Echocardiography.J Am Soc Echocardiography.2010:23:685-713 [↑](#endnote-ref-82)
83. Perk J, De Backer G , Gohlke H et all.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 [↑](#endnote-ref-83)
84. 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 [↑](#endnote-ref-84)
85. 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 [↑](#endnote-ref-85)
86. # [Priya Soma-Pillay](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Soma-Pillay%20P%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=27213856), MB ChB, MMed (O et G) Pret, FCOG, Cert (Maternal and Foetal Med) SA, [Nelson-Piercy Catherine](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Catherine%20NP%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=27213856), MA, FRCP, FRCOG, [Heli Tolppanen](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Tolppanen%20H%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=27213856), MD, [Alexandre Mebazaa](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Mebazaa%20A%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=27213856), MD, [Heli Tolppanen](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Tolppanen%20H%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=27213856), MD, and [Alexandre Mebazaa](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Mebazaa%20A%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=27213856), MD, Physiological changes in pregnancy.[Cardiovasc J Afr](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4928162/). 2016 Mar-Apr; 27(2): 89–94.

    [↑](#endnote-ref-86)
87. Bosio PM, Mckena PJ ,Conroy R et all. Maternal central hemodynamics in hypertensive disorders of pregnancy. Obst Gynecol 1999;94:978-994 [↑](#endnote-ref-87)
88. De Paco C,Kametas N,Rencoret G et all. Maternal cardiac outpout between 11 and 13 weeks of gestation in the prediction of preeclampsia and small for gestational age.Obset Gynecol 2008:111(2pt1):292-300 [↑](#endnote-ref-88)
89. Shahul S,Rhee J,Hacker M et all.Subclinical left ventricular dysfunction in preeclamptic women with preserved left ventricular ejection fraction: a 2d speckle-tracking imaging study. Circ Cardiology imaging 2012;5:734-739 [↑](#endnote-ref-89)
90. Borgi C,Cicero AF , Degli Espositi D et all Hemodynamic and neurohumoral in patinents with different types of hypertension in pregnancy. Intern Emerg Med 2011;6:227-234 [↑](#endnote-ref-90)
91. Degani S, Abinader E ,Lewinsky R et all. Maternal echocardiography in hypertensive pregnancies. Gynecol Obstet Invest. 1989;27:2-5 [↑](#endnote-ref-91)
92. Kuznair J, Piela A, Skret A et all . Hemodynamic profile of mild pregnancy induced hypertension Clinic Exp Hyp B 1992;11:131-146 [↑](#endnote-ref-92)
93. # [Owens MY](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Owens%20MY%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=25252423), [Thigpen B](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Thigpen%20B%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=25252423), [Parrish MR](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Parrish%20MR%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=25252423)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

    [↑](#endnote-ref-93)
94. # [Khalil A](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Khalil%20A%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=23630102), [Syngelaki A](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Syngelaki%20A%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=23630102), [Maiz N](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Maiz%20N%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=23630102) and all. Maternal age and adverse pregnancy outcome: a cohort study.Ultrasound Obstet Gynecol. 2013 Dec;42(6):634-43.

    [↑](#endnote-ref-94)
95. Ghossein-Doha.C ,Peeters.L,van Heijster.S et al. Hypertension after Preeclamspia is Preceded by Changes in Cardiac structure and Function. Hypertension 2013;62:382-390 [↑](#endnote-ref-95)
96. 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 [↑](#endnote-ref-96)
97. 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 [↑](#endnote-ref-97)
98. Rizwana S,Nandita S.Echocardiographic assessment of cardiovascular dynamics in Preeclampsia. The Journal of Obstetrics and Gynecology of India 2011 61(5):519-522 [↑](#endnote-ref-98)
99. 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 [↑](#endnote-ref-99)
100. Novelli G ,Valensise H ,Vasapollo B and all. Left ventricular Concentric geometry as risk factor in Gestational Hypertension. Hypertension 2003,41:469-475 [↑](#endnote-ref-100)
101. Lang RM, Bierig M, Devereux RB and all. Recommendation for chamber quantification. Eur J Echocardiogr 2006;7:79-108 [↑](#endnote-ref-101)
102. Demir I, Yilmaz H, Basarici I, Zorlu G. Effects of gestational hypertension on left ventricular geometry. Kardiol Pol. 2003;58:264–268. [↑](#endnote-ref-102)
103. 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 [↑](#endnote-ref-103)
104. 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. [↑](#endnote-ref-104)
105. 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 [↑](#endnote-ref-105)
106. Melchiorre K,Sutherland GR, Baltabaeva A and all. Maternal cardiac dysfunction and remodeling in women with preeclampsia at term. Hypertension 2011;57:85-93 [↑](#endnote-ref-106)
107. SebireNJ,Jolly M, Harris JP , Wadsworth J, JoffeM,Beard RW et al.Maternal obesity and pregnancy outcome : a study of 287,213 pregnacies in London.Int J Obes Real Disord;2001;1175-1182 [↑](#endnote-ref-107)
108. Institute of Medicine.Weight gain during pregnancy, reexamining the guidelines. Washington DC. National academies Press,2009 [↑](#endnote-ref-108)
109. WHO.Obesity and overweight. Fact sheet No 311,2015 [↑](#endnote-ref-109)
110. BhattachanyaS,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 [↑](#endnote-ref-110)
111. # [Nancy Baugh](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Baugh%20N%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=27747104),[David E. Harris](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Harris%20DE%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=27747104),[AbouEl-Makarim Aboueissa](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Aboueissa%20AM%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=27747104)et 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](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5055984/). 2016; 2016: 5871313.

     [↑](#endnote-ref-111)
112. 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. [↑](#endnote-ref-112)
113. O'Brien TE, Ray JG, Chan WS: Maternal body mass index and the risk of preeclampsia: a systematic review. Epidemiology 2003, 14:368-374 [↑](#endnote-ref-113)
114. # [Pacher J](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Pacher%20J%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=23852616), [Brix E](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Brix%20E%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=23852616), [Lehner R](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Lehner%20R%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=23852616).The mode of delivery in patients with preeclampsia at term subject to elective or emergencyCesarean section.[Arch Gynecol Obstet.](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23852616) 2014 Feb;289(2):263-7.

     [↑](#endnote-ref-114)
115. 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. [↑](#endnote-ref-115)
116. 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 [↑](#endnote-ref-116)
117. Mosca L ,Mochari H , Chrisitian A et al. National study of womens awareness , preventive action, and barriers to cardiovascular health. Circulation 2006, 113:525-534 [↑](#endnote-ref-117)
118. # [Hoedjes M](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Hoedjes%20M%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=21815820), [Berks D](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Berks%20D%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=21815820), [Vogel I](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Vogel%20I%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=21815820) et al. Postpartum depression after mild and severe preeclampsia.[J Womens Health (Larchmt).](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21815820) 2011 Oct;20(10):1535-42.

     [↑](#endnote-ref-118)
119. 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 [↑](#endnote-ref-119)
120. 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 [↑](#endnote-ref-120)
121. Sattar N and Greer I.Pregnancy complication and maternal cardiovascular risk: Opportunities for intervention and screening? BMJ 2002;323:157-160 [↑](#endnote-ref-121)
122. Zoet GA, Koster MP,Velthius et al. Determinants of future cardiovascular health in women with a history of preeclampsia. Maturitas 2015;82:153-161 [↑](#endnote-ref-122)
123. Nijdam ME,Franx A. Cardiovasular risk factor in assement after preeclampsia in primary care.BMC Fam Pract 2009;10:77 [↑](#endnote-ref-123)
124. 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 [↑](#endnote-ref-124)
125. 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 [↑](#endnote-ref-125)