



УНИВЕРЗИТЕТ „СВ. КИРИЛ И МЕТОДИЈ“
МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ, СКОПЈЕ



Ирена Ц. Тодоровска

**„ЗНАЧЕЊЕТО НА Ц РЕАКТИВНИОТ
ПРОТЕИН, ПРОКАЛЦИТОНИНОТ И
ТУМОР НЕКРОТИЗИРАЧКИОТ
ФАКТОР А ВО ПРЕДИКЦИЈА НА
ПРЕЕКЛАМПСИЈАТА“**

Докторски труд

Клиничка медицина – гинекологија и акушерство

Скопје, 2025



SS. CYRIL AND METHODIUS
UNIVERSITY
FACULTY OF MEDICINE, SKOPJE



Irena C. Todorovska

**„THE SIGNIFICANCE OF C-REACTIVE
PROTEIN, PROCALCITONIN, AND
TUMOR NECROSIS FACTOR ALPHA IN
THE PREDICTION OF PREECLAMPSIA“**

Doctoral dissertation

Clinical medicine – gynecology and obstetrics

Skopje, 2025

Ментор: Проф. д-р Ирена Кондова Топузовска

Членови на комисијата:

Проф.д-р Јадранка Георгиевска (претседател)

Проф.д-р Ирена Кондова Топузовска (ментор)

Проф.д-р Игор Самарџиски (член)

Проф.д-р Драге Дабески (член)

Проф.д-р Бети Зафирова Ивановска (член)

Благодарност до моите родители на несебичната поддршка во животот

*Животот би бил многу здодевен
кога не би постоеле потешкотии*

Листа со најчесто употребувани кратенки:

sFlt-1 - fms-like tyrosine kinase 1

VEGF – васкуларен ендотелијален фактор на раст

PLGF - плацентарен фактор на раст

ADMA -асиметричен диметиларгинин

THA2 – тромбоксан A2

HELLP синдром – Hemolysis, Elevated Liver enzymes and Low Platelets

PAPP-A - плазма протеин А асоциран со бременоста

АСТ - Аспартат трансаминаза

АЛТ - аланин трансаминаза

ЛДХ - Лактат дехидрогеназа

СТП – средно тешка форма прееклампсија

ТП - тешка форма прееклампсија

ЦРП – Ц реактивен протеин

ПЦТ – прокалцитонин

CALC-1 - полипептид алфа-1

КТ – калцитонин

NT-PCT - N-терминален ПЦТ

КСТ – катакалцитонин

CGRP - генот на калцитонин

ТНФ α – тумор некротизирачки фактор алфа

tmTNF - трансмембрански протеин тип II

TACE - ТНФ алфа конвертирачки ензим

sTNF - растворлива форма ТНФ

TNFR1 - рецепторот 1 на факторот на туморска некроза

TNFR2 - рецепторот 2 на факторот на туморска некроза

КГРХ – Контролна група здрави пациентки со ризик да развијат хипертензија (лична и фамилијарна анамнеза за хипертензија) како ризик фактор за можен раѓвој на прееклампсија.

КГ – Контролна група

АЦМ – arteria cerebri media

Содржина

Абстракт.....	8
Abstract.....	17
I. ВОВЕД.....	25
1. ИСТОРИЈА НА ПРЕЕКЛАМПСИЈА	25
2. ДЕФИНИЦИЈА НА ПРЕЕКЛАМПСИЈА	28
3. ЕТИОЛОГИЈА НА ПРЕЕКЛАМПСИЈА	29
3.1 Улогата на плацентата во етиопатогенезата на прееклампсијата.....	30
4. ПАТОФИЗИОЛОГИЈА НА ПРЕЕКЛАМПСИЈА	30
4.1 Структурни и функционални нарушувања на ендотелиалните клетки.....	31
4.2 Утерини васкуларни промени	31
4.3 Васкуларна ендотелна активација и инфламација	33
4.4 Генетика	35
4.5 Промени во Простаноидите	36
4.6 Липид Пероксид, Слободни Радикали и Антиоксиданти.....	36
5. КЛАСИФИКАЦИЈА НА ХИПЕРТЕНЗИЈА	47
5.1 Гестациска хипертензија	47
5.2 Прееклампсија и еклампсија	48
5.2.1 Атипична прееклампсија	49
5.3 Хронична хипертензија.....	51
5.3.1 Хронична хипертензија со суперпонирана преклампсија	51
6. ПРЕДИКЦИЈА НА ПРЕЕКЛАМПСИЈА	52
7. ПРЕВЕНЦИЈА НА ПРЕЕКЛАМПСИЈА.....	55
8. ЛАБОРАТОРИСКИ АБНОРМАЛНОСТИ КАЈ ПРЕЕКЛАМПСИЈАТ.....	56
9. МЕНАЏМЕНТ НА ПРЕЕКЛАМПСИЈА.....	58
9.1 Антепартум менаџмент на лесна форма прееклампсија.....	58
10. ИНФЛАМАТОРНИ МАРКЕРИ ЗА ПРЕЕКЛАМПСИЈА	59
10.1 Ц-РЕАКТИВЕН ПРОТЕИН И ПРЕЕКЛАМПСИЈА	59
10.2 ПРОКАЛЦИТОНИН И ПРЕЕКЛАМПСИЈА	62
10.3 ТУМОР НЕКРОТИЗИРАЧКИ ФАКТОР α И ПРЕЕКЛАМПСИЈА.....	65
II. МОТИВ ЗА СТУДИЈАТ.....	70
III. ЦЕЛИ НА ИСТРАЖУВАЊЕТО	71
IV. МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДИ	72
1. Инклузиони и ексклузиони критериуми	72

2. Методи.....	76
V. РЕЗУЛТАТИ	78
VI. СТАТИСТИЧКА АНАЛИЗА	137
VII. ДИСКУСИЈА	138
1. Акушерска анамнеза.....	140
2. Клиничка проценка на прееклампсијата.....	141
3. Поместување од златниот стандард за клиничка проценка на прееклампсијата.....	150
4. Значење на инфламаторните биомаркери (ЦРП, ПЦТ и ТНФ алфа) за клиничката проценка на прееклампсија	151
VIII. ОГРАНИЧУВАЊА НА СТУДИЈАТА И ПЕРСПЕКТИВА ЗА ИДНИ ИСТРАЖУВАЊА.....	154
IX. ЗАКЛУЧОК	155
РЕФЕРЕНЦИ	159

Абстракт

1. Вовед

Прееклампсијата е уникатна хипертензивна состојба која се јавува само во бременоста. Се манифестира кај мајката и фетусот и го афектира скоро секој орган од мајчиното тело. Инциденцата на хипертензивните нарушувања е 6-9% од бременостите, а инциденцата на прееклампсијата е 5-7%.

Како најзаstraшувачка компликација во бременоста, прееклампсијата претставува водечка причина за мајчиниот морбидитет и морталитет.

Најтешката и најнепосакувана компликација е прогресија на прееклампсијата во еклампсија. Еклампсијата е животнозагрозувачка состојба каде се јавуваат конвулзии асоцирани со церебрална хеморагија. Може да се развие и HELLP синдром кој се состои од хемолиза, зголемени повеќекратно хепатални ензими и тромбоцитопенија. Заради сериозноста на состојбата, неопходно е навремена и прецизна дијагноза.

2. Етиологија на прееклампсија

Етиологијата останува непозната. Постојат повеќе теории, но повеќето не го издржаа тестот на времето.

Во студијата се анализира инфламаторниот одговор кај прееклампсијата. Скринингот со биомаркерите се ефтини и сигурни методи за дијагноза на состојби кои можат да бидат животнозаканувачки, а овозможуваат сигурна дијагноза дури и во делови со ограничени ресурси и искуство.

Студијата ги споредува вредностите на ЦРП, ПЦТ и ТНФа кај пациентки со различна форма на прееклампсија со вредностите на овие инфламаторни параметри кај здрави трудници.

3. Мотив за студијата

Предмет на истражување е одредување на вредностите на ЦРП, ПЦТ и ТНФа како инфламаторни биомаркери за предикција на прееклампсија кај пациентки со средна и тешка форма на прееклампсија и кај пациентки без

симптоми за прееклампија како контролни групи кои се прегледуваат во Одделот за Амбулантно поликлиничка дејност како редовни контроли на ЈЗУ Универзитетска клиника за гинекологија и акушерство.

4. Цели на истражувањето

Примарна цел е:

- Да се одреди предиктивната вредност на ЦРП, ПЦТ и ТНФ α за појава на средно тешка и тешка форма на прееклампија кај бремени жени во втор и трет триместар.

Секундарни цели се:

- Да се одредат вредностите на ЦРП кај пациентки со средно тешка и тешка форма на прееклампија.
- Да се одредат вредностите на ПЦТ кај пациентки со средно тешка и тешка форма на прееклампија
- Да се одредат вредностите на ТНФ α кај пациентки со средно тешка и тешка форма на прееклампија
- Да се утврди корелацијата на вредностите на ЦРП, ПЦТ и ТНФ α со тежината на клиничката слика на прееклампијата.
- Да се воведат ЦРП, ПЦТ и ТНФ α како лесно достапни инфламаторни параметри за појава на прееклампија.

5. Хипотеза

- Кај средно тешката и тешката форма на прееклампија постои зголемување на вредностите на инфламаторните биомаркери како ЦРП, ПЦТ и ТНФ α .
- Вредностите на биомаркерите колерира со тежината на клиничката слика на прееклампијата.

6. Материјал и методи

Студијата е спроведена на Универзитетската клиника за гинекологија и акушерство, на Одделот за Прееклампсија, интраутерин застој во растот и предвремено породување во период од 18 месеци од 01.10.2022-01.04.2024 година.

Од хоспитализираните пациентки со прееклампсија добиена е тест група која беше поделена во две подгрупи:

I Тест група:

- Ia – 50 пациентки со средно тешка форма на прееклампсија
- Ib – 50 пациентки со тешка форма на прееклампсија

Контролната група опфати 100 пациентки со нормална бременост во вториот и третиот триместар од бременоста. Контролната група беше поделена на две подгрупи:

II Контролна група:

- II а 50 здрави пациентки во втор и трет триместар на бременоста
- II б 50 здрави пациентки со ризик да развијат хипертензија – (со лична и фамилијарна анамнеза за хипертензија) како ризик фактор за можен развој на прееклампсија.

Методи

Лабораториски мерења- Се колекционира 7 ml венска крв од кубитална вена поделена во три епрувети, која се центрифугира на $+4^{\circ}\text{C}$ за време од 10 минути.

Одредување на концентрацијата на вс ЦРП е со имунотурбидиметриска метода на 522nm, на биохемиски анализатор Cobas Integra 400 plus, Roche Diagnostic, Germany.

Одредување на концентрацијата на прокалцитонин – имуноанализата за ин витро квантитативно определување на ПЦТ во човечкиот серум и плазмата се

изведува со Elecsys BRAHMS PCT и истото може да се користи за да помогне во раното откривање на клинички релевантни бактериски инфекции. Методата за квантитативно одредување на ПЦТ е електрохемилуминисценција “ ECLIA” е на Elecsys-cobas е имуноанализатор.

Концентрацијата на ТНФ α се анализираше со комерцијален кит на Lumiplex платформа. Оваа технологија овозможува брзо и исклучително прецизно мерење на концентрацијата на цитокини со користење на специјални микросфери обоени со инфрацрвена флуоресцентна боја.

Вредностите на ЦРП и ПЦТ одредени се на Универзитетската клиника за Гинекологија и Акушерство, а вредноста на ТНФ α на Институтот за Имунологија и Хумана генетика при Медицинскиот факултет- Скопје

Сите учесници во оваа студија потпишаа формулар за информирана согласност.

7. Резултати

Анализирани се обработени резултати од 200 испитанички, пациентки хоспитализирани на ЈЗУ Универзитетска Клиника за гинекологија и акушерство во Скопје на одделот за прееклампсија, интраутерин застој во растот и предвремени породувања со работна дијагноза прееклампсија (ПЕ).

За $p < 0.0001$ се потврди вкупна статистичка сигнификантна разлика меѓу групите во однос на вредностите на ЦРП, која се должи на значително повисок ЦРП во групата со тешка форма на прееклампсија во однос на контролната група со ризик за хипертензија (со лична и фамилијарна анамнеза за хипертензија) како ризик фактор за можен развој на прееклампсија ($p = 0.000006$) и групата здрави пациентки ($p = 0.000006$), како и значително повисок ЦРП во групата со средна тешка форма на прееклампсија во однос на контролната група со ризик за хипертензија (со лична и фамилијарна анамнеза за хипертензија) како ризик фактор за можен развој на прееклампсија ($p = 0.0346$).

Зголемено ниво ЦРП имаа најчесто пациентките со тешка форма на прееклампсија (86%), следено со пациентките со средно тешка форма прееклампсија (72%), здравите пациентки со ризик за хипертензија (со лична и фамилијарна анамнеза за хипертензија) како ризик фактор за можен развој на прееклампсија (46%) и здравите пациентки (44%), со статистичка сигнифиактна разлика меѓу групите, од $p=0.000007$).

По породувањето, пациентките со тешка форма на прееклампсија имаа повисоки вредности на ЦРП од пациентките со средно тешка форма на прееклампсија, но без статистички потврдена сигнификантност (median 15.5 vs 9.7 mg/L, $p=0.06$).

За $p<0.0001$ се потврди вкупна статистичка сигнификантна разлика во концентрацијата на ПЦТ меѓу групите. Post-hoc анализата за меѓугрупна компарација покажа дека оваа вкупна сигнификантност се должи на значително повисок прокалцитонин кај пациентките со тешка форма на прееклампсија во однос на пациентките со средно тешка прееклампсија ($p=0.0016$), здравите пациентки со ризик за хипертензија (со лична и фамилијарна анамнеза за хипертензија) како ризик фактор за можен развој на прееклампсија и здравите пациентки ($p<0.0001$), како и значително повисок кај пациентките со средно тешка форма на прееклампсија во однос на здравите пациентки со ризик за хипертензија (со лична и фамилијарна анамнеза за хипертензија) како ризик фактор за можен развој на прееклампсија ($p=0.006$) и здравите пациентки ($p=0.0019$).

За $p<0.0001$ се потврди статистичка сигнификантна разлика меѓу групите ТП, СТП, КГРХ и КГ во однос на зачестеност на зголемено ниво на прокалцитонин.

Вредности на прокалцитонин повисоки од 0.04ng/ml беа регистрирани кај 96% пациентки со тешка форма на прееклампсија, 60% пациентки со средно тешка форма на прееклампсија, 30% здрави пациентки со ризик за хипертензија (со лична и фамилијарна анамнеза за хипертензија) како ризик фактор за можен развој на прееклампсија и 26% кај здрави пациентки.

По породување пациентките со тешка форма на прееклампсија во бременоста, имаа сигнификантно повисок прокалцитонин од пациентките со средно тешка форма на прееклампсија ($p=0.0009$).

Пациентките со тешка форма на прееклампсија имаа сигнификантно почесто повисок прокалцитонин по породувањето од пациентките со средно тешка форма на прееклампсија (50%vs26%, $p=0.013$).

За $p=0.0002$ се потврди вкупна статистичка сигнификантна разлика меѓу групите во однос на вредностите на ТНФа, која се должи на значително повисоки вредности во групите со тешка форма на прееклампсија, со средно тешка форма на прееклампсија и со ризик за хипертензија (со лична и фамилијарна анамнеза за хипертензија) како ризик фактор за можен развој на прееклампсија во однос на контролната група здрави пациентки ($p=0.00094$, $p=0.00065$ и $p=0.025$, соодветно).

По породување како и пред породување, пациентките со тешка и средно тешка форма на прееклампсија не се разлукуваа сигнификантно во однос на вредностите на тумор некротизирачкиот фактор алфа (median 1.07 vs 1.21 pg/ml, $p=0.72$).

8. Дискусија

Во оваа студија се евалуираше инфламаторниот одговор кај прееклампсијата како можен тригер фактор за појава на прееклампсија и можноста на употреба на инфламаторни маркери за дијагноза на прееклампсија.

За првпат во нашата средина се анализира клиничката употреба на инфламаторни маркери (ЦРП, ПЦТ и ТНФа) како нови биомаркери со кои може да се доразјаснат клиничките дилеми во предикција, дијагноза и третман на прееклампсијата.

Зголемено ниво ЦРП имаа најчесто пациентките со тешка форма на прееклампсија (86%), следено со пациентките со средно тешка форма на прееклампсија (72%), здравите пациентки со ризик за хипертензија (со лична и фамилијарна анамнеза за хипертензија) како ризик фактор за можен развој на прееклампсија (46%) и здравите пациентки (44%).

Зачестеноста на зголемен ЦРП по породувањето не се разликуваше сигнификантно меѓу пациентките со тешка и средно тешка форма на прееклампсија (76% vs 78%, $p=0.812$). Тоа се објаснува со тоа што кај најголем број на пациентки со прееклампсија инфламаторниот одговор на прееклампсијата продолжува и во пуерпералниот период, а и раѓањето завршено со царски рез ги задржува повисоки инфламаторните маркери.

Повисоки вредности на прокалцитонин беа регистрирани кај 96% пациентки со тешка форма на прееклампсија, 60% пациентки со средно тешка форма на прееклампсија, 30% здрави пациентки со ризик за хипертензија (со лична и фамилијарна анамнеза за хипертензија) како ризик фактор за можен развој на прееклампсија и 26% здрави пациентки. Пациентките со тешка форма на прееклампсија сигнификантно почесто од пациентките со средно тешка форма на прееклампсија по породувањето имаа висок прокалцитонин (50% vs 26%, $p=0.013$).

За $p=0.0002$ се потврди вкупна статистичка сигнификантна разлика меѓу групите во однос на вредностите на ТНФа, која се должи на значително повисоки вредности во групите со тешка форма на прееклампсија, од средно тешка форма на прееклампсија и со ризик за хипертензија (со лична и фамилијарна анамнеза за хипертензија) како ризик фактор за можен развој на прееклампсија во однос на контролната група здрави пациентки ($p=0.00094$, $p=0.00065$ и $p=0.025$, соодветно).

По породувањето, како и пред породувањето, пациентките со тешка и средно тешка форма на прееклампсија не се разликуваа сигнификантно во однос на вредностите на ТНФа (median 1.07 vs 1.21, $p=0.72$).

9. Заклучок

- Првпат се воведуваат инфламаторните биомаркери ЦРП, ПЦТ и ТНФа во дијагнозата и третманот на прееклампсијата.
- Квантитавното одредување на серумската концентрација на ЦРП, ПЦТ и ТНФа е брзо, доверливо, применливо во амбулантски и болнички услови.

- Вредностите на инфламаторните биомаркери беа пониски кај средно тешката форма на прееклампсија, со споредба со тешката форма, што го потврдува интензитетот на инфламаторниот одговор кај прееклампсијата.
- Бремените жени со тешка форма прееклампсија имаа повисоки вредности на ЦРП и ПЦТ и ТНФа од пациентките од контролните групи и пациентките со средно тешка форма прееклампсија.
- Зголемените вредности на ПЦТ, ПЦТ и ТНФа кај пациентките со прееклампсија се во сигнификантна корелација со стандардниот протокол за дијагноза на прееклампсија.
- Плоштината под ROC кривата AUC (Area Under the Curve) за ЦРП укажува дека овој маркер има добра дискриминаторска способност во разграничување на пациентки со и без тешка форма на прееклампсија.
- Плоштината под ROC кривата AUC (Area Under the Curve) за прокалцитонинот укажува дека овој маркер има многу добра дискриминаторска способност во разграничување на пациентки со и без тешка форма на прееклампсија.
- Плоштината под ROC кривата AUC (Area Under the Curve) за тумор некротизирачкиот фактор α укажува дека овој маркер има добра дискриминаторска способност во разграничување на пациентки со и без средно тешка форма на прееклампсија.
- Истовременото користење на ЦРП, ПЦТ и ТНФа не ја зголемува дискриминаторска способност во разграничување на пациентки со и без тешка форма на прееклампсија.
- Добиените cut off вредности на анализираните дијагностички маркери за средно тешка форма на прееклампсија изнесуваа: 5.95 за ЦРП, со сензитивност од 66% и специфичност од 66%; 0.035 за ПЦТ, со сензитивност од 74% и специфичност од 62%; 1.0726 за ТНФа, со сензитивност од 68% и специфичност од 70%.
- Добиените cut off вредности на анализираните дијагностички маркери за тешка форма на прееклампсија изнесуваа: 7.65 за ЦРП, со сензитивност од 74% и специфичност од 76%; 0.065 за ПЦТ, со сензитивност од 82% и специфичност од 82%; 1.049 за ТНФа, со сензитивност од 62% и специфичност од 40%.

- Перипарталните компликации беа позастапани кај пациентките со прееклампсија, отколку кај пациентките од контролните групи.
- Новороденчињата кај контролната група имаа поголема телесна тежина во споредба со новороденчињата од пациентките со прееклампсија.
- Групата со ТП детектираше значително понизок апгар скор наспроти останатите групи.
- Препатолошки и патолошки ацидобазен статус имаа само новороденчињата од групите мајки со прееклампсија; препатолошки кај 44% и 48%, соодветно новороденчиња од мајки со средно тешка и тешка форма на прееклампсија, патолошки кај 4% и 24%, соодветно новороденчиња од мајки со средно тешка и тешка форма на прееклампсија.
- Неонаталниот исход е полош кај новороденчињата со ТП и СТП.

Добиените резултати се компатибилни со податоците од литературата во светот. Инфламаторните параметри ЦРП, ПЦТ и ТНФ α можат да се применат во секојдневната клиничка работа во предикција и дијагностика на прееклампсија. Со подобрување на навремената дијагностика се подобрува мајчиниот и неонаталниот морбидитет. Овие методи треба да се имплементираат како добра клиничка пракса и да влезат во алгоритмот за менаџмент на пациентките со прееклампсија.

Исто така, се надевам дека достигнувањата од студијата ќе се истакнат во стручни списанија и адекватни здруженија.

Abstract

1. Introduction

Preeclampsia is a unique hypertensive condition that occurs only in pregnancy. It manifests itself in both the mother and fetus and affects almost every organ of the maternal body. The incidence of hypertensive disorders is 6-9% of pregnancies, and the incidence of preeclampsia is 5-7%.

As the most feared complication of pregnancy, preeclampsia is a leading cause of maternal morbidity and mortality.

The most serious and undesirable complication is the progression of preeclampsia to eclampsia. Eclampsia is a life-threatening condition in which convulsions associated with cerebral hemorrhage occur. HELLP syndrome, which consists of hemolysis, multiple elevated liver enzymes, and thrombocytopenia, may also develop. Due to the seriousness of the condition, timely and accurate diagnosis is necessary.

2. Etiology of preeclampsia

The etiology remains unknown. There are several theories, but most have not stood the test of time.

The study analyzed the inflammatory response in preeclampsia. Screening with biomarkers is a cheap and reliable method that can be life-threatening even in areas with limited resources and experience.

The values of CRP, PCT and TNF α in patients with different forms of preeclampsia are compared with the values of these inflammatory parameters in healthy pregnant women.

3. Motive for the study

The subject of the research is the determination of the values of CRP, PCT and TNF α as inflammatory biomarkers for the prediction of preeclampsia in patients with

moderate and severe forms of preeclampsia and in patients without symptoms of preeclampsia as a control group who are examined in the Department of Outpatient Polyclinic Activity as regular controls of the PHI University Clinic for Gynecology and Obstetrics.

4. Research objectives

The primary objective is:

- To determine the predictive value of CRP, PCT and TNF α for the occurrence of moderate and severe preeclampsia in pregnant women in the second and third trimester.

Secondary objectives are:

- To determine the values of CRP in patients with moderate and severe preeclampsia.
- To determine the values of PCT in patients with moderate and severe preeclampsia
- To determine the values of TNF α in patients with moderate and severe preeclampsia
- To determine the correlation of the values of CRP, PCT and TNF α with the severity of the clinical picture of preeclampsia.
- To introduce CRP, PCT and TNF α as easily accessible inflammatory parameters for the occurrence of preeclampsia.

5. Hypothesis

- In moderate and severe forms of preeclampsia there is an increase in the values of inflammatory biomarkers such as CRP, PCT and TNF α .
- The values of biomarkers correlate with the severity of the clinical picture of preeclampsia.

6. Material and methods

A prospective study was conducted at the University Clinic for Gynecology and Obstetrics, Department of Preeclampsia, Intrauterine Growth Retardation and Preterm Birth over a period of 18 months from 01.10.2022-01.04.2024.

A group of 100 patients with preeclampsia hospitalized in the Department was examined.

I Test group – 100 patients with preeclampsia

Ia – patients with moderate preeclampsia

Ib – patients with severe preeclampsia

II Control group – 100 patients with normal pregnancy in the second and third trimesters of pregnancy.

II a 50 healthy patients in the second and third trimester of pregnancy

II b 50 healthy patients at risk of developing hypertension - healthy pregnant women with a history of hypertension and a family history of hypertension, as a risk factor for the possible development of preeclampsia.

Methods

Laboratory measurements - 7 ml of venous blood is collected from the cubital vein divided into three tubes, which is centrifuged at +40C for 10 minutes.

Determination of the concentration of total CRP is by immunoturbidimetric method at 522nm, on a biochemical analyzer Cobas Integra 400 plus, Roshe Diagnostic, Germany.

Determination of procalcitonin concentration – immunoassay for in vitro quantitative determination of PCT in human serum and plasma is performed with Elecsys BRAHMS PCT and can be used to aid in the early detection of clinically relevant bacterial infections. The method for quantitative determination of PCT is electrochemiluminescence “ECLIA” on Elecsys-cobas immunoanalyzer

TNF α concentration was analyzed with a commercial kit on the Luminex platform. This technology allows for rapid and extremely precise measurement of

cytokine concentration using special microspheres colored with infrared fluorescent dye.

CRP and PCT values were determined at the University Clinic of Gynecology and Obstetrics, and TNF α values at the Institute of Immunology and Human Genetics at the Faculty of Medicine - Skopje

All participants in this study were provided with an informed consent form.

7. Results

Processed results from 200 respondents, patients hospitalized at the PHI University Clinic for Gynecology and Obstetrics in Skopje in the department for preeclampsia, intrauterine growth retardation and premature births with a working diagnosis of preeclampsia (PE), were analyzed.

For $p < 0.0001$, an overall statistically significant difference between the groups in terms of CRP values was confirmed, which was due to significantly higher CRP in the group with severe preeclampsia compared to the control group with risk of hypertension ($p = 0.000006$) and the group of healthy patients ($p = 0.00006$), as well as significantly higher CRP in the group with moderate preeclampsia compared to the control group with risk of hypertension ($p = 0.0346$).

Increased CRP levels were most often found in patients with severe preeclampsia (86%), followed by patients with moderate preeclampsia (72%), healthy patients with risk of hypertension (46%) and healthy patients (44%), with a statistically significant difference between the groups, at $p = 0.000007$.

After delivery, patients with severe preeclampsia had higher CRP values than patients with moderate preeclampsia, but without statistically significant difference (median 15.5 vs 9.7 mg/L, $p = 0.06$).

For $p < 0.0001$, an overall statistically significant difference in PCT concentration between groups was confirmed. Post-hoc analysis for intergroup comparison showed that this overall significance was due to significantly higher procalcitonin in patients with severe preeclampsia compared to patients with moderate preeclampsia ($p = 0.0016$),

healthy patients at risk for hypertension and healthy patients ($p<0.0001$), as well as significantly higher in patients with moderate preeclampsia compared to healthy patients at risk for hypertension ($p=0.006$) and healthy patients ($p=0.0019$).

For $p<0.0001$, a statistically significant difference was confirmed between the TP, STP, KGRH and KG groups in terms of the frequency of elevated procalcitonin levels.

Procalcitonin values higher than 0.04ng/ml were registered in 96% of patients with severe preeclampsia, 60% of patients with moderate preeclampsia, 30% of healthy patients at risk for hypertension and 26% of healthy patients.

After delivery, patients with severe preeclampsia during pregnancy had significantly higher procalcitonin than patients with moderate preeclampsia ($p=0.0009$).

Patients with severe preeclampsia significantly more often had higher procalcitonin after delivery than patients with moderate preeclampsia (50%vs26%, $p=0.013$).

For $p<0.0001$, a statistically significant difference was confirmed between the TP, STP, KGRH and KG groups in terms of the frequency of elevated procalcitonin levels.

Procalcitonin values higher than 0.04ng/ml were registered in 96% of patients with severe preeclampsia, 60% of patients with moderate preeclampsia, 30% of healthy patients at risk for hypertension and 26% of healthy patients.

After delivery, patients with severe preeclampsia during pregnancy had significantly higher procalcitonin than patients with moderate preeclampsia ($p=0.0009$).

Patients with severe preeclampsia significantly more often had higher procalcitonin after delivery than patients with moderate preeclampsia (50% vs 26%, $p=0.013$).

8. Discussion

This study evaluated the inflammatory response in preeclampsia as a possible trigger factor for the occurrence of preeclampsia and the possibility of using inflammatory markers for the diagnosis of preeclampsia.

For the first time in our environment, the clinical use of inflammatory markers (CRP, PCT and TNF α) as new biomarkers that can further clarify clinical dilemmas in the prediction, diagnosis and treatment of preeclampsia is analyzed.

Increased CRP levels were most often seen in patients with severe preeclampsia (86%), followed by patients with moderate preeclampsia (72%), healthy patients at risk for hypertension (46%) and healthy patients (44%). The frequency of increased CRP after delivery did not differ significantly between patients with severe and moderate preeclampsia (76% vs 78%, $p=0.812$). This is explained by the fact that in the majority of patients with preeclampsia, the inflammatory response to preeclampsia continues into the puerperal period, and the birth was completed by cesarean section. Surgical treatment maintains higher inflammatory markers.

Higher procalcitonin values were recorded in 96% of patients with severe preeclampsia, 60% of patients with moderate preeclampsia, 30% of healthy patients at risk for hypertension and 26% of healthy patients. Patients with severe preeclampsia significantly more often than patients with moderate preeclampsia had high procalcitonin after delivery (50% vs 26%, $p=0.013$).

For $p=0.0002$, an overall statistically significant difference between the groups in terms of TNF α values was confirmed, which was due to significantly higher values in the groups with severe preeclampsia, moderate preeclampsia and at risk for hypertension compared to the control group of healthy patients ($p=0.00094$, $p=0.00065$ and $p=0.025$, respectively).

After delivery, as well as before delivery, patients with severe and moderate preeclampsia did not differ significantly in terms of tumor necrosis factor α values (median 1.07 vs 1.21, $p=0.72$).

9. Conclusion

- For the first time, the inflammatory biomarkers CRP, PCT and TNF α are introduced in the diagnosis and treatment of preeclampsia.
- Quantitative determination of serum concentration of CRP, PCT and TNF α is fast, reliable, applicable in outpatient and hospital settings.
- The values of inflammatory biomarkers were lower in the moderate form of preeclampsia, compared to the severe form, which confirms the intensity of the inflammatory response in preeclampsia.
- Pregnant women with severe preeclampsia had higher values of CRP and PCT and TNF α than patients from the control group and patients with moderate preeclampsia.
- The increased values of PCT, PCT and TNF α in patients with preeclampsia are in significant correlation with the standard protocol for the diagnosis of preeclampsia.
- The area under the ROC curve AUC (Area Under the Curve) for CRP indicates that this marker has a good discriminatory ability in distinguishing patients with and without severe preeclampsia.
- The area under the ROC curve AUC (Area Under the Curve) for procalcitonin indicates that this marker has a very good discriminatory ability in distinguishing patients with and without severe preeclampsia.
- The area under the ROC curve AUC (Area Under the Curve) for tumor necrosis factor α indicates that this marker has a good discriminatory ability in distinguishing patients with and without moderate preeclampsia.
- The simultaneous use of CRP, PCT and TNF α does not increase the discriminatory ability in distinguishing patients with and without severe preeclampsia.
- The obtained cut off values of the analyzed diagnostic markers for moderate preeclampsia were: 5.95 for CRP, with a sensitivity of 66% and a specificity of 66%; 0.035 for PCT, with a sensitivity of 74% and a specificity of 62%; 1.0726 for TNF, with a sensitivity of 68% and a specificity of 70%.
- The obtained cut off values of the analyzed diagnostic markers for severe preeclampsia were: 7.65 for CRP, with a sensitivity of 74% and a specificity of

76%; 0.065 for PCT, with a sensitivity of 82% and a specificity of 82%; 1.049 for TNF, with a sensitivity of 62% and a specificity of 40%.

- Peripartum complications were more common in patients with preeclampsia than in patients from the control groups.
- Newborns in the control group had a higher body weight compared to newborns from patients with preeclampsia.
- The group with TP detected a significantly lower Apgar score compared to the other groups
- Prepathological and pathological acid-base status were only observed in newborns from the groups of mothers with preeclampsia; prepathological in 44% and 48%, respectively, newborns from mothers with moderate and severe forms of preeclampsia, pathological in 4% and 24%, respectively, newborns from mothers with moderate and severe forms of preeclampsia.
- Neonatal outcome is worse in infants with severe and moderate preeclampsia.

The obtained results are compatible with the data from the world literature. The inflammatory parameters CRP, PCT and TNF α can be applied in everyday clinical work in the prediction and diagnosis of preeclampsia. By improving timely diagnostics, maternal and neonatal morbidity is improved. These methods should be implemented as good clinical practice and included in the management algorithm for patients with preeclampsia.

I also hope that the achievements of the study should be highlighted in professional journals and adequate associations.

I. ВОВЕД

Прееклампсијата е уникатна хипертензивна состојба која се јавува само во бременоста. Се манифестира кај мајката и фетусот и го афектира скоро секој орган од мајчиното тело. Мајчината манифестација се карактеризира со вазоспазам, ендотелијална дисфункција, активација на системот за коагулација и висок крвен притисок.(13) Патофизиолошките промени кај мајката се исхемија, нарушување на васкуларизацијата на постелката, мозокот, бубрегот и хепарот. Инциденцата на хипертензивните нарушувања 6-9% од бременостите, а инциденцата на прееклампсијата е 5-7%.(8)

Хипертензијата може да постои пред бременоста или да се дијагностицира за прв пат во бременоста. Кај некои жени, хипертензијата може да се јави во интрапарталниот или за време на постпарталниот период и сериозно да го загрози мајчиното здравје и состојбата на фетусот. За 1,5 до 2 пати почесто се јавува кај примигравиди. Од тука може да се утврди дека прееклампсијата е состојба тешка за дијагноза и комплексна за менаџирање.(1,2)

Како најзаstraшувачка компликација во бременоста, преклампсијата претставува водечка причина за мајчиниот морбидитет и морталитет. Може рапидно да прогредира и за кратко време да доведе до сериозни компликации, па дури смрт на мајката и плодот. Прееклампсијата е водечка причина за перинатален морбидитет и морталитет со околу 50000-60000 смртни случаи годишно во светот.(9)

1. ИСТОРИЈА НА ПРЕЕКЛАМПСИЈА

Состојбата прееклампсија првпат ја опишува Хипократ околу 400 г.п.н.е. Тој сметал дека состојбата во бременоста која се јавува со главоболка, добивање тежина и конвулзии е лош знак. Лекувањето било со диета, прочистување, венепункција и испуштање крв.

Оттогаш, а всушност и до втората половина на 20 век, напредокот во разбирањето на прееклампсијата и еклампсијата беше минимален, иако будно следен од пионерите на акушерската медицина. Франсоа Морисо (1637-1709) е

еден од првите што придонеле за еволутивната дисциплина на акушерската нега фокусирана на специфичноста на пуерпералните (поврзани со породувањето) конвулзии. Дури кон крајот на 1800-тите, кога како причинско-последичната врска со болестите се проучувала теоријатата за токсини, третманот на жените со главоболки и едем (пreekламптична состојба) се состоела од хоспитализација, каде што венепункцијата, крварењето и прочистувањето биле сè уште единствените пропишани третмани за спречување на конвулзии и за прочистување на телото од прекумерни токсини.

Босие де Соваж (1710-1795) се смета дека прв го употребил терминот „еклампсија“, грчки збор што значи „молња“, можеби алудирајќи на тоа колку ненадејно и неочекувано можат да се појават конвулзии. Тој конечно почнал да ги разликува нападите на еклампсија од епилепсија, забележувајќи дека првата била акутна состојба и се повлекува откако ќе се отстрани преципитативниот настан. Демане (1797) го опишал екстремното отекување кај жените со еклампсија, а Пјер Рајер (1793-1867), Французин, се смета за прв што ја опишал протеинуријата кај жените со еклампсија, цитиран во неговиот тогаш класичен текст „Болести на бубрезите“ (1840), додека Џон Левер (1811-1859) прв покажал дека протеинуријата што ја придружува еклампсијата е специфична за таа болест, а не дел од општо нарушување. Тоа нарушување, тогаш наречено Брајтова болест (1843) покажало дека оваа протеинурија е специфична за пreekлампсија. J.J. Симпсон (1811-1870), еден месец подоцна, објавил потврда за наодот на Левер, а не за друга бубрежна болест присутна кај небремени жени. До средината на 1800-тите, карактеристичните продромални симптоми, вклучувајќи главоболка, привремено губење на видот, силна болка во стомакот и едем во горниот дел од телото, се сметале предзнаци за пreekлампсија (пред конвулзии) која треба да предизвика загриженост кај лекарот и, сама по себе, претставува животозагрозувачка состојба. Сепак, воведувањето на живиниот манометар на Скипионе Рива-Рочи (1896) за мерење на крвниот притисок довело до препознавање дека пreekлампсијата е хипертензивно нарушување; од тогаш до денес, новата појава на хипертензија и протеинурија се главните знаци што се користат во класификацијата на пreekлампсијата.

Напредокот во целокупното биолошко разбирање во текот на 20 век, а особено во последните две децении, научниците напредувале во анализирањето на патофизиолошките промени поврзани со развојот на прееклампсија. Испитувањата на плацентата и другите засегнати органи, како и поновата технологија за испитување на помалите компоненти на клетките ни помогнаа да ја сфатиме улогата на спиралните артерии, ендотелните клетки, антиоксидансите, антиангиогените протеини и тенденциите кон воспаление и други системски дисфункции. Иако причините (некои мислат дека има неколку) за прееклампсијата сè уште не се дефинирани, токму оваа потрага по причинско-последична врска побрзо ќе доведе до дефинитивен третман.

Историски гледано, главниот поттик во терапијата бил избегнување и лекување на екламптични конвулзии. Интрамускулниот (преку инјекција) магнезиум сулфат ($MgSO_4$) бил воведен во раните 1900-ти, а интравенозниот пат (директно во вените) почнал да преовладува во 1920-тите. Сепак, дури во 1990-тите години големите контролирани студии ја покажале неговата супериорност во однос на другите антиконвулзиви.

Од 1960-тите, пренаталната грижа и дијагнозата на прееклампсија останале во голема мера непроменети. Рутинското мерење на крвниот притисок и анализата на урината се примарни - иако несовршени - алатки за контрола, бидејќи раните знаци и симптоми на прееклампсија можат да бидат тешко препознатливи. Проценката на состојбата на фетусот станала многу посоефицицирана во последниве години. Опциите за третман покажаа напредок во последните децении, но остануваат насочени кон справување со очигледните клинички знаци, а не кон основното нарушување: антихипертензивна терапија, магнезиум сулфат, кортикостероиди за созревање на белите дробови на фетусот, конзервативно справување со предвремена прееклампсија, при што породувањето на бебето и плацентата остануваат единствениот дефинитивен, иако несовршен, „лек“. (18)

2. ДЕФИНИЦИЈА НА ПРЕЕКЛАМПСИЈА

Гестациска хипертензија е состојба на зголемен крвен притисок за време на бременоста или во првите 24 часа по породувањето без други знаци на прееклампија. Крвниот притисок се нормализира до 6 недели од породувањето. Хипертензијата се дефинира како зголемен крвен притисок над 140/90mmHg во растојание од 6 часа во текот на 1 недела.(41,43)

Според АКОГ прееклампија се дијагностицира при јавување на хипертензија де ново >140/90mmHg по дваесеттата гестациска недела, проследени со протеинурија >300mg/дневно. Може да се јават и фацијални и периферни едеми, тромбоцитопенија, зголемена урична киселина(над 400mmol/L) и зголемени трансаминази (зголемени барем двапати). (1,2)

Најтешката и најнепосакувана компликација е прогресија на прееклампијата во еклампсија. Еклампсијата е животнoзагрозувачка состојба каде се јавуваат конвулзии асоцирани со церебрална хеморагија. Може да се развие и HELLP синдром кој се состои од хемолиза, зголемени повеќекратно хепатални ензими и тромбоцитопенија. (42)

Еклампсијата е пропратена со главоболка, нарушен вид, и хиперрефлексија, а HELLP синдромот може да има болка во десен горен квадрант.

Хронична хипертензија се дефинира како хипертензија која постои пред бременоста или е дијагностицирана пред 20-тата гестациска недела и хипертензија која трае повеќе од 42 дена по породувањето.(63)

Феталните нарушувања кај прееклампијата е интраутерин застој во растот и, ако не се интервенира навреме, губиток на плодот. Дефинитивен лек за прееклампија е терминирање на бременоста, често пати тие се предвремени породувања за да се превенираат компликациите кај мајката(26). Хипертензивните нарушувања во бременоста се водечка причина за индицирани предвремени породувања. (60)

3. ЕТИОЛОГИЈА НА ПРЕЕКЛАМПСИЈА

Точната причина за појавата на прееклампсија се уште не е со сигурност утврдена. Се претпоставува дека токсична комбинација на дисбаланс на ангиогени фактори, хипооксија, нарушен имунитет и инфламацијата се фактори асоцирани со појавата на прееклампсија. Овие фактори доведуваат до ослободување на инфламаторни фактори од плацентата во мајчината циркулација кои доведуваат до ендотелијална дисфункција која доведува до системски симптоми на прееклампсија (12) Заради вазоконстрикцијата настанува хипертензија, заради гломеруларното оштетување настанува протеинурија, заради зголемената васкуларна пермеабилност се јавуваат едеми(79).

Постојат повеќе докази дека активацијата на инфламаторниот одговор значително допринесува во патогенезата на прееклампсијата. Во нормалната бременост постои активација на имуниот систем и е стимулиран мајчиниот имун одговор.(29) Кај прееклампсијата, системскиот мајчин имун одговор е зголемен, и се карактеризира со генерализирана интраваскуларна инфламаторна реакција која вклучува и системот на коагулација(21,22).

Прееклампсијата прогредира во два стадиуми:

- Абнормална плацентација во првиот триместар
- Мајчин синдром – во вториот и третиот триместар во бременоста кога настанува ослободување на ангиогени фактори.

Повеќе фактори ја подржуваат идејата дека лошата плацентација доведува до ослободување на солубилни токсични фактори во мајчината циркулација која резултира со инфламација, ендотелијална дисфункција и мајчина системска болест. (38)

Кај плацентите предодредени за развој на прееклампсија, цитотрофобластот не се трансформира од пролиферативен епител во инвазивен ендотел кој предизвикува некомплетно ремоделирање на спиралните артерии. Тоа доведува до стеснети крвни садови и плацентарна исхемија и развој на прееклампсија кај мајката.(35) Овие промени доведуваат до нарушување на дијастолниот проток на утерината артерија, кој се регистрира на ултразвучен преглед како „ноч“ на

утерината артерија и се јавува пред манифестација на симптомите на прееклампсија(66).

3.1 Улогата на плацентата во етиопатогенезата на прееклампсијата

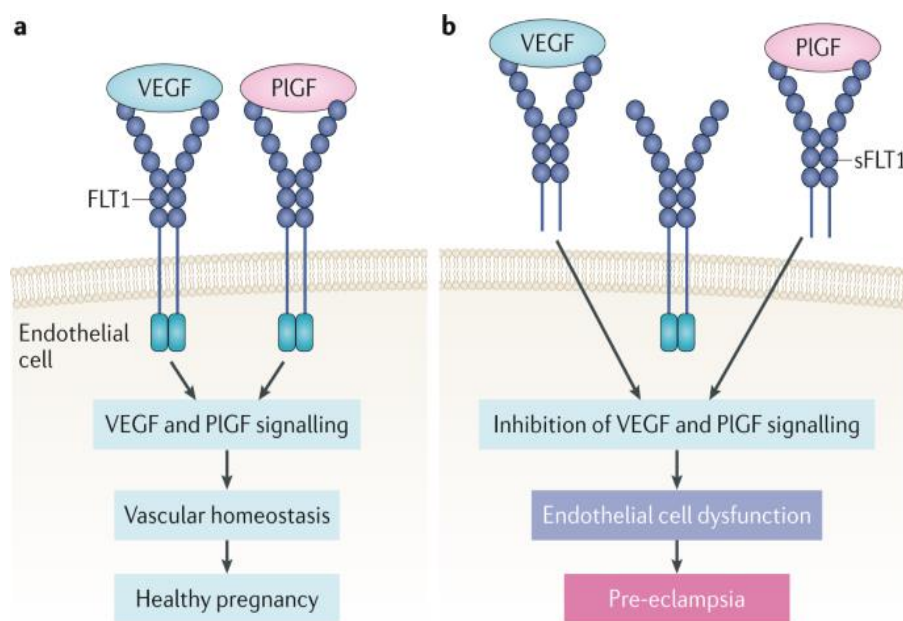
Трофобластната инвазија го зголемува дијаметарот на спиралните артерии 4-6 пати. Кај акутната атеросклероза постои оштетување на ендотелните клетки, прекин на базалната мембрана, тромбоцитна диспозиција, фибриноидна некроза. Се јавуваат и пролиферативни промени кај васкуларните интима клетки, резултирајќи во хиперплазија во миоинтимата и медиалните мазни мускулни клетки. (67,68)

Редукцијата на субендотелијалниот фибронектин кај феталните вилозни клетки е јасен показател на ендотелијалното оштетување кај прееклампсијата. (74)

4. ПАТОФИЗИОЛОГИЈА НА ПРЕЕКЛАМПСИЈА

Абнормалната плацентација води кон плацентарна исхемија и оксидативен стрес.

Дефицит на простаглицин и азотен оксид кои ја зголемуваат сензитивноста на крвните клетки на вазопресорните агенси, активноста на тромбинот и тромбоцитна агрегација и го подобрува хомеостатскиот систем.(11)



Слика 1: Ангиоген дисбаланс кај ПЕ (6)

4.1 Структурни и функционални нарушувања на ендотелиалните клетки

Хипертензијата е хомеостатски одговор на фетоплацентарната единица на овие нарушувања и е последица, а не причина за прееклампсија.(12)

Етиологијата останува непозната. Постојат повеќе теории, но повеќето не го издржаа тестот на времето. (20)

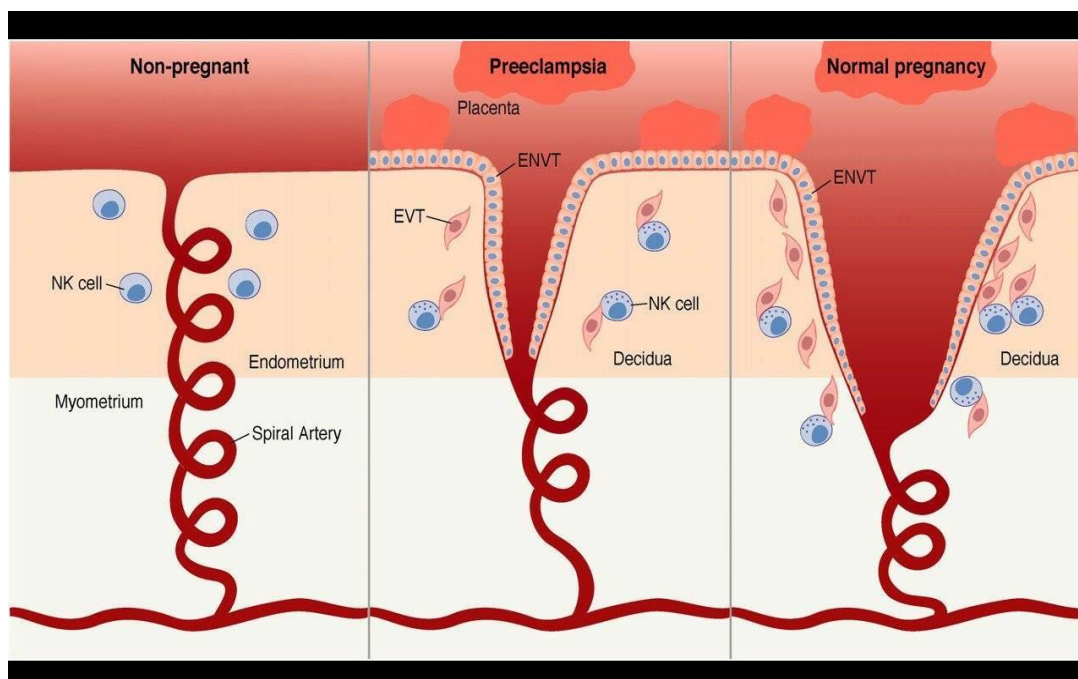
- Абнормална трофобластна инвазија или лоша имплантација
- Нерамнотежа во ангиогенезата
- Пореметување на коагулацијата
- Пореметување во васкуларниот ендотел
- Кардиоваскуларна маладаптација
- Имунолошка маладаптација
- Генетска предиспозиција
- Претеран инфламаторен одговор
- Зголемен оксидативен стрес

Во нормалната бременост, импресивни физиолошки промени се јавуваат во утероплацентарната васкулатура во целина и во кардиоваскуларниот систем одделно. Овие промени најверојатно се предизвикани со интеракцијата на феталниот алографт со мајчиното ткиво. Развојот на заедничката имунолошка толеранција во првиот триместар, се смета дека доведува до важни морфолошки и биохемиски промени во системскиот и утероплацентарната мајчина циркулација.(20)

4.2 Утерини васкуларни промени

Човечката плацента добива крв од бројни утероплацентарни артерии кои се развиени со миграција на интерстицијалниот и ендоваскуларниот трофобласт во сидовите на спиралните артериоли. Тоа го трансформира утероплацентарното корито во систем на низок притисок, низок отпор, висок проток. Конверзијата од спиралните артериоли на небремениот утерус во утероплацентарните артерии се нарекува физиолошки промени. Кај нормалните бремености, трофобласт индуцира васкуларни промени од интервилозните простори, до почетокот на спиралните артериоли кои ги претставуваат радијалните артерии во внатрешната

третина на миометриумот. Вазкуларните промени се ефектуираат во две фази: конверзација на децидуалните сегменти на спиралните артериоли од бранот на ендоваскуларната трофобластна миграција во првиот триместар и миометријалните сегменти на субсеквентниот бран во вториот триместар. Процесот е асоциран со екстензивна фибриноидна формација и дегенерација на мускулиот слој на артериките сидови. Овие вазкуларни промени резултираат во конверзија на околу 100-150 спирални артериоли во оддалечени, тортуозни крвни садови кои комуницираат преку мултипни отвори во интервилозниот простор. (5,77)



Слика 2: Абнормална плацентација и развој на ПЕ(6)

Бременостите комплицирани со преклампсија или со фетален застој во растот имаат неадекватен мајчин вазкуларен одговор на плацентацијата. Вазкуларните промени се ноѓаат во децидуалните сегменти на утероплацентарните артерии. Миометријалните сегменти на спиралните артериоли продолжуваат со својата карактеристична мускулно еластична архитектура, чувствителна на хормонални влијанија. Бројот на доброразвиени артериоли е помал, отколку кај нормотензивните бремености. Одбрамбениот вазкуларен одговор на плацентацијата е заради инхибиција на секундарниот бран на ендоваскуларната миграција која нормално се јавува во 16 гестациска недела.

Овие патолошки промени може да имаат ефект на скратување на зголеменото крвно снабдување потребно за фетоплацентарната единица во покасните стадиуми на бременоста и корелира со намаленото утероплацентарно крвно снабдување видено кај повеќето случаи на прееклампсија.(56,82)

4.3 Васкуларна ендотелна активација и инфламација

Механизмот каде плацентарната исхемија води кон клинички синдром на прееклампсија се смета дека е поврзан со продукција на плацентарни фактори кои влегуваат во мајчината циркулација резултирајќи во дисфункција на ендотелијалните клетки.(27) Растворливиот fms-like tyrosine kinase 1 (sFlt-1) е протеин продуциран во плацентата. Тој се поврзува со рецептор поврзувачкиот домен на васкуларниот ендотелијален фактор на раст (VEGF) и со плацентарниот фактор на растот (PLGF).(31) Зголемените нивоа од овој протеин во мајчината циркулација резултира со намалени нивоа на слободен VEGF и слободен PLGF, што резултира со оштетување на ендотелијалните клетки. (36)

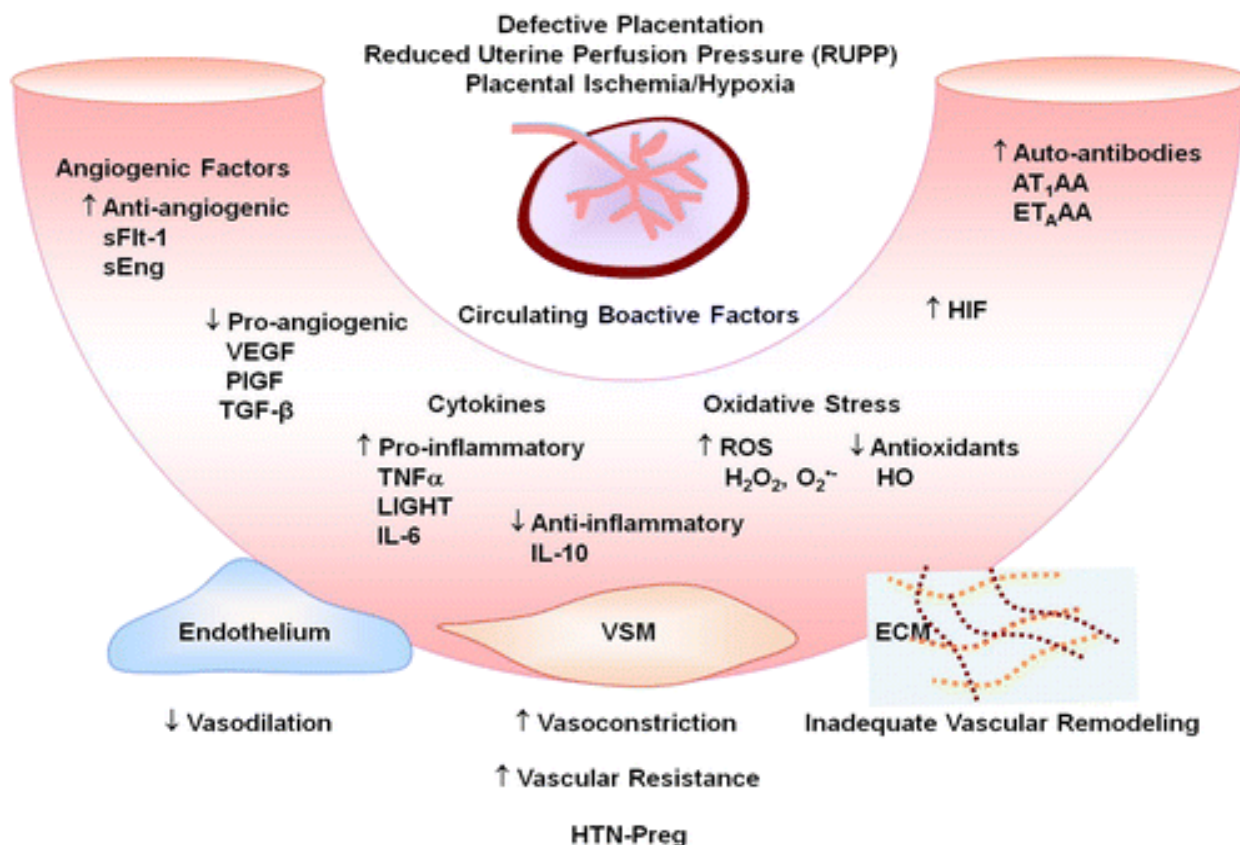
Мајчиниот серум и плацентарните нивоа на солубилен Flt-1 (sFlt-1) се зголемуваат кај бременостите комплицирани со прееклампсија во споредба со нормалните бремености. Maunard и соработниците демонстрираа дека солубилниот плацентарен VEGF рецептор (sFlt-1), антагонист на VEGF и PLGF, не е регулиран кај прееклампсијата, водејќи кон зголемени нивоа на sFlt-1 кои се намалуваат по раѓањето.(49,84) Зголемените циркулирачки нивоа на sFlt-1 кај преклампсијата се асоцирани со намалени циркулирачки нивоа на слободен VEGF и PLGF, резултирајќи со ендотелијална дисфункција. Зголеменото ниво на sFlt нивоа корелира со тежината на болеста. (49,88)

Во првиот триместар нивоата на PLGF се намалуваат кај бременостите со преклампсија и фетален застој во растот, додека нивоата на sFlt корелираат со контролната група. Овие податоци се компатибилни со децидуалниот ангиогеничен фактор на раст, делумно PLGF, е есенцијално во раниот плацентарен развој (PLGF е низок кај феталниот застој во растот и прееклампсија), со подоцнежнo инволвирање на sFlt како сигнал за спас на фетусот управуван од мајчиниот одговор, а тоа е степенот на мајчината хипертензија. Оваа хипотеза ја подржува Levine и колегите(36), кои

демонстрираат дека во последните 2 месеца од бременоста кај нормотензивните контроли, нивоата на sFlt-1 се зголемуваат а нивоата на PLGF се намалуваат.(35)

Levine и колегите(37) ги испитувале нивоата на уринарниот PLGF кај бремени жени со и без прееклампсија и откриле дека кај нормотензивните бремени жени уринарниот PLGF се зголемува во првите два триместри, особено меѓу 29-32 гестациска недела, а потоа се намалува. Кај жена со развиена прееклампсија, примерокот на уринарен PLGF е сличен, но нивоата се значително редуцирани во 25-28 гестациска недела. Огромни се разликите кај жените кои развиваат рано прееклампсија и тие со фетален застој во растот на раѓањето. Слична студија сугерира дека уринарните ангиогени фактори можат да ја идентификуваат жената со тешка прееклампсија.(78)

Во минатата декада проучувањето на патофизиологијата на прееклампсијата води кон ангиогени протеини и активација на инфламаторниот систем во патогенезата на микроваскуларната дисфункција кај пациентките со прееклампсија. Постојат јасни докази за силен инфламаторен одговор (абнормална продукција на цитокини и неутрофилна активација) кај пациентки со прееклампсија. Истиот инфламаторен одговор е отсутен пред развојот на прееклампсија.(58,76)



Слика 3: Патофизиологија на ПЕ (11)

Поновите студии потврдија дека зголемените нивоа на асиметричен диметиларгининод во 23-25 гестациска недела кај пациентки кои развиваат прееклампсија ја потенцираа важноста на азотен оксид=цикличен гванозинмонофосфат. Ендотелијалната дисфункција и неадекватната ендотелијална клеточна активација асоцирана со нарушени нивоа на азотен оксид кај прееклампсија ги објаснува најтипичните клинички манифестации, вклучувајќи ги зголемената ендотелијална клеточна пермеабилност и зголемена тромбоцитна агрегација.(5,72)

4.4 Генетика

Според теоријата на гените, феталните гени се одбрани да го зголемат трансферот на хранливи продукти до фетусот, додека мајчините гени го лимитираат трансферот до оптимално ниво. Феноменот на геномско втиснување е конфликт кој егзистира во феталните клетки меѓу гените од мајката и гените од таткото. Хипотезата смета дека плацентарните фактори го зголемуваат крвниот

притисок на мајката, а мајчините фактори го намалуваат. Дисфункцијата на ендотелијалните клетки може да се смета стратегија за спас и го зголемува неплацентарниот отпор кога утероплацентарното снабдување со крв е неадекватно.(79)

Нилсон и соработниците претставија модел каде сугерираат дека наследниот фактор е 31% за прееклампсија и 20% за гестациска хипертензија. Рапидно е зголемен бројот на откриени подложни гени. Многу од нив имаат интеракција со мајчиниот кардиоваскуларен и хемостатски систем или регулација на мајчиниот инфламаторен одговор. Овие локи сегрегираат со различна популација. Но, тие ги објаснуваат само мал процент на случаите на прееклампсија. Овие студии укажуваат на мајчината сензитивност, но не го истражуваат влијанието на феталните гени. Епигенетските појави или втиснување (впечаток) се вклучени во појавата на прееклампсија. (73)

4.5 Промени во Простаноидите

Во бременоста простаноидната продукција се зголемува во мајчиното и фетоплацентарното ткиво. Простациклинот се продуцира од васкуларниот ендотелиум и од реналниот кортекс. Тој е потенциран вазодилататор и инхибитор на агрегацијата на тромбоцити. Тромбоксан A_2 се продуцира во тромбоцитите и трофобластот. Тој е потенциран вазоконстриктор и тромбоцитен агрегатор. Овие еикозаноиди имаат спротивен ефект и играат голема улога во регулација на васкуларниот крвен проток. Имбалансот во простаноидната продукција или катаболизмот сугерира дека е одговорен за патофизиолошките промени во прееклампсијата. Меѓутоа, точната улога кој простагландин е одговорен за етиологијата на прееклампсијата не е точно позната.(72)

4.6 Липид Пероксид, Слободни Радикали и Антиоксиданти

Липидните пероксиди и слободните радикали може да имаат важна улога во патогенезата на прееклампсијата. Супероксидните јони може да се цитотоксични за клетките со промена на карактеристиките на целуларната мембрана и продуцираат пероксидација на липидната мембрана. Зголемената плазма концентрација на продуктите на оксидација на слободни радикали

претходат на појавата на прееклампсијата. Некои студии сугерираат дека е помала антиоксидативна активност во серумот кај пациентки со прееклампсија во споредба со нормотензивните пациентки.(20,79)

Moretti и соработниците утврдиле дека пациентките со прееклампсија имаат зголемен оксидативен стрес во споредба со некомплицирани бремености(55).

- Плацента-фаза I:

Патофизиологијата на прееклампсијата започнува со абнормалности во развојот на постелката, која води до продукција на абнормални васкулогени супстанции. Истите тие васкулогени супстанции во мајчиниот крвоток предизвикува развој на клинички синдром на мајката. Доказ дека постелката има клучна улога во развојот на прееклампсијата докажува појавата на прееклампсијата во случаи кога е дијагностицирана моларна бременост(брз раст на постелката) и мултипли бремености. Постои случај кај близначка бременост кога состојбата на прееклампсијата е подобрена по терминација на близнакот со голем застој во растот и инволуција на патолошката постелка. (63,79,82)

- Патофизиологија на мајчиниот синдром-Фаза II

Крвниот притисок кај прееклампсијата

Високиот крвен притисок кај прееклампсијата се јавува како поништување на вазодилатација на нормалната бременост, заменета со зголемен периферен васкуларен отпор. Преекламптичните пациентки не развиваат хипертензија до касната гестација (по 20 гестациска недела и обично не до третиот триместар). Но влијанието на вазоконстрикторите може да е присутно порано. (71)

Прецизниот механизам кај преекламптичната хипертензија е нејасен. За време на нормалната бременост, ренин-ангиотензин системот е стимулиран, најчесто како одговор на вазодилатацијата и понискиот крвен притисок. Пациентките со прееклампсија имаат супресирана плазма ренин активност, алдостерон, екскреција на уринарен алдостерон и ангиотензин II ниво. Постојат докази дека ренин-ангиотензин системот е стимулиран рано во бременоста кај

пациентките со прееклампсија и вазоконстрикцијата и хипертензијата ја исклучуваат ренинската секреција. Намалувањето на ренинот се употребувал како скрининг тест за идентифицирање бремени жени во средина на бременоста кои се ризични за развој на прееклампсијата.(44,75)

Крвниот притисок кај прееклампсијата е лабилен, утврден е претераниот одговор на норепинефринот и ангиотензинот, наспроти нормалните плазма нивоа. Има обратен од нормалниот деноноќен ритам, со крвен притисок повисок навечер. Зголемениот периферен васкуларен отпор и крвен притисок карактеристичен за прееклампсија делумно е посредуван со зголемена симпатична вазоконстрикторна активност, која се нормализира по раѓањето. Овие забелешки ја оправдуваат употребата на метилдопата, која се метаболизира во алфаметилнорепинефрин, го заменува норепинефринот и го намалува симпатичниот ефект централно. (83)

Ендотелијална клеточна функција

Во последните неколку години, улогата на васкуларните ендотелни клетки во модулација на контрактилноста на васкуларните мазни мускули и коагулација и регулација на крвниот проток, го зголемија знаењето за функцијата на ендотелните клетки во патофизиологијата на прееклампсијата. Ендотелните клетки, кои имаат рецептори за повеќе вазодилаторни супстанции, продуцираат хормони и митогени цитокини како PGI_2 , азотен оксид и ендотелин. Патофизиолошките промени кај прееклампсијата, делумно тие што се присутни пред појавата на симптомите на прееклампсијата, ја поддржуваат хипотезата дека нарушената ендотелијална функција доведува до промени кои се карактеристични за прееклампсијата. Пациентките со прееклампсија манифестираат зголемени циркулирачки маркери на ендотелијална активација (фактор von Willibrand, клеточен фибронектин, тромбомодулин, ендотелин). Крвните садови кај прееклампсијата манифестираат редуцирана ендотелијално-посредувана вазодилатација *in vitro*, и во *in vivo* студиите покажаа бавно-посредувачка (зависна од ендотелиумот) дилатација која е нарушена кај пациентки со претходна

пreekлампсија. Зголемените концентрации на асиметричен диметиларгинин(ADMA), ендоген инхибитор на азотен оксид синтаза е зголемена кај пациентки со докажана абнормална ендотелијална функција пред развојот на пreekлампсијата.(29)

Ендотелините претставуваат други вазоконстриктори кои имаат улога во појава на пreekлампсија. Циркулирачките нивоа на Ендотелин-1 се зголемени кај ова нарушување, но не е јасно кои нивоа имаат патогена сигнификантност или нус-продукт на ендотелијалното нарушување.(21)

Доказот за ендотелијално клеточната дисфункција во патогенезата на пreekлампсијата е цврст и како причина активно се проучува. (79)

Метаболни дисфункции кај пreekлампсија

Хиперинсулинемија, обезитет, гликозна интолеранција, хиперлипидемија се асоцирани со кардиоваскуларни нарушувања и хипертензивни нарушувања. Инсулинската резистенција и хиперинсулинемија се карактеристични за нормалната бременост и се максимални во третиот семестар. (32)

Обезитетот останува важен фактор за појава на пreekлампсија, со силна позитивна асоцијација меѓу Боди мас индексот(БМИ) за време на концепцијата и појавата на пreekлампсијата. Дислипидемијата која се јавува на почетокот на бременоста и гестацискиот дијабетес се асоцирани со два до три пати зголемен ризик за појава на пreekлампсија. (25)

Кардиолошка функција кај пreekлампсијата

Во нормалната бременост, крвниот притисок се намалува на почетокот на бременоста. Систолниот притисок малку се менува, дијастолниот се намалува до 10mmHg до 20-тата гестациска недела,а потоа во третиот триместар се зголемува на предконцепциски нивоа. (90)

Во нормалната бременост се јавува вазодилатација и зголемен срцев аутпут, а намален афтерлоад. Кај прееклампсијата, високиот крвен притисок се јавува со зголемениот периферен васкуларен отпор. Инвазивен хемодинамски мониторинг на нетретирана прееклампсија покажува дека пациентката има или нормален или лесно намален кардијален аутпут во асоцијација со зголемен системски васкуларен отпор и зголемен афтерлоад.(60)

Повеќе ехокардиографски студии направени кај бремени пациентки покажаа дека кај бремените жени кои развиваат прееклампсија имаат зголемен срцев аутпут, намален периферен васкуларен отпор, следена со висок резистенс срцев аутпут кога ќе се развие прееклампсија.(54)

Плазма волуменот и бројот на еритроцити се зголемени во нормални бремености, како физиолошка вазодилатација која води кон стимулација на ренин-ангиотензин системот и последователно волумска ретенција. Кај прееклампсијата, се намалува плазма волуменот, кој може да се јавува како резултат на хипертензија и вазоконстрикција. (44)

Бубрежни промени во прееклампсијата

Кај прееклампсијата се јавува гломеруларна ендотелиоза. Гломерулите се зголемени и отечени заради хипертрофија на интракапиларните клетки кои досегаат до капиларната лумена доведувајќи до бескрвни гломерули. Локализирани лезии како фокална или сегментална гломерулосклероза се присутни кај 20% кај пациентките со прееклампсија.

Кај прееклампсијата стапката на гломеруларната филтрација и реналниот крвен проток се намалуваат. Поновите докази укажуваат дека хормонот релаксин, кој се лачи во жолтото тело и постелката, како вазодилататор, е редуциран кај пациентките со прееклампсија и може да допринесе за реналните нарушувања. Се јавуваат зголемени вредности на креатинин, урична киселина, протеинурија. Ретко, реналната инсуфициенција може да се развие акутна тубуларна или кортикална некроза. (27)

Во студиите утврдено е нарушена екскрецијата на натриум кај прееклампсијата, затоа редукцијата на интраваскуларниот волумен и редукција на плацентарната перфузија се главни причини за избегнување на диуретици кај прееклампсијата. Исто така, се јавува хипокалциурија, низок плазма 1,25-дихидроксивитамин Д3 и висок паратириден хормон.(79,87)

Систем за коагулација

Бременоста е асоцирана со зголемени хемостатски фактори и намалени фибринолитички протеини: фактор II, VII, X, VIII, XII и фибриногенот се зголемуваат за 20-200%, а фибринолитичкиот протеин S се намалува за 40% за време на бременоста. Исто така, кај прееклампсијата се јавува намалување на бројот на тромбоцити. Точниот механизам не е јасен, но се смета дека микроангиопатијата и ендотелијалното клеточно оштетување стимулира тромбоцитна активација и потрошувачка. Тромбоцитната активација може да води до зголемено создавање THA_2 , која ја зголемува вазоконстрикцијата и тромбоцитната активација. Зголемено ослободување тромбоцитни продукти како серотонин може да доведе до вазоконстрикција.(79,82)

Хепатални абнормалности

Може да се јави перипоратлна хеморагија, исхемични лезии и фибрин диспозиции. Се јавува и ендотелијално оштетување и активација на коагулациониот систем кое доведува до едем на хепаталното ткиво или некроза. Може да се јави умерена елевација на хепаталните ензими до појава на HELLP синдром кој се манифестира со повеќекратно зголемување на хепаталните ензими, субкапсуларно крварење и руптура на хепар. (79)

Централен нервен систем

Еклампсијата и екламптичните напади се најтешки компликации и се поврзани со мајчина смртност во ова заболување. На нападите им претходи главоболка во 64% и визуелни нарушувања во 32%.

Постмортем патолошките примероци кај еклампсијата укажуваат на хеморагии и петехии, васкулопатии и исхемија со микроинфаркти. Причината на церебрална хеморагија е тромбоза, вазоспазам и руптура на крвниот сад. Механизмот за појава на конвулзии не е познат. На компјутерска томографија и магнетна резонанца се детектира едем на мозокот и хеморагија во задната хемисфера. Преминацијата на задната хемисфера го објаснува нарушувањето на видот. Хеморагиите ретко оставаат трајни неуролошки секвели. Обично, се јавува реверзибилна, постериорна леукоенцефалопатија кај пациентки со еклампсија, како транзитно слепило и се повлекува комплетно во повеќето случаи. (79)

Долгорочни секвели кај прееклампсијата

Ризик од кардиоваскуларни нарушувања на мајката и тромбоемболија се трипати поизразени кај пациентки со прееклампсија.

Хипертензијата е главна причина за прематуритет, перинатален морталитет и мајчина смртност и во индустријализираните и неразвиените земји. Според литературата, инциденцата во светот се движи од 0,1% до 35%.(84)

Отоците во бременоста се смета за контроверзен знак, бидејќи може да се јави кај бремените жени без патологија. Отоците се детектирани кај најтешките случаи со хипертензија и доведуваат до еклампсија само во присуство на грчеви на мајката.(40)

Високо ниво на протеинурија се добри индикатори за тежината на прееклампсијата. Протеинуријата се јавува касно во болеста и е посигнификантна со повисок дијастолен притисок.

Прееклампсијата, сама или суперпонирана, го зголемува ризикот од мајчиниот и перинаталниот морбидитет.

Физиологија на Прееклампсија

Бројни клинички и експериментални студии докажуваат дека редукцијата на трофобластната перфузија (ткивна исхемија) е тригер на гестациската хипертензија.

Во нормалните бремености, вазодилатацијата на спиралните артерии може да се зголеми до четири пати, со што се редуцира нивниот периферен отпор и ја фаворизира интервилозната просторна перфузија. Тоа е заради трофобластната инвазија во плацентата која завршува 20-21 гестациска недела и кој го уништува васкуларниот мускулоеластичен слој, превенирајќи ја акцијата на вазопресорни агенси. Кај прееклампсијата, втората трофобластна миграција не се одвива. Затоа, мускулоеластичниот слој останува интактен, редуцирајќи ја количината на крвта. Се зголемуваат атероматозните плаки како резултат на намалениот проток на крвта. Парализата на трофобластната миграција може да е посредувана со мајчиниот имун систем. (25,79)

Во 1970 година Гант утврдил дека кај прееклампсијата се развива васкуларна сензитивност на ангиотензин II. Балансот помеѓу простациклин (вазодилатор) и тромбокснаичниот прстен (најмоќниот вазоконстриктор) е нарушена во корист на вазоконстрикторот. Како резултат на тоа, се зголемува крвниот притисок, и се активира коагулациониот синџир.

Гестациската хипертензија е ендотелијално нарушување, кога се ослободуваат простагландини, ендотелин, азотен оксид, протеин C. Кога ќе се повреди ендотелот, се намалува антикоагулантната и вазодилаторната продукција. (43)

Нивоата на Ендотелин 1 се зголемени кај прееклампстичните пациентки, додека простациклинот и азотниот оксид се редуцирани.

Може да се заклучи дека постои неадекватна експанзија на плазма волуменот, зголемена сензитивност на ангиотензин 2, руптуриран простациклин/тромбоксан прстен, активација на коагулациониот систем, водејќи до намалена мултиорганска перфузија. Хипертензијата во бременоста е предизвикана од абнормална трофобластна инвазија, водејќи кон намален утероплацентарен крвен проток, плацентарна исхемија, плацентата ослободува цитокини, ендотелијална дисфункција заради зголемување на ендотелин 1 и тромбоксан А2, редукција на нивоата на простациклин и азотен оксид и зголемена васкуларна сензитивност на ангиотензин 2.(27)

Епидемиолошките студии се согласуваат дека имунолошката маладаптација на феталниот графт игра голема улога во дефектната плацентација кој доведува до плацентна исхемија. (70) Исхемијата е предизвикана од неколку фактори:

- Имунолошка маладаптација
- Генетска предиспозиција
- Васкуларни медијатори

Ендотелна дисфункција: сите патишта на патогенезата на хипертензијата потекнуваат од ендотелната дисфункција.

Промените во плазминоген активаторот и/или рамнотежата помеѓу плазминоген активаторот и инхибиторната функција на рамнотежата на простациклин/тромбоксан изгледа дека води кон зголемена агрегација на тромбоцити и вазоконстрикција. Овие морфолошки и функционални промени во ендотелните клетки се одговорни за тригерот на клиничкиот синдром кој се карактеризира со артериски вазоспазам, зголемена агрегација на тромбоцити и капиларна пермеабилност, која се манифестира со хипертензија, едем, протеинурија и понекогаш тромбоцитопенија и органска хипоперфузија. (79)

Според епидемиолошките студии, прееклампсијата е почеста кај:

- примигравиди
- жени со повеќе абортуси и трансфузии се со помал ризик од развој на прееклампсија

- постои инверзна врска меѓу должината на кохабитацијата и појавата на прееклампсија
- Жените кои употребуваат бариерни контрацептивни мерки имаат двојно поголем ризик за развој на прееклампсија
- инциденцата на прееклампсија е повисока кај жените кои забремениле од донор на сперма. (79)

Дијагноза на гестациска хипертензија

Пациентката треба да мирува, седи 5 минути пред мерењето на крвниот притисок. Манжетната на сфингоманометарот треба да е во висина на срцето на надлактицата. Ако мерењето покажува зголемен притисок, мерењето се повторува уште два пати на растојание од 1 минута. За хипертензија се смета ако крвниот притисок е над 140/90 ммХг. (43,60)

Дијагноза на Прееклампсија

Прееклампсијата е клинички синдром кој опфаќа спектрум на знаци и симптоми кои се клинички обсервирани и се развиваат сами или во комбинација. Дијагнозата започнува со мерење на крвниот притисок. Се препорачува крвниот притисок да се мери во седечка позиција кај амбулантски пациентки и во полулежечка положба кај хоспитализирани пациентки. Пациентката треба да мирува, седи 5 минути пред мерењето на крвниот притисок. Манжетната на апаратот за притисок се поставува на десната надлактица која е во висина на срцето. Нормален притисок е 120/80mmHg. Ако мерењето покажува зголемен притисок, мерењето се повторува уште два пати на растојание од 1 минута. За хипертензија се смета ако крвниот притисок е над 140/90 mmHg.(58)

За дијагнозата на прееклампсијата, неопходно е присуство на зголемен крвен притисок со протеинурија. Присуството на протеинурија се одредува со стик во примерок за урина и се одредува квалитативно присуство протеини во урината. Најточно е квантитативно мерење на протеинската екскреција во урината во 24 часовен период. Дијагнозата на прееклампсија бара присуство на

протеинурија на 0,3г за 24 часа. Мерење со стик во примерок на урина $\geq 3+$ не е адекватен.

Традиционалните критериуми за потврдување на дијагнозата на прееклампсијата (појава на хипертензија и протеинурија по 20 гестациска недела) е соодветна за примена кај здрави нулипари бремени жени. Но, понекогаш хипертензија и протеинурија може да не е присутна кај 10-15% од пациентките кои имаат хемолиза, зголемени хепатални ензими и тромбоцитопенија (HELLP синдром) и кај 20-25% кај пациентките кои развиваат еклампсија.(90,91)

Поголем ризик е асоциран со присуство на протеинурија. Феталната смрт е трипати повисока кога протеинуријата е над 2г/24 часа. Кога дијастолниот притисок е 95mmHg или повисок, трипати се зголемува феталната смрт.(89)

Ризик фактори на Прееклампсија

- Примипара (x3)
- Возраст над 40 година (x3)
- Мултипни гестации (x5)
- Хронична хипертензија (x5)
- Хронично ренално заболување (x20)
- Антифосфолипиден синдром (x10)
- Тешка прееклампсија во претходната бременост (x10)
- Хомозиготни носители на ангиотензин T235 ген (x20)
- Фамилијарна историја на прееклампсија
- Жени родени со мала гестациска тежина
- Обезитет/гестациски дијабет
- Лош исход во претходната бременост (Фетален застој во раст, абрупција, фетална смрт)
- Преегзистирачки медицински-генетски состојби (хронична хипертензија, ренално заболување, тип1 инсулин зависен дијабет, антифосфолипиден антитело синдром, мутација на фактор V Leiden(83)

Хипертензија во бременост може да биде акутна гестациска хипертензија, прееклампсија и хронична есенцијална хипертензија.

Хипертензијата може да биде присутна пред бременоста, или првпат да биде дијагностицирана за време на бременоста. Некогаш може да се јави интрапартум или во постпородилниот период. (1,2)

5. КЛАСИФИКАЦИЈА НА ХИПЕРТЕНЗИЈА

За клинички цели, хипертензијата може да се класифицира во три категории:

5.1 Гестациска хипертензија

Гестациската хипертензија е развој на зголемен крвен притисок за време на бременоста или 24 часа постпартално, во отсуство на други знаци и симптоми на прееклампсија или преегзистентна хипертензија. Крвниот притисок се нормализира 12 недели постпартум. Хипертензијата се дефинира како крвен притисок поголем или еднаков 140mmHg систолен и дијастолен крвен притисок 90 mmHg. Хипертензијата треба да биде присутна на најмалку двапати, барем 4 часа разлика, но да трае максимално во период од 1 недела. Познато е дека некои жени со гестациска хипертензија може да имаат хронична хипертензија, која не била приметена од пациентката, и состојбата може да прогредира во симптоми на прееклампсија. Генерално, можноста за прогредирање кон прееклампсија зависи од гестациска возраст, времето на дијагнозата на почетокот на прееклампсијата е пред 35 гестациски недели.

Инциденцата е помеѓу 6-29% кај нулипари. 2-4% кај мултипари. Инциденцата се зголемува кај пациентки со мултипла бременост. Најчесто се јавува по 37 гестациска недела, и затоа исходот на бременоста обично е сличен со жени со нормотензивна бременост. Тежината на новороденото кај овие бремености е значително поголема од тие кај нормотензивните бремености. Сепак, жени со блага гестациска хипертензија имаат поголеми можности за раѓање со индукција, а помали од царски рез. Мајчиниот и перинаталниот морбидитет се суштински зголемени кај жени со тешка гестациска хипертензија. Навистина, овие жени имаат зголемен ризик за морбидитет во споредба со жени

со блага прееклампсија. Стапката од абрупција на постелката, предвремено раѓање (помалку од 35 гестациски недели), мала родилна тежина за возраста на новородените е слична кај жените со тешка прееклампсија. Овие жени треба да се третираат како да имаат тешка прееклампсија(8)

5.2 Прееклампсија и еклампсија

Класичната тријада од прееклампсија содржи хипертензија, протеинурија и едем. Сепак, има универзална согласност дека едемот не треба да се брои како дел од дијагнозата за прееклампсија бидејќи е составен симптом на нормалната бременост. 1/3 од екламптични жени немаат едем. Прееклампсија е дефинирана како гестациска хипертензија со протеинурија. Протеинуријата е дефинирана како концентрација на протеини во урина во 0,3г/24 часа. Во недостиг на протеинурија, синдромот на прееклампсија треба да се разгледа кога гестациската хипертензија е присутна во асоцијација со упорни церебрални симптоми, епигастрични или болки во десен горен квадрант на абдоменот, гадење или повраќање, фетален застој во растот, или абнормални лабораториски резултати како тромбоцитопенија, зголемени хепатални ензими. Во блага прееклампсија дијастолниот крвен притисок е под 110mmHg и систолниот крвен притисок е под 160mmHg. (42)

ПЕ е вид на хипертензија која е уникатна само во бременоста. Клиничките наоди можат да се манифестираат како мајчини симптоми (хипертензија и протеинурија со или без други мултисистемски дисфункции) или фетален синдром (фетален застој во растот, редуцирана околуплодова течност и абнормална оксигенација). Во пракса, мајчините симптоми од прееклампсија ја презентираат клинички спектрум со големи разлики кај прееклампсија која се јавува близу до терминот за раѓање, без докажано фетално инволвирање и прееклампсија асоцирана со ниска родилна тежина и предвремено раѓање.(19)

Прееклампсијата е хетерогена состојба. Патогенезата може да варира кај различни жени во зависност од факторите за ризик. Кај нулипарите, патогенезата е различна од жените со преегзистирачки васкуларни заболувања, мултифетална гестација, гестациска дијабетес, прееклампсија во претходната бременост. Патофизиологијата на прееклампсијата која се јавува рано во бременоста е

различна од прееклампсијата која се јавува близу до терминот за раѓање или во постпарталниот период.(60)

Инциденцата на прееклампсија се движи меѓу 5-7% кај здрави нулипари. Кај нив прееклампсијата најчесто е лесна форма и се јавува близу терминот за раѓање или постпартален период. Постои минимален фетален ризик или лош исход за плодот. Инциденцата и тежината на прееклампсијата е повисока кај жени со мултифетална гестација, хронична хипертензија, претходна прееклампсија, прегестациски дијабетес мелитус или преегзистирачка тромбофилија.(79)

5.2.1 Атипична прееклампсија

Најновите податоци укажуваат дека може да се развие прееклампсија или еклампсија без хипертензија или протеинурија. Кај овие видови на прееклампсија присутни се други симптоми и лабораториски отстапки.

Во отсуство на протеинурија, прееклампсијата се јавува кога гестациската хипертензија се јавува како перзистентен симптом или со абнормални лабораториски тестови. 25-50% од лесните форми на гестациска хипертензија прогредираат во прееклампсија. Стапката на прогресија зависи од гестациската возраст на појава на хипертензија и достигнува до 50% кога гестациската хипертензија се јавува пред 32 гестациска недела. Најголем дел од случаевите резултираат со предвремено раѓање и мала гестациска тежина. Затоа, кај овие жени потребна е честа контрола за рана дијагноза на прееклампсија (чести лабораториски анализи) и фетален раст (чести ултразвучни прегледи).

На прееклампсија треба да се размислува при појава на тешка гестациска хипертензија асоцирана со лош мајчин-перинатален исход. Тешка гестациска хипертензија е асоцирана со висок мајчин и перинатален морбидитет во споредба со лесните форми на прееклампсија. Пациентките со тешка хипертензија имаат лош мајчин и фетален исход, слично со жените со тешка прееклампсија. (8)

Пациентките со тешка хипертензија треба да се смета дека имаат атипична прееклампсија и треба да се хоспитализираат, да се ординира терапија за

превенција на еклампсија, чести лабораториски анализи, антихипертензивни лекови, стероиди за матурација на фетално белодробие и породување по 34 гестациска недела, или порано ако е потребно.(79)

Синдром на капиларна пермеабилност: едем на лицето, асцит, белодробен едем, гестациска протеинурија.

Кај некои пациентки со прееклампсија заболувањето може да се манифестира со зголемена капиларна пермеабилност (протеинурија, асцит, белодробен едем) екцесивно добивање на тежина, или спектрум на абнормална хемостаза со мултиорганска дисфункција. Овие пациентки се манифестираат со нетипични клинички манифестации на прееклампсија како протеинурија без едем на лицето, асцит, добивање тежина со лабораториски пореметувања или присуство на симптоми без хипертензија. Пациентките со абнормални лабораториски анализи или со главоболка треба да се размислува дека можат да имаат прееклампсија.(23,24)

Еклампсија е појава од напади во втората половина од бременоста и не се препишуваат на други причини.

Гестациска протеинурија

Гестациска протеинурија се дефинира како уринарна протеинска екскреција најмалку 300мг/24 часа. Точната инциденца на гестациската протеинурија пред прогресијата во прееклампсија не е позната. Изолирана гестациска протеинурија е забележана кај 4% од бремените жени во две мултицентрични студии. Кај истите студии 4,3%-7% од пациентките имаат комбинирано протеинурија и гестациска хипертензија. 1/3 од пациентките со гестациска протеинурија може да прогредира во прееклампсија. Некои автори сметаат дека само гестациската протеинурија може да е предвесник на прееклампсија.

Жени со појава на протеинурија треба да се мониторираат еднаш или двапати неделно за рана дијагноза на прееклампсија.(23,44)

5.2.2 Прееклампсија-Еклампсија пред 20 гестациска недела

Прееклампсија/еклампсија пред 20 гестациска недела се јавува кај моларна бременост, хидропсна дегенерација на плацентата со или без постоечки фетус. Многу ретко прееклампсија може да се јави во првата половина на бременоста и без моларна дегенерација на плацентата како лупус нефритис, хемолитички уремички синдром, синдром на антифосфолипидни антитела или тромботична тромбоцитопенична пурпура. Во отсуство на друга патологија, пациентките треба да се третираат како тешка прееклампсија.

Пациентките кои имаат конвулзии асоцирани со хипертензија и протеинурија во првата половина на бременоста треба да се сметаат дека имаат еклампсија додека не се докаже спротивното. Кај овие пациентки треба да се направи ултразвучен преглед да се исклучи моларна бременост и хидропична или цистична дегенерација на плацентата. Ако се направи доплер на артерија утерина постои “ноч“ како карактеристичен за зголемен отпор во плацентата кај пациентките со прееклампсија. (79)

5.3 Хронична хипертензија

Дефинирана како хипертензија присутна пред бременоста или дијагностицирана пред 20-тата гестациска недела. Хипертензијата која опстојува повеќе од 3 месеци постпартум исто е класифицирана како хронична хипертензија.

5.3.1 Хронична хипертензија со суперпонирана преклампсија

Жени со хронична хипертензија можат да развијат суперимпонирана преклампсија која што го зголемува морбидитетот на мајката и фетусот. Дијагнозата се поставува со една или повеќе појави на хипертензија. Развој на протеинурија дефинирана како уринарна екстракција од 0,3г/24 часа, отсуство на протеинурија пред 20 гестациска недела, или кај жени со протеинурија и хипертензија пред 20-тата гестациска недела, тешка егзацербација во хипертензија и развој на тромбоцитопенија и абнормални хепатални ензими. (43)

6. ПРЕДИКЦИЈА НА ПРЕЕКЛАМПСИЈА

Во литературата постојат над 100 клинички, биофизички и биохемиски тестови кои се препорачувале за предикција на прееклампијата. Ниеден од нив не е доволно сигурен за примена во клиничката пракса.

Предложени се повеќе биохемиски маркери за предикција на прееклампијата кај бремените жени базирани на специфични патофизиолошки абнормалности кои се поврзани со прееклампијата. Тоа се маркери за плацентарна дисфункција, ендотелијална и коагулациона активација, ангиогенеза и маркери на системска инфламација. Резултатите на различни студии сугерираат дека анализите на овие маркери се неконзистентни, со ниска специфична и предиктивна вредност за рутинска употреба во клиничката пракса.(19)

Во 2017 година претставниците на Фондацијата за фетална медицина претставија скрининг метод базиран на алгоритам (комбинација на мајчини фактори, среден артериски притисок, пулсатилен индекс на утерината артерија и плацентарниот фактор за раст). Користејќи сличен алгоритам со додавање на плазма протеин А асоциран со бременоста (PAPP-A)-се спроведе ASPRE студијата-која се состои од употреба на Аспирин 150мг за превенција на прееклампија. Во првиот триместар се прави скрининг за појава на прееклампија со соодветниот алгоритам и кај високо ризичните пациентки се ординира Аспирин 150 мг дневно до 36 гестациска недела. Стапката на детекција на прееклампија е 76% и кај пациентките под терапија со Аспирин 150мг е забележано сигнификантно намалување на појавата на прееклампија.(69)

Најветувачки откриен скрининг метод е методот со комбинација на биомаркерите sFLT1/PIGF во третиот триместар кој се покажал високо сензитивен и специфичен за рана дијагноза и прогноза на прееклампијата. Во својот докторат со наслов „Евалуација на серумските нивоа на плацентарните ангиогени кај трудниците со прееклампија и на влијанието на нивниот сооднос на проценката на тежината на клиничката слика, матерналниот и перинаталниот исход“, Самарциски И. ја одредува сигнификантната поврзаност меѓу висината на ангиогените и тежината на клиничката слика на прееклампијата. (80)

Скринингот со биомаркерите се ефтини и сигурни методи за утврдување состојби кои можат да бидат животнотаканувачки дури и во делови со ограничени ресурси и искуство.

Неколку студии покажуваат зголемено ниво на инфламаторни цитокини кај прееклампсијата во споредба со нормалните бремености.(20)

Во студијата се споредуваат вредностите на ЦРП, ПЦТ и ТНФа кај пациентки со различна форма на прееклампсија со вредностите на овие инфламаторни параметри кај здрави трудници. (7)

Постојат повеќе студии кои потврдуваат дека вредностите на овие параметри се повисоки кај пациентките со прееклампсија. Така, во студијата на Rebelo et al. нивото на ЦРП е сигнификантно повисоко кај пациентките со прееклампсија отколку кај здравите трудници (64).

Mihu et al.(54) Исто така ја компарирале вредноста на ЦРП кај пациентки со прееклампсија и кај здрави бремени пациентки. Утврдиле дека нивото на ЦРП кореспондира со тежината на клиничката слика на прееклампсијата. Бидејќи се работи за лесно достапен, брз и релативно евтин тест, широко е прифатен во клиничката пракса (10).

Mangogna et al.(45) (2019) Ги испитувале нивоата на ПЦТ кај пациентки со средна и тешка форма на прееклампсија и утврдиле дека ПЦТ е сигнификантно подоминантен маркер за утврдување на тежината на клиничката слика на прееклампсијата (4).

Во студијата на Kucukgoz Gulec et al.(33) сигнификантно повисоки вредности на ЦРП и ПЦТ се детектирани кај тешката форма на прееклампсија во споредба со средната форма на прееклампсија. Тие заклучуваат дека и двата инфламаторни маркери се фактори на ризик за појава на прееклампсија.(2012)

Истовремено ги цитираат и другите автори кои ги испитуваат инфламаторните биомаркери за одредување на тежината на прееклампсијата како: Agostinis et al. (2018); Uckan and Sahin (2018); Jannesari and Kazemi (2017); Duckworth et al. (2016); Birdir et al. (2015) (29).

Локалното и системското зголемување на проинфламаторните цитокини ја зголемуваат продукцијата на ПЦТ од макрофагите, ПЦТ го оштетува ендотелот и консеквентно ја зголемува преекламптичната ендотелиална дисфункција. Заради клиничкото и дијагностичкото значење на ПЦТ, неговите серумски концентрации можат да се сметаат за добар дијагностички маркер за прееклампсија. Исто така, ПЦТ е добар прогностички маркер за тежината на прееклампсијата (3,4).

Во студијата на Mavardi et al. (2019) утврдено е дека се зголемуваат нивоата на ТНФа и ИЛ-6 кај прееклампсијата како резултат на ендотелното оштетување.(48) Исто така, студијата на Rodriguez dos Pasos (2021) утврдила дека високите вредности на ТНФа кај пациентките со прееклампсија ја намалуваат експресијата на аквапорин 3 и негативно влијаат на миграцијата на трофобластните клетки. (65)

Испитувањата во поновиот период укажуваат дека инфламаторните биомаркери се тесно поврзани со развојот на прееклампсијата и допринесуваат за одредување на тежината на клиничката слика. Затоа е издржано да се продолжи во таа насока за утврдување на параметри кои брзо, лесно и точно ќе предвидат појава на прееклампсија и со нивно следење ќе се овозможи навремено термимирање на бременоста и избегнување на потешките компликации на прееклампсијата(19).

Студиите на доплер ултразвукот не се карактеристични за скрининг на прееклампсијата, но доплерот на утерината артерија може да е корисен како скрининг тест кај жени со висок ризик за прееклампсија.

7. ПРЕВЕНЦИЈА НА ПРЕЕКЛАМПСИЈА

Многу рандомизирани студии проучувале методи за превенција на прееклампсијата. Резултатите покажале минимален или никаков бенефит.

- Високо протеинска исхрана и несолена диета
- Калциум
- Магезиум
- Цинк
- Риба
- Антихипертензивни лекови
- Антитромботични агенси
- Нискодозажен аспирин
- Dipyridamole
- Хепарин
- Витамин Е и Ц

Суплементацијата со калциум не е докажана како успешна за превенција на прееклампсијата. (23)

Антитромботични агенси-Многу рандомизирани студии употребувале нискодозажен Аспирин (50-150мг/ден). Вазоспазмот и нарушувањата во коагулацијата кај прееклампсијата е предизвикана делумно од нерамнотежата на тромбосан A_2 -простациклин односот.

Направена е мета анализа од страна на Perinatal Antiplatelet Review of International Studies (PARIS) Collaborate Group за ефективноста и безбедноста на Аспиринот во превенцијата на прееклампсијата. Оваа мета анализа сугерира дека нискодозажен Аспирин го подобрува исходот на бременоста кај овие жени ако се почне пред 16 гестациска недела. Голема мултицентрична студија од National Institute of Child Health and Human Development-спонзорирана студија покажала дека бремени жени со висок ризик за развој на прееклампсија немаат бенефит од третманот со ниско дозажен Аспирин. Некои автори препорачуваат употребата на Аспиринот да се базира на индивидуален ризик за развој на прееклампсија. Но, расположивите податоци не препорачуваат таков третман.(69)

Витамин Ц и Е-Постојат студии кои препорачуваат употреба на витамин Ц и Е заради намалената антиоксидативна активност, зголемениот оксидативен стрес во мајчината циркулација и плацентата кои допринесуваат за појава на прееклампсија. Но, неколку рандомизирани истражувања кај жени со низок и висок ризик за прееклампсија не откриле намалување на стапката на прееклампсија со суплементација со витамин Ц и Е. (23)

8. ЛАБОРАТОРИСКИ АБНОРМАЛНОСТИ КАЈ ПРЕЕКЛАМПСИЈАТА

Ренална функција

Во нормалните бремености се зголемува стапката на гломеруларната филтрација и се намалува нивото на серумскиот креатинин, уреа и урична киселина. Кај прееклампсијата вазоспазмот и едемот на ендотелот на гломеруларните капилари доведуваат до намалување на стапката на гломеруларната филтрација до 25%. Нивоата на уричната киселина се зголемени кај жени со прееклампсија, но одредувањето на уричната киселина не е сензитивно ниту специфичено за предикција на прееклампсија.(79)

Хепатална функција

Хепарот е зафатен само кај 10% од пациентките со прееклампсија. Кај нив се јавува зголемување на хепаталните трансмилази, особено кај HELLP синдром. Може да се јави зголемување на индиректниот билирубин.(79)

Хематолошки промени

Плазма фибринопептид А, нивоата на д-димерите и циркулирачките тромбин-антитромбин комплекси се повисоки кај жените со прееклампсија. Активноста на плазма антитромбин III е намалена што доведува тромбинска генерација.

Тромбоцитопенија е хематолошка абнормалност кај жените со тешка прееклампсија која корелира со тежината на процесот и присуство или отсуство на абрупција на постелката. Во студијата на Burrows and Kelton утврдено е дека тромбоцитопенијата се јавува кај 15% од случаите.(9)

HELLP Синдром

Постојат повеќе дебати за дефиницијата за HELLP синдром.

Лабораториски критериуми за HELLP синдром-Хемолиза-дефинирана со присуство на микроангиопатична хемолитична анемија. Абнормална периферна размаска (шистиоцити), зголемен серумски индиректен билирубин, зголемено ниво на лактат дехидрогеназа, намалување на нивото на хемоглобин. Но, постојат случаи на HELLP синдром каде нема хемолиза.

Постои зголемено ниво на хепатални трансамилази, но нивото на зголемувањето не корелира со тежината на клиничката слика.

Третото пореметување кај HELLP синдром е тромбоцитопенија. Martin и колегите направиле класификација на HELLP синдромот според нивото на тромбоцитопенија.

- I Класа ниво на тромбоцити под $50\,000/\text{mm}^3$
- II Класа ниво на тромбоцити од $50\,000\text{--}100\,000/\text{mm}^3$
- III Класа ниво на тромбоцити $100\,000\text{--}150\,000/\text{mm}^3$

Оваа класификација се употребува за предикција за брзината на здравување постпартално, мајчин перинатален исход.(12)

Критериумите за дијагноза на HELLP синдром

- Хемолиза (најмалку 2 од дадените)
Периферна размаска (шистиоцити)
Серумски билирубин ($\geq 1,2\text{mg/dL}$)
Низок серумски хаптоглобин
- Тешка анемија, без крвозагуба
- Зголемени хепатални ензими
Аспартат трансаминаза(АСТ) или аланин трансаминаза (АЛТ) $\geq$ двапати над нормалните вредности
Лактат дехидрогеназа (LDH) $\geq$ двапати над нормалните вредности

- Тромбоцитопенија ($<100\,000/\text{mm}^3$)
- HELLP синдром (хемолиза, зголемени хепатални ензими, тромбоцитопенија)

Рана детекција на HELLP синдром е тешка кај жени со неспецифични симптоми или суптилни знаци на прееклампсија. Болка во десен болен квадрант или во епигастриум, наугеа и повраќање се јавуваат 30-90% кај случаите со HELLP синдром. Главоболка се јавува кај 33-61% од случаите со HELLP синдром. Заради тромбоцитопенијата се јавува крварење од мукозни површини, хематурија, петехијални крварења. Се јавува хипертензија кај 82-88% од случаите, но кај 15-50% може да е лесна хипертензија, а кај 12-18% може да нема хипертензија. Најчесто кај 86-100% има протеинурија, но кај 13% од случаите може да е отсутна протеинурија.(79)

9. МЕНАЏМЕНТ НА ПРЕЕКЛАМПСИЈА

9.1 Антепартум менаџмент на лесна форма прееклампсија

Жените со гестациска хипертензија се со ризик за прогресија кон тешка хипертензија, прееклампсија или еклампсија. Ризикот е поголем ако гестациската недела е помала за време на дијагнозата. Затоа, овие пациентки потребно е почесто да се мониторираат. Антихипертензивните лекови не го подобруваат исходот од бременоста. Ако состојбата не прогредира, жените со гестациска хипертензија можат да ја продолжат бременоста до 37 гестациска недела. За време на раѓањето и постпартум не е потребна профилакса од конвулзивни напади, бидејќи стапката на еклампсија е 1/500.²

Жените со гестациска хипертензија се ризични за развој на тешка хипертензија, прееклампсија или еклампсија. Ризикот се зголемува колку е помала гестациската недела кога е дијагностицирана. Затоа треба често да се следи мајчината и феталната состојба за да се утврди прогресијата во тешка хипертензија и прееклампсија. Мајчината евалуација бара неделна пренатална посета, едукација за преекламптични симптоми и проверка на крвна слика, хепатални ензими и урина. Феталната евалуација вклучува ултразвучна

евалуација на феталниот раст и околуплодовата течност и неделен нонстрес тест. Контролата на мајчиниот крвен притисок и антихипертензивните лекови не го корелираат исходот од бременоста кај жени со гестациска хипертензија.

Во отсуство на прогресија во тешка прееклампсија, жените со гестациска хипертензија може да ја продолжат бременоста до 37 гестациска недела.

Пациентките со лесна и средно тешка форма на прееклампсија(СТП) можат да се третираат во домашни услови. Пациентките со тешка форма на прееклампсија(ТП) се хоспитализира, се мониторира, а дефинитивен третман е отстранување на постелката и породување. (90)

10. ИНФЛАМАТОРНИ МАРКЕРИ ЗА ПРЕЕКЛАМПСИЈА

10.1 Ц-РЕАКТИВЕН ПРОТЕИН И ПРЕЕКЛАМПСИЈА

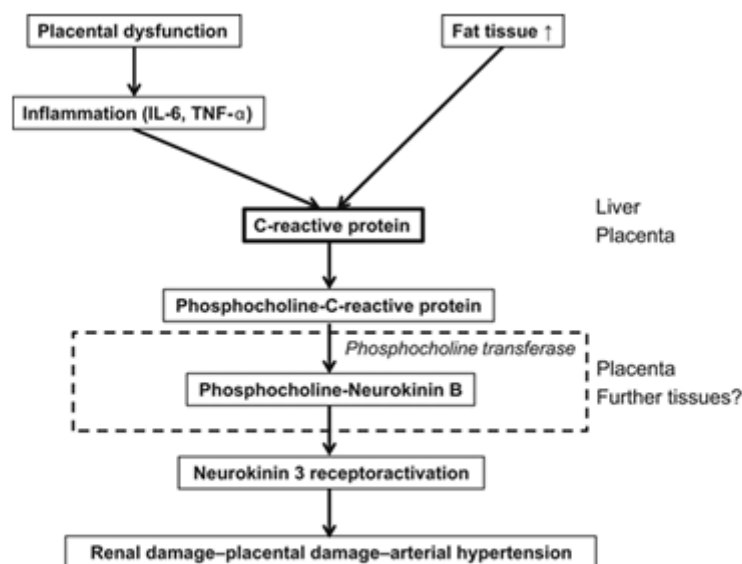
Прееклампсијата е заболување каде се зголемува антиангиогенезата и инфламацијата. Растворливите варијанти на рецепторот 1 на васкуларниот ендотелен фактор на раст и на рецепторот за коактивирање на туморскиот фактор- β ендоглин се вклучени во антиангиогениот одговор, но сепак инфламаторниот одговор е комплексен и вклучува повеќе цитокини.(7) Очигледно, цитокините како што се интерлеукин-6 и ТНФа се зголемени кај прееклампсија. Овие цитокини го поддржуваат делувањето на Ц-реактивен протеин од акутната фаза (ЦРП). Редовно произведен во црниот дроб, ЦРП е откриен и во плодовата вода. Бидејќи се врзува за површинскиот фосфохолин, тој го активира системот на комплементот.(15)

Долго време, забележана е улогата на ЦРП во прееклампсија. Студиите кои ги истражуваат генетските варијанти на ЦРП поврзани со негативни кардиоваскуларни исходи може да идентификуваат поврзаност на овие варијанти со прееклампсија кај независни популации. Неколку студии сугерираа дека прееклампсијата е поврзана со зголемени нивоа на ЦРП.(86) Во метаанализа која ги истражува студиите со перспективна поставеност за корелација на концентрациите на ЦРП со последователна појава на прееклампсија, беше идентификувана многу значајна врска со индексот на телесна маса. Бидејќи

зголемено ниво на ЦРП е пронајден пред почетокот на болеста, може да се земе предвид патомеханистичката улога.(19)

Авторите истражувањето го започнаа со фактот дека ЦРП се врзува за фосфохолинот. Бидејќи плацентата е едно од ткивата на кои е локализирана активноста на фосфохолин трансферазата, може да се примени посттранслациска модификација на фосфохолин. Тие откриле дека ЦРП и неурокинин Б се локализирани во клетките на вилозните синцитиотрофобластни клетки, па дури и идентификувале врска помеѓу ЦРП, сигнализацијата на рецепторот на неурокинин 3 и секрецијата на sFlt-1 во експлантите на човечки плацентарни ресички.(34)

Овие наоди се од интерес од различни причини. Прво, тие обезбедуваат врска помеѓу проинфламаторните маркери, но и состојбите на мајката, како што е зголемен индекс на телесна маса со зголемени нивоа на ЦРП и развој на прееклампија. Воспалението се смета за секундарен настан во повеќето форми на прееклампија, но сепак високата телесна тежина може да се појави како независен почетен настан во патогенезата на прееклампијата бидејќи предиспонира за повисоки нивоа на ЦРП.

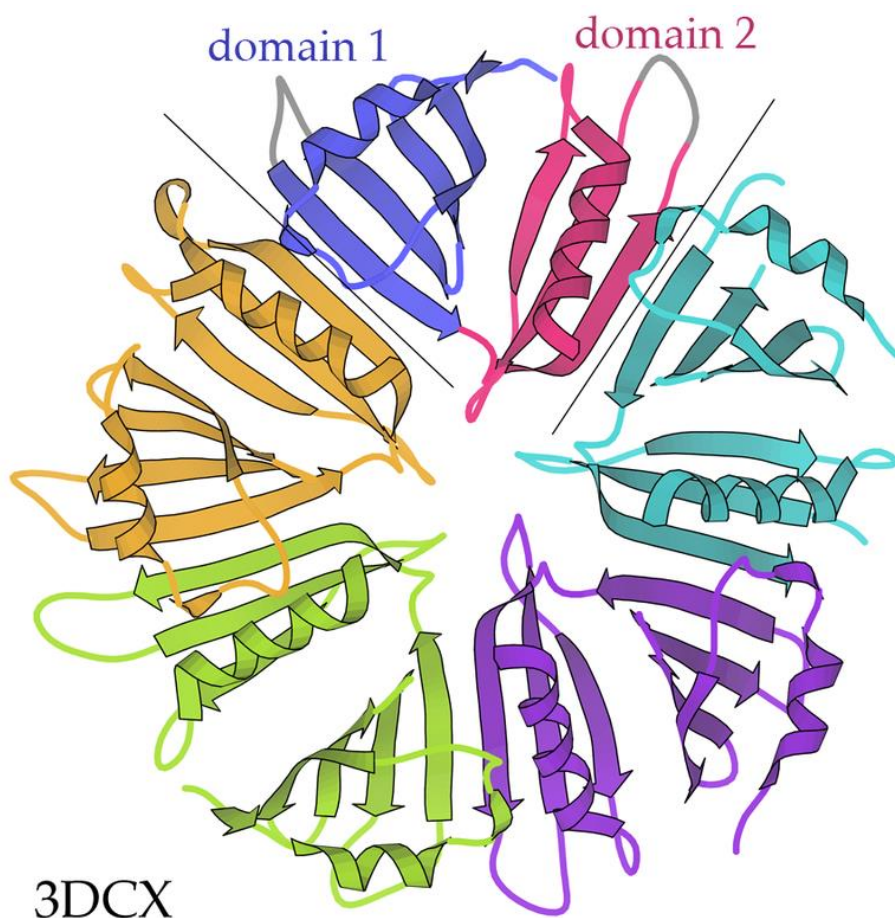


Markus G. Mohaupt. Hypertension. C-Reactive Protein and Its Role in Preeclampsia, Volume: 65, Issue: 2, Pages: 285-286, DOI: (10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.04531)

© 2014 American Heart Association, Inc.

Слика 4: ЦРП и ПЕ

Ц-реактивен протеин (ЦРП) е прстенест пентамерен протеин кој се наоѓа во крвната плазма, чии циркуирачки концентрации се зголемуваат како одговор на воспалението. Тоа е протеин од акутна фаза од хепатално потекло кој се зголемува по секрецијата на интерлеукин-6 од макрофагите и Т-клетките. Неговата физиолошка улога е да се врзува за лизофосфатидилхолин изразен на површината на мртвите или клетки кои умираат. (и некои видови бактерии) со цел да го активира системот на комплементот преку C1q.



Слика 5: Пентамерна структура на ЦРП (56)

ЦРП се синтетизира од црниот дроб како одговор на факторите ослободени од макрофагите, Т-клетките и масните клетки (адипоцити). Тој е член на семејството на мали пентраксини (познати и како кратки пентраксини). Полипептидот кодиран од овој ген има 224 аминокиселини.(56)

Функција

ЦРП се врзува за фосфохолинот изразен на површината на бактериските клетки како што е пневмококната бактерија. Ова го активира системот на комплементот, промовирајќи фагоцитоза од макрофагите, што ги чисти некротичните и апоптотичните клетки и бактерии. Со овој механизам, ЦРП се врзува и за исхемични/хипоксични клетки, кои би можеле да се регенерираат со време. Сепак, врзувањето на ЦРП предизвикува нивно предвремено отстранување. ЦРП е праисториско антитело и се врзува за Fc-гама рецепторот IIa, за кој се врзуваат и антителата. Покрај тоа, ЦРП го активира класичниот пат на комплементот преку врзување на C1q. Така, ЦРП формира имуни комплекси на ист начин како и антителата на IgG.

Овој таканаречен одговор на акутна фаза се јавува како резултат на зголемување на концентрациите на интерлеукин-6 (IL-6), кој се произведува од макрофаги како и од адипоцити како одговор на широк опсег на акутни и хронични воспалителни состојби како што се бактериски, вирусни или габични инфекции; ревматски и други воспалителни заболувања; малигнитет; и ткивна повреда и некроза. Овие состојби предизвикуваат ослободување на IL-6 и други цитокини кои предизвикуваат синтеза на ЦРП и фибриноген од страна на црниот дроб. Тој игра улога во вродениот имунитет како ран одбранбен систем против инфекции. (56)

10.2 ПРОКАЛЦИТОНИН И ПРЕЕКЛАМПСИЈА

Прокалцитонин (ПЦТ), протеин кој се состои од 116 аминокиселини, е пептид прекурсор на калцитонин, хормон кој се синтетизира од парафоликуларните Ц клетки на тироидната жлезда и е вклучен во хомеостазата на калциумот. Прокалцитонин произлегува од препрокалцитонин разделен од ендопептидаза.(3)

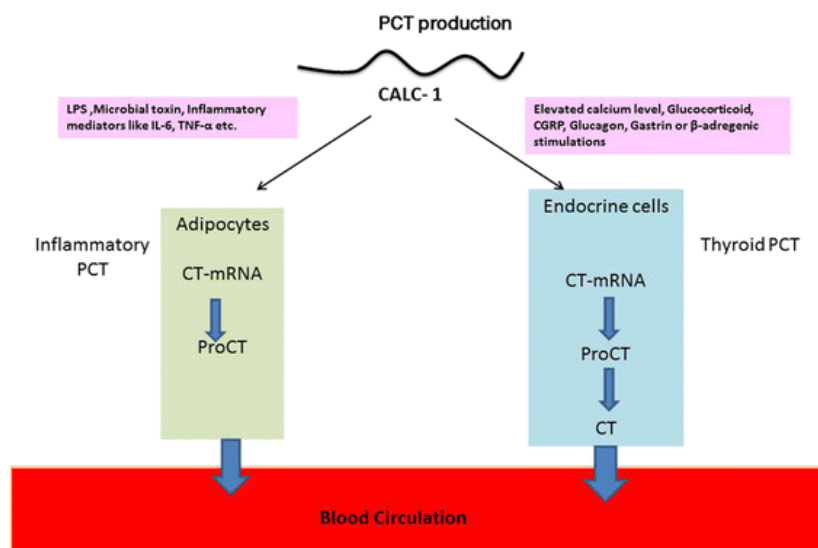
Референтната вредност за ПЦТ кај возрасни е помала од 0,1 ng/mL. Нивоа поголеми од 0,25 ng/mL може да укажуваат на присуство на инфекција. (17)

Главната функција на калцитонин е да ја намали апсорпцијата на калциум од остеокластичните клетки, што го зголемува нивото на калциум во циркулацијата. Полуживотот на ПЦТ е 25-30 часа. Серумските концентрации на ПЦТ се значително зголемени како одговор на инфективни стимули, габични инфекции, трауми и хируршки интервенции. (4)

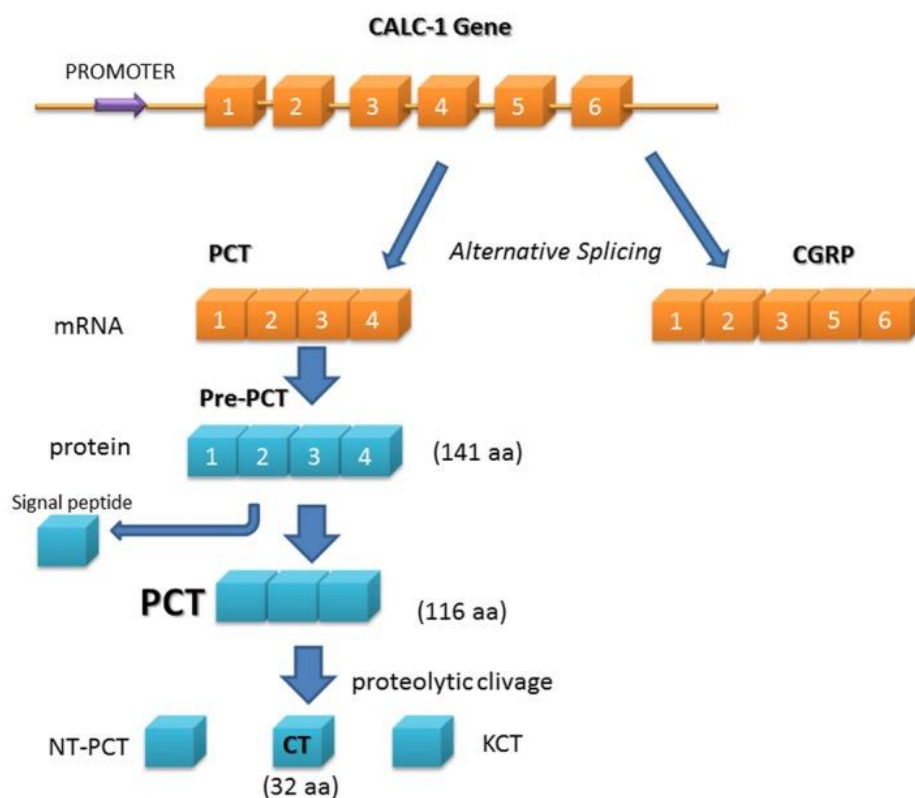
ПЦТ неодамна доби зголемено внимание како корисна мерка за разликување помеѓу акутна бактериска инфекција и други воспалителни и фебрилни синдроми. Истражувањата покажаа дека зголемените серумски нивоа на ПЦТ имаат значително повисока специфичност за инфекција од ЦРП.(45)

Нормално произведен во Ц-клетките на тироидната жлезда, ПЦТ обично се разделува на калцитонин, катакалцин и Н-терминален остаток. Во нормални околности, ПЦТ не се ослободува во крвотокот; сепак, за време на тешка инфекција во плазмата, нивоата можат драстично да се зголемат.(51)

Кај здрави луѓе, нивоата на ПЦТ не се откриваат или се многу ниски ($<0,1\text{ ng/mL}$). За време на системска бактериска инфекција, нивоата на ПЦТ може да се зголемат на повисоки од 100 ng/mL . Моментално достапните дијагностички тестови го мерат делот на калцитонин/N-ProCT од протеинот и затоа само фрагмент од 114 до 116 аминокиселинскиот синџир на прохормонот.(52) Корисен референтен опсег за исклучување на сепса и системско воспаление е помал или еднаков на $0,2\text{ ng/mL}$. Плазматските нивоа поголеми од или еднакви на $0,5\text{ ng/mL}$ треба да се толкуваат како абнормални и да укажуваат на сепса. По достигнувањето на максималните нивоа, циркулирачкиот ПЦТ има полуживот од приближно 22 до 35 часа во серумот, а неговата концентрација се намалува со 50% стапка на исчезнување во плазмата од околу 1 до $1\frac{1}{2}$ дена.(46)



Слика 6: Синтеза на ПЦТ (44)



Слика 7: Синтеза на ПЦТ(45)

Шематски приказ на синтезата на полипептид алфа-1 (CALC-1) и прокалцитонин (ПЦТ) поврзан со генот калцитонин. КТ = калцитонин; NT-РСТ = N-терминален ПЦТ; КСТ = катакалцитонин. ПЦТ mRNA се произведува со алтернативно спојување на истиот ген на пептид поврзан со генот на калцитонин (CGRP). Транслацијата на мРНК води до синтеза на протеин од 141 аминокиселина, именуван пред-ПЦТ, кој се разделува во ПЦТ.

ПЦТ се произведува од (генот поврзан со калцитонин полипептид алфа-1 (CALC-1) лоциран на хромозомот 11 (11p15.2), кој содржи шест егзони. Производот на mRNA е познат како пред-ПЦТ, кој дополнително се разделува за да се генерира ПЦТ (116 аминокиселина). Конечно, овој протеин се разделува на три различни молекули: активна КТ (32 аминокиселина), катакалцитонин (21 аминокиселина) и N-терминална ПЦТ (57 аминокиселина). Нормално, генот CALC-1 во клетките на тироидната жлезда Ц е индуциран од зголемено ниво на калциум, глукокортикоид, пептид поврзан со генот на калцитонин (CGRP), глукагон, гастрин или β -адренергични стимулации речиси целиот ПЦТ формиран во клетките на тироидната жлезда Ц се претвора во КТ.(47)

Прекумерното воспаление на интерфејсот помеѓу фетусот и мајката е поврзано со гестациски компликации како што се предвремено породување, интраутерино ограничување на растот и ПЕ. Во здрава бременост, имунолошките регулаторни механизми го спречуваат прекумерното системско воспаление. Сепак, кај ПЕ, регулирањето на имунолошките одговори е нарушено како резултат на аберантното активирање на вродените имунолошки клетки (57,59)

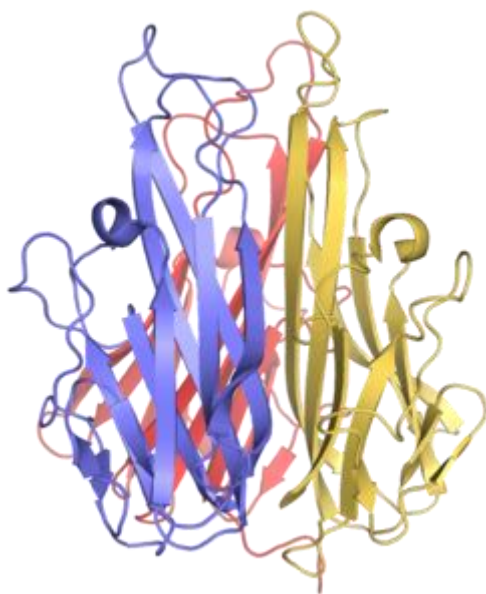
10.3 ТУМОР НЕКРОТИЗИРАЧКИ ФАКТОР α И ПРЕЕКЛАМПСИЈА

Тумор некротизирачкиот фактор α (ТНФа) се произведува првенствено од активирани макрофаги и предизвикува воспаление со врзување за неговите рецептори на други клетки. Тој е член на суперсемејството на туморски некротични фактори, семејство на трансмембрански протеини кои се цитокини, хемиски гласници на имунолошкиот систем. Прекумерното производство на ТНФа игра клучна улога кај неколку воспалителни болести, а лековите што го блокираат ТНФа често се користат за лекување на овие болести.(14)

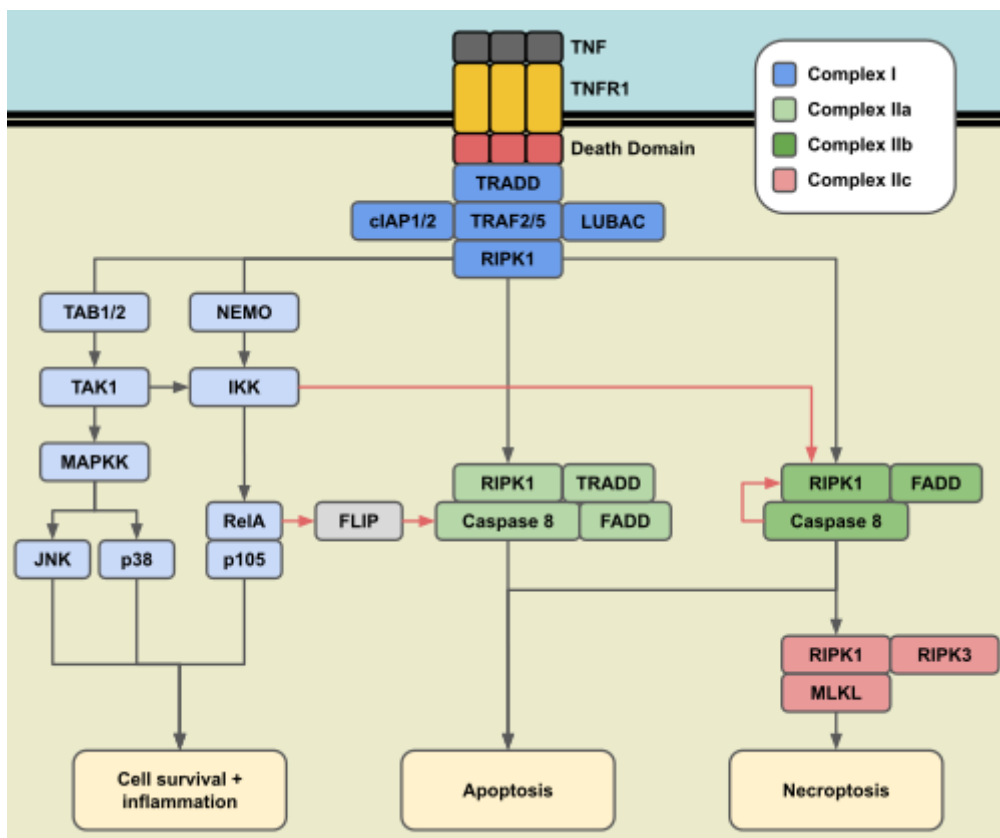
ТНФа се произведува првенствено од макрофаги, но се произведува и во неколку други типови клетки, како што се Т-клетки, Б-клетки, дендритични клетки и мастоцити. Се произведува брзо како одговор на патогени, цитокини и стресори од животната средина.(50) ТНФа првично се произведува како трансмембрански протеин тип II (tmTNF), кој потоа се разложува со ТНФа конвертирачки ензим (TACE) во растворлива форма (sTNF) и се лачи од клетката. Три молекули на ТНФ се спојуваат за да формираат активен хомотример, додека поединечните молекули на ТНФ се инертни.(16) Кога ТНФа се врзува за своите рецептори, рецепторот 1 на факторот на туморска некроза (TNFR1) и рецепторот 2 на факторот на туморска некроза (TNFR2), се активира патека на сигнали во рамките на целната клетка, што резултира со воспалителен одговор. sTNF може да активира само TNFR1, додека tmTNF може да активира и TNFR1 и TNFR2, како и да активира воспалителни сигнални патишта во рамките на сопствената клетка. Ефектите на ТНФа врз имунолошкиот систем вклучуваат активирање на белите крвни клетки, коагулација на крвта, лачење на цитокини и треска. ТНФа, исто така, придонесува за хомеостаза во централниот нервен систем.(24)

Функција

ТНФа е централен медијатор на вродениот имунолошки одговор на телото. Со врзување за рецепторите TNFR1 и TNFR2, ТНФа може да предизвика или преживување на клетките или смрт на клетките во целната клетка. Одговорот на преживување на клетките вклучува клеточна пролиферација и активирање на воспалителни сигнали, додека одговорот на клеточната смрт може да биде или апоптоза, контролирана смрт на клетката, или некроптоза, помалку контролирана смрт што предизвикува воспаление и интерференција во околното ткиво.(61) ТНФа го индуцира преживувањето на клетките по дифолт, но клеточната смрт може да биде предизвикана од фактори како што се нарушување на воспалителните патишта од патогени, костимулација со други цитокини и вкрстена комуникација помеѓу TNFR1 и TNFR2. Дополнително, трансмембранскиот TNF (tmTNF) делува како обратен сигнализатор, предизвикувајќи различни реакции во сопствената клетка во зависност од типот на клетката и стимулансот.(30)



Слика 8: Структура на ТНФ α (24)



Слика 9: Активност на ТНФ α (24)

По активирањето од страна на ТНФ α , TNFR1 тримеризира и формира комплекс I со регрутирање на RIPK1 и TRADD, кој регрутира TRAF2, cIAP1 и cIAP2, и LUBAC. cIAP1 и cIAP2 се убиквитински лигази кои формираат K63-поврзани убиквитински ланци, кои регрутираат TAK1 преку TAB2 и TAB3. LUBAC е исто така убиквитинска лигаза која формира M1-поврзани убиквитински ланци, кои привлекуваат IKK преку NEMO. TAK1 ги активира MAPK патеките, како и IKK, што пак го активира NF- κ B пат. MAPK патеките и NF- κ B патот активираат повеќе транскрипциски фактори во јадрото, што резултира со преживување на клетките, пролиферација и воспалителен одговор. Комплексот I е негативно регулиран од деубиквитирази како што се A20, CYLD и OTULIN, кои го дестабилизираат комплексот I.

Комплексот II се формира кога RIPK1 и/или TRADD се дисоцираат од комплексот I и се врзуваат со FADD за да ја активираат каспазата 8, што доведува до клеточна смрт. Комплексот IIa го вклучува TRADD и може да ја активира каспазата 8 без RIPK1, додека комплексот IIb не го вклучува TRADD, па затоа зависи од RIPK1 за активирање на каспазата 8. Патиштата на комплексот I индуцираат три контролни точки кои го спречуваат комплексот II да предизвика клеточна смрт.

На првата контролна точка, IKK го оневозможува RIPK1 преку фосфорилација додека е прикачен на комплексот I. Ова го оневозможува комплексот IIb, кој зависи од RIPK1. Бидејќи IKK зависи од убиквитинацијата на комплексот I, условите што влијаат на убиквитинацијата, како што се инхибиција на cIAP1/2 и LUBAC, мутација на местото на акцептор на убиквитин на RIPK1 или недостатоци на A20 и OUTLIN, можат да го оневозможат овој контролен пункт. Оневозможувањето на контролната точка IKK го активира комплексот IIb, што доведува до апоптоза или пироптоза со раскинување на GSDMD. Оневозможувањето на контролната точка IKK може индиректно да го активира комплексот IIa со оневозможување на патеката NF- κ B, која ја контролира втората контролна точка.

На втората контролна точка, NF- κ B патеката ја промовира експресијата на гени кои го поттикнуваат преживувањето, како што е FLIP, што го неутрализира

активирањето на каспазата 8 во комплексот Па. Оваа контролна точка може да се оневозможи со инхибитори на транслацијата, како што е циклохексимид, како и со оневозможување на комплексот ИКК, кој го контролира NF-κB патеката. Оневозможувањето на оваа контролна точка го активира комплексот Па, што доведува до апоптоза.

На третата контролна точка, несмртоносната каспаза 8 се активира со TNFR1 сигнализација, која се врзува за комплексот Пб и го раскинува RIPK1, оневозможувајќи го. Не е познато зошто оваа форма на каспаза 8 не предизвикува клеточна смрт. Оневозможувањето на оваа контролна точка, преку инактивација на каспазата 8, предизвикува RIPK1 од комплексот Пб да се врзе за RIPK3 и MLKL, формирајќи комплекс Пс, исто така познат како некрозом. Некрозомот потоа предизвикува некроптоза.(39)

II. МОТИВ ЗА СТУДИЈАТА

На нашето поднебје постојат недоволен број научни студии за оваа проблематика, а прееклампсијата е заболување со инциденца 4-5% од гравидната популација. Со евалуација и следење на овие инфламаторни биомаркери би се надополнила палетата анализи за предикција на појавата на прееклампсија и исходот на мајката и новороденото. Раната предикција на компликациите во бременоста овозможуваат таргетирана превенција. Токму тоа претставува главен мотив за изработка на докторската дисертација.

Предмет на истражување е одредување на вредностите на ЦРП, ПЦТ и ТНФа како инфламаторни биомаркери за предикција на прееклампсија кај пациентки со средна и тешка форма на прееклампсија и кај пациентки без симптоми за прееклампсија како контролни групи кои се прегледуваат во Одделот за Амбулантно поликлиничка дејност како редовни контроли на ЈЗУ Универзитетска клиника за гинекологија и акушерство.

III. ЦЕЛИ НА ИСТРАЖУВАЊЕТО

Примарна цел е:

- Да се одреди предиктивната вредност на ЦРП, ПЦТ и ТНФа за појава на средно тешка и тешка форма на прееклампсија кај бремени жени во втор и трет триместар.

Секундарни цели се:

- Да се одредат вредностите на ЦРП кај пациентки со средно тешка и тешка форма на прееклампсија.
- Да се одредат вредностите на ПЦТ кај пациентки со средно тешка и тешка форма на прееклампсија
- Да се одредат вредностите на ТНФа кај пациентки со средно тешка и тешка форма на прееклампсија
- Да се утврди корелацијата на вредностите на ЦРП, ПЦТ и ТНФа со тежината на клиничката слика на прееклампсијата.
- Да се воведат ЦРП, ПЦТ и ТНФа како лесно достапни инфламаторни параметри за појава на прееклампсија.

ХИПОТЕЗА

- Кај средно тешката и тешката форма на прееклампсија постои зголемување на вредностите на инфламаторните биомаркери како ЦРП, ПЦТ и ТНФа.
- Вредностите на биомаркерите колерира со тежината на клиничката слика на прееклампсијата.

IV. МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДИ

Студијата е спроведена на Универзитетската клиника за гинекологија и акушерство, на Одделот за Преeklампсија, интраутерин застој во растот и предвремено породување во период од 18 месеци од 01.10.2022-01.04.2024 година.

Од хоспитализираните пациентки со преeklампсија добиена е тест група која беше поделена во две подгрупи:

I Тест група:

- Ia – 50 пациентки со средно тешка форма на преeklампсија
- Ib – 50 пациентки со тешка форма на преeklампсија

Контролната група опфати 100 пациентки со нормална бременост во вториот и третиот триместар од бременоста. Контролната група беше поделена на две подгрупи:

II Контролна група:

- II а 50 здрави пациентки во втор и трет триместар на бременоста
- II б 50 здрави пациентки со ризик да развијат хипертензија – (со лична и фамилијарна анамнеза за хипертензија) како ризик фактор за можен развој на преeklампсија.

1. Инклузиони и ексклузиони критериуми

1) Инклузиони критериуми ќе бидат:

- пациентки со средно тешка и тешка форма на преeklампсија утврдена со критериумите на АКОГ (американска асоцијација на гинеколози и акушери),
- возраст на мајката 18-45 години,
- единечен плод,
- достапност на пациентките за следење
- гестациска старост потврдена со ултразвук од прв триместар

2) Ексклузивни критериуми ќе бидат:

- бремени пациентки со знаци на предвремено раѓање,
- предвремено прскање на плодовите обвивки,
- уринарна инфекција,
- хронично ренално или хепатално нарушување,
- дијабетес мелитус,
- автоимуно заболување,
- заболување на сврзното ткиво,
- тромбофилиа,
- мултипли бремености
- бремености со фетални аномалии.

Кај двете групи спроведен е следниот дијагностички протокол:

- Анамнестички податоци од историјата на болеста за возраста, етничката припадност, социјалниот статус, ниво на образование на пациентките, боди мас индекс, според кои е утврдена корелацијата на тежината на клиничката слика со овие податоци.
- Како ризик фактори за појава на прееклампсија ќе се разгледуваат: Хипертензија пред бременост, бубрежни заболувања, малолетни трудници, појава на прееклампсија во претходна бременост, хепатални нарушувања, дијабетес мелитус, интраутерин застој во растот на плодот, бременост над 40 години, нарушен фетоплацентарен проток и сл.
- Акушерски преглед: Вагинален наод, ултразвучен преглед - Гестациската возраст ќе се калкулира од датата на последната менструација и потврдена со ултразвук од рана бременост (прв триместар).

- Состојбата на плодот се утврдува со детален ултразвучен преглед, ќе се мониторира феталниот раст на плодот, презентација на плодот, волуменот на амнионската течност, со стандардни фетални биометриски параметри бипариетален дијаметар (Biparietal diameter-BPD), обем на глава (head circumference-HC), обем на абдомен (abdominal circumference-AC), должина на фемур (femur length-FL) утврдување на протокот на крвта во фетоплацентарната единица со ултразвучен апарат Voluson E10. Ќе се нотира волуменот на околуплодовата вода, дебелината на постелката (дијаметар во милиметри) и кардиотокографски запис. Ќе се утврдува корелацијата на тежината на клиничката слика со нарушувањата во фетоплацентарната единица, количеството околуплодова вода и кардиотокографскиот запис.
- се разгледуваат резултатите од биохемиските испитувања карактеристични за прееклампсија, со особено внимание на инфламаторните параметри (ЦРП, ПЦТ и ТНФа). Тука спаѓаат и комплетна крвна слика, протеинограм, уринарен статус, хепатални ензими, деградациони продукти, ангиогени фактори, фактори на хемостаза.

Критериуми за утврдување на средна и тешка форма на прееклампсија утврдена со АКОГ критериуми: прееклампсијата се дефинира како хипертензија која се јавува по 20 гестациска недела – систола $>140\text{mmHg}$ и дијастола $>90\text{mmHg}$, протеинурија $\geq 300\text{mg}$ во урина за време на 24 часа или квалитативно + во седиментот на урина.

Тешка форма на прееклампсија е присуство на хипертензија $\geq 160\text{mmHg}/110\text{mmHg}$; сигнификантна протеинурија $\geq 2+$, визуелни нарушувања, главоболка, болка во епигастриум, олигурија, конвулзии, тромбоцитопенија, зголемени хепатални ензими, зголемени вредности на серумски креатинин, белодробен едем(7,8).

По приемот на пациентките во Одделот за амбулантно поликлиничка дејност направен е детален преглед

кој вклучува ултразвучен преглед, утврдена е гестациската недела на плодот, која бременост е по ред, состојбата на фетоплацентарната единица, срцевата акција, количината на околуплодовата вода, поставеност на постелката и нејзината зрелост и дебелина. Потоа креиран е лабораториски упат за лабораторијата на Универзитетската клиника за гинекологија и акушерство и за Институтот за имунологија и хумана генетика. Со венепункција се зема крв 3 мл за стандардните испитувања за прееклампсија и за инфламаторните параметри ЦРП и ПЦТ на Универзитетската клиника за гинекологија и акушерство и 2 мл венска крв во ЕДТА епрувета за испитување на ТНФа на Институтот за имунологија и хумана генетика. Ова испитување се спроведување и кај пациентките без симптоми од 24-34 гестациска недела како контролна група.

Кај пациентките со средно тешка и тешка форма на прееклампсија испитувањето за ТНФа на Институтот за имунологија и хумана генетика се врши пред реализирање на хоспитализацијата на пациентката, а ЦРП и ПЦТ со отварање на болничка историја и испитување на овие маркери заедно со стандардните анализи за прееклампсија.

Композитен матернален исход:

- Добиена телесна тежина по влез во студијата
- Интраутерина фетална смрт
- Олигохидрамнион
- Интраутерин застој во растот
- Предвремено породување <37 гестациска недела
- Хронична хипертензија
- Елективен или итен царски рез
- Индукција на раѓање

Композитен неонатален исход:

- Неонатални телесни мерки (тежина, должина на новороденото)
- Апгар скор на новороденото во 1', 5', 10'
- Ацидобазен статус на новороденото во рок од 5 минути од раѓањето

- Родилна тежина <10th перцентила за гестациската возраст (Small for Gestational Age-SGA)

2. Методи

Лабораториски мерења- Се колекционира 7 ml венска крв од кубитална вена поделена во три епрувети, која се центрифугира на +4⁰C за време од 10 минути.

Одредување на концентрацијата на вс ЦРП е со имунотурбидиметриска метода на 522nm, на биохемиски анализатор Cobas Integra 400 plus, Roshe Diagnostic, Germany. Хуманиот ЦРП аглутинаира со латекс партикули обложени со моноклонални против –ЦРП против тела. Преципитатот се одредува турбидиметриски 522nm. Обсег на мерење 0,1-20mg/L(0,952-190mmol/L). Најниско ниво на детекција изнесува 0,1mg/L (0,952nmol/L). За елевирана вредност се зема вредноста над 5,4mg/L.

Одредување на концентрацијата на прокалцитонин – имуноанализата за ин витро квантитативно определување на ПЦТ во човечкиот серум и плазмата се изведува со Elecsys BRAHMS PCT и истото може да се користи за да помогне во раното откривање на клинички релевантни бактериски инфекции. Методата за квантитативно одредување на ПЦТ е електрохемилуминисценција “ ECLIA” е на Elecsys-cobas е имуноанализатор. Се работи по принцип на сендвич. Вкупно времетраење на анализата е 18 минути.

- Прва инкубација: антиген во примерокот (30μL) биотинилизиран моноклонален ПЦТ специфични антители и моноклонални ПЦТ специфични антители означени со комплекс од рутениум реагираат за да формираат сендвич комплекс.
- Втора инкубација: По додавање на микрочестички обложени со стрептавидин, на комплексот се врзува за цврстата фаза преку интеракција на биотин и стрептавидин.
- Реакционата смеса се аспирира во мерната ќелија каде што микрочестичките се магнетски заробени на површината на електродата. Неврзаните материи потоа се отстрануваат со ProCell/ProCellM. Примената

на напон на електродата индуцира хемилуминисцентна емисија која се мери со фотомултипликатор.

- Резултатите се одредуваат преку крива на калибрација која е специјално генерирана со калибрација од 2 точки и обезбедена главна крива преку бар-кодот на реагенсот.

Според трудовите наведени во воведниот дел, нивото на прокалцитонин кај прееклампија се смета за нормална вредност до 0,04ng/ml. Вредностите над оваа cut off вредност се сметаат за зголемени. Во студијата ја земавме истата cut off вредност.

Концентрацијата на ТНФа се анализираше со комерцијален кит на Luminex платформа. Оваа технологија овозмува брзо и исклучително прецизно мерење на концентрацијата на цитокини со користење на специјални микросфери обоени со инфрацрвена флуоресцентна боја. Микросферите се коњутирани со специфични антитела кои препознаваат ТНФа, а серум од испитаникот се инкубира со микросферите во бунарче на ЕЛИСА плочка. По предвидената инкубација се создава комплекс микросфера-флуорохром кој се озрачува со ласерски зраци. Сигналот што се добива со екситацијата се мери и се користи за квантификација наспроти стандарди со позната концентрација.

Вредностите на ЦРП и ПЦТ одредени се на Универзитетската клиника за Гинекологија и Акушерство, а вредноста на ТНФ α на Институтот за Имунологија и Хумана генетика при Медицинскиот факултет- Скопје.

Податоците на пациентките колекционирани се со стандарден прашалник кој вклучува анамнестички, демографски податоци, информации за сегашната бременост, вклучувајќи минати болести, инфекции, медикаменти, лична, медицинска, обстетричка и фамилијарна анамнеза.

Сите учесници во оваа студија потпишаа формулар за информирана согласност.

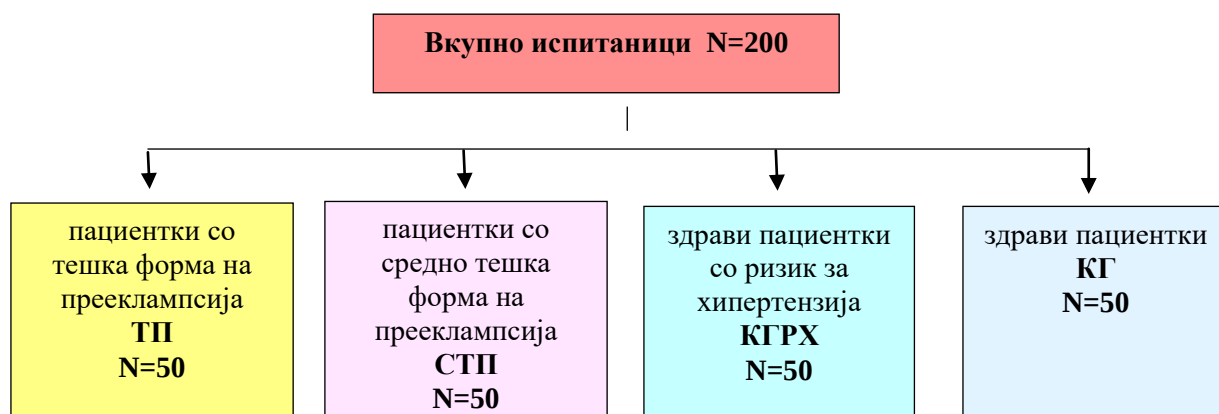
Лабораториските анализи се вршат пред хоспитализацијата на пациентката со прееклампија на Одделот за Прееклампија, интраутерин застој во растот и предвремено породување и третиот постпартален ден.

Кај контролните групи лабораториските анализи се изведуваат за време на рутинските контроли во третиот триместар на Одделот за амбулантно поликлиничка дејност меѓу 24 и 40 гестациска недела.

V. РЕЗУЛТАТИ

Во истражувањето беа анализирани вкупно 200 испитанички, пациентки од ЈЗУ Универзитетска клиника за гинекологија и акушерство, поделени во 4 групи:

- 50 пациентки со тешка форма на прееклампија (ТП),
- 50 пациентки со средно тешка форма на прееклампија (СТП),
- 50 здрави пациентки со ризик да развијат хипертензија (КГРХ)- (со лична и фамилијарна анамнеза за хипертензија) како ризик фактор за можен развој на прееклампија.
- 50 здрави пациентки во втор и трет триместар на бременост (КГ). (слика 1)



Слика 1. Испитувани групи

Анализираните групи пациентки беа хомогени во однос на возраста, односно, статистички несигнификантна беше разликата меѓу групите во однос на нивната возраст ($p=0.51$). Просечната возраст беше 31.3 ± 6.8 , 32.30 ± 5.5 , 30.8 ± 6.4 и 30.5 ± 6.2 години, соодветно во групите со тешка прееклампсија, средно тешка прееклампсија, здрави пациентки со ризик за хипертензија(со лична и фамилијарна анамнеза за хипертензија) како ризик фактор за можен развој на прееклампсија и здрави пациентки. (табела 1)

Табела 1. Возраст на пациентките – ТП, СТП, КГРХ, КГ

Групи	Возраст (години)			p-level
	n	mean $\pm$ SD	min – max	
ТП	50	31.3 ± 6.8	16 – 46	F=0.78 p=0.51
СТП	50	32.30 ± 5.5	21 – 46	
КГРХ	50	30.8 ± 6.4	16 – 43	
КГ	50	30.5 ± 6.2	18 – 48	

ТП (тешка форма на прееклампсија), СТП (средно тешка форма на прееклампсија)

КГРХ (контролна група со ризик за хипертензија (со лична и фамилијарна анамнеза за хипертензија) како ризик фактор за можен развој на прееклампсија), Контролна Група(КГ)

F(Analysis of Variance)

Пациентките од сите 4 групи најчесто имаа завршено средно образование (56% од групата ТП, 60% од групата СТП, 52% од групата КГРП и 46% од групата КГ). Не беше најдена статистичка сигнификантна разлика во степенот на образование меѓу групите ($p=0.517$). (табела 2)

Табела 2. Дистрибуција на степенот на образование – ТП, СТП, КГРХ, КГ

Образование	Групи					p-level
	n	ТП n (%)	СТП n (%)	КГРХ n (%)	КГ n (%)	
Основно	27	8 (16)	8 (16)	5 (10)	6 (12)	X ² =5.21 p=0.517
Средно	107	28 (56)	30 (60)	26 (52)	23 (46)	
Високо	66	14 (28)	12 (24)	19 (38)	21 (42)	

ТП (тешка форма на прееклампсија), СТП (средно тешка форма на прееклампсија), КГРП (контролна група со ризик за хипертензија (со лична и фамилијарна анамнеза за хипертензија) како ризик фактор за можен развој на прееклампсија). Контролна група(КГ), X²(Pearson Chi-square)

Во табела 3 прикажана е дистрибуцијата на пациентките од групите ТП, СТП, КГРХ и КГ во однос на нивната националност. (табела 3)

Табела 3. Дистрибуција на етничката припадност – ТП, СТП, КГРХ, КГ

националност	групи				
	N	ТП n (%)	СТП n (%)	КГРХ n (%)	КГ n (%)
македонска	103	26 (52)	21 (42)	29 (58)	27 (54)
албанска	74	19 (38)	25 (50)	14 (28)	16 (32)
Турска	9	3 (6)	2 (4)	3 (6)	1 (2)
Ромска	10	2 (4)	2 (4)	2 (4)	4 (8)
србинка	1	0	0	1 (2)	0
Босанка	1	0	0	0	1 (2)
др.националност	2	0	0	1 (2)	1 (2)

ТП (тешка форма на прееклампсија), СТП (средно тешка форма на прееклампсија), КГРП (контролна група со ризик за хипертензија (со лична и фамилијарна анамнеза за хипертензија) како ризик фактор за можен развој на прееклампсија, Контролна група(КГ).

Мажени беа сите пациентки со тешка форма на прееклампсија, 98% пациентки со средно тешка форма на прееклампсија, 96% поединечно пациентки со ризик за хипертензија - (со лична и фамилијарна анамнеза за хипертензија) како ризик фактор за можен развој на прееклампсија и здрави пациентки. (табела 4)

Табела 4. Дистрибуција на брачниот статус – ТП, СТП, КГРХ, КГ

брачен статус	групи				
	N	ТП n (%)	СТП n (%)	КГРХ n (%)	КГ n (%)
Мажена	195	50 (100)	49 (98)	48 (96)	48 (96)
немажена	5	0	1 (2)	2 (4)	2 (4)

ТП (тешка форма на прееклампсија), СТП (средно тешка форма на прееклампсија), КГРП (контролна група со ризик за хипертензија (со лична и фамилијарна анамнеза за хипертензија) како ризик фактор за можен развој на прееклампсија, Контролна Група(КГ)

X²(Pearson Chi-square)

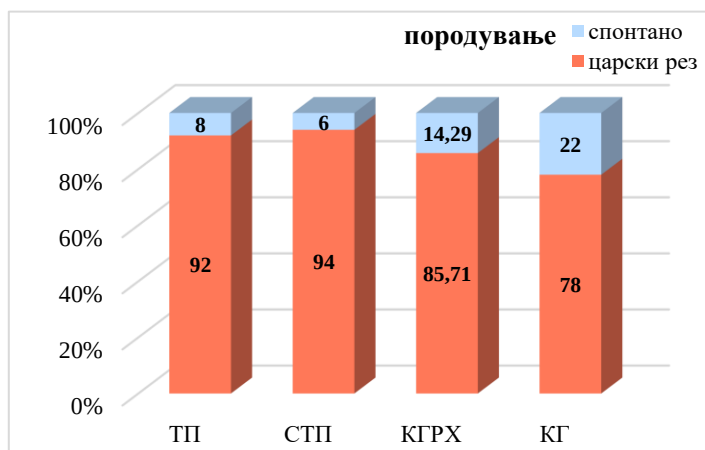
Породувањето беше извршено со царски рез кај 92% пациентки со тешка прееклампсија, 94% пациентки со средно тешка форма на прееклампсија, 85,71% здрави пациентки со ризик за хипертензија (со лична и фамилијарна анамнеза за хипертензија) како ризик фактор за можен развој на прееклампсија и 78% здрави пациентки. Почестото породување на пациентките од двете групи со прееклампсија во однос на здравите пациентки од двете групи не се покажа како статистички сигнификантно ($p=0.069$). (табела 5, слика 2)

Табела 5. Начин на породување – ТП, СТП, КГРХ, КГ

породување	групи					p-level
	n	ТП n (%)	СТП n (%)	КГРХ n (%)	КГ n (%)	
царски рез	174	46 (92)	47 (94)	42 (85.71)	39 (78)	$X^2=7.1$ $p=0.069$
спонтано	25	4 (8)	3 (6)	7 (14.29)	11 (22)	
вкупно	199	50	50	49	50	

ТП (тешка форма на прееклампсија), СТП (средно тешка форма на прееклампсија), КГРХ (контролна група со ризик за хипертензија (со лична и фамилијарна анамнеза за хипертензија) како ризик фактор за можен развој на прееклампсија), Контролна Група(КГ)

X^2 (Pearson Chi-square)



Слика 2. Графички приказ на начин на породување – ТП, СТП, КГРХ, КГ

Индексот на телесна маса имаше највисока просечна вредност во групата СТП ($34.72 \pm 6.6 \text{ kg/m}^2$), следено со групите ТП ($33.37 \pm 6.1 \text{ kg/m}^2$), КГ ($30.71 \pm 6.2 \text{ kg/m}^2$) и КГРХ ($30.42 \pm 6.6 \text{ kg/m}^2$). (табела 6, слика 3)

За $p=0.0015$ се потврди вкупна статистичка сигнификантна разлика во БМИ меѓу групите. Со post-hoc анализата за меѓугрупни компарации се покажа дека оваа вкупна сигнификантност се должи на значително повисок БМИ кај пациентките со средно тешка форма на прееклампсија во однос на здравите пациентки ($p=0.0044$) и во однос на здравите пациентки со ризик за хипертензија - (лична и фамилијарна анамнеза за хипертензија) како ризик фактор за можен развој на прееклампсија ($p=0.0094$). (табела 6а)

Табела 6. Индекс на телесна маса – ТП, СТП, КГРХ, КГ

Групи	BMI (kg/m^2)	
	mean $\pm$ SD	min – max
ТП	33.37 $\pm$ 6.1	21.5 – 54.7
СТП	34.72 $\pm$ 6.6	23.4 – 50.3
КГРХ	30.42 $\pm$ 6.6	18.7 – 46.9
КГ	30.71 $\pm$ 6.2	18.8– 50.1

ТП (тешка форма на прееклампсија), СТП (средно тешка форма на прееклампсија), КГРП (контролна група со ризик за хипертензија (со лична и фамилијарна анамнеза за хипертензија) како ризик фактор за можен развој на прееклампсија), Контролна Група(КГ)

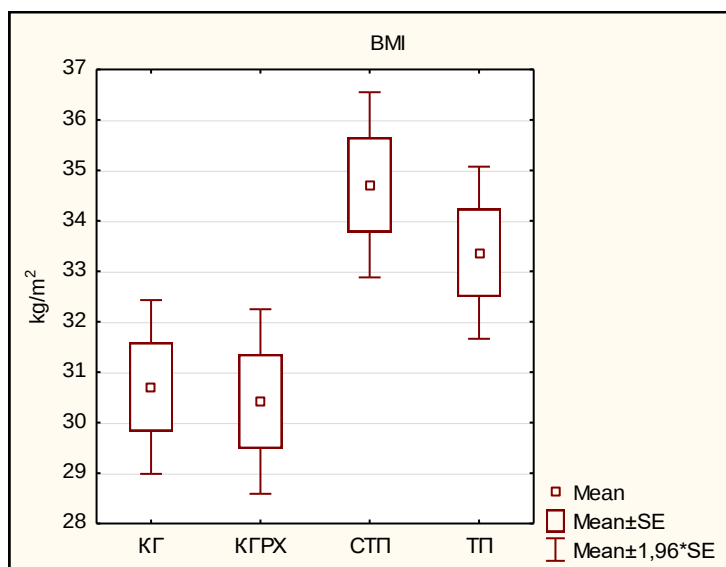
Табела 6а. Тестирани разлики во индексот на телесна маса – ТП, СТП, КГРХ, КГ

F=5.31 **p=0.0015 post-hoc:Tukey HSD test - BMI			
групи	КГРП	СТП	ТП
КГ	0.99	**0.0044	0.16
КГРП		**0.0094	0.097
СТП			0.72

ТП (тешка форма на прееклампсија), СТП (средно тешка форма на прееклампсија), КГРП (контролна група со ризик за хипертензија (со лична и фамилијарна анамнеза за хипертензија) како ризик фактор за можен развој на прееклампсија), Контролна Група(КГ)

F(Analysis of Variance)

**sig $p<0.01$



Слика 3. Графички приказ на просечен BMI – ТП, СТП, КГРХ, КГ

Гестациската недела меѓу групите беше сигнификантно различна ($p=0.00014$). Пациентките со тешка форма на прејеклампија, со средно тешка форма на прејеклампија и со ризик да развијат хипертензија (со лична и фамилијарна анамнеза за хипертензија) како ризик фактор за можен развој на прејеклампија), имаа сигнификантно помала гестациска недела од здравите пациентки од контролната група (31.2 ± 4.1 vs 34.5 ± 4.5 , $p=0.000275$), (34.2 ± 2.8 vs 34.5 ± 4.5 , $p=0.003$), (34.0 ± 4.3 vs 34.5 ± 4.5 , $p=0.00126$), соодветно. (табела 7, табела 7а, слика 4)

Табела 7. Гестациска недела – ТП, СТП, КГРХ, КГ

групи	ГН	
	mean $\pm$ SD	min – max
ТП	31.2 ± 4.1	24.34 – 38.4
СТП	34.2 ± 2.8	29 – 39
КГРХ	34.0 ± 4.3	23 – 40.4
КГ	34.5 ± 4.5	24.1 – 41.1

ТП (тешка форма на прејеклампија), СТП (средно тешка форма на прејеклампија), КГРП (контролна група со ризик за хипертензија(со лична и фамилијарна анамнеза за хипертензија) како ризик фактор за можен развој на прејеклампија), Контролна Група(КГ)

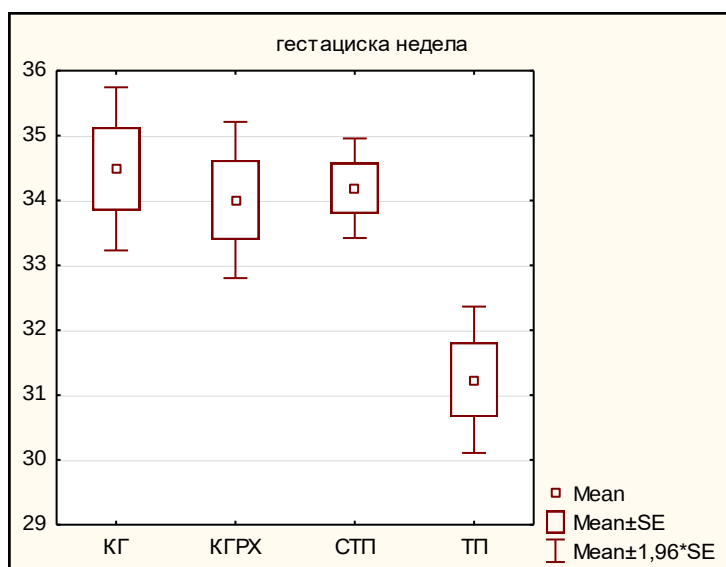
Табела 7а. Тестирани разлики во гестациската недела – ТП, СТП, КГРХ, КГ

F=7.14 ***p=0.00014 post-hoc:Tukey HSD test – ГН			
групи	КГРХ	СТП	ТП
КГ	0.932	0.982	***0.000275
КГРХ		0.996	**0.003
СТП			**0.00126

ТП (тешка форма на прееклампсија), СТП (средно тешка форма на прееклампсија), КГРП (контролна група со ризик за хипертензија (со лична и фамилијарна анамнеза за хипертензија) како ризик фактор за можен развој на прееклампсија), Контролна Група(КГ)

F(Analysis of Variance)

**sig p<0.01



Слика 4. Графички приказ на просечна гестациска недела – ТП, СТП, КГРХ, КГ

Должината на хоспитализација не се разликуваше сигнификантно меѓу пациентките од 4-те групи (p=0.62), се движеше во интервал од 3 со 19 дена, и просечно по групи изнесуваше: 7.9 ± 1.6 денови во групата ТП, 7.8 ± 2.4 денови во групата СТП, 8.1 ± 2.5 денови во групата КГРХ, 7.5 ± 1.8 денови во КГ. Пациентките со ризик да развијат хипертензија (со лична и фамилијарна анамнеза за хипертензија) како ризик фактор за можен развој на прееклампсија, незначително подолго од пациентките од другите групи лежеле во болница. (Табела 8)

Табела 8. Должина на хоспитализација – ТП, СТП, КГРХ, КГ

групи	денови на хоспитализација		p-level
	mean $\pm$ SD	min – max	
ТП	7.9 $\pm$ 1.6	4 – 15	F=0.6 p=0.62
СТП	7.8 $\pm$ 2.4	3 – 19	
КГРХ	8.1 $\pm$ 2.5	4 – 14	
КГ	7.5 $\pm$ 1.8	3 – 14	

ТП (тешка форма на прееклампсија), СТП (средно тешка форма на прееклампсија), КГРХ (контролна група со ризик за хипертензија (со лична и фамилијарна анамнеза за хипертензија) како ризик фактор за можен развој на прееклампсија), Контролна Група(КГ)

F(Analysis of Variance)

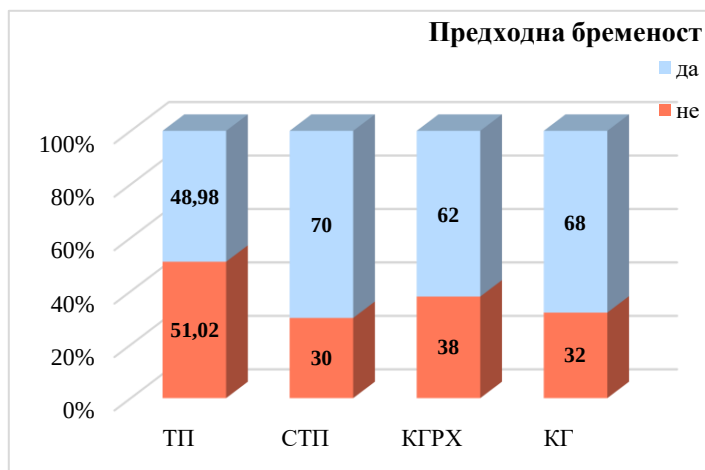
Дистрибуцијата на пациентки со прва бременост и пациентки со претходни бремености меѓу групите ТП, СТП, КГРХ и КГ не беше статистички сигнификантна ($p=0.143$): 48.98% пациенти со тешка форма на прееклампсија, 70% пациентки со средно тешка форма на прееклампсија, 62% здрави пациентки со ризик за хипертензија (со лична и фамилијарна анамнеза за хипертензија) како ризик фактор за можен развој на прееклампсија) и 68% здрави пациентки имале претходно бременост/и. (табела 9, слика 5)

Табела 9. Претходна бременост – ТП, СТП, КГРХ, КГ

предходна бременост	Групи					p-level
	n	ТП n (%)	СТП n (%)	КГРХ n (%)	КГ n (%)	
да	124	24 (48.98)	35 (70)	31 (62)	34 (68)	$X^2=5.7$ $p=0.13$
не	75	25 (51.02)	15 (30)	19 (38)	16 (32)	
вкупно	199	49	50	50	50	

ТП (тешка форма на прееклампсија), СТП (средно тешка форма на прееклампсија), КГРХ (контролна група со ризик за хипертензија (со лична и фамилијарна анамнеза за хипертензија) како ризик фактор за можен развој на прееклампсија), Контролна Група(КГ)

X^2 (Pearson Chi-square)



Слика 5. Графички приказ на дистрибуција на пациентки со/без претходна бременост – ТП, СТП, КГРХ, КГ

Пациентките од групите со прееклампсија најчесто имале 1 бременост (54.17% и 48.57%, соодветно пациентки од групите со тешка и средно тешка форма на прееклампсија), пациентките со ризик за хипертензија (со лична и фамилијарна анамнеза за хипертензија) како ризик фактор за можен развој на прееклампсија), најчесто имале 2 бремености, здравите пациентки имале најчесто 1 и 2 бремености (44.12% поединечно). (табела 10)

Бројот на претходни бремености не се разликуваше сигнификантно меѓу групите (median=1 vs 2 vs 2 vs 2, $p=0.86$). (табела 11)

Табела 10. Дистрибуција на број на претходни бремености – ТП, СТП, КГРХ, КГ

број на предходни бремености	Групи				
	n	ТП n (%)	СТП n (%)	КГРХ n (%)	КГ n (%)
1	56	13 (54.17)	17 (48.57)	11 (35.48)	15 (44.12)
2	42	5 (20.83)	7 (20)	15 (48.39)	15 (44.12)
3	14	3 (12.5)	7 (20)	2 (6.45)	2 (5.88)
4	10	2 (8.33)	3 (8.57)	3 (9.68)	2 (5.88)
6	1	0	1 (2.86)	0	0
7	1	1 (4.17)	0	0	0
вкупно	124	24	35	31	34

Табела 11. Дескриптивна статистика на бројот на претходни бремености– ТП, СТП, КГРХ, КГ

групи	Број на предходна бременост			p-level
	n	min – max	median (IQR)	
ТП	24	1 – 7	1 (1 – 2.5)	H=0.74 p=0.86
СТП	35	1 – 6	2 (1 – 3)	
КГРХ	31	1 – 4	2 (1 – 2)	
КГ	34	1 – 4	2 (1 – 2)	

ТП (тешка форма на прееклампсија), СТП (средно тешка форма на прееклампсија), КГРХ (контролна група со ризик за хипертензија (со лична и фамилијарна анамнеза за хипертензија) како ризик фактор за можен развој на прееклампсија), Контролна Група(КГ)

H(Kruskal-Wallis)

Систолниот притисок имаше сигнификантно различни вредности кај пациентките од групите ТП, СТП, КГРХ и КГ ($p < 0.0001$). Согласно резултатите од post-hoc анализата за меѓугрупни компарации, пациентките со тешка форма на прееклампсија имаа сигнификантно повисок просечен систолен притисок од пациентките со средно тешка форма на прееклампсија (174.50 ± 22.0 vs 158.62 ± 21.1 mmHg, $p = 0.000017$), од здравите пациентките со ризик да развијат хипертензија (со лична и фамилијарна анамнеза за хипертензија) како ризик фактор за можен развој на прееклампсија), (174.50 ± 22.0 vs 117.80 ± 9.1 mmHg, $p = 0.000008$) и од здравите пациентки (174.50 ± 22.0 vs 115.0 ± 9.1 mmHg, $p = 0.000008$); просечниот систолен притисок имаше сигнификантно повисоки вредности и кај пациентките со средно тешка форма на прееклампсија во однос на здравите пациентки со ризик за хипертензија (со лична и фамилијарна анамнеза за хипертензија) како ризик фактор за можен развој на прееклампсија), (158.62 ± 21.1 vs 117.80 ± 9.1 mmHg, $p = 0.000008$) и во однос на здравите пациентки (158.62 ± 21.1 vs 115.0 ± 9.1 mmHg, $p = 0.000008$). (табела 12, табела 12а, слика 6)

Табела 12. Систолен притисок на прием – ТП, СТП, КГРХ, КГ

Групи	систолен притисок на прием / mmHg	
	mean $\pm$ SD	min – max
ТП	174.50 $\pm$ 22.0	140 – 250
СТП	158.62 $\pm$ 21.1	120 – 240
КГРХ	117.80 $\pm$ 9.1	100 – 130
КГ	115.0 $\pm$ 9.1	100– 130

ТП (тешка форма на прееклампсија), СТП (средно тешка форма на прееклампсија), КГРХ (контролна група со ризик за хипертензија (со лична и фамилијарна анамнеза за хипертензија) како ризик фактор за можен развој на прееклампсија), Контролна Група(КГ)

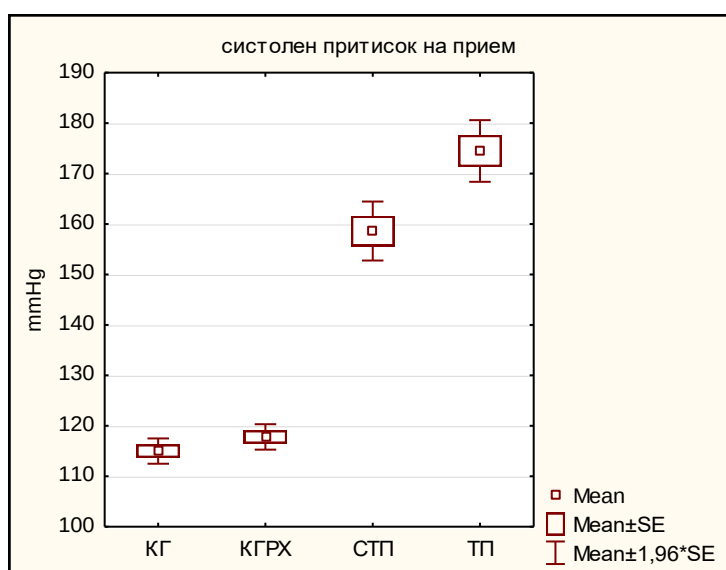
Табела 12а. Тестирани разлики во систолниот притисок на прием – ТП, СТП, КГРХ, КГ

F=160.9 *** p<0.0001 post-hoc:Tukey HSD test - ТА на прием систолен			
Групи	КГРХ	СТП	ТП
КГ	0.83	***0.000008	***0.000008
КГРХ		***0.000008	***0.000008
СТП			***0.000017

ТП (тешка форма на прееклампсија), СТП (средно тешка форма на прееклампсија), КГРХ (контролна група со ризик за хипертензија (со лична и фамилијарна анамнеза за хипертензија) како ризик фактор за можен развој на прееклампсија), Контролна Група(КГ)

F(Analysis of Variance)

***sig p<0.0001



Слика 6. Графички приказ на просечен систолен крвен притисок – ТП, СТП, КГРХ, КГ

Дијастолниот притисок имаше највиски просечни вредности кај пациентките со тешка форма на прееклампсија (104.60 ± 11.9 mmHg), следено со пациентките со средно тешка форма на прееклампсија, здравите пациентки и здравите пациентки со ризик да развијат хипертензија (со лична и фамилијарна анамнеза за хипертензија) како ризик фактор за можен развој на прееклампсија), (96.30 ± 10.6 , 65.88 ± 8.3 и 65.20 ± 8.2 mmHg, соодветно), со вкупна статистичка сигнификантност од $p < 0.0001$. Оваа разлика се должи на значителна разлика меѓу групите ТП vs СТП ($p = 0.000162$), ТП vs КГРХ ($p = 0.000008$), ТП vs КГ ($p = 0.000008$), СТП vs КГРХ ($p = 0.000008$) и СТП vs КГ ($p = 0.000008$). (табела 13, табела 13а, слика 7)

Табела 13. Дијастолен притисок на прием – ТП, СТП, КГРХ, КГ

Групи	дијастолен притисок на прием / mmHg	
	mean $\pm$ SD	min – max
ТП	104.60 ± 11.9	80 – 130
СТП	96.30 ± 10.6	70 – 120
КГРХ	65.20 ± 8.2	50 – 80
КГ	65.88 ± 8.3	50 – 80

ТП (тешка форма на прееклампсија), СТП (средно тешка форма на прееклампсија), КГРХ (контролна група со ризик за хипертензија (со лична и фамилијарна анамнеза за хипертензија) како ризик фактор за можен развој на прееклампсија), Контролна Група(КГ)

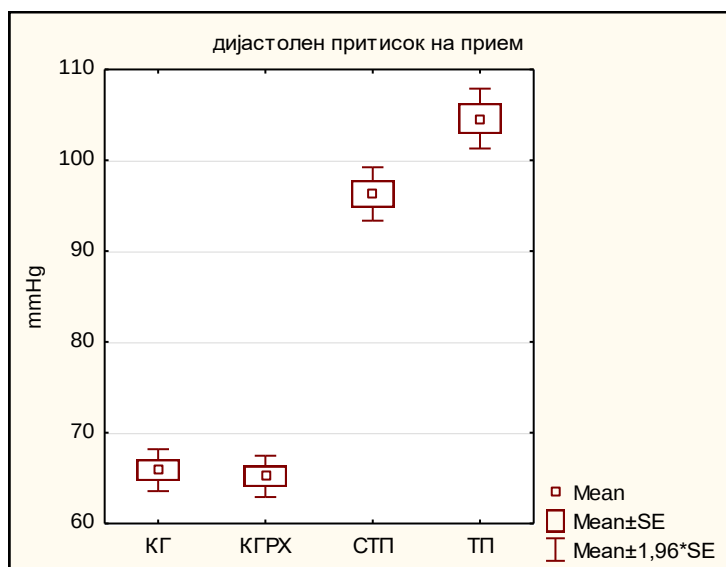
Табела 13а. Тестирани разлики во дијастолниот притисок на прием – ТП, СТП, КГРХ, КГ

F=213.9 $p < 0.0001$ post-hoc: Tukey HSD test - ТА на прием дијастолен			
Групи	КГРХ	СТП	ТП
КГ	0.99	***0.000008	***0.000008
КГРХ		***0.000008	***0.000008
СТП			***0.000162

ТП (тешка форма на прееклампсија), СТП (средно тешка форма на прееклампсија), КГРХ (контролна група со ризик за хипертензија (со лична и фамилијарна анамнеза за хипертензија) како ризик фактор за можен развој на прееклампсија), Контролна Група(КГ)

F(Analysis of Variance)

***sig $p < 0.0001$



Слика 7. Графички приказ на просечен дијастолен крвен притисок – ТП, СТП, КГРХ, КГ

Помеѓу двете групи со прееклампија беше потврдена статистичка сигнификантна разлика во вредноста на ангиогените фактори ($p < 0.0001$), која се должи на значително повисоки вредности во групата со тешка форма на прееклампија. (табела 14)

Просечните и медијални вредности на ангиогените фактори изнесуваа 505.42 ± 440.1 и 445 pg/ml, соодветно во групата ТП; 100.19 ± 114.8 и 60.83 pg/ml, соодветно во групата СТП. (табела 14, слика 8)

Табела 14. Ангиогени фактори – ТП, СТП, КГРХ, КГ

Групи	ангиогени фактори (pg/ml)			p-level
	n	mean $\pm$ SD	median (IQR)	
ТП	49	505.42 ± 440.1	445(158.2 – 713.24)	Z=6.38 $p < 0.0001$
СТП	50	100.19 ± 114.8	60.83(31.04 – 113)	

ТП (тешка форма на прееклампија), СТП (средно тешка форма на прееклампија)

Z(Mann-Whitney U Test)



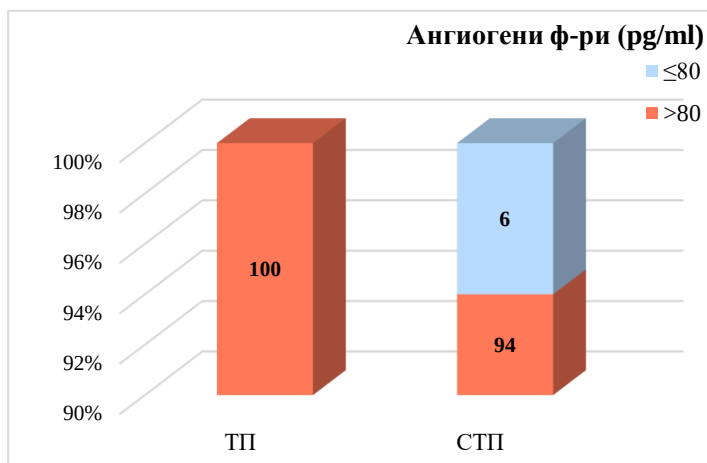
Слика 8. Графички приказ на просечна вредност на ангиогените фактори – ТП, СТП, КГРХ, КГ

Зголемено ниво на ангиогени фактори (>80 pg/ml) беа најдени кај сите пациентки со тешка форма на прееклампсија, 94% пациентки со средно тешка форма на прееклампсија, без статистичка сигнификантна разлика меѓу двете групи ($p=0.24$). (табела 15, слика 9)

Табела 15. Дистрибуција на зголемени и нормални ангиогени фактори– ТП, СТП, КГРХ, КГ

ангиогени ф-ри (pg/ml)	групи			p-level
	n	ТП n (%)	СТП n (%)	
≤ 80	3	0	3 (6)	Fisher's exact $p=0.24$
> 80	96	49 (100)	47 (94)	

ТП (тешка форма на прееклампсија), СТП (средно тешка форма на прееклампсија)



Слика 9. Графички приказ на дистрибуција на нормални и зголемени ангиогени фактори – ТП, СТП, КГРХ, КГ

Статистички сигнификантна беше разликата во дистрибуција на пациентки со нормални фактори на хемостаза, скратени времиња и зголемени д-димери меѓу групите со тешка и средно тешка форма на прееклампија ($p=0.0064$). (табела 16)

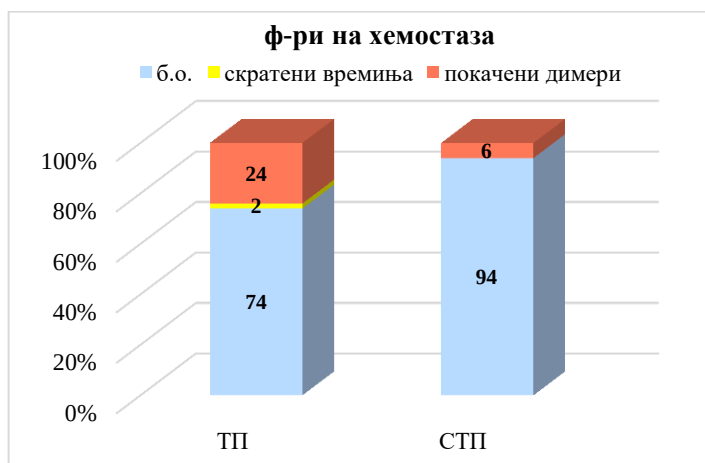
Пациентките со тешка форма на прееклампија имаа значително поретко од пациентките со средно тешка форма уредни фактори на хемостаза (74% vs 94%, $p=0.0064$), а значително почесто зголемени д-димери (24% vs 6%, $p=0.0117$). (табела 16, слика 10)

Табела 16. Фактори на хемостаза – ТП, СТП, КГРХ, КГ

фактори на хемостаза	Групи			p-level	difference test
	n	ТП n (%)	СТП n (%)		
б.о.	84	37 (74)	47 (94)	Fisher's exact	** $p=0.0064$
скратени времиња	1	1 (2)	0	* $p=0.012$	$p=0.31$
зголемени димери	15	12 (24)	3 (6)		* $p=0.0117$

ТП (тешка форма на прееклампија), СТП (средно тешка форма на прееклампија)

* $p<0.05$, **sig $p<0.01$



Слика 10. Графички приказ на фактори на хемостаза – ТП, СТП, КГРХ, КГ

Просечните и медијални вредности на ЦРП во групата ТП изнесуваа 22.19 ± 30.3 и 11.35 mg/L , соодветно; 13.14 ± 16.5 и 8.05 mg/L , соодветно во групата СТП; 9.48 ± 16.5 и 4.95 mg/L , соодветно во групата КГРХ; 8.01 ± 8.2 и 5.25 mg/L , соодветно во КГ. (табела 17, слика 11). За $p < 0.0001$ се потврди вкупна статистичка сигнификантна разлика меѓу групите во однос на вредностите на ЦРП, која се должи на значително повисок ЦРП во групата со тешка форма на прееклампсија во однос на контролната група со ризик за хипертензија (со лична и фамилијарна анамнеза за хипертензија) како ризик фактор за можен развој на прееклампсија), ($p = 0.000006$) и групата здрави пациентки ($p = 0.00006$), како и значително повисок ЦРП во групата со средна тешка форма на прееклампсија во однос на контролната група со ризик за хипертензија (со лична и фамилијарна анамнеза за хипертензија) како ризик фактор за можен развој на прееклампсија), ($p = 0.0346$). (табела 17а)

Табела 17. Вредности на ЦРП во бременост – ТП, СТП, КГРХ, КГ

Групи	ЦРП (mg/L)	
	mean $\pm$ SD	median (IQR)
ТП	22.19 ± 30.3	11.35 (7.5 – 19.8)
СТП	13.14 ± 16.5	8.05 (4.6 – 13.7)
КГРХ	9.48 ± 16.5	4.95 (2.4 – 8.8)
КГ	8.01 ± 8.2	a. 4 – 7.5)

ТП (тешка форма на прееклампсија), СТП (средно тешка форма на прееклампсија), КГРХ (контролна група со ризик за хипертензија (со лична и фамилијарна анамнеза за хипертензија) како ризик фактор за можен развој на прееклампсија), Контролна Група(КГ)

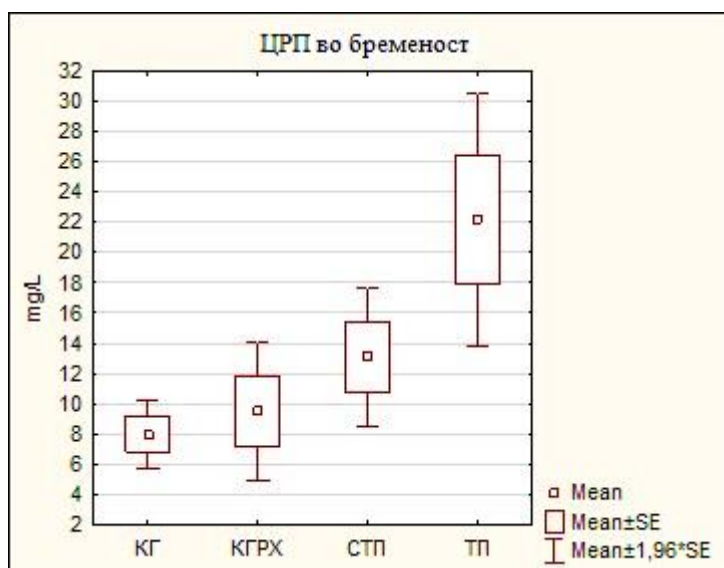
Табела 17а. Тестирани разлики во вредностите на ЦРП во бременост– ТП, СТП, КГРХ, КГ

H=30.5 p<0.0001 post-hoc: Mann-Whitney U test – CRP			
Групи	КГРХ	СТП	ТП
КГ	1.000000	0.13	***0.00006
КГРХ		*0.0346	***0.000006
СТП			0.2

ТП (тешка форма на прееклампсија), СТП (средно тешка форма на прееклампсија), КГРХ (контролна група со ризик за хипертензија (со лична и фамилијарна анамнеза за хипертензија) како ризик фактор за можен развој на прееклампсија), Контролна Група(КГ)

H(Kruskal-Walis test)

*sig p<0.05,***sig p<0.0001



Слика 11. Графички приказ на просечна вредност на ЦРП во бременост – ТП, СТП, КГРХ, КГ

Зголемено ниво ЦРП имаа најчесто пациентките со тешка форма на прееклампсија (86%), следено со пациентките со средно тешка форма прееклампсија (72%), здравите пациентки со ризик за хипертензија (со лична и фамилијарна анамнеза за хипертензија) како ризик фактор за можен развој на прееклампсија, (46%) и здравите пациентки (44%), со статистичка сигнифиактна разлика меѓу групите, од $p=0.000007$. (табела 18, слика 12)

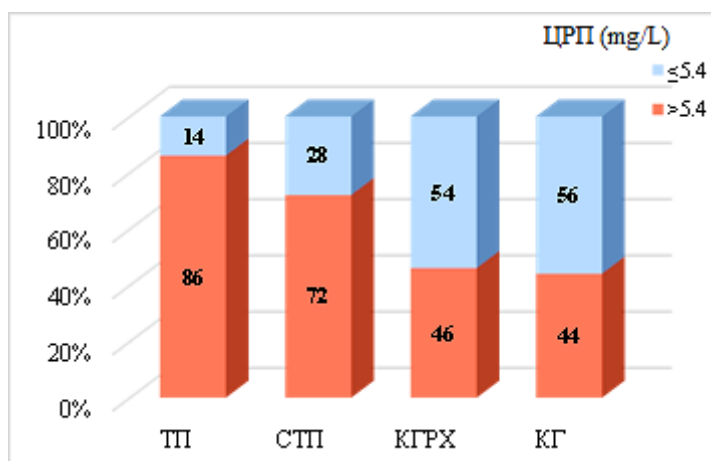
Табела 18. Дистрибуција на зголемени и нормални вредности на ЦРП во бременост – ТП, СТП, КГРХ, КГ

ЦРП во бременост (mg/L)	групи					p-level
	n	ТП n (%)	СТП n (%)	КГРХ n (%)	КГ n (%)	
≤5.4	76	7 (14)	14 (28)	27 (54)	28 (56)	X ² =26.65 ***p=0.000007
>5.4	124	43 (86)	36 (72)	23 (46)	22 (44)	

ТП (тешка форма на прееклампсија), СТП (средно тешка форма на прееклампсија), КГРХ (контролна група со ризик за хипертензија (со лична и фамилијарна анамнеза за хипертензија) како ризик фактор за можен развој на прееклампсија), Контролна Група(КГ)

X² (Chi-square test)

***sig p<0.0001



Слика 12. Графички приказ на дистрибуција на нормални и зголемени вредности на ЦРП во бременост – ТП, СТП, КГРХ, КГ

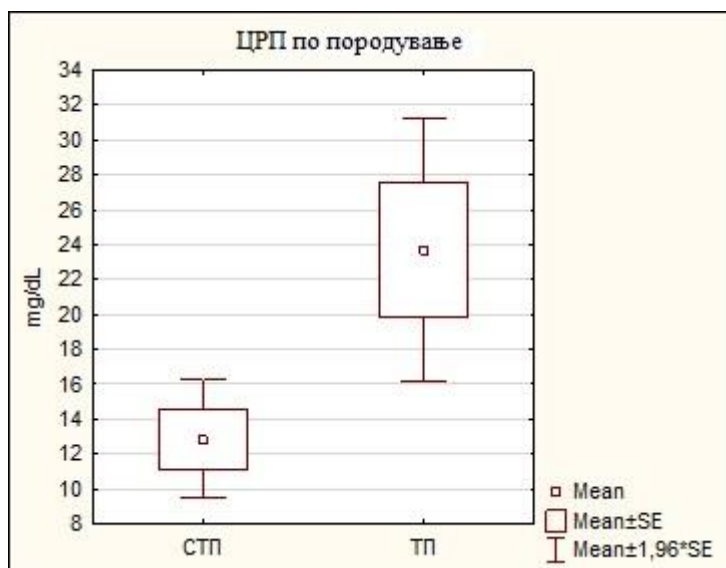
По породување, пациентките со тешка форма на прееклампсија имаа повисоки вредности на ЦРП од пациентките со средно тешка форма на прееклампсија, но без статистички потврдена сигнификантност (median 15.5 vs 9.7 mg/L, p=0.06). Просечните концентрации на ЦРП во групите ТП и СТП изнесуваа 23.67 ± 27.1 и 12.87 ± 12.3 mg/L, соодветно. (табела 19, слика 13)

Табела 19. Вредности на ЦРП по породување – ТП, СТП

Групи	ЦРП по породување (mg/L)		p-level
	mean $\pm$ SD	median (IQR)	
ТП	23.67 $\pm$ 27.1	15.5 (5.7 – 26)	Z=1.9 p=0.06
СТП	12.87 $\pm$ 12.3	9.7 (5.7 – 16.1)	

ТП (тешка форма на прееклампсија), СТП (средно тешка форма на прееклампсија)

Z(Mann-Whitney U test)



Слика 13. Графички приказ на просечна вредност на ЦРП по породување – ТП, СТП, КГРХ, КГ

Зачестеноста на зголемено ниво ЦРП по породувањето не се разликуваше сигнификантно меѓу пациентките со тешка и средно тешка форма на прееклампсија (76% vs 78%, p=0.812). (табела 20, слика 14)

Табела 20. Дистрибуција на зголемени и нормални вредности на ЦРП по породување – ТП, СТП

ЦРП по породување (mg/L)	групи			p-level
	n	ТП n (%)	СТП n (%)	
≤5.4	23	12 (24)	11 (22)	Fisher's exact p=0.812
>5.4	77	38 (76)	39 (78)	

ТП (тешка форма на прееклампсија), СТП (средно тешка форма на прееклампсија)



Слика 14. Графички приказ на дистрибуција на нормални и зголемени вредности на ЦРП по породување – ТП, СТП, СКГРХ, КГ

Прокалцитонинот имаше просечни вредности од 0.29 ± 0.4 , 0.20 ± 0.5 , 0.05 ± 0.05 и 0.06 ± 0.1 ng/ml, соодветно во групите ТП, СТП, КГРХ и КГ; медијаната на вредноста на прокалцитонин беше 0.12, 0.06, 0.035 и 0.03 ng/ml, соодветно во групите ТП, СТП, КГРХ и КГ. (табела 21, слика 15)

За $p < 0.0001$ се потврди вкупна статистичка сигнификантна разлика во концентрацијата на ПЦТ меѓу групите. Post-hoc анализата за меѓугрупна компарација покажа дека оваа вкупна сигнификантност се должи на значително повисок прокалцитонин кај пациентките со тешка форма на прееклампсија во однос на пациентките со средно тешка прееклампсија ($p = 0.0016$), здравите пациентки со ризик за хипертензија (со лична и фамилијарна анамнеза за хипертензија) како ризик фактор за можен развој на прееклампсија и здравите пациентки ($p < 0.0001$), како и значително повисок кај пациентките со средно тешка форма на прееклампсија во однос на здравите пациентки со ризик за хипертензија (со лична и фамилијарна анамнеза за хипертензија) како ризик фактор за можен развој на прееклампсија ($p = 0.006$) и здравите пациентки ($p = 0.0019$). (табела 21a)

Табела 21. Вредности на ПЦТ во бременост – ТП, СТП, КГРХ, КГ

Групи	ПЦТ (ng/ml)	
	mean $\pm$ SD	median (IQR)
ТП	0.29 $\pm$ 0.4	0.12 (0.07 – 0.31)
СТП	0.20 $\pm$ 0.5	0.06 (0.03 – 0.17)
КГРХ	0.05 $\pm$ 0.05	0.035 (0.02 – 0.05)
КГ	0.06 $\pm$ 0.1	0.030.02 – 0.05)

ТП (тешка форма на прееклампсија), СТП (средно тешка форма на прееклампсија), КГРХ (контролна група со ризик за хипертензија (со лична и фамилијарна анамнеза за хипертензија) како ризик фактор за можен развој на прееклампсија), Контролна Група(КГ)

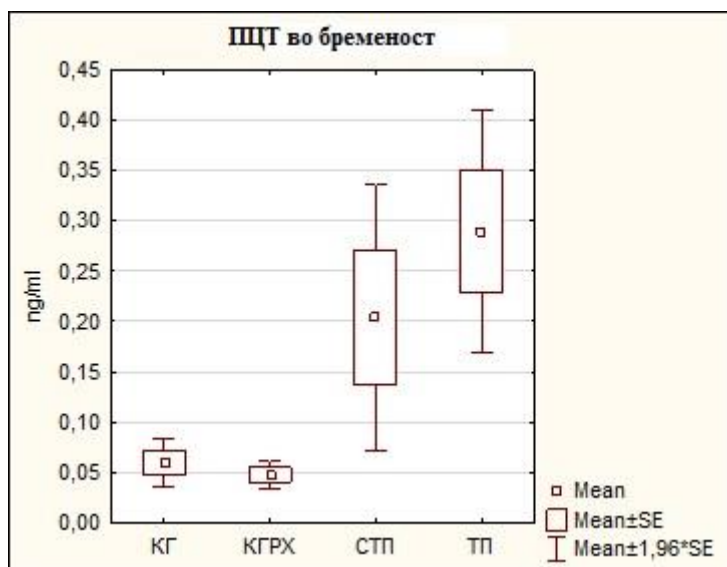
Табела 21а. Тестирани разлики во вредностите на ПЦТ во бременост – ТП, СТП, КГРХ, КГ

H=69.7 p<0.0001 post-hoc: Mann-Whitney U test - PCT			
Групи	КГРХ	СТП	ТП
КГ	1.0	**0.0019	<0.0001
КГРХ		**0.006	<0.0001
СТП			**0.0016

ТП (тешка форма на прееклампсија), СТП (средно тешка форма на прееклампсија), КГРХ (контролна група со ризик за хипертензија (со лична и фамилијарна анамнеза за хипертензија) како ризик фактор за можен развој на прееклампсија), Контролна Група(КГ)

H(Kruskal-Walis test)

**sig p<0.01



Слика 15. Графички приказ на просечна вредност на ПЦТ во бременост – ТП, СТП, КГРХ, КГ

За $p < 0.0001$ се потврди статистичка сигнификантна разлика меѓу групите ТП, СТП, КГРХ и КГ во однос на зачестеност на зголеменото ниво на прокалцитонин. (табела 22)

Вредности на прокалцитонин повисоки од 0.04 ng/ml беа регистрирани кај 96% пациентки со тешка форма на прееклампсија, 60% пациентки со средно тешка форма на прееклампсија, 30% здрави пациентки со ризик за хипертензија (со лична и фамилијарна анамнеза за хипертензија) како ризик фактор за можен развој на прееклампсија и 26% здрави пациентки. (табела 22, слика 16)

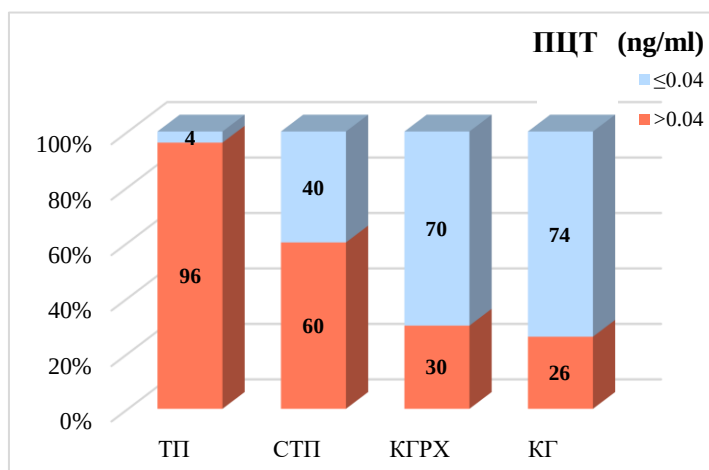
Табела 22. Дистрибуција на зголемени и нормални вредности на ПЦТ во бременост – ТП, СТП, КГРХ, КГ

ПЦТ во бременост ng/ml	групи					p-level
	n	ТП n (%)	СТП n (%)	КГРХ n (%)	КГ n (%)	
≤ 0.04	94	2 (4)	20 (40)	35 (70)	37 (74)	$\chi^2=63.35$
> 0.04	106	48 (96)	30 (60)	15 (30)	13 (26)	$p < 0.0001$

ТП (тешка форма на прееклампсија), СТП (средно тешка форма на прееклампсија), КГРХ (контролна група со ризик за хипертензија (со лична и фамилијарна анамнеза за хипертензија) како ризик фактор за можен развој на прееклампсија), Контролна Група (КГ)

χ^2 (Chi-square test)

**sig $p < 0.01$



Слика 16. Графички приказ на дистрибуција на нормални и зголемени вредности на ПЦТ во бременост – ТП, СТП, КГРХ, КГ

По породување пациентките со тешка форма на прееклампсија во бременост, имаа сигнификантно повисок прокалцитонин од пациентките со средно тешка форма на прееклампсија ($p=0.0009$), со медијана од 0.045 vs 0.03 и просечни вредности од 0.14 ± 0.3 vs 0.101 ± 0.3 . (табела 23, слика 17)

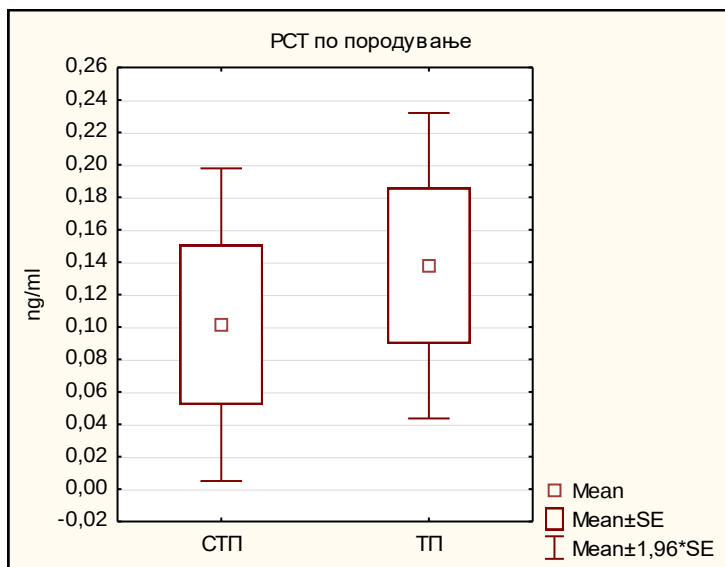
Табела 23. Вредности на ПЦТ по породување – ТП, СТП

Групи	ПЦТ по породување (ng/ml)		p-level
	mean $\pm$ SD	median (IQR)	
ТП	0.14 ± 0.3	0.045 (0.03 – 0.1)	Z=3.33 ***p=0.0009
СТП	0.101 ± 0.3	0.03 (0.02 – 0.05)	

ТП (тешка форма на прееклампсија), СТП (средно тешка форма на прееклампсија)

Z(Mann-Whitney U test)

***sig $p < 0.0001$



Слика 17. Графички приказ на просечна вредност на ПЦТ по породување – ТП, СТП, КГРХ, КГ

Пациентките со тешка форма на прееклампсија сигнификантно почесто од пациентките со средно тешка форма на прееклампсија по породувањето имаа висок прокалцитонин (50%vs26%, $p=0.013$). (табела 24,слика 18)

Табела 24. Дистрибуција на зголемени и нормални вредности на ПЦТ по породување – ТП, СТП, КГРХ, КГ

ПЦТ по породување (ng/ml)	групи			p-level
	n	ТП n (%)	СТП n (%)	
≤ 0.04	62	25 (50)	37 (74)	$X^2=6.1$ * $p=0.013$
> 0.04	38	25 (50)	13 (26)	

ТП (тешка форма на прееклампсија), СТП (средно тешка форма на прееклампсија)

X^2 (Chi-square test)

**sig $p<0.01$



Слика 18. Графички приказ на дистрибуција на нормални и зголемени вредности на ПЦТ по породување – ТП, СТП, КГРХ, КГ

Просечните и медијални вредности на Тумор неротизирачкиот фактор α во групата ТП изнесуваа 1.45 ± 0.9 и 1.39pg/ml , соодветно; 3.03 ± 11.6 и 1.3pg/ml , соодветно во групата СТП; 1.22 ± 0.7 и 1.28pg/ml , соодветно во групата КГРХ; 0.83 ± 0.7 и 0.57pg/ml , соодветно во КГ. (табела 25, слика 19)

За $p=0.0002$ се потврди вкупна статистичка сигнификантна разлика меѓу групите во однос на вредностите на ТНФа, која се должи на значително повисоки вредности во групите со тешка форма на прееклампсија, со средно тешка форма на прееклампсија и со ризик за хипертензија (со лична и фамилијарна анамнеза за хипертензија) како ризик фактор за можен развој на прееклампсија во однос на контролната група здрави пациентки ($p=0.00094$, $p=0.00065$ и $p=0.025$, соодветно). (табела 25а)

Табела 25. Вредности на ТНФа во бременост – ТП, СТП, КГРХ, КГ

групи	ТНФа (pg/ml)	
	mean $\pm$ SD	median (IQR)
ТП	1.45 ± 0.9	1.39 (0.77 – 1.82)
СТП	3.03 ± 11.6	1.3 (1.073 – 1.743)
КГРХ	1.22 ± 0.7	1.28 (0.64 – 1.49)
КГ	0.83 ± 0.7	0.57(0.32 – 1.21)

ТП (тешка форма на прееклампсија), СТП (средно тешка форма на прееклампсија), КГРХ (контролна група со ризик за хипертензија (со лична и фамилијарна анамнеза за хипертензија) како ризик фактор за можен развој на прееклампсија), Контролна Група(КГ)

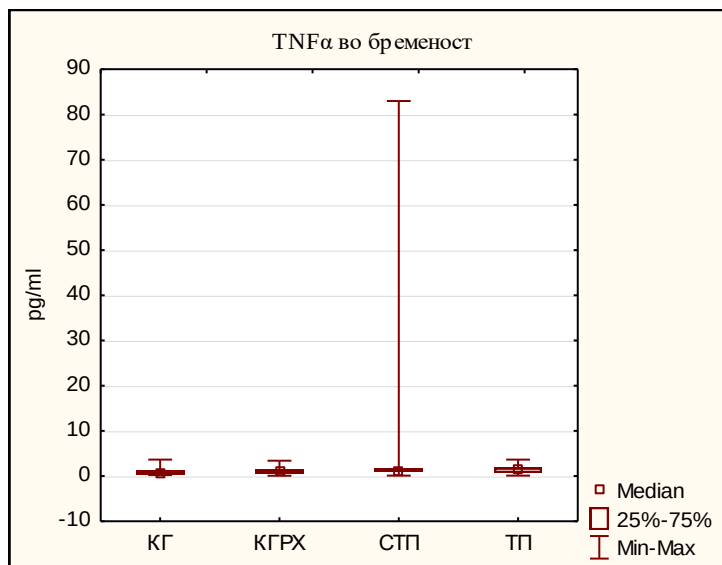
Табела 25а. Тестирани разлики вредности на ТНФа во бременост – ТП, СТП, КГРХ, КГ

H=19.7 ***p=0.0002 post-hoc: Mann-Whitney U test - TNF α			
групи	КГРХ	СТП	ТП
КГ	*0.025	***0.00065	***0.00094
КГРХ		1.0	1.0
СТП			1.0

ТП (тешка форма на прејеклампија), СТП (средно тешка форма на прејеклампија), КГРХ (контролна група со ризик за хипертензија (со лична и фамилијарна анамнеза за хипертензија) како ризик фактор за можен развој на прејеклампија), Контролна Група(КГ)

H(Kruskal-Wallis test)

*sig p<0.05,***sig p<0.0001



Слика 19. Графички приказ на просечна вредност на ТНФа во бременост – ТП, СТП, КГРХ, КГ

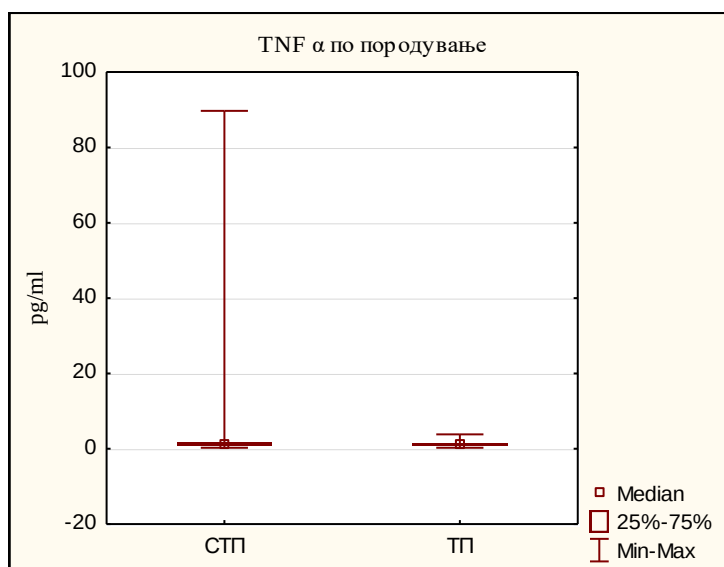
По породување како и пред породување, пациентките со тешка и средно тешка форма на прејеклампија не се разлкуваа сигнификантно во однос на вредностите на ТНФа (median 1.07 vs 1.21 pg/ml, p=0.72). Просечните вредности на ТНФа изнесуваа 1.33 ± 0.8 и 3.08 ± 12.5 pg/ml, соодветно во групите ТП и СТП. (табела 26, слика 20).

Табела 26. Вредности на ТНФа по породување – ТП, СТП

групи	ТНФ α по породување (pg/ml)		p-level
	mean $\pm$ SD	median (IQR)	
ТП	1.33 $\pm$ 0.8	1.07 (0.77 – 1.54)	Z=0.35 p=0.72
СТП	3.08 $\pm$ 12.5	1.21 (0.938 – 1.609)	

ТП (тешка форма на прееклампсија), СТП (средно тешка форма на прееклампсија)

Z(Mann-Whitney U test)



Слика 20. Графички приказ на просечна вредност на ТНФ α по породување – ТП, СТП, КГРХ, КГ

Во групата ТП споредено со групата СТП беше регистрирана сигнификантно повисока протеинурија ($p < 0.0001$). (табела 27)

Просечната протеинурија изнесуваше 4.23 ± 3.2 и 0.72 ± 0.5 g, соодветно во групите тешка и средно тешка форма на прееклампсија; медијаната изнесуваше 3.2 и 0.6 g, соодветно во групите тешка и средно тешка форма на прееклампсија. (табела 27, слика 21)

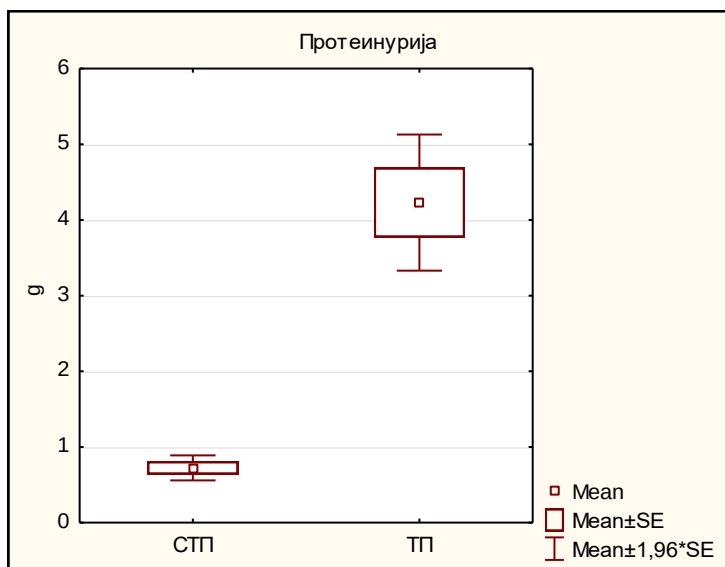
Табела 27. Вредности на протеини во урина – ТП, СТП

групи	Протеинурија (g)		p-level
	mean $\pm$ SD	median (IQR)	
ТП	4.23 $\pm$ 3.2	3.2 (1.8 – 6.0)	Z=6.82 p<0.0001
СТП	0.72 $\pm$ 0.5	0.6 (0.44 – 0.7)	

ТП (тешка форма на прееклампсија), СТП (средно тешка форма на прееклампсија)

Z(Mann-Whitney U test)

***sig $p < 0.0001$

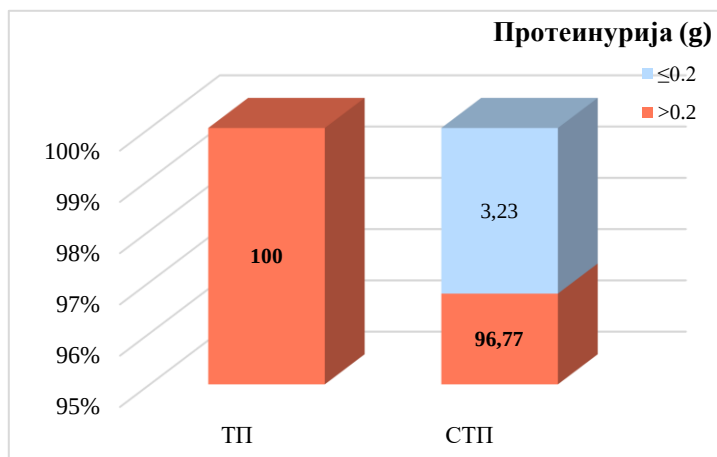


Слика 21. Графички приказ на просечна протеинурија – ТП, СТП, КГРХ, КГ

Протеинурија повисока од 0.2 gr имаа сите пациентки со тешка форма на прееклампсија и 96.77% пациентки со средно тешка форма на прееклампсија. (табела 28, слика 22)

Табела 28. Дистрибуција на вредности на протеинурија под/над 0.2g – ТП, СТП

Протеинурија (g)	групи		
	n	ТП n (%)	СТП n (%)
≤0.2	1	0	1 (3.23)
>0.2	79	49 (100)	30 (96.77)



Слика 22. Графички приказ на дистрибуција на протеинурија под/над 0.2g – ТП, СТП, КГРХ, КГ

Пациентките со тешка форма на прееклампија имаа сигнификантно повисоки вредности на урична киселина од пациентките со средно тешка форма на прееклампија ($p=0.000375$): median 375.5 vs 307 $\mu\text{mol/L}$, mean 380.74 ± 93.8 vs 304.98 ± 86.5 $\mu\text{mol/L}$. (табела 29, слика 23)

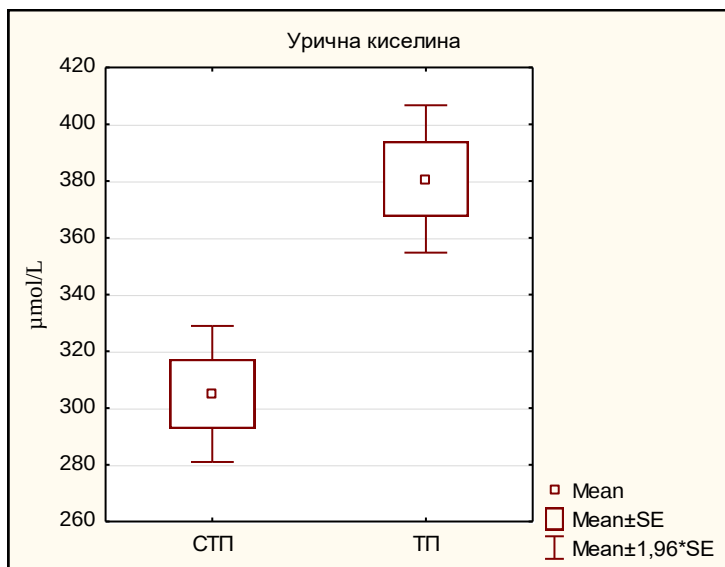
Табела 29. Вредности на урична киселина – ТП, СТП

групи	Урична киселина ($\mu\text{mol/L}$)		p-level
	mean $\pm$ SD	median (IQR)	
ТП	380.74 ± 93.8	375.5 (308 – 429)	Z=3.56 ***p=0.000375
СТП	304.98 ± 86.5	307 (236 – 378)	

ТП (тешка форма на прееклампија), СТП (средно тешка форма на прееклампија)

Z(Mann-Whitney U test)

***sig $p < 0.0001$



Слика 23. Графички приказ на просечна вредност на урична киселина – ТП, СТП, КГРХ, КГ

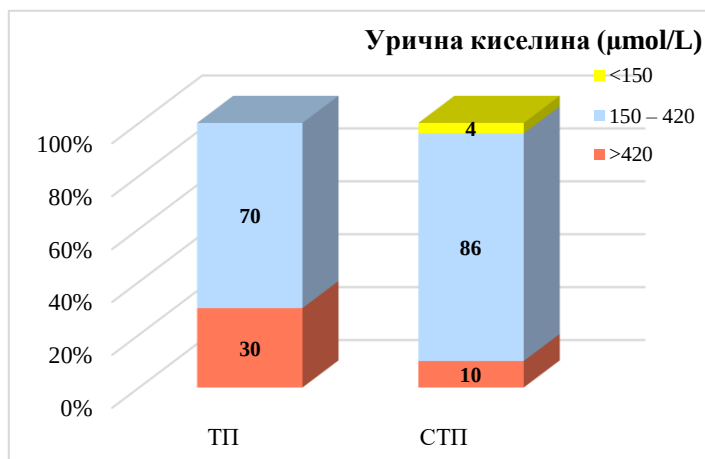
Статистички сигнификантна беше разликата меѓу групите ТП и СТП во зачестеноста на намалени, нормални и зголемени вредности на урична киселина ($p=0.013$). Зголемени вредности на урична киселина имаа значително почесто пациентките со тешка форма на прееклампсија (30% vs 10%, $p=0.0124$). (табела 30, слика 24)

Табела 30. Дистрибуција на намалени, нормални и зголемени вредности на урична киселина – ТП, СТП

Урична киселина (µmol/L)	групи			p-level	difference test
	n	ТП n (%)	СТП n (%)		
<150	2	0	2 (4)	Fisher's exact * $p=0.013$	$p=0.15$
150 – 420	78	35 (70)	43 (86)		$p=0.0535$
>420	20	15 (30)	5 (10)		* $p=0.0124$

ТП (тешка форма на прееклампсија), СТП (средно тешка форма на прееклампсија)

*sig $p<0.05$



Слика 24. Графички приказ на дистрибуција на намалени, нормални и зголемени вредности на урична киселина – ТП, СТП, КГРХ, КГ

АСТ имаше сигнификантно повисоки вредности во групата ТП наспроти групата СТП ($p=0.000028$). (табела 31)

Просечните и медијални вредности во групата ТП изнесуваа 57.14 ± 77.9 и 30 U/L, соодветно; 27.74 ± 35.1 и 20.5 U/L, соодветно во групата СТП. (табела 31, слика 25)

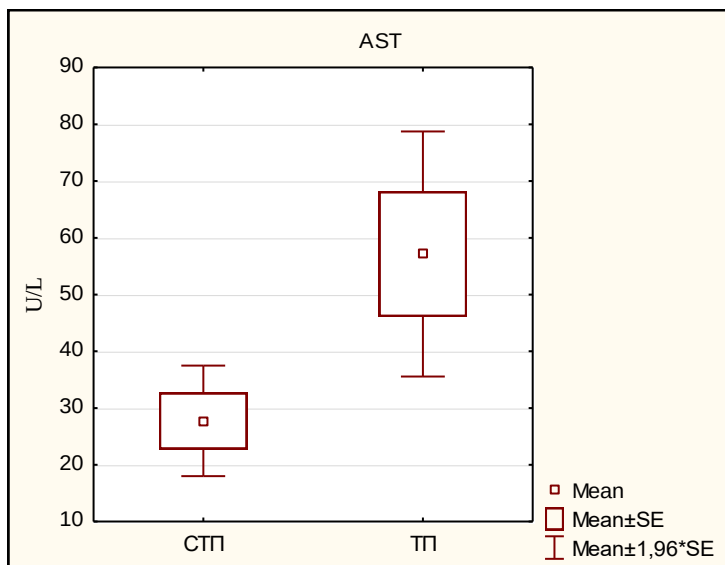
Табела 31. Вредности на АСТ – ТП, СТП

групи	АСТ (U/L)		p-level
	mean $\pm$ SD	median (IQR)	
ТП	57.14 ± 77.9	30 (21 – 44)	Z=4.19 ***p=0.000028
СТП	27.74 ± 35.1	20.5 (16 – 27)	

ТП (тешка форма на прееклампсија), СТП (средно тешка форма на прееклампсија)

Z(Mann-Whitney U test)

***sig $p<0.0001$



Слика 25. Графички приказ на просечна вредност на АСТ – ТП, СТП, КГРХ, КГ

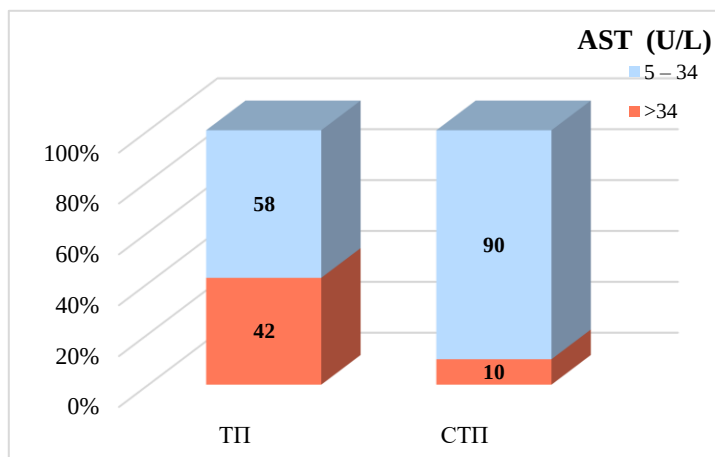
Зголемени вредности на АСТ, повисоки од 34 U/L беа регистрирани сигнификантно почесто кај пациентките со тешка наспроти пациентките со средно тешка форма на прееклампсија (42% vs 10%, $p=0.0003$). (табела 32, слика 26)

Табела 32. Дистрибуција на нормални и зголемени вредности на АСТ – ТП, СТП

АСТ (U/L)	групи			p-level
	n	ТП n (%)	СТП n (%)	
5 – 34	74	29 (58)	45 (90)	Fisher's exact *** $p=0.0003$
>34	26	21 (42)	5 (10)	

ТП (тешка форма на прееклампсија), СТП (средно тешка форма на прееклампсија)

***sig $p<0.0001$



Слика 26. Графички приказ на дистрибуција на нормални и зголемени вредности на АСТ – ТП, СТП, КГРХ, КГ

АЛТ имаше просечни вредности од 54.02 ± 79.9 U/L во групата ТП, 21.38 ± 24.9 U/L во групата СТП; медијаната на вредностите на АЛТ во групите ТП и СТП изнесуваше 22.5 и 13 U/L, соодветно. (табела 33, слика 27)

За $p=0.00034$ се потврди статистичка сигнификантна разлика меѓу двете групи, пациентките со тешка форма на прееклампсија имаа сигнификантно повисоки вредности на АЛТ. (табела 33)

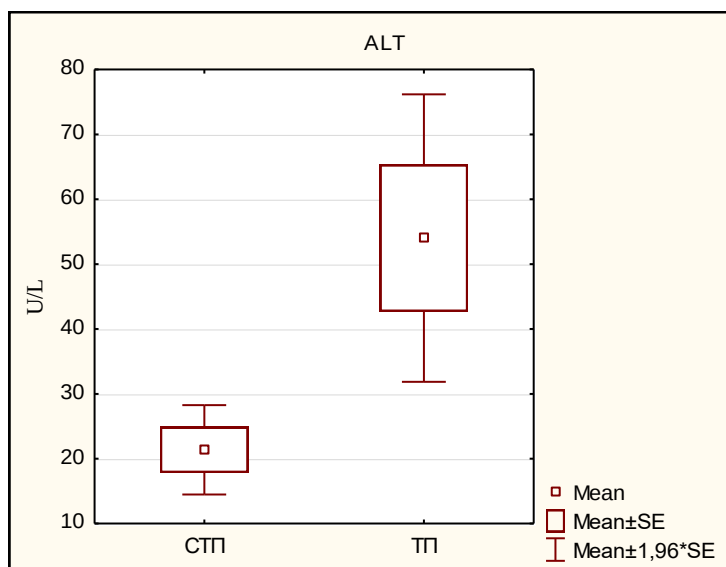
Табела 33. Вредности на АЛТ – ТП, СТП

групи	АЛТ (U/L)		p-level
	mean $\pm$ SD	median (IQR)	
ТП	54.02 ± 79.9	22.5 (13 – 56)	Z=3.58 ***p=0.00034
СТП	21.38 ± 24.9	13 (10 – 21)	

ТП (тешка форма на прееклампсија), СТП (средно тешка форма на прееклампсија)

Z(Mann-Whitney U test)

***sig $p < 0.0001$



Слика 27. Графички приказ на просечна вредност на АЛТ – ТП, СТП, КГРХ, КГ

Дистрибуцијата на пациентки со намалено, нормално и зголемено ниво на АЛТ меѓу групите ТП и СТП беше статистички сигнификантна ($p=0.0187$). (табела 34)

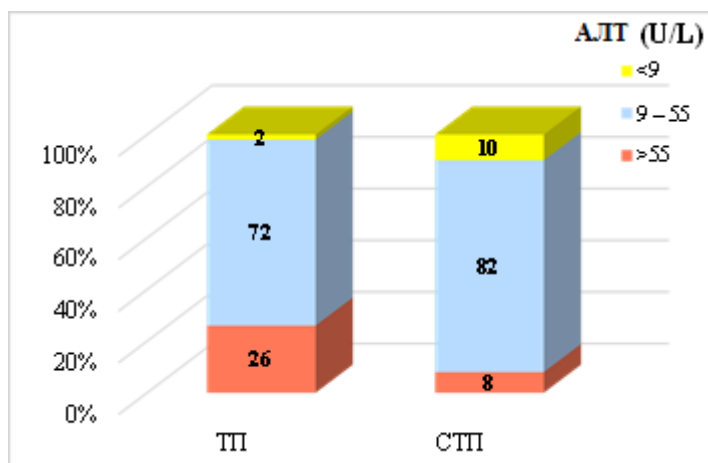
Вредности на АЛТ повисоки од 55 U/L имаа значително почесто пациентките со тешка форма на прееклампсија (26% vs 8%, $p=0.0166$). (табела 34, слика 28)

Табела 34. Дистрибуција на намалени, нормални и зголемени вредности на АЛТ – ТП, СТП

ALT (U/L)	групи			p-level	difference test
	n	ТП n (%)	СТП n (%)		
<9	6	1 (2)	5 (10)	Fisher's exact * $p=0.0187$	$p=0.09$
9 – 55	77	36 (72)	41 (82)		$p=0.23$
>55	17	13 (26)	4 (8)		* $p=0.0166$

ТП (тешка форма на прееклампсија), СТП (средно тешка форма на прееклампсија)

*sig $p<0.05$



Слика 28. Графички приказ на дистрибуција на намалени, нормални и зголемени вредности на АЛТ – ТП, СТП, КГРХ, КГ

Во групата ТП беа регистрирани сигнификантно повисоки вредности на ЛДХ наспроти групата СТП ($p=0.000019$). (табела 35)

Просечните и медијални вредности во групата ТП изнесуваа 300.86 ± 164.2 и 269 U/L, соодветно; 216.54 ± 91.8 и 195.5 U/L, соодветно во групата СТП. (табела 35, слика 29)

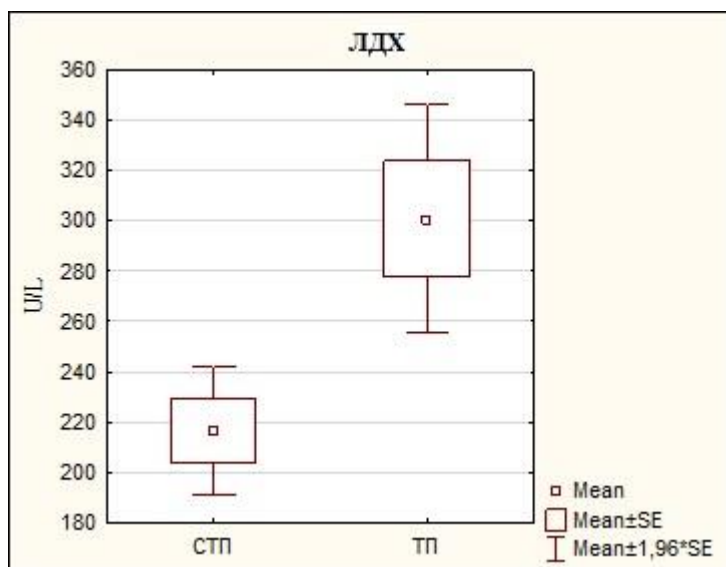
Табела 35. Вредности на ЛДХ – ТП, СТП

групи	ЛДХ (U/L)		p-level
	mean $\pm$ SD	median (IQR)	
ТП	300.86 ± 164.2	269 (211 – 338)	Z=4.27 *** $p=0.000019$
СТП	216.54 ± 91.8	195.5 (169 – 223)	

ТП (тешка форма на прееклампсија), СТП (средно тешка форма на прееклампсија)

Z(Mann-Whitney U test)

***sig $p<0.0001$



Слика 29. Графички приказ на просечна вредност на ЛДХ – ТП, СТП, КГРХ, КГ

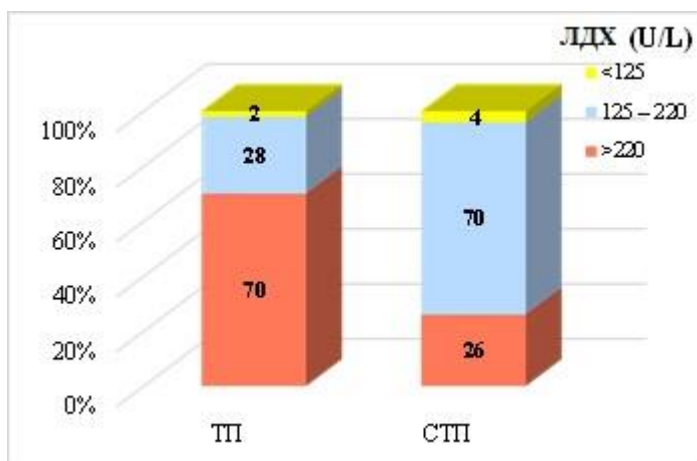
Пациентките со тешка форма на прееклампсија споредено со пациентките со средно тешка форма на прееклампсија имаа значително поретко нормални вредности на ЛДХ (28% vs 70%, $p < 0.0001$), а значително почесто зголемени вредности (70% vs 26%, $p < 0.0001$). (табела 36, слика 30)

Табела 36. Дистрибуција на намалени, нормални и зголемени вредности на ЛДХ – ТП, СТП

ЛДХ (U/L)	Групи			p-level	difference test
	n	ТП n (%)	СТП n (%)		
<125	3	1 (2)	2 (4)	*** $p=0.0000185$	$p=0.56$
125 – 220	49	14 (28)	35 (70)		$p < 0.0001$
>220	48	35 (70)	13 (26)		$p < 0.0001$

ТП (тешка форма на прееклампсија), СТП (средно тешка форма на прееклампсија)

*sig $p < 0.05$



Слика 30. Графички приказ на дистрибуција на намалени, нормални и зголемени вредности на ЛДХ – ТП, СТП, КГРХ, КГ

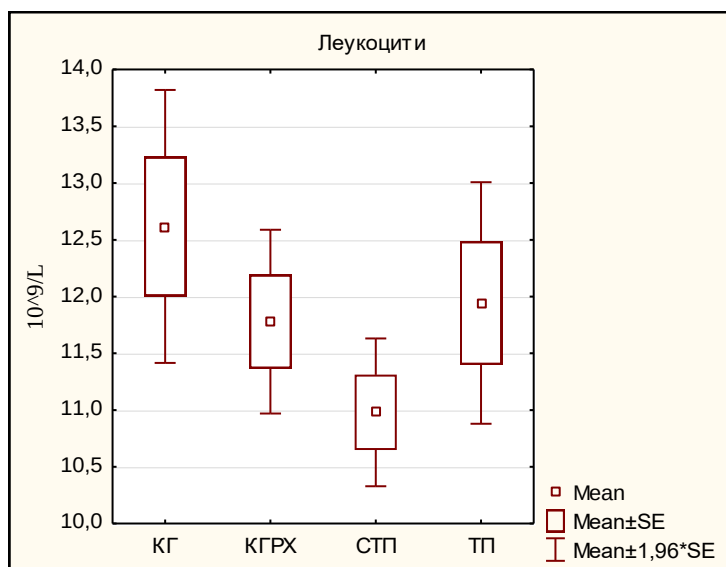
Леукоцитите имаа просечна вредност од $11.94 \pm 3.810^9/L$ во групата ТП, $10.98 \pm 2.310^9/L$ во групата СТП, $11.78 \pm 2.910^9/L$ во групата КГРХ, $12.62 \pm 4.310^9/L$ во КГ, и без статистичка сигнификантна разлика меѓу групите ($p=0.13$). (табела 37, слика 31)

Табела 37. Вредности на леукоцити – ТП, СТП,ТП, СТП

групи	Леукоцити ($10^9/L$)		p-level
	mean $\pm$ SD	min - max	
ТП	11.94 ± 3.8	5.7 – 21.8	F=1.9 p=0.13
СТП	10.98 ± 2.3	6.6 – 16.24	
КГРХ	11.78 ± 2.9	7.24 – 20.2	
КГ	12.62 ± 4.3	6.34– 30	

ТП (тешка форма на прееклампсија), СТП (средно тешка форма на прееклампсија), КГРХ (контролна група со ризик за хипертензија (со лична и фамилијарна анамнеза за хипертензија) како ризик фактор за можен развој на прееклампсија), Контролна Група(КГ)

F(Analysis of Variance)



Слика 31. Графички приказ на просечна вредности на леукоцити – ТП, СТП, КГРХ, КГ

Статистичка сигнификантна разлика се потврди во вредностите на хемоглобин меѓу анализираните групи ($p=0.0046$), која со post-hoc анализата за меѓугрупни компарации се покажа дека се должи на значително повисоки просечни вредности во групата ТП во однос на останатите групи: СТП (123.46 ± 14.3 vs 116.16 ± 10.1 g/L, $p=0.0196$), КГРХ (123.46 ± 14.3 vs 115.74 ± 12.9 g/L, $p=0.012$) и КГ (123.46 ± 14.3 vs 115.92 ± 12.7 g/L, $p=0.0146$). (табела 38, табела 38а, слика 32)

Табела 38. Вредности на хемоглобин – ТП, СТП, КГРХ, КГ

групи	Хемоглобин (g/L)	
	mean $\pm$ SD	min - max
ТП	123.46 ± 14.3	98 – 156
СТП	116.16 ± 10.1	90 – 140
КГРХ	115.74 ± 12.9	83 – 140
КГ	115.92 ± 12.7	83 – 138

ТП (тешка форма на прееклампсија), СТП (средно тешка форма на прееклампсија), КГРХ (контролна група со ризик за хипертензија (со лична и фамилијарна анамнеза за хипертензија) како ризик фактор за можен развој на прееклампсија), Контролна Група(КГ)

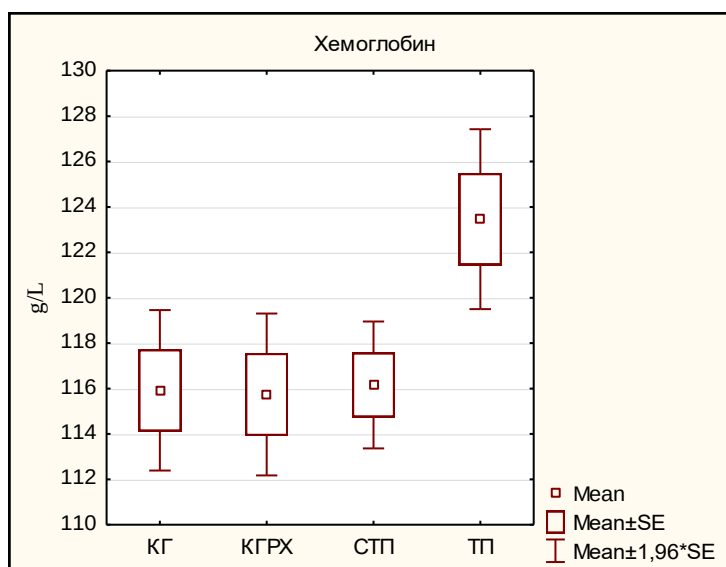
Табела 38а. Тестирани разлики во вредностите на леукоцити – ТП, СТП, КГРХ, КГ

F=4.47 **p=0.0046 post-hoc:Tukey HSD test - хемоглобин			
Групи	КГРХ	СТП	ТП
КГ	1.0	1.0	*0.0146
КГРХ		1.0	*0.012
СТП			*0.0196

ТП (тешка форма на прееклампсија), СТП (средно тешка форма на прееклампсија), КГРХ (контролна група со ризик за хипертензија (со лична и фамилијарна анамнеза за хипертензија) како ризик фактор за можен развој на прееклампсија), Контролна Група(КГ)

F(Analysis of Variance)

*sig p<0.05, **sig p<0.01



Слика 32. Графички приказ на просечен хемоглобин – ТП, СТП, КГРХ, КГ

Хематокритот имаше просечна вредност од $0.352 \pm 0.04\%$ во групата ТП, $0.332 \pm 0.02\%$ во групата СТП, $0.331 \pm 0.03\%$ во групата КГРХ, $0.333 \pm 0.03\%$ во КГ, со вкупна статистичка сигнификантна разлика меѓу групите од $p=0.0067$. Post-hoc анализата за меѓугрупни компарации презентира значително повисок хематокрит во групата со тешка форма на прееклампсија наспроти групата со средно тешка форма на прееклампсија ($p=0.0215$), групата здрави пациентки со ризик да развијат хипертензија (со лична и фамилијарна анамнеза за хипертензија) како ризик фактор за можен развој на прееклампсија ($p=0.011$) и наспроти здравите пациентки ($p=0.0356$). (табела 39, табела 39а, слика 33)

Табела 39. Хематокрит – ТП, СТП,КГРХ, КГ

Групи	Хематокрит (%)	
	mean $\pm$ SD	min - max
ТП	0.352 $\pm$ 0.04	0.28 – 0.43
СТП	0.332 $\pm$ 0.02	0.27 – 0.39
КГРХ	0.331 $\pm$ 0.03	0.26 – 0.4
КГ	0.333 $\pm$ 0.03	0.25– 0.39

ТП (тешка форма на прееклампсија), СТП (средно тешка форма на прееклампсија), КГРХ (контролна група со ризик за хипертензија (со лична и фамилијарна анамнеза за хипертензија) како ризик фактор за можен развој на прееклампсија), Контролна Група(КГ)

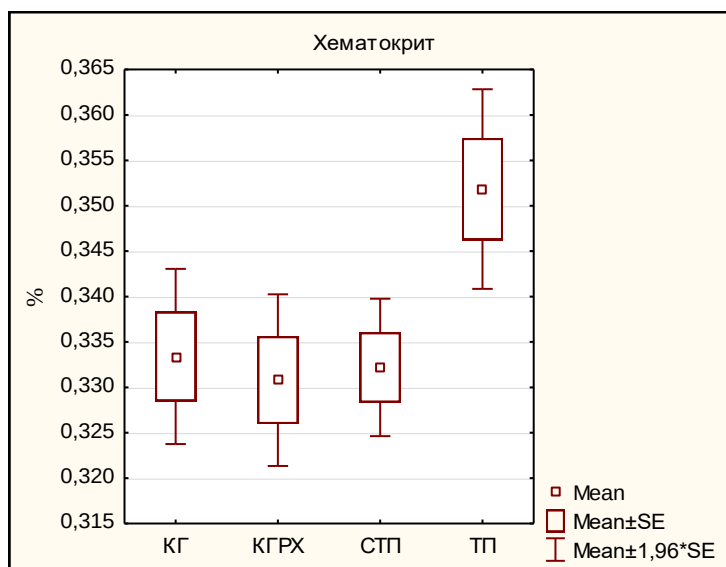
Табела 39а. Тестирани разлики во вредностите на хематокрит – ТП, СТП,КГРХ, КГ

F=4.19 ** p=0.0067 post-hoc:Tukey HSD test - хематокрит			
групи	КГРХ	СТП	ТП
КГ	0.98	1.0	*0.0356
КГРХ		1.0	*0.011
СТП			*0.0215

ТП (тешка форма на прееклампсија), СТП (средно тешка форма на прееклампсија), КГРХ (контролна група со ризик за хипертензија (со лична и фамилијарна анамнеза за хипертензија) како ризик фактор за можен развој на прееклампсија), Контролна Група(КГ)

F(Analysis of Variance)

*sig p<0.05, **sig p<0.01



Слика 33. Графички приказ на просечен хематокрит – ТП, СТП, КГРХ, КГ

Во групата со тешка форма на прејеклампија тромбоцитите просечно беа најниски ($205.96 \pm 75.110^9/L$), следено со групата со средно тешка форма на прејеклампија ($242.96 \pm 66.910^9/L$), групата со ризик за хипертензија (со лична и фамилијарна анамнеза за хипертензија) како ризик фактор за можен развој на прејеклампија ($255.48 \pm 76.710^9/L$) и групата здрави пациентки ($257.04 \pm 75.210^9/L$), со статистичка сигнификантна разлика меѓу групите, од $p=0.0017$. Post-hoc анализата покажа дека оваа вкупна сигнификантност се должи на значително пониски тромбоцити во однос на КГРХ и КГ ($p=0.0043$ и $p=0.0029$, соодветно). (табела 40, табела 40а, слика 34)

Табела 40. Вредности на тромбоцити – ТП, СТП, КГРХ, КГ

групи	Тромбоцити ($10^9/L$)	
	mean $\pm$ SD	min - max
ТП	205.96 ± 75.1	63 – 350
СТП	242.96 ± 66.9	93 – 384
КГРХ	255.48 ± 76.7	108 – 425
КГ	257.04 ± 75.2	84 – 448

ТП (тешка форма на прејеклампија), СТП (средно тешка форма на прејеклампија), КГРХ (контролна група со ризик за хипертензија (со лична и фамилијарна анамнеза за хипертензија) како ризик фактор за можен развој на прејеклампија), Контролна Група(КГ)

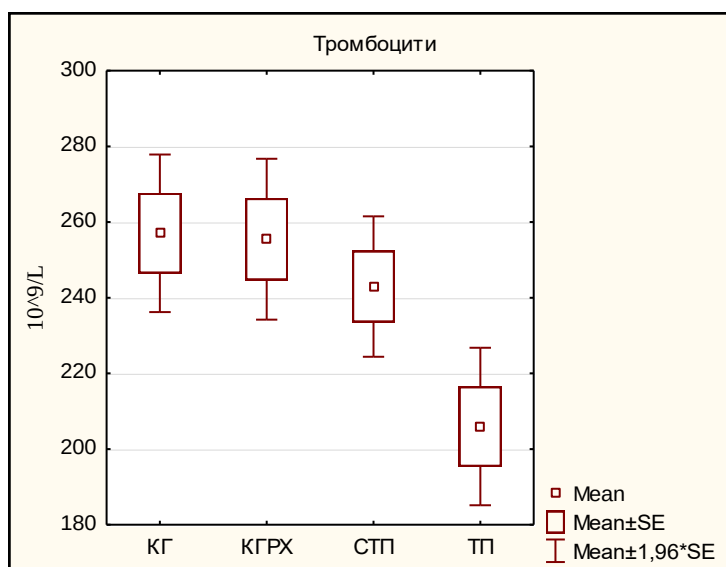
Табела 40а. Тестирани разлики во вредностите на тромбоцити – ТП, СТП,КГРХ, КГ

F=5.23 **p=0.0017 post-hoc:Tukey HSD test - тромбоцити			
Групи	КГРХ	СТП	ТП
КГ	0.999	0.77	**0.0029
КГРХ		0.83	**0.0043
СТП			0.058

ТП (тешка форма на прееклампсија), СТП (средно тешка форма на прееклампсија), КГРХ (контролна група со ризик за хипертензија (со лична и фамилијарна анамнеза за хипертензија) како ризик фактор за можен развој на прееклампсија), Контролна Група(КГ)

F(Analysis of Variance)

**sig p<0.01



Слика 34. Графички приказ на просечни тромбоцити – ТП, СТП, КГРХ, КГ

Новороденчињата од групите мајки со ТП, СТП, КГРХ и КГ имаа просечна телесна тежина од 1540.80 ± 954.2 , 2352.90 ± 737.7 , 2383.82 ± 916.7 и $2697.60 \pm 894.1g$, соодветно. (табела 41, слика 35)

За $p < 0.0001$ се потврди вкупна статистичка сигнификантна разлика во просечната телесна тежина меѓу 4-те групи: значително пониска просечна телесна тежина имаа новороденчињата од групата мајки со ТП, од новороденчињата од групите мајки со СТП ($p = 0.00003$), од КГРХ ($p = 0.000018$) и од КГ ($p = 0.00008$), post-hoc. (табела 41a)

Табела 41. Телесна тежина на новородено – ТП, СТП, КГРХ, КГ

групи	ТТ новородено (gr)	
	mean $\pm$ SD	min-max
ТП	1540.80 $\pm$ 954.2	500 - 4270
СТП	2352.90 $\pm$ 737.7	1000 - 4120
КГРХ	2383.82 $\pm$ 916.7	820 - 4270
КГ	2697.60 $\pm$ 894.1	730- 4060

ТП (тешка форма на прееклампсија), СТП (средно тешка форма на прееклампсија), КГРХ (контролна група со ризик за хипертензија (со лична и фамилијарна анамнеза за хипертензија) како ризик фактор за можен развој на прееклампсија), Контролна Група(КГ)

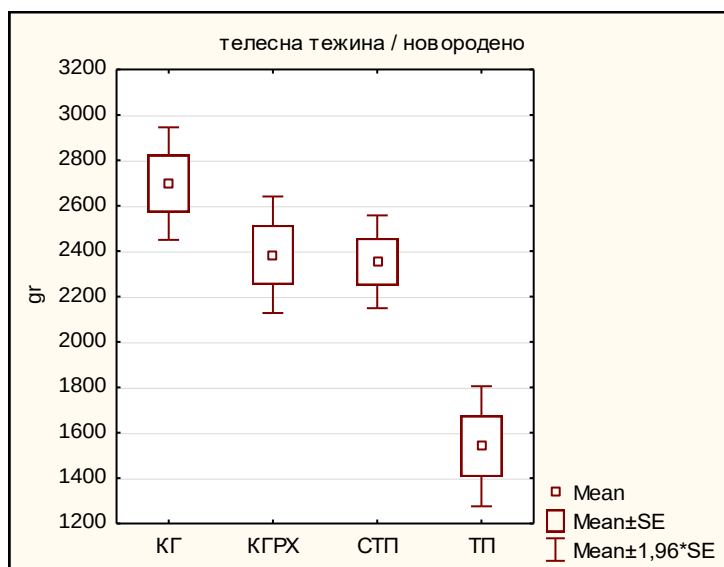
Табела 41а. Тестирани разлики во телесната тежина на новороденото – ТП, СТП, КГРХ, КГ

H=15.76 p<=0.0001 Post-hoc: Tukey HSD test – ТТ новородено (gr)			
групи	КГРХ	СТП	ТП
КГ	0.285	0.2	***0.000008
КГРХ		0.99	***0.000018
СТП			***0.00003

ТП (тешка форма на прееклампсија), СТП (средно тешка форма на прееклампсија), КГРХ (контролна група со ризик за хипертензија (со лична и фамилијарна анамнеза за хипертензија) како ризик фактор за можен развој на прееклампсија), Контролна Група(КГ)

F(Analysis of Variance)

**sig p<0.01



Слика 35. Графички приказ на просечна телесна тежина на новороденчиња – ТП, СТП, КГРХ, КГ

Родилната должина на новороденчињата од 4-те групи беше сигнификантно различна ($p < 0.0001$). Post-hoc анализата во меѓугрупните споредби како сигнификантна ја потврди разликата во телесната должина на новороденчињата меѓу групите мајки ТП vs СТП ($p = 0.000008$), ТП vs КГРХ ($p = 0.000014$) и ТП vs КГ ($p = 0.000008$). Новороденчињата од мајки со тешка форма на прееклампсија имаа значително помала родилна должина од новороденчињата од мајките од останатите групи. (табела 42, табела 42а, слика 36)

Табела 42. Телесна должина на новородено – ТП, СТП, КГРХ, КГ

групи	ТД новородено (cm)	
	mean $\pm$ SD	min - max
ТП	38.77 $\pm$ 8.2	21 – 53
СТП	45.72 $\pm$ 4.6	35 – 54
КГРХ	44.79 $\pm$ 5.2	30 – 53
КГ	46.54 $\pm$ 5.8	31 – 54

ТП (тешка форма на прееклампсија), СТП (средно тешка форма на прееклампсија), КГРХ (контролна група со ризик за хипертензија (со лична и фамилијарна анамнеза за хипертензија) како ризик фактор за можен развој на прееклампсија), Контролна Група(КГ)

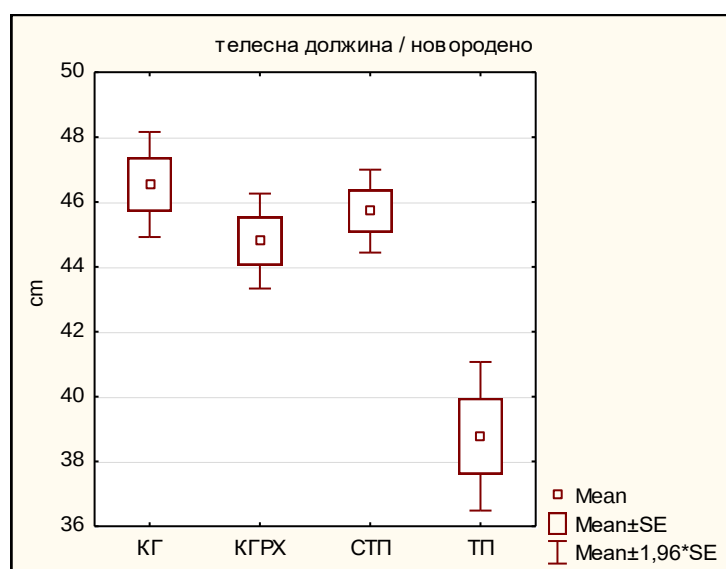
Табела 42а. Тестирани разлики во телесната должина на новороденото – ТП, СТП, КГРХ, КГ

F=16.41 p<=0.0001 Post-hoc: Tukey HSD test – ТД новородено (cm)			
групи	КГРХ	СТП	ТП
КГ	0.487	0.91	***0.000008
КГРХ		0.88	***0.000014
СТП			***0.000008

ТП (тешка форма на прејеклампија), СТП (средно тешка форма на прејеклампија), КГРХ (контролна група со ризик за хипертензија (со лична и фамилијарна анамнеза за хипертензија) како ризик фактор за можен развој на прејеклампија), Контролна Група(КГ)

F(Analysis of Variance)

**sig p<0.01



Слика 36. Графички приказ на просечна телесна должина на новороденчиња – ТП, СТП, КГРХ, КГ

Во табела 43 прикажана е дистрибуцијата на вредноста на апгар скорот првата минута по раѓање во 4-те групи. Во групата ТП новороденчињата најчесто имаа апгар 6 (26%), во групите СТП, КГРХ и КГ најчесто беше регистриран апгар 8 (38.78%, 48.96% и 56%, соодветно). (табела 43)

Согласно вредноста на медијаната, половина новороденчиња од групата ТП имаа апгар скор понизок од 6, половина новороденчиња од групите СТП, КГРХ и КГ имаа апгар скор понизок од 7,8,8, соодветно. Апгар скорот во првата минута по раѓање сигнификантно се разликуваше меѓу новороденчињата од

анализираните групи ($p < 0.0001$); значително понизок апгар скор имаа новороденчињата од групата мајки со ТП наспроти останатите групи: ТП vs СТП ($p = 0.000001$), ТП vs КГРХ ($p = 0.000008$), ТП vs КГ ($p = 0.000001$). (табела 43, табела 43а, слика 37)

Табела 43. Апгар во 1-ва минута – ТП, СТП, КГРХ, КГ

Апгар 1	групи				
	n	ТП n (%)	СТП n (%)	КГРХ n (%)	КГ n (%)
0	2	2 (4)	0	0	0
1	4	2 (4)	0	1 (2.04)	1 (2)
2	3	3 (6)	0	0	0
3	7	5 (10)	0	1 (2.04)	1 (2)
4	4	3 (6)	1 (2.04)	0	0
5	8	4 (8)	2 (4.08)	1 (2.04)	1 (2)
6	38	13 (26)	9 (18.37)	11 (22.45)	5 (10)
7	37	6 (12)	17 (34.69)	6 (12.24)	8 (16)
8	83	12 (24)	19 (38.78)	24 (48.98)	28 (56)
9	10	0	1 (2.04)	4 (8.16)	5 (10)
10	2	0	0	1 (2.04)	1 (2)
median		6 (4 – 7)	7 (7 – 8)	8 (6 – 8)	7 (7 – 8)

ТП (тешка форма на прееклампсија), СТП (средно тешка форма на прееклампсија), КГРХ (контролна група со ризик за хипертензија (со лична и фамилијарна анамнеза за хипертензија) како ризик фактор за можен развој на прееклампсија), Контролна Група (КГ)

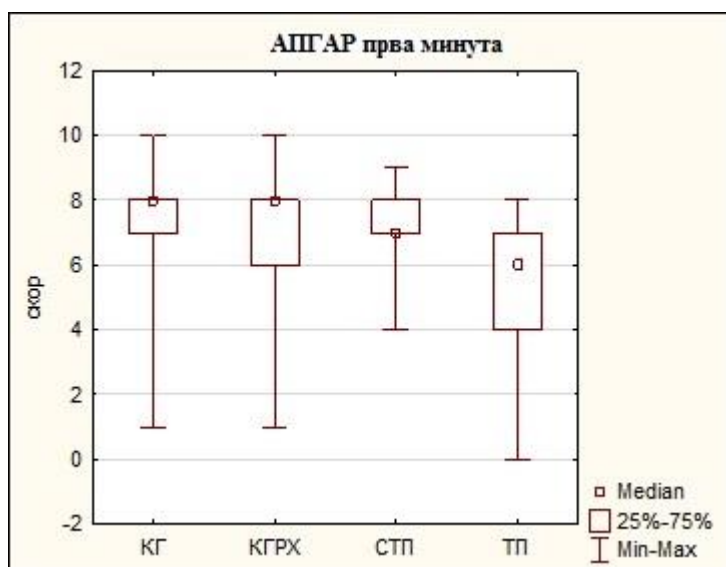
Табела 43а. Тестирани разлики во Апгар во 1-ва минута – ТП, СТП, КГРХ, КГ

H=35.3 $p < 0.0001$			
Post-hoc: Mann-Whitney U test – Апгар 1			
групи	КГРХ	СТП	ТП
КГ	1.000000	0.234	***0.000001
КГРХ		1.000000	***0.00008
СТП			**0.00725

ТП (тешка форма на прееклампсија), СТП (средно тешка форма на прееклампсија), КГРХ (контролна група со ризик за хипертензија - (со лична и фамилијарна анамнеза за хипертензија) како ризик фактор за можен развој на прееклампсија), Контролна Група (КГ)

H(Kruskal-Wallis test)

sig $p < 0.01$, *sig $p < 0.0001$



Слика 37. Графички приказ на медијана на апгар 1-ва минута – ТП, СТП, КГРХ, КГ

Петтата минута по раѓањето, апгар скорот најчесто изнесуваше 7 во групата ТП (34%), 8 во групата СТП (38%), 9 во групите КГРХ и КГ (55.1% и 56%, соодветно). (табела 44)

Статистички сигнификантна беше разликата во апгар скорот меѓу новороденчињата од 4-те групи ($p < 0.0001$), која се должи на значително понизок апгар во групата ТП наспроти останатите групи (post-hoc: $p = 0.000765$, $p = 0.000016$ и $p < 0.0001$, соодветно за разликата во однос на групите СТП, КГРХ и КГ). Согласно вредноста на медијаната, половина новороденчиња од групата мајки со ТП имаа апгар скор во петтата минута понизок од 7, половина новороденчиња од групата мајки со СТП имаа апгар скор понизок од 8, половина новороденчиња од групите мајки КГРХ и КГ имаа апгар скор понизок од 9. (табела 44, табела 44а, слика 38)

Табела 44. Апгар во 5-та минута – ТП, СТП, КГРХ, КГ

Апгар 2	групи				
	n	ТП n (%)	СТП n (%)	КГРХ n (%)	КГ n (%)
0	3	2 (4)	0	1 (2.04)	0
1	1	1 (2)	0	0	0
3	4	3 (6)	0	0	1 (2)
4	7	5 (10)	0	1 (2.04)	1 (2)
5	4	4 (8)	0	0	0
6	8	5 (10)	1 (2)	2 (4.08)	0
7	49	17 (34)	13 (26)	13 (26.53)	6 (12)
8	35	4 (8)	19 (38)	3 (6.12)	9 (18)
9	80	9 (18)	16 (32)	27 (55.1)	28 (56)
10	8	0	1 (2)	2 (4.08)	5 (10)
median		7 (5 – 8)	8 (7 – 9)	9 (7 – 9)	8 (8 – 9)

ТП (тешка форма на прееклампсија), СТП (средно тешка форма на прееклампсија, КГРХ (контролна група со ризик за хипертензија (со лична и фамилијарна анамнеза за хипертензија) како ризик фактор за можен развој на прееклампсија), Контролна Група(КГ)

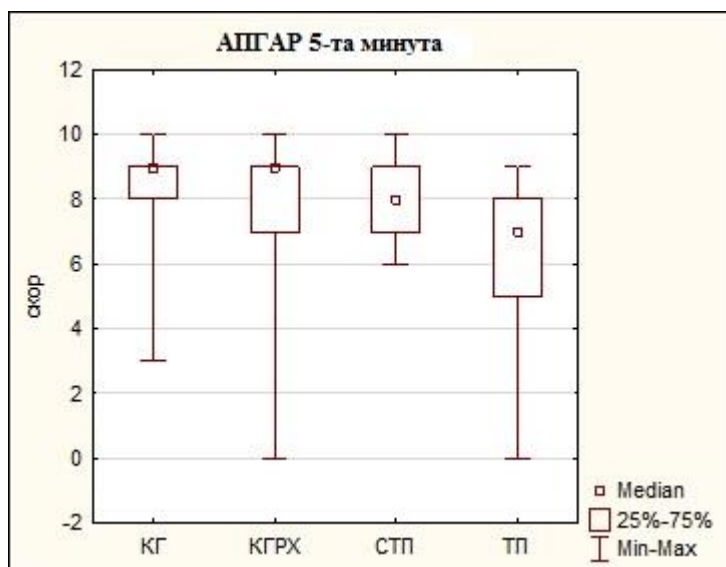
Табела 44а. Тестирани разлики во Апгар во 5-та минута – ТП, СТП, КГРХ, КГ

H=44.5 p<0.0001			
Post-hoc: Mann-Whitney U test – Апгар 2			
групи	КГРП	СТП	ТП
КГ	1.0	0.15	<0.0001
КГРХ		1.0	***0.000016
СТП			***0.000765

ТП (тешка форма на прееклампсија), СТП (средно тешка форма на прееклампсија), КГРХ (контролна група со ризик за хипертензија (со лична и фамилијарна анамнеза за хипертензија) како ризик фактор за можен развој на прееклампсија), Контролна Група(КГ)

H(Kruskal-Wallis test)

***sig p<0.0001



Слика 38. Графички приказ на медијана на апгар 5-та минута– ТП, СТП, КГРХ, КГ

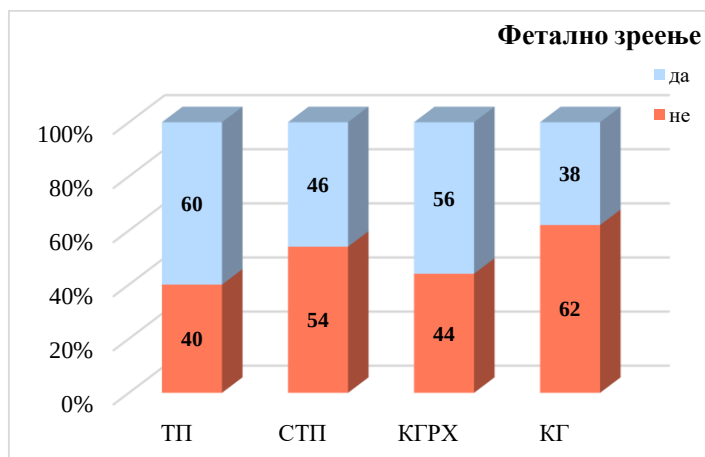
Терапија за фетално зреење им била ординирана на 60% пациентки со тешка форма на прееклампсија, 46% пациентки со средно тешка форма на прееклампсија, 56% здрави пациентки со ризик да развијат хипертензија (со лична и фамилијарна анамнеза за хипертензија) како ризик фактор за можен развој на прееклампсија и 38% здрави пациентки, без статистичка сигнификантна разлика меѓу групите ($p=0.116$). (табела 45, слика 39)

Табела 45. Фетално зреење – ТП, СТП, КГРХ, КГ

Фетално зреење	групи					p-level
	n	ТП n (%)	СТП n (%)	КГРХ n (%)	КГ n (%)	
да	100	30 (60)	23 (46)	28 (56)	19 (38)	$X^2=5.92$ $p=0.116$
не	100	20 (40)	27 (54)	22 (44)	31 (62)	

ТП (тешка форма на прееклампсија), СТП (средно тешка форма на прееклампсија), КГРХ (контролна група со ризик за хипертензија (со лична и фамилијарна анамнеза за хипертензија) како ризик фактор за можен развој на прееклампсија), Контролна Група(КГ)

X^2 (Pearson Chi-square)



Слика 39. Графички приказ на фетално зреење – ТП, СТП, КГРХ, КГ

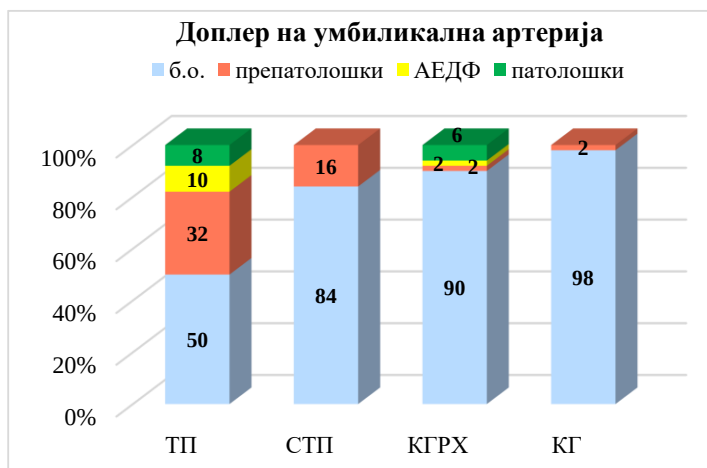
Ултразвучните параметри беа сигнификантно различни меѓу анализираните групи ($p < 0.0001$). (табела 46)

Уреден доплер на умбиликалната артерија имаа 50% пациентки од групата ТП, 84% пациентки од групата СТП, 90% пациентки од групата КГРХ, 98% пациентки од КГ; патолошки наод беше детектиран кај 8% пациентки со тешка форма на прееклампсија и 6% пациентки со ризик да развијат хипертензија (со лична и фамилијарна анамнеза за хипертензија) како ризик фактор за можен развој на прееклампсија, (табела 46, слика 40)

Табела 46. Доплер на умбиликална артерија – ТП, СТП, КГРХ, КГ

Доплер на умбиликална артерија	групи					p-level
	n	ТП n (%)	СТП n (%)	КГРХ n (%)	КГ n (%)	
б.о.	161	25 (50)	42 (84)	45 (90)	49 (98)	Fisher's exact $p < 0.0001$
препатолошки	26	16 (32)	8 (16)	1 (2)	1 (2)	
АЕДФ	6	5 (10)	0	1 (2)	0	
патолошки	7	4 (8)	0	3 (6)	0	

ТП (тешка форма на прееклампсија), СТП (средно тешка форма на прееклампсија), КГРХ (контролна група со ризик за хипертензија (со лична и фамилијарна анамнеза за хипертензија) како ризик фактор за можен развој на прееклампсија), Контролна Група(КГ)



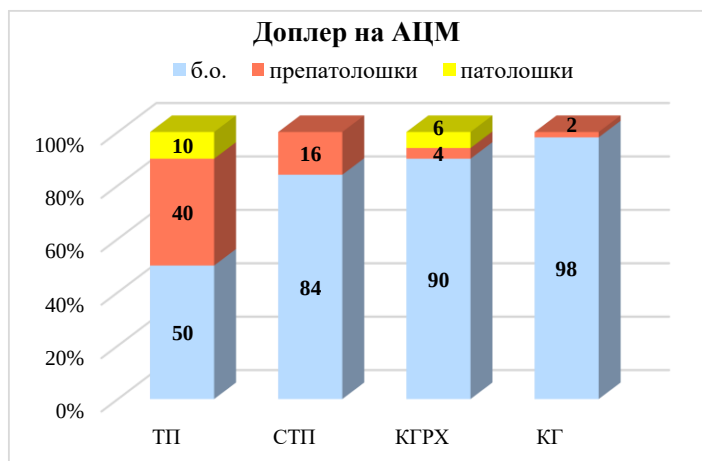
Слика 40. Графички приказ на наод од доплер на умбиликална артерија – ТП, СТП, КГРХ, КГ

Доплерот на АЦМ беше уреден кај 50% пациентки од групата ТП, 84% пациентки од групата СТП, 90% пациентки од групата КГРХ, 98% пациентки од КГ, патолошки кај 10% пациентки со тешка форма на прееклампсија и 6% пациентки со ризик да развијат хипертензија (со лична и фамилијарна анамнеза за хипертензија) како ризик фактор за можен развој на прееклампсија, (табела 47, слика 41)

Табела 47. Доплер на АЦМ – ТП, СТП, КГРХ, КГ

Доплер на АЦМ	Групи					p-level
	n	ТП n (%)	СТП n (%)	КГРХ n (%)	КГ n (%)	
б.о.	161	25 (50)	42 (84)	45 (90)	49 (98)	Fisher's exact p<0.0001
препатолошки	31	20 (40)	8 (16)	2 (4)	1 (2)	
патолошки	8	5 (10)	0	4 (6)	0	

ТП (тешка форма на прееклампсија), СТП (средно тешка форма на прееклампсија), КГРХ (контролна група со ризик за хипертензија (со лична и фамилијарна анамнеза за хипертензија) како ризик фактор за можен развој на прееклампсија), Контролна Група(КГ)



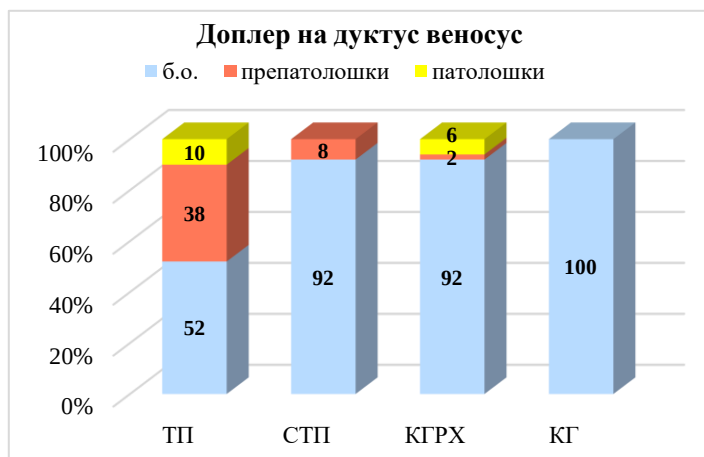
Слика 41. Графички приказ на наод од доплер на АЦМ – ТП, СТП, КГРХ, КГ

Доплерот на дуктус веносус беше уреден кај 52% пациентки од групата ТП, 92% пациентки од групата СТП, 92% пациентки од групата КГРХ и сите пациентки од КГ, патолошки кај 10% пациентки со тешка форма на прееклампсија и 6% пациентки со ризик да развијат хипертензија. (табела 48, слика 42)

Табела 48. Доплер на дуктус веносус – ТП, СТП, КГРХ, КГ

Доплер на дуктус веносус	групи					p-level
	n	ТП n (%)	СТП n (%)	КГРХ n (%)	КГ n (%)	
б.о.	168	26 (52)	46 (92)	46 (92)	50 (100)	Fisher's exact p<0.0001
препатолошки	24	19 (38)	4 (8)	1 (2)	0	
патолошки	8	5 (10)	0	4 (6)	0	

ТП (тешка форма на прееклампсија), СТП (средно тешка форма на прееклампсија), КГРХ (контролна група со ризик за хипертензија (со лична и фамилијарна анамнеза за хипертензија) како ризик фактор за можен развој на прееклампсија), Контролна Група(КГ)



Слика 42. Графички приказ на наод од доплер на дуктус веносус – ТП, СТП, КГРХ, КГ

Новороденчињата од групите мајки со ТП, СТП, КГРХ и КГ имаа просечна ориентациона телесна тежина утврдена со ултразвук од 1617.34 ± 962.1 , 2369.60 ± 705.5 , 2237.24 ± 982.4 и $2383.70 \pm 943.9g$, соодветно. Медијаната на овој параметар изнесуваше 1400, 2377.5, 2130 и 2387g, соодветно во групите ТП, СТП, КГРХ и КГ. (табела 49, слика 43)

За $p < 0.0001$ се потврди вкупна статистичка сигнификантна разлика во ориентационата телесна тежина утврдена со ултразвук меѓу 4-те групи: значително пониска телесна тежина беше детектирана на ултразвук кај новороденчињата од групата мајки со ТП, од новороденчињата од групите мајки со СТП ($p = 0.000218$), од КГРХ ($p = 0.00489$) и од КГ ($p = 0.00024$), post-hoc. (табела 49a)

Табела 49. Вредности на EFV – ТП, СТП, КГРХ, КГ

групи	EFV (g)	
	mean $\pm$ SD	median (IQR)
ТП	1617.34 ± 962.1	1400 (840 – 2067)
СТП	2369.60 ± 705.5	2377.5 (1800 – 2800)
КГРХ	2237.24 ± 982.4	2130 (1400 – 3110)
КГ	2383.70 ± 943.9	2387 (2000 – 3200)

ТП (тешка форма на прееклампсија), СТП (средно тешка форма на прееклампсија), КГРХ (контролна група со ризик за хипертензија (со лична и фамилијарна анамнеза за хипертензија) како ризик фактор за можен развој на прееклампсија), Контролна Група (КГ)

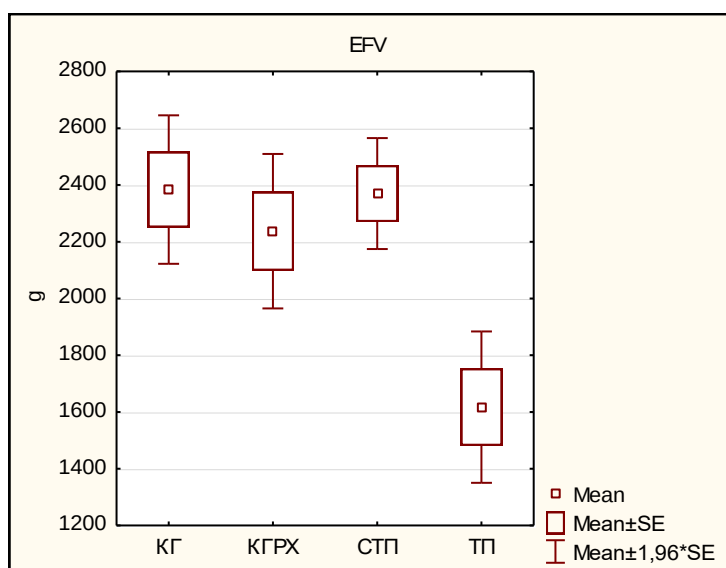
Табела 49а. Тестирани разлики во вредностите на EFV – ТП, СТП, КГРХ, КГ

H=23.16 p<0.0001			
Post-hoc: Mann-Whitney U test – ЕФВ			
групи	КГРХ	СТП	ТП
КГ	1.0	1.0	***0.00024
КГРХ		1.0	**0.00489
СТП			***0.000218

ТП (тешка форма на прејеклампија), СТП (средно тешка форма на прејеклампија), КГРХ (контролна група со ризик за хипертензија (со лична и фамилијарна анамнеза за хипертензија) како ризик фактор за можен развој на прејеклампија), Контролна Група(КГ)

H(Kruskal-Wallis test)

*sig p<0.01, ***sig p<0.0001



Слика 43. Графички приказ на просечна вредност на EFV – ТП, СТП, КГРХ, КГ

Уреден ацидобазен статус имаа сите новоорденчиња од групите здрави пациентки и здрави пациентки со ризик да развијат хипертензија (со лична и фамилијарна анамнеза за хипертензија) како ризик фактор за можен развој на прејеклампија, 52% новороденчиња од групата мајки со СТП и 28% новороденчиња од групата мајки со ТП. Препатолошки и патолошки ацидобазен статус имаа само новороденчињата од групите мајки со прејеклампија; препатолошки кај 44% и 48%, соодветно новороденчиња од мајки со средно тешка и тешка форма на прејеклампија, патолошки кај 4% и 24%, соодветно новороденчиња од мајки со средно тешка и тешка форма на прејеклампија.

За $p < 0.0001$ се потврди статистички сигнификантна разлика во ацидобазниот статус меѓу новороденчињата од групите мајки со ТП, СТП, КГРХ и КГ. (табела 50)

Табела 50. Ацидобазен статус – ТП, СТП, КГРХ, КГ

Ацидобазен статус	групи					p-level
	n	ТП n (%)	СТП n (%)	КГРХ n (%)	КГ n (%)	
предпатолошки	46	24 (48)	22 (44)	0	0	$X^2=102.23$ $p < 0.0001$
уреден	140	14 (28)	26 (52)	50 (100)	50 (100)	
патолошки	14	12 (24)	2 (4)	0	0	

ТП (тешка форма на прееклампсија), СТП (средно тешка форма на прееклампсија), КГРП (контролна група со ризик за хипертензија (со лична и фамилијарна анамнеза за хипертензија) како ризик фактор за можен развој на прееклампсија), Контролна Група(КГ)

X^2 (Pearson Chi-square)

СГА новороденчиња имаше само во групите со прееклампсија, 8% во групата мајки со средно тешка и и 34% во групата мајки со тешка форма на прееклампсија. (табела 51)

Табела 51. СГА – ТП, СТП, КГРХ, КГ

SGA	групи					p-level
	n	ТП n (%)	СТП n (%)	КГРХ n (%)	КГ n (%)	
да	21	17 (34)	4 (8)	0	0	$X^2=41.45$ $p < 0.0001$
не	179	33 (66)	46 (92)	50 (100)	50 (100)	

ТП (тешка форма на прееклампсија), СТП (средно тешка форма на прееклампсија), КГРП (контролна група со ризик за хипертензија (со лична и фамилијарна анамнеза за хипертензија) како ризик фактор за можен развој на прееклампсија), Контролна Група(КГ)

X^2 (Pearson Chi-square)

Во истражувањето беше користена ROC анализа за да се одреди дискриминаторската способност на инфламаторните маркери ЦРП, ПЦТ и ТНФ α во разграничувањето на гравидни пациентки со/без средно тешка форма на прееклампсија и гравидни пациентки со/без тешка форма на прееклампсија

Плоштината под ROC кривата AUC (Area Under the Curve) за ЦРП има вредност од 0.639(AUC=0.639, CI 95% 0.526-0.751), што укажува дека овој маркер има доволна дискриминаторска способност во разграничување на пациентки со и без средно тешка форма на прееклампсија. (табела 52, слика 44)

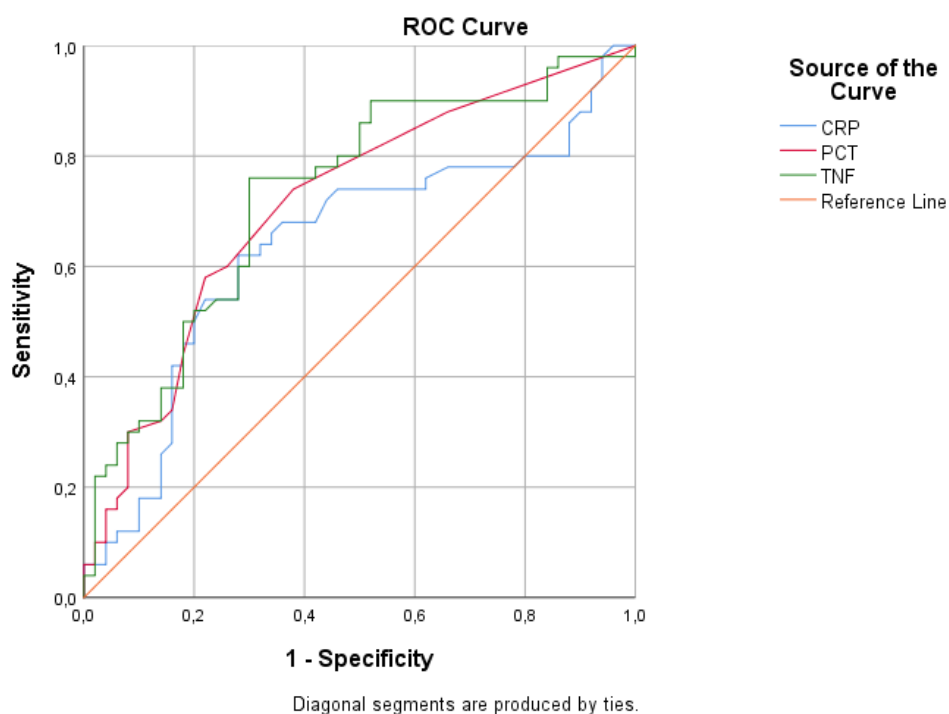
Плоштината под ROC кривата AUC (Area Under the Curve) за прокалцитонинот има вредност од 0.714(AUC=0.714, CI 95% 0.612-0.816), што укажува дека овој маркер има добра дискриминаторска способност во разграничување на пациентки со и без средно тешка форма на прееклампсија. (табела 52, слика 44)

Плоштината под ROC кривата AUC (Area Under the Curve) за тумор некротизирачкиот фактор α има највисока вредност од 0.730(AUC=0.730, CI 95% 0.631-0.830), што укажува дека овој маркер има добра дискриминаторска способност во разграничување на пациентки со и без средно тешка форма на прееклампсија. (табела 52, слика 44)

Плоштината под ROC кривата AUC (Area Under the Curve) за комбинација сите три инфламаторни маркери изнесува 0.730(AUC=0.730, CI 95% 0.632-0.829). (табела 52, слика 44)

Табела 52. AUC за ЦРП, ПЦТ, ТНФ α – СТП

СТП					
варијабла	AUC	Std. Error ^a	Sig.	95% Confidence Interval	
				Lower Bound	Upper Bound
ЦРП	0.639	0.057	0.017	0.526	0.751
ПЦТ	0.714	0.052	0.000	0.612	0.816
ТНФ α	0.730	0.051	0.000	0.631	0.830
ЦРП + ПЦТ +ТНФ α	0.730	0.050	0.000	0.632	0.829



Слика 44. ROC крива за ЦРП, ПЦТ и ТНФ α во дијагноза на СТП

Добиените cut off вредности на анализираните дијагностички маркери за средно тешка форма на прееклампсија изнесуваа: 5.95 за ЦРП, со сензитивност од 66% и специфичност од 66%; 0.035 за ПЦТ, со сензитивност од 74% и специфичност од 62%; 1.0726 за ТНФ α , со сензитивност од 68% и специфичност од 70%.

Плоштината под ROC кривата AUC (Area Under the Curve) за ЦРП има вредност од 0.766(AUC=0.766, CI 95% 0.669-0.864), што укажува дека овој маркер има добра дискриминаторска способност во разграничување на пациентки со и без тешка форма на прееклампсија. (табела 53,слика 45)

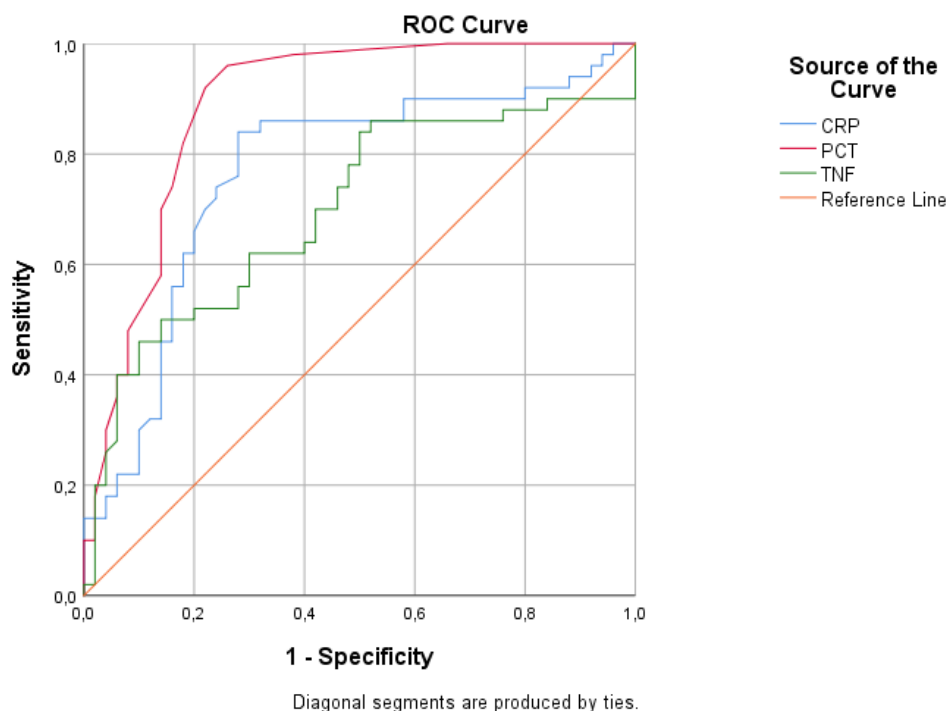
Плоштината под ROC кривата AUC (Area Under the Curve) за прокалцитонинот има вредност од 0.889(AUC=0.889, CI 95% 0.821- 0.956), што укажува дека овој маркер има многу добра дискриминаторска способност во разграничување на пациентки со и без тешка форма на прееклампсија. (табела 53,слика 45)

Плоштината под ROC кривата AUC (Area Under the Curve) за тумор некротизирачкиот фактор α има вредност од 0.698 (AUC=0.0, CI 95% 0.631-0.830), што укажува дека овој маркер има добра дискриминаторска способност во разграничување на пациентки со и без средно тешка форма на прееклампсија. (табела 53, слика 45)

Плоштината под ROC кривата AUC (Area Under the Curve) за комбинација сите три инфламаторни маркери изнесува 0.876 (AUC=0.876, CI 95% 0.809-0.944), што укажува дека истовременото користење на ЦРП, ПЦТ и ТНФа не ја зголемува дискриминаторска способност во разграничување на пациентки со и без тешка форма на прееклампсија. (табела 53, слика 45)

Табела 53. AUC за ЦРП, ПЦТ, ТНФа – ТП

ТП					
варијабла	AUC	Std. Error ^a	Sig.	95% Confidence Interval	
				Lower Bound	Upper Bound
ЦРП	0.766	0.050	0.000	0.669	0.864
ПЦТ	0.889	0.034	0.000	0.821	0.956
ТНФ α	0.698	0.054	0.001	0.592	0.803
ЦРП+ПЦТ+ТНФ α	0.876	0.034	0.000	0.809	0.944



Слика 45. ROC крива за ЦРП, ПЦТ и ТНФ α во дијагноза на ТП

Добиените cut off вредности на анализираните дијагностички маркери за тешка форма на прееклампсија изнесуваа: 7.65 за ЦРП, со сензитивност од 74% и специфичност од 76%; 0.065 за ПЦТ, со сензитивност од 82% и специфичност од 82%; 1.049 за ТНФ α , со сензитивност од 62% и специфичност од 40%.

VI. СТАТИСТИЧКА АНАЛИЗА

Статистичката обработка на податоците добиени во текот на истражувањето беше направена во статистичкиот програм SPSS for Windows 17.0. За тестирање на дистрибуцијата на податоците беа користени Kolmogorov-Smirnov и Shapiro-Wilk's W тестот.

Атрибутивните (квалитативни) податоци се прикажани со дистрибуции на фреквенции, а нумеричките (квантитативни) податоци со просечни вредности, минимални и максимални вредности, медијана и интерквартилен ранк, во зависност од нивната дистрибуција.

За споредувањето на анализираните групи во однос на квалитативните податоци беа користени непараметарски тестови (Chi square test, Fischer exact test), споредбата во однос на квантитативните податоци беше направена со непараметарски тестови за два и повеќе независни примероци (Mann-Whitney Z test, Analysis of Variance, Kruskal-Wallis ANOVA test).

ROC анализа со конструирање на ROC крива, одредување на плоштината под ROC кривата (AUC) беше користена за да се одреди дискриминаторската способност на инфламаторните маркери ЦРП, ПЦТ и ТНФа во разграничување на гравидни пациентки со/без средно тешка форма на прееклапсија и гравидни пациентки со/без тешка форма на прееклапсија. За секој од овие параметри беше пресметана сензитивност и специфичност.

За утврдување на статистичка значајност ќе биде користено ниво на сигнификантност од $p < 0.05$.

VII. ДИСКУСИЈА

Во воведниот дел се истакнува значењето на прееклампсијата како водечка причина за перинаталниот морбидитет и морталитет. Покрај напредокот на науката, етиологијата на прееклампсијата сеуште целосно не е позната.

Клиничката дијагноза се базира на симптоми и знаци на прееклампсија, кога состојбата веќе е развиена.

Постојат повеќе теории, но повеќето не го издржаа тестот на времето.

- Абнормална трофобластна инвазија или лоша имплантација
- Нерамнотежа во ангиогенезата
- Пореметување на коагулацијата
- Пореметување во васкуларниот ендотел
- Кардиоваскуларна маладаптација
- Имунолошка маладаптација
- Генетска предиспозиција
- Претеран инфламаторен одговор
- Зголемен оксидативен стрес

Во оваа студија се евалуира инфламаторниот одговор кај прееклампсијата како можен тригер фактор за појава на прееклампсија и можноста на употреба на инфламаторни маркери за дијагноза на прееклампсија.

За првпат во нашата средина се анализира клиничката употреба на инфламаторни маркери (ЦРП, ПЦТ и ТНФ алфа) како нов биомаркер со кој може да се доразјаснат клинички дилеми во предикција, дијагноза и третман на прееклампсијата.

Испитувана е група на пациентки со приемна дијагноза прееклампсија хоспитализирана на Одделот за Прееклампсија, интраутерин застој во растот и предвремени породувања. Заедно со палетата на испитувања кои рутински се спроведуваат при прием на пацинеки со прееклампсија, се одредуваа и инфламаторните параметри како ЦРП, ПЦТ и ТНФ алфа. Добиените резултати

беа вклучени во одредувањето на тежината на клиничката слика на прееклампсијата, понатамошниот третман и планирање на завршувањето на бременоста. Добиените резултати, начинот на породување и перинаталниот исход се споредија со контролните групи пациентки кои немаа симптоми на прееклампсија.

Двете групи пациентки поделени се во две подгрупи: пациентки со средно тешка и тешка форма на прееклампсија. Контролната група е поделена во две подгрупи: здрави пациентки и здрави пациентки со ризик за развој на хипертензија (со лична и фамилијарна анамнеза за хипертензија) како ризик фактор за можен развој на прееклампсија.

Во анализираните податоци во трудот на Bestari Dianing Tyas (7) утврдено е дека пациентките со прееклампсија во понапредната возраст имаат полош мајчин и неонатален исход. Тие пациентки треба повнимателно да се следат и навреме да се открие појавата на прееклампсија. Студијата на Saftlas и соработниците (70) на северноамериканска популација утврдува дека ризикот за развој на прееклампсија кај пациентки над 35 години е 3-4 пати поголем отколку кај помлади пациентки и тоа се должи на нормалните васкуларни промени во крвните садови со возраста.

Во студијата анализираните групи пациентки беа хомогени во однос на возраста, односно, статистички несигнификантна беше разликата меѓу групите во однос на нивната возраст ($p=0.51$). Просечната возраст беше 31.3 ± 6.8 , 32.30 ± 5.5 , 30.8 ± 6.4 и 30.5 ± 6.2 години, соодветно во групите со тешка прееклампсија, средно тешка прееклампсија, здрави пациентки со ризик за хипертензија (со лична и фамилијарна анамнеза за хипертензија) како ризик фактор за можен развој на прееклампсија и здрави пациентки.

Кај пациентките со тешка прееклампсија возраста се движеше 18-46 години (31.3 ± 6.8), кај пациентките со средно тешка форма на прееклампсија возраста се движеше 21-46 години (32.3 ± 5.5). Кај контролната група со ризик за развој на хипертензија (со лична и фамилијарна анамнеза за хипертензија) како ризик фактор за можен развој на прееклампсија возраста се движеше од 18-43 години (30.8 ± 6.4), кај контролната група на здрави пациентки возраста се движеше од 18-48 години (30.5 ± 6.2).

Пациентките од сите 4 групи најчесто имаа завршено средно образование (54% од групата ТП, 56% од групата СТП, 52% од групата КГРП и 48% од групата КГ). Не беше најдена статистичка сигнификантна разлика во степенот на образование меѓу групите ($p=0.73$).

По националност, најголем процент кај ТП, КГ и КГРХ беа македонки (52%;58% и 54%), а кај групата на СТП најголем процент беа албанки (50%).

Мажени беа сите пациентки со тешка форма на прееклампсија, 98% пациентки со средно тешка форма на прееклампсија, 96% поединечно пациентки со ризик за хипертензија (со лична и фамилијарна анамнеза за хипертензија) како ризик фактор за можен развој на прееклампсија и здрави пациентки.

Пациентките со тешка форма на прееклампсија, со средно тешка форма на прееклампсија и со ризик да развијат хипертензија (со лична и фамилијарна анамнеза за хипертензија) како ризик фактор за можен развој на прееклампсија, имаа сигнификантно помала гестациска недела на здравите пациентки од контролната група.

1. Акушерска анамнеза

Прееклампсијата е состојба која најчесто се јавува во првата бременост. Според Chesley 75% од пациентките кај кои се јавува прееклампсија се нулипари. И други автори потврдуваат дека прееклампсијата се јавува петпати повеќе кај прворотките отколку кај повеќеротките.(73)

Дистрибуцијата на пациентки со прва бременост и пациентки со претходни бремености меѓу групите ТП, СТП, КГРХ и КГ не беше статистички сигнификантна ($p=0.143$): 48.98% пациенти со тешка форма на прееклампсија, 70% пациентки со средно тешка форма на прееклампсија, 62% здрави пациентки со ризик за хипертензија (со лична и фамилијарна анамнеза за хипертензија) како ризик фактор за можен развој на прееклампсија и 68% здрави пациентки имале претходно бремености.

Пациентките од групите со прееклампсија најчесто имале една бременост (54.17% и 48.57%, соодветно пациентки од групите со тешка и средно тешка форма на прееклампсија), пациентките со ризик за хипертензија (со лична и фамилијарна анамнеза за хипертензија) како ризик фактор за можен развој на прееклампсија најчесто имале 2 бремености, здравите пациентки имале најчесто 1 и 2 бремености (44.12% поединечно). Во нашата студија кај најголем процент пациентките се прворотки и податоците корелираат со податоците од трудовите.

Бројот на претходни бремености не се разликуваше сигнификантно меѓу групите (median=1 vs 2 vs 2 vs 2, $p=0.86$).

Пациентките со тешка прееклампсија гестациската возраст беше меѓу 25,1-38 гестациска недела. Кај пациентките со средно тешка форма на прееклампсија гестациската возраст се движеше меѓу 29,3-39 гестациска недела. Кај контролната група здрави пациентки од 24,1-41 г.н. Кај пациентките од контролната група со ризик за хипертензија (со лична и фамилијарна анамнеза за хипертензија) како ризик фактор за можен развој на прееклампсија од 23-40 г.н.

2. Клиничка проценка на прееклампсијата

Проценката на тежината на клиничката слика на прееклампсијата се врши со помош на клиничките симптоми и нарушените биохемиски анализи. Долго време златен стандард се висината на хипертензијата и протеинуријата. Како дополнителни параметри се земаат присуството на субјективни симптоми (главоболка, нарушен вид), други лабораториски нарушувања како намалувањето на тромбоцитите, зголемените нивоа на деградационите продукти (урична киселина) и хепатални нарушувања. Со прогресирање на тежината на клиничката слика се манифестираат поизразени лабораториски нарушувања, особено кај HELLP синдромот, кој се дијагностицира со помош на лабораториските резултати.

Протеинуријата покажува конзистентност во клиничката проценка на тежината на ПЕ во двете групи пациентки (ТП и СТП) во нашата студија. Долгогодишното искуство во проценката на тежината на ПЕ, според клиничката патека и традиционалниот протокол на одделението каде се хоспитализирани пациентките, потврди дека нема отстапување во иницијалната проценка на тежината на ПЕ и определувањето на треманот на ПЕ во двете подгрупи испитанички (ТП и СТП), во согласност со висината на крвниот притисок и протеинуријата како базични клинички знаци за ПЕ.

Систолниот притисок имаше сигнификантно различни вредности кај пациентките од групите ТП, СТП, КГРХ и КГ ($p < 0.0001$). Согласно резултатите од post-hoc анализата за меѓугрупни компарации, пациентките со тешка форма на прееклампсија имаа сигнификантно повисок просечен систолен притисок од пациентките со средно тешка форма на прееклампсија, од здравите пациентки со ризик да развијат хипертензија (со лична и фамилијарна анамнеза за хипертензија) како ризик фактор за можен развој на прееклампсија и од здравите пациентки. Просечниот систолен притисок имаше сигнификантно повисоки вредности и кај пациентките со средно тешка форма на прееклампсија во однос на здравите пациентки со ризик за хипертензија (со лична и фамилијарна анамнеза за хипертензија) како ризик фактор за можен развој на прееклампсија.

Дијастолниот притисок имаше највиски просечни вредности кај пациентките со тешка форма на прееклампсија, следено со пациентките со средно тешка форма на прееклампсија, здравите пациентки и здравите пациентки со ризик да развијат хипертензија (со лична и фамилијарна анамнеза за хипертензија) како ризик фактор за можен развој на прееклампсија, со вкупна статистичка сигнификантност од $p < 0.0001$. Овие податоци корелираат со податоците од литературата.

Во групата ТП споредено со групата СТП беше регистрирана сигнификантно повисока протеинурија.

Протеинурија повисока од 0.2 gr имаа сите пациентки со тешка форма на прееклампсија и 96.77% пациентки со средно тешка форма на прееклампсија, што корелира со познатите податоци во литературата.

Пациентките со тешка форма на прееклампсија имаа сигнификантно повисоки вредности на урична киселина од пациентките со средно тешка форма на прееклампсија.

Статистички сигнификантна беше разликата меѓу групите ТП и СТП во зачестеноста на намалени, нормални и зголемени вредности на урична киселина ($p=0.013$). Зголемени вредности на урична киселина имаа значително почесто пациентките со тешка форма на прееклампсија.

АСТ имаше сигнификантно повисоки вредности во групата ТП наспроти групата СТП. Исто така, пациентките со тешка форма на прееклампсија имаа сигнификантно повисоки вредности на АЛТ.

Во групата ТП беа регистрирани сигнификантно повисоки вредности на ЛДХ наспроти групата СТП.

Пациентките со тешка форма на прееклампсија споредено со пациентките со средно тешка форма на прееклампсија имаа значително поретко нормални вредности на LDH (28% vs 70%), а значително почесто зголемени вредности (70% vs 26%, $p<0.0001$).

Леукоцитите немаа статистичка сигнификантна разлика меѓу групите.

Статистичка сигнификантна разлика се потврди во вредностите на хемоглобин меѓу анализираните групи, која со post-hoc анализата за меѓугрупни компарации се покажа дека се должи на значително повисоки просечни вредности во групата ТП во однос на останатите групи: Post-hoc анализата за меѓугрупни компарации презентира значително повисок хематокрит во групата со тешка форма на прееклампсија наспроти групата со средно тешка форма на прееклампсија, групата здрави пациентки со ризик да развијат хипертензија (со лична и фамилијарна анамнеза за хипертензија) како ризик фактор за можен развој на прееклампсија и наспроти здравите пациентки.

Во групата со тешка форма на прееклампсија тромбоцитите просечно беа најниски, следено со групата со средно тешка форма на прееклампсија, групата со ризик за хипертензија (со лична и фамилијарна анамнеза за хипертензија) како ризик фактор за можен развој на прееклампсија и групата здрави пациентки, со статистичка сигнификантна разлика меѓу групите. Post-hoc анализата покажа дека оваа вкупна сигнификантност се должи на значително пониски тромбоцити во однос на КГРХ и КГ ($p=0.0043$ и $p=0.0029$, соодветно).

Помеѓу двете групи со прееклампсија беше потврдена статистичка сигнификантна разлика во вредноста на ангиогените фактори, која се должи на значително повисоки вредности во групата со тешка форма на прееклампсија.

Зголемено ниво на ангиогени фактори (>80 pg/ml) беа најдени кај сите пациентки со тешка форма на прееклампсија, 94% пациентки со средно тешка форма на прееклампсија, без статистичка сигнификантна разлика меѓу двете групи.

Статистички сигнификантна беше разликата во дистрибуција на пациентки со нормални фактори на хемостаза, скратени времиња и зголемени д-димери меѓу групите со тешка и средно тешка форма на прееклампсија.

Постои статистичка сигнификантна разлика меѓу групите во однос на вредностите на ЦРП, која се должи на значително повисок ЦРП во групата со тешка форма на прееклампсија во однос на контролната група со ризик за хипертензија (со лична и фамилијарна анамнеза за хипертензија) како ризик фактор за можен развој на прееклампсија ($p=0.000006$) и групата здрави пациентки ($p=0.000006$), како и значително повисок ЦРП во групата со средна тешка форма на прееклампсија во однос на контролната група со ризик за хипертензија (со лична и фамилијарна анамнеза за хипертензија) како ризик фактор за можен развој на прееклампсија ($p=0.0346$).

Зголемено ниво ЦРП имаа најчесто пациентките со тешка форма на прееклампсија (86%), следено со пациентките со средно тешка форма прееклампсија (72%), здравите пациентки со ризик за хипертензија (со лична и фамилијарна анамнеза за хипертензија) како ризик фактор за можен развој на прееклампсија (46%) и здравите пациентки (44%), со статистичка сигнифиактна разлика меѓу групите, од $p=0.000007$.

По породувањето, пациентките со тешка форма на прееклампсија имаа повисоки вредности на ЦРП од пациентките со средно тешка форма на прееклампсија, но без статистички потврдена сигнификантност. Зачестеноста на зголемен ЦРП по породувањето не се разликуваше сигнификантно меѓу пациентките со тешка и средно тешка форма на прееклампсија (76% vs 78%, $p=0.812$). Тоа се објаснува со тоа што кај најголем број од пациентките со прееклампсија инфламаторниот одговор на прееклампсијата продолжува и во пуерпералниот период, а и раѓањето завршено со царски рез ги задржува повисоките инфламаторните маркери.

Исто така, се потврди вкупна статистичка сигнификантна разлика во концентрацијата на ПЦТ меѓу групите. Post-hoc анализата за меѓугрупна компарација покажа дека оваа вкупна сигнификантност се должи на значително повисок прокалцитонин кај пациентките со тешка форма на прееклампсија во однос на пациентките со средно тешка прееклампсија ($p=0.0016$), здравите пациентки со ризик за хипертензија (со лична и фамилијарна анамнеза за хипертензија) како ризик фактор за можен развој на прееклампсија и здравите пациентки ($p<0.0001$), како и значително повисок кај пациентките со средно тешка форма на прееклампсија во однос на здравите пациентки со ризик за хипертензија (со лична и фамилијарна анамнеза за хипертензија) како ризик фактор за можен развој на прееклампсија ($p=0.006$) и здравите пациентки ($p=0.0019$).

За $p<0.0001$ се потврди статистичка сигнификантна разлика меѓу групите ТП, СТП, КГРХ и КГ во однос на зачестеност на зголемено ниво на прокалцитонин.

Повисоки вредности на прокалцитонин беа регистрирани кај 96% пациентки со тешка форма на прееклампсија, 60% пациентки со средно тешка форма на прееклампсија, 30% здрави пациентки со ризик за хипертензија (со лична и фамилијарна анамнеза за хипертензија) како ризик фактор за можен развој на прееклампсија и 26% здрави пациентки.

По породувањето, пациентките со тешка форма на прееклампсија во бременоста, имаа сигнификантно повисок прокалцитонин од пациентките со средно тешка форма на прееклампсија ($p=0.0009$). Пациентките со тешка форма на прееклампсија сигнификантно почесто од пациентките со средно тешка форма на прееклампсија по породувањето имаа висок прокалцитонин (50% vs 26%, $p=0.013$).

Исто така, се потврди вкупна статистичка сигнификантна разлика меѓу групите во однос на вредностите на ТНФа, која се должи на значително повисоки вредности во групите со тешка форма на прееклампсија, од средно тешка форма на прееклампсија и со ризик за хипертензија (со лична и фамилијарна анамнеза за хипертензија) како ризик фактор за можен развој на прееклампсија во однос на контролната група здрави пациентки ($p=0.00094$, $p=0.00065$ и $p=0.025$, соодветно). По породувањето, како и пред породувањето, пациентките со тешка и средно тешка форма на прееклампсија не се разлкуваа сигнификантно во однос на вредностите на тумор некротизиращкиот фактор α .

Се потврди вкупна статистичка сигнификантна разлика во БМИ меѓу групите. Со post-hoc анализата за меѓугрупни компарации се покажа дека оваа вкупна сигнификантност се должи на значително повисок БМИ кај пациентките со средно тешка форма на прееклампсија во однос на здравите пациентки ($p=0.0044$) и во однос на здравите пациентки со ризик за хипертензија (со лична и фамилијарна анамнеза за хипертензија) како ризик фактор за можен развој на прееклампсија ($p=0.0094$).

Породувањето беше извршено со царски рез кај 92% пациентки со тешка прееклампсија, 94% пациентки со средно тешка форма на прееклампсија, 85,71% здрави пациентки со ризик за хипертензија (со лична и фамилијарна анамнеза за хипертензија) како ризик фактор за можен развој на прееклампсија и 78% здрави пациентки. Почестото породување со царски рез на пациентките од двете групи со

пreekлампсија во однос на здравите пациентки од двете групи не се покажа како статистички сигнификантно ($p=0.069$).

Должината на хоспитализација не се разликуваше сигнификантно меѓу пациентките од 4-те групи ($p=0.62$). Пациентките со ризик да развијат хипертензија (со лична и фамилијарна анамнеза за хипертензија) како ризик фактор за можен развој на пreekлампсија незначително подолго беа хоспитализирани од пациентките од другите групи лежеле во болница.

За $p<0.0001$ се потврди вкупна статистичка сигнификантна разлика во просечната телесна тежина меѓу 4-те групи: значително пониска просечна телесна тежина имаа новороденчињата од групата мајки со ТП, од новороденчињата од групите мајки со СТП ($p=0.00003$), од КГРХ ($p=0.000018$) и од КГ ($p=0.00008$).

Родилната должина на новороденчињата од 4-те групи беше сигнификантно различна ($p<0.0001$). Post-hoc анализата во меѓугрупните споредби како сигнификантна ја потврди разликата во телесната должина на новороденчињата меѓу групите мајки ТП vs СТП ($p=0.000008$), ТП vs КГРХ ($p=0.000014$) и ТП vs КГ ($p=0.000008$). Новороденчињата од мајки со тешка форма на пreekлампсија имаа значително помала родилна должина од новороденчињата од мајките од останатите групи.

Во групата ТП новороденчињата најчесто имаа апгар 6 (26%), во групите СТП, КГРХ и КГ најчесто беше регистриран апгар 8 (38.78%, 48.96% и 56%, соодветно).

Согласно вредноста на медијаната, половина новороденчиња од групата ТП имаа апгар понизок од 6, половина новороденчиња од групите СТП, КГРХ и КГ имаа апгар понизок од 7,8,8, соодветно. Апгар скорот во првата минута по раѓање сигнификантно се разликуваше меѓу новороденчињата од анализираните групи ($p<0.0001$); значително понизок скор имаа новороденчињата од групата мајки со ТП наспроти останатите групи.

Петтата минута по раѓањето, апгар скорот најчесто изнесуваше 7 во групата ТП (34%), 8 во групата СТП (38%), 9 во групите КГРХ и КГ (55.1% и 56%, соодветно).

Статистички сигнификантна беше разликата во апгар скорот меѓу новороденчињата од 4-те групи ($p < 0.0001$), која се должи на значително понизок апгар во групата ТП наспроти останатите групи (post-hoc: $p = 0.000765$, $p = 0.000016$ и $p < 0.0001$, соодветно за разликата во однос на групите СТП, КГРХ и КГ). Согласно вредноста на медијаната, половина новороденчиња од групата мајки со ТП имаа апгар во петтата минута понизок од 7, половина новороденчиња од групата мајки со СТП имаа апгар понизок од 8, половина новороденчиња од групите мајки КГРХ и КГ имаа апгар понизок од 9.

Терапија за фетално зреење им била ординирана на 60% пациентки со тешка форма на прееклампсија, 46% пациентки со средно тешка форма на прееклампсија, 56% здрави пациентки со ризик да развијат хипертензија (со лична и фамилијарна анамнеза за хипертензија) како ризик фактор за можен развој на прееклампсија и 38% здрави пациентки, без статистичка сигнификантна разлика меѓу групите ($p = 0.116$).

Ултразвучните параметри беа сигнификантно различни меѓу анализираните групи ($p < 0.0001$).

Уреден доплер на умбиликалната артерија имаа 50% пациентки од групата ТП, 84% пациентки од групата СТП, 90% пациентки од групата КГРХ, 98% пациентки од КГ. Патолошки наод беше детектиран кај 8% пациентки со тешка форма на прееклампсија и 6% пациентки со ризик да развијат хипертензија (со лична и фамилијарна анамнеза за хипертензија) како ризик фактор за можен развој на прееклампсија.

Доплерот на АЦМ беше уреден кај 50% пациентки од групата ТП, 84% пациентки од групата СТП, 90% пациентки од групата КГРХ, 98% пациентки од КГ, патолошки кај 10% пациентки со тешка форма на прееклампсија и 6% пациентки со ризик да развијат хипертензија (со лична и фамилијарна анамнеза за хипертензија) како ризик фактор за можен развој на прееклампсија.

Доплерот на дуктус веносус беше уреден кај 52% пациентки од групата ТП, 92% пациентки од групата СТП, 92% пациентки од групата КГРХ и сите пациентки од КГ, патолошки кај 10% пациентки со тешка форма на прееклампсија и 6% пациентки со ризик да развијат хипертензија (со лична и фамилијарна анамнеза за хипертензија) како ризик фактор за можен развој на прееклампсија.

Значително пониска телесна тежина беше детектирана на ултразвук кај новороденчињата од групата мајки со ТП, од новороденчињата од групите мајки со СТП ($p=0.000218$), од КГРХ ($p=0.00489$) и од КГ ($p=0.00024$), *post-hoc*.

Уреден ацидобазен статус имаа сите новороденчиња од групите здрави пациентки и здрави пациентки со ризик да развијат хипертензија (со лична и фамилијарна анамнеза за хипертензија) како ризик фактор за можен развој на прееклампсија, 52% новороденчиња од групата мајки со СТП и 28% новороденчиња од групата мајки со ТП. Препатолошки и патолошки ацидобазен статус имаа само новороденчињата од групите мајки со прееклампсија; препатолошки кај 44% и 48%, соодветно новороденчиња од мајки со средно тешка и тешка форма на прееклампсија, патолошки кај 4% и 24%, соодветно новороденчиња од мајки со средно тешка и тешка форма на прееклампсија.

Логистичка регресиона анализа беше направена за да се утврди кои инфламаторни маркери се независни сигнификантни предиктори за средно тешка и тешка форма на прееклампсија.

Од анализираните маркери ЦРП, ПЦТ и ТНФа како независен дијагностичен предиктор анализата го прикажа ТНФа ($p=0.008$); со зголемување на тумор некротизирачкиот фактор за 1 единица, шансата за средно тешка форма на прееклампсија се зголемува за 19.3% (OR = 1.193 95% CI 1.011-2.935).

3. Поместување од златниот стандард за клиничка проценка на прееклампсијата

По подолг период, се рedefинира значењето на хипертензијата и протеинуријата во бременоста во дијагнозата на прееклампсијата и се намалува нивната супериорност како златен стандард за прееклампсија.

Van Dadelszen (83) истакнува дека дијагноза на прееклампсијата не е едноставна во клиничката пракса, особено ако се потпираме на златниот стандард. Квантитативната протеинурија која рутински се користи за проценка на тежината на ПЕ покрај хипертензијата, нема сензитивност и специфичност во предикцијата на матерналните и/или феталните компликации. Физиолошките промени во текот на бременоста, како на пример, протеинуријата и едемите во периодот блиску до терминот за раѓање, може да се преклопуваат со клиничката слика на ПЕ. Некои чести клинички симптоми, како што се главоболката или епигастричната болка, не се со сигурност поврзани со хипертензивна компликација на бременоста – ПЕ. Исто така, во ситуација на генерализирани конвулзии во бременост, тешко се врши клиничка диференцијација помеѓу екламптичните напади и конвулзиите од друго потекло (на пример, епилепсија), поради недоволно познавање на пациентот или неможност за добивање на потребни информации од анамнезата или претходната историја.

Milne et al.(54) во големата британска студија PRECOG II, покажаа дека кај околу 10% од бремените жени во текот на бременоста може лекарот да забележи клинички знаци на прееклампсија или сомнеж за прееклампсија, но само една од пет од овие пациентки имаат ПЕ како хипертензивна компликација на бременоста.

Во својот елаборат Rana (62) забележува дека има малку студии за предикција на несаканиот исход од ПЕ во кои се користат други клинички критериуми покрај хипертензијата и протеинуријата. Многу пациентки со ПЕ, според тие клинички критериуми, се неточно класифицирани. Тоа не го изненадува со оглед дека новонастапена хипертензија и протеинурија се неспецифични во обележувањето на ПЕ, посебно кога кај пациентките се присутни некои ризични фактори како дијабетесот, дебелината или хроничната

хипертензија. Кај многу дебелите жени и жените со хронична хипертензија често се крие гломерулосклероза а подоцна и гломеруломегалија. Во такви случаи, појавата на поизразената протеинурија во бременост, не мора да има врска со нов патолошки процес, туку води кон погрешна дијагноза на суперпонирана прееклампсија.

4. Значење на инфламаторните биомаркери (ЦРП, ПЦТ и ТНФ алфа) за клиничката проценка на прееклампсија

Во клиничката практика, ситуацијата дефинирана како „сомнеж за прееклампсија“ во студијата на Milne(54) со право се смета за многу сериозна, бидејќи во случај на непрепознаена ПЕ, и нејзин потенцијален лош тек, може да доведе до фатални клинички последици. Поради оваа причина, дијагнозата секогаш треба да се разјасни или исклучи. Сепак, ова исто така значи дека дел од бремените жени со „сомнеж за прееклампсија“ претходно беа прекумерено третирани со хоспитализација (непотребни прегледи и болнички испитувања), а особено во насока на непотребен јатроген прематуритет.

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

Harmon и соработниците во својот труд „Улогата на Инфламацијата во Патологијата на Прееклампсијата“, (22) детално ја објаснува улогата на инфламацијата во прогресијата на прееклампсијата со што се овозможува развој на лекови кои се неопходни за подобрување на мајчиниот и неонаталниот морбидитет. Идентификација на имунолошките фактори и нивните механизми може да се употреби како почетна точка за развој на нови терапевтски цели во третманот на прееклампсијата. Истото го тврдат и Michalczyk и соработниците во својата студија „Улогата на Инфламацијата во Патогенезата на Прееклампсијата“. (53) Разбирањето на патофизиологијата на инфламаторниот

процес во прееклампсијата може многу да допринесе во дизајнирање на нова, таргетирана антиинфламаторна терапија.

Во својата студија Negrock и соработниците од 2023 година, истакнуваат дека имунолошката дисрегулација е важен контрибутор за развој на прееклампсија. Инфламаторниот профил кај прееклампсијата перзистира и во постпарталниот период.(26)

Во таа насока постојат повеќе студии кои ги испитуваат ЦРП, ПЦТ и ТНФа како инфламаторни биомаркери кои се употребуваат во дијагнозата и предикацијата на прееклампсијата како студиите на Vijayan и соработниците и Windgassen и соработниците.(85,86).

Kumru и соработниците во својот труд „Корелација на високо сензитивни ЦРП нивоа со биохемиските и клиничките параметри во прееклампсијата“, утврдуваат дека зголемените серумски нивоа на всЦРП кај пациентките со прееклампсија корелираат со биохемиските и клиничките параметри на прееклампсија. Тој може да се употреби како маркер за одредување на тежината на клиничката слика на прееклампсијата.(34)

Jannesari и Kazemi, во својот труд „Нивоата на всЦРП и ПЦТ кај Бременени жени со Средна и Тешка Прееклампсија“, утврдуваат зголемени нивоа на овие инфламаторни маркери кај пациентките со средно тешка и тешка форма на прееклампсија.(28) Нивоата на всЦРП и ПЦТ немаат сигнификантна разлика кај пациентките со средно тешка и тешка форма на прееклампсија, но се значително повисоки од вредностите од контролната група. ПЦТ се покажал како посензитивен маркер за предикција на прееклампсијата од всЦРП.

Во студијата на Rebelo et al. нивото на ЦРП е сигнификантно повисоко кај пациентките со прееклампсија отколку кај здравите трудници.(64)

Mihu et al. Исто така ја компарирале вредноста на ЦРП кај пациентки со прееклампсија и кај здрави бремени пациентки.(54) Утврдиле дека нивото на ЦРП кореспондира со тежината на клиничката слика на прееклампсијата. Бидејќи се работи за лесно достапен, брз и релативно евтин тест, широко е прифатен во клиничката пракса

Mangogna и соработниците утврдиле дека нивоата на ЦРП не беа сигнификантно различни кај средната и тешка форма на прееклампсија, но нивоата на ПЦТ беа сигнификантно повисоки кај тешката прееклампсија во споредба со средно тешката форма на прееклампсија и затоа ПЦТ е супериорен во однос на ЦРП во предикција на тежината на прееклампсијата.(45)

Студијата на Kucukgoz Gules и соработниците нивоата на ЦРП и ПЦТ беа сигнификантно повисоки кај тешката форма на прееклампсијата во споредба со средно тешката форма на прееклампсијата. И двата маркера ги сметаат за фактори на ризик за појава на прееклампсија.(33)

Во студијата на Mavardi et al. (2019) утврдено е дека се зголемуваат нивоата на ТНФа и ИЛ-6 кај прееклампсијата како резултат на ендотелното оштетување.(48) Исто така, студијата на Rodriguez dos Pasos (2021) утврдила дека високите вредности на ТНФа кај пациентките со прееклампсија ја намалуваат експресијата на аквапорин 3 и негативно влијаат на миграцијата на трофобластните клетки. (65)

Trisnawati и соработниците во студијата (2020) утврдиле дека зголемените нивоа ТНФа се јавуваат во високо ризичната фаза и многу се зголемуваат за време на прееклампсијата. (81)

Резултатите од студијата ги потврдуваат наодите од горе наведените трудови.

VIII. ОГРАНИЧУВАЊА НА СТУДИЈАТА И ПЕРСПЕКТИВА ЗА ИДНИ ИСТРАЖУВАЊА

Недостаток на студијата е тоа што пациентките со повеќеплодна бременост не беа вклучени во студијата.

Резултатите треба да бидат потврдени со идни пообемни студии, кои ќе ги компарираат ризичните фактори за појава на прееклампсија меѓу себе и со тоа ќе се подобри дијагнозата и навремениот третман на прееклампсијата.

Во пообемните студии може да се испитуваат нивоата на инфламаторните биомаркери во трите триместра одделно и да се потврди нивната предиктивна вредност во раната дијагноза на прееклампсијата. Исто така, може да се следи динамиката на промената на инфламаторните биомаркери во трите триместри, со чија помош навреме ќе се дијагностицира и ќе се третира прееклампсијата, пред да се развие во тешка форма.

Со раната предикација ќе се избегнат компликациите кои би можеле да се развијат. Комбинирањето на повеќе биохемиски и клинички параметри за дефинирање на прееклампсијата би обезбедиле поточно и побрзо определување на антенаталниот ризик, предикција на матерналниот и перинатален исход кај пациентките со клинички знаци сомнителни за прееклампсија.

IX. ЗАКЛУЧОК

- За првпат се воведуваат инфламаторните биомаркери ЦРП, ПЦТ и ТНФа во дијагнозата и третманот на прееклампијата.
- Квантитавното одредување на серумската концентрација на ЦРП, ПЦТ и ТНФа е брзо, доверливо, применливо во амбулантски и болнички услови.
- Вредностите на инфламаторните биомаркери беа пониски кај средно тешката форма на прееклампија, со споредба со тешката форма, што го потврдува интензитетот на инфламаторниот одговор кај прееклампијата.
- Пациентките со тешка форма прееклампија имаа повисоки вредности на ЦРП, ПЦТ и ТНФа од пациентките од контролните групи и пациентките со средно тешка форма прееклампија.
- Зголемените вредности на ПЦТ, ПЦТ и ТНФа кај пациентките со прееклампија се во сигнификантна корелација со стандардниот протокол за дијагноза на прееклампија.
- Зголемено ниво ЦРП имаа најчесто пациентките со тешка форма на прееклампија (86%), следено со пациентките со средно тешка форма прееклампија (72%), здравите пациентки со ризик за хипертензија (со лична и фамилијарна анамнеза за хипертензија) како ризик фактор за можен развој на прееклампија (46%) и здравите пациентки (44%), со статистичка сигнификантна разлика меѓу групите, од $p=0.000007$.
- Зачестеноста на зголемен ЦРП по породувањето не се разликуваше сигнификантно меѓу пациентките со тешка и средно тешка форма на прееклампија (76% vs 78%, $p=0.812$). Тоа се објаснува со тоа што кај најголем број на пациентките со прееклампија инфламаторниот одговор на прееклампијата продолжува во пуерпералниот период, а и раѓањето беше завршено со царски рез ги задржува повисоки инфламаторните маркери.
- Утврдено е повисоко ниво прокалцитонин кај пациентките со тешка форма на прееклампија во однос на пациентките со средно тешка прееклампија, здравите пациентки со ризик за хипертензија (со лична и фамилијарна анамнеза за хипертензија) како ризик фактор за можен развој на прееклампија и здравите пациентки, како и значително повисок кај

пациентките со средно тешка форма на прееклампија во однос на здравите пациентки со ризик за хипертензија (со лична и фамилијарна анамнеза за хипертензија) како ризик фактор за можен развој на прееклампија и здравите пациентки.

- Повисоки вредности на прокалцитонин беа регистрирани кај 96% пациентки со тешка форма на прееклампија, 60% пациентки со средно тешка форма на прееклампија, 30% здрави пациентки со ризик за хипертензија (со лична и фамилијарна анамнеза за хипертензија) како ризик фактор за можен развој на прееклампија и 26% кај здрави пациентки.
- Пациентките со тешка форма на прееклампија сигнификантно почесто од пациентките со средно тешка форма на прееклампија по породување имаа висок прокалцитонин (50% vs 26%, $p=0.013$).
- Постои статистичка сигнификантна разлика меѓу групите во однос на вредностите на ТНФа, која се должи на значително повисоки вредности во групите со тешка форма на прееклампија, од средно тешка форма на прееклампија и со ризик за хипертензија (со лична и фамилијарна анамнеза за хипертензија) како ризик фактор за можен развој на прееклампија во однос на контролната група здрави пациентки.
- По породувањето, како и пред породувањето, пациентките со тешка и средно тешка форма на прееклампија не се разлкуваа сигнификантно во однос на вредностите на ТНФа.
- Плоштината под ROC кривата AUC (Area Under the Curve) за ЦРП има вредност од 0.766 ($AUC=0.766$, CI 95% 0.669-0.864), што укажува дека овој маркер има добра дискриминаторска способност во разграничување на пациентки со и без тешка форма на прееклампија.
- Плоштината под ROC кривата AUC (Area Under the Curve) за прокалцитонинот има вредност од 0.889 ($AUC=0.889$, CI 95% 0.821- 0.956), што укажува дека овој маркер има многу добра дискриминаторска способност во разграничување на пациентки со и без тешка форма на прееклампија.

- Плоштината под ROC кривата AUC (Area Under the Curve) за ТНФа има вредност од 0.698(AUC=0.0, CI 95% 0.631-0.830), што укажува дека овој маркер има добра дискриминаторска способност во разграничување на пациентки со и без средно тешка форма на прееклампсија.
- Плоштината под ROC кривата AUC (Area Under the Curve) за комбинација сите три инфламаторни маркери изнесува 0.876(AUC=0.876, CI 95% 0.809-0.944), што укажува дека истовременото користење на ЦРП, ПЦТ и ТНФа не ја зголемува дискриминаторска способност во разграничување на пациентки со и без тешка форма на прееклампсија.
- Добиените cut off вредности на анализираните дијагностички маркери за средно тешка форма на прееклампсија изнесуваа: 5.95 за ЦРП, со сензитивност од 66% и специфичност од 66%; 0.035 за ПЦТ, со сензитивност од 74% и специфичност од 62%; 1.0726 за ТНФа, со сензитивност од 68% и специфичност од 70%.
- Добиените cut off вредности на анализираните дијагностички маркери за тешка форма на прееклампсија изнесуваа: 7.65 за ЦРП, со сензитивност од 74% и специфичност од 76%; 0.065 за ПЦТ, со сензитивност од 82% и специфичност од 82%; 1.049 за ТНФа, со сензитивност од 62% и специфичност од 40%.
- Перипарталните компликации беа позастапани кај пациентките со прееклампсија, отколку кај пациентките од контролните групи.
- Новороденчињата кај контролната група имаа поголема телесна тежина во споредба со новороденчињата од пациентките со прееклампсија. Значително пониска просечна телесна тежина имаа новороденчињата од групата мајки со ТП, од новороденчињата од мајките со СТП.
- Групата со ТП детектираше значително понизок апгар скор наспроти останатите групи
- Препатолошки и патолошки ацидобазен статус имаа само новороденчињата од групите мајки со прееклампсија; препатолошки кај 44% и 48%, соодветно новороденчиња од мајки со средно тешка и тешка форма на прееклампсија, патолошки кај 4% и 24%, соодветно новороденчиња од мајки со средно тешка и тешка форма на прееклампсија.

- Новородените од пациентките со прееклампсија имаа подолг престој на Одделот за Неонатална интензивна нега, во споредба со пациентките од контролните групи.

Добиените резултати се компатибилни со податоците од литературата во светот. Инфламаторните параметри ЦРП, ПЦТ и ТНФа можат да се применат во секојдневната клиничка работа во предикција и дијагностика на прееклампсија. Со подобрување на навремената дијагностика се подобрува мајчиниот и неонаталниот морбидитет. Овие методи треба да се имплементираат како добра клиничка пракса и да влезе во алгоритмот за менаџмент на пациентките со прееклампсија.

Исто така, достигнувањата од студијата треба да се истакнат во стручни списанија и да се презентираат кај адекватните здруженија и да се претстават на симпозиуми и конгреси.

Х. РЕФЕРЕНЦИ

1. ACOG Committee on Practice Bulletins–Obstetrics. ACOG practice bulletin. Diagnosis and management of preeclampsia and eclampsia. *Obstet Gynecol.* 2002;99(1):159–67.
2. American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Practice Bulletin No. 222: Gestational hypertension and preeclampsia. *Obstet Gynecol.* 2020 Jun;135(6):e237–60.
3. Agostinis C, Rami D, Zacchi P, Bossi F, Stampalija T, Mangogna A, et al. Preeclampsia affects procalcitonin production in placental tissue. *Am J Reprod Immunol.* 2018 Apr;79(4):e12823. doi:10.1111/aji.12823.
4. Allison J, Hall L, MacIntyre I, Craig RK. The construction and partial characterization of plasmids containing complementary DNA sequences to human calcitonin precursor polypeptide. *Biochem J.* 1981;199(3):725–31.
5. Barbaro NR, de Araujo TM, Tanus-Santos JE, Anhe GF, Fontana V, Moreno H. Vascular damage in resistant hypertension: TNF- α inhibition effects on endothelial cells. *Biomed Res Int.* 2015;2015:631594. doi:10.1155/2015/631594.
6. Benzing T. Testing for pre-eclampsia: paving the way to early diagnosis. *Nat Rev Nephrol.* 2016 Feb 29. doi:10.1038/nrneph.2016.21.
7. Tyas BD, Permadi W, Fitri FI. Serum levels of TNF- α in preeclampsia and their relationship with maternal blood pressure. *J Fam Reprod Health.* 2019 Dec;13(4):227–32.
8. Brown MA, Lindheimer MD, de Swiet M, Van Assche A, Moutquin JM. The classification and diagnosis of the hypertensive disorders of pregnancy: Statement from the International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy (ISSHP). *Hypertens Pregnancy.* 2001;20(1):IX–XIV.
9. Buchbinder A, Sibai BM, Caritis S, et al. Adverse perinatal outcomes are significantly higher in severe gestational hypertension than in mild preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* 2002 Jan;186(1):66–71.
10. Arikan DC, Aral M, Coskun A, Ozer A. Plasma IL-4, IL-8, IL-12, interferon- γ and CRP levels in pregnant women with preeclampsia, and their relation with

- severity of disease and fetal birth weight. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2012;25(8):1569–73.
11. Chaiworapongsa T, Chaemsaitong P, Yeo L, Romero R. Pre-eclampsia part 1: current understanding of its pathophysiology. *Nat Rev Nephrol.* 2014;10(8):466–480.
 12. Redman CW, Sargent IL. Latest advances in understanding preeclampsia. *Science.* 2005 Jun 10;308(5728):1592-4.
 13. Cunningham FG, Leveno KJ, Bloom SL, et al. Pregnancy Hypertension. In: Williams Obstetrics. 23rd ed. 2010.
 14. Miha D, Costin N, Blaga LD, Ciuchină S, Raluca B. Implication of tumor necrosis factor-alpha in preeclampsia. *Appl Med Inform.* 2008;23(3-4):11–18.
 15. de Jonge LL, Steegers EA, Ernst GD, Lindemans J, Russcher H. C-reactive protein levels, blood pressure and the risks of gestational hypertensive complications: the Generation R Study. *J Hypertens.* 2011;29:2413–21.
 16. Lewis DF, Canzoneri BJ, Wang Y. Maternal circulating TNF- α levels are highly correlated with IL-10 levels, but not IL-6 and IL-8 levels, in women with pre-eclampsia. *Am J Reprod Immunol.* 2009;62(5):269–74.
 17. Dockree S, Brook J, James T, Shine B, Vatish M. A pregnancy-specific reference interval for procalcitonin. *Clin Chim Acta.* 2021;513:13–16.
 18. Marshall L. The History of Preeclampsia and Eclampsia as Seen by a Nephrologist. Lecture at the Annual Clinical Meeting of the American College of Obstetricians and Gynecologists.
 19. Forest JC, Charland M, Massé J, Bujold E, Rousseau F. Candidate biochemical markers for screening of pre-eclampsia in early pregnancy. *Clin Chem Lab Med.* 2012;50:973–84.
 20. Gharib MA, Mostafa MS, Harira MM, Attia AAA. Predictive value of maternal serum C-reactive protein levels with severity of preeclampsia. *ZUMJ.* 2016;70:81.
 21. Granger JP, Alexander BT, Llinas MT, Bennett WA, Khalil RA. Pathophysiology of hypertension during preeclampsia linking placental ischemia with endothelial dysfunction. *Hypertension.* 2001;38(3 Pt 2):718–22.

22. Harmon AC, Cornelius DC, Amaral LM, Faulkner JL, Cunningham MW, Wallace K, et al. The role of inflammation in the pathology of preeclampsia. *Clin Sci (Lond)*. 2016;130(6):409–19.
23. Hauth JC, Ewell MG, Levine RL, et al. Pregnancy outcomes in healthy nulliparous women who subsequently developed hypertension: calcium for preeclampsia prevention study group. *Obstet Gynecol*. 2000;95:24.
24. Heo YS, Lee JU. TNF α -certolizumab Fab. *Int J Mol Sci*. 2017;18(6):1208.
25. Hernández-Díaz S, Werler MM, Mitchell AA. Gestational hypertension in pregnancies supported by infertility treatments: role of infertility, treatments, and multiple gestations. *Fertil Steril*. 2007;88:438.
26. Herrock O, Deer E, LaMarca B. Setting a stage: inflammation during preeclampsia and postpartum. *Front Physiol*. 2023 Feb 23;14:1132254.
27. Herse F, LaMarca B. Angiotensin II type 1 receptor autoantibody (AT1-AA)-mediated pregnancy hypertension. *Am J Reprod Immunol*. 2013;69(4):413–8.
28. Jannesari R, Kazemi E. Level of high sensitive C-reactive protein and procalcitonin in pregnant women with mild and severe preeclampsia. *Adv Biomed Res*. 2017;6:124.
29. Roberts JM, Hubel CA. Oxidative stress in preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*. 2004;190(5):1177–8.
30. Valencia-Ortega J, Zárate A, Saucedo R, Hernández-Valencia M, Cruz JG, Puello E. Placental proinflammatory state and maternal endothelial dysfunction in preeclampsia. *Gynecol Obstet Invest*. 2019;84(1):12–19.
31. Kalantar F, Rajaei S, Heidari AB, Mansouri R, Rashidi N. Serum levels of tumor necrosis factor- α , interleukin-15 and interleukin-10 in patients with preeclampsia in comparison with normotensive pregnant women. *Iran J Nurs Midwifery Res*. 2013;18:463–6.
32. Karumanchi SA. Angiogenic factors in preeclampsia. *Hypertension*. 2016;67:1072–9.
33. Kucukgoz Gulec U, Tuncay OF, Guzel AB, Buyukkurt S, Seydaoglu G, Urunsak IF, et al. An analysis of C-reactive protein, procalcitonin and D-dimer in preeclamptic patients. *Am J Reprod Immunol*. 2012;68(4):331–7.

34. Kumru S, Godekmerdan A, Kutlu S. Correlation of maternal serum high-sensitive C-reactive protein levels with biochemical and clinical parameters in preeclampsia. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2006;124(2):164–7.
35. Lala PK, Chakraborty C. Factors regulating trophoblast migration and invasiveness: possible derangements contributing to pre-eclampsia and fetal injury. *Placenta.* 2003;24(6):575–87.
36. Levine RJ, Maynard SE, Qian C, et al. Soluble endoglin and other circulating antiangiogenic factors in preeclampsia. *N Engl J Med.* 2006;355:992–1005.
37. Lim KH, Zhou Y, Janatpour M, et al. Human cytotrophoblast differentiation/invasion is abnormal in pre-eclampsia. *Am J Pathol.* 1997;151(6):1809–18.
38. Lin CH, Chen CH, Wu MH, Chang FM, Kang L. Polymorphisms within the tumor necrosis factor-alpha gene are associated with preeclampsia in Taiwanese Han populations. *Biomedicines.* 2023;11(3):862.
39. Lin S, Leonard D, Co MA, Mukhopadhyay D, Giri B, Perger L, et al. Preeclampsia has an adverse impact on maternal and fetal health. *Transl Res.* 2015;165(4):449–63.
40. Lowe SA, Brown MA, Dekker GA, et al. Guidelines for the management of hypertensive disorders of pregnancy 2008. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 2009;49:424.
41. Magee LA, von Dadelszen P, Bohun CM, et al. Serious perinatal complication of non-proteinuria hypertension: an international, multicenter, retrospective cohort study. *J Obstet Gynaecol Can.* 2003;25:372.
42. Magee LA, Helewa ME, Moutquin JM, et al. SOGC clinical practice guideline: diagnosis, evaluation, and management of the hypertensive disorders of pregnancy. *J Obstet Gynaecol Can.* 2008;30(3 Suppl):S1–48.
43. Magee LA, Helewa M, Moutquin JM, von Dadelszen P; Canadian Hypertension Society, Strategic Training Initiative in Research in the Reproductive Health Sciences (STIRRHs) Group. Diagnosis, evaluation, and management of the hypertensive disorders of pregnancy. *J Obstet Gynaecol Can.* 2008 Mar;30(3 Suppl):S1–48.

44. Magee LA, Helewa M, Moutquin JM, von Dadelszen P; Canadian Hypertension Society, Strategic Training Initiative in Research in the Reproductive Health Sciences (STIRRHs) Group. Diagnosis, evaluation, and management of the hypertensive disorders of pregnancy. *J Obstet Gynaecol Can.* 2008 Mar;30(3 Suppl):S1–48.
45. Mangogna A, Agostinis C, Ricci G, Romano F, Bulla R. Overview of procalcitonin in pregnancy and in pre-eclampsia. *Clin Exp Immunol.* 2019 Oct;198(1):37–46.
46. Matwiyoff GN, Prahl JD, Miller RJ, Carmichael JJ, Amundson DE, Seda G, et al. Immune regulation of procalcitonin: a biomarker and mediator of infection. *Inflamm Res.* 2012 May;61(5):401–9.
47. Mawardi S, Ratna AG, Sarma NL. Levels of interleukin-6 and tumor necrosis factor alpha in pregnant patients with preeclampsia and patients with normal pregnancy. *J Trop Med.* 2019;25(2):[page range missing].
48. Maynard SE, Min JY, Merchan J, Lim KH, Li J, Mondal S, et al. Excess placental soluble fms-like tyrosine kinase 1 (sFlt1) may contribute to endothelial dysfunction, hypertension, and proteinuria in preeclampsia. *J Clin Invest.* 2003 Mar;111(5):649–58.
49. Amaral M, Campbell N, Vaka VR, Cunningham M, Ibrahim T, Cornelius DC, LaMarca B. The role of tumor necrosis factor in triggering activation of natural killer cells, multi-organ mitochondrial dysfunction and hypertension during pregnancy. *Pregnancy Hypertens.* 2021 Jun;24:65–72.
50. Meisner M. Pathobiochemistry and clinical use of procalcitonin. *Clin Chim Acta.* 2002 Feb;323(1–2):17–29.
51. Meisner M. Procalcitonin: Biochemie und klinische Diagnostik. Bremen: UNI-MED; 2010.
52. Michalczyk M, Celewicz A, Celewicz M, Wozniakowska-Gondek P, Rzepka R. The role of inflammation in the pathogenesis of preeclampsia. *Int J Mol Sci.* 2020 May;21(10):[article number or page range].
53. Miha D, Costin N, Gluhovschi A, Blaga L, Voicu D. Evaluation of maternal systemic inflammatory response in preeclampsia. *Taiwan J Obstet Gynecol.* 2015 Apr;54(2):160–6.

54. Moretti M, Sacchetti M, Martarelli D, et al. Increased breath markers of oxidative stress in normal pregnancy and in preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*. 2004 May;190(5):1184–90.
55. Mouliou DS. C-reactive protein: pathophysiology, diagnosis, false test results and a novel diagnostic algorithm for clinicians. *Diseases*. 2023;11(4):132.
56. Moya F, Nieto A, R-Candela JL. Calcitonin biosynthesis: evidence for a precursor. *Eur J Biochem*. 1975 Jun;55(2):407–13.
57. Myatt L, Redman CW, et al. Strategy for standardization of preeclampsia research study design. *Hypertension*. 2014 Jun;63(6):1293–301.
58. National Institute for Health and Clinical Excellence. Hypertension in pregnancy: the management of hypertensive disorders during pregnancy. NICE Clinical Guideline 107. London: NICE; 2013 Jan 31.
59. Ozler A, Turgut A, Sak ME, Evsen MS, Soydinc HE, Evliyaoglu O, et al. Serum levels of neopterin, tumor necrosis factor-alpha and interleukin-6 in preeclampsia: relationship with disease severity. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2012;16(12):1707–12.
60. Rana S, Lemoine E, Granger JP, Karumanchi SA. Preeclampsia: pathophysiology, challenges, and perspectives. *Circ Res*. 2019 Mar;124(7):1094–112.
61. Redman CW, Sargent IL. Latest advances in understanding preeclampsia. *Science*. 2005 Jun 10;308(5728):1592–4.
62. Rebelo I, Bernardes J. Preeclampsia prediction and management. *Obstet Gynecol Int*. 2014;2014:251591.
63. Rodriguez dos Passos R Jr, de Freitas RA, Reppetti J, Medina J, Dela Justina V, Bach CW, et al. High levels of tumor necrosis factor-alpha reduce placental aquaporin 3 expression and impair in vitro trophoblastic cell migration. *Front Physiol*. 2021 Jun 29;12:675338.
64. Roberts JM, Escudero C. The placenta in preeclampsia. *Pregnancy Hypertens*. 2012 Apr;2(2):72–83.
65. Roberts JM, Gammill HS. Preeclampsia: recent insights. *Hypertension*. 2005 Dec;46(6):1243–9.

66. Roberts DJ, Post MD. The placenta in pre-eclampsia and intrauterine growth restriction. *J Clin Pathol*. 2008 Dec;61(12):1254–60.
67. Rolnik DL, Wright D, Poon LCY, Syngelaki A, O’Gorman N, de Paco Matallana C, et al. ASPRE trial: performance of screening for preterm preeclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2017 Oct;50(4):492–5.
68. Saftlas AF, Olson DR, Franks AL, et al. Epidemiology of preeclampsia and eclampsia in the United States, 1979–1986. *Am J Obstet Gynecol*. 1990 Aug;163(2):460–5.
69. Sibai BM. Diagnosis and management of gestational hypertension and preeclampsia. *Obstet Gynecol*. 2003 Jul;102(1):181–92.
70. Sibai BM. Chronic hypertension in pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2002 Aug;100(2):369–77.
71. Sibai BM, Dekker G, Kupferminc M. Pre-eclampsia. *Lancet*. 2005 Feb 19–25;365(9461):785–99.
72. Silasi M, Cohen B, Karumanchi AS, Rana S. Abnormal placentation, angiogenic factors, and the pathogenesis of preeclampsia. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2010 Jun;37(2):239–53.
73. Maynard SE, Karumanchi SA. Angiogenic factors and preeclampsia. *Semin Nephrol*. 2011 Jan;31(1):33–46.
74. Steegers EA, von Dadelszen P, Duvekot JJ, Pijnenborg R. Preeclampsia. *Lancet*. 2010 Aug 21;376(9741):631–44.
75. Stepan H, Hund M, Andrzejczek T. Implementation of the sFlt-1/PlGF ratio for prediction and diagnosis of pre-eclampsia in singleton pregnancy: implications for clinical practice. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2015 Mar;45(3):241–6.
76. Gabbe SG, Niebyl JR, Simpson JL, Landon MB, Galan HL, Jauniaux ERM, et al. *Obstetrics: Normal and Problem Pregnancies*. 6th ed. Philadelphia: Elsevier; 2012. p. 780–810.
77. Steegers EA, von Dadelszen P, Duvekot JJ, Pijnenborg R. Preeclampsia. *Lancet*. 2010;376(9741):631–44.
78. Stepan H, Herra A, Sennström M, Schlembach D, Denk B, Velisek G, et al. Implementation of the sFlt-1/PlGF ratio for prediction and diagnosis of pre-

- eclampsia in singleton pregnancy: implications for clinical practice. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2015;45(3):241–6.
79. Gabbe SG, Niebyl JR, Simpson JL, Landon MB, Galan HL, Jauniaux E, et al. *Obstetrics: Normal and Problem Pregnancies.* 6th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2012. p.780–810.
 80. Samardziski I. Evaluation of serum levels of placental angiogenic factors in pregnant women with preeclampsia and the impact of their ratio on the assessment of severity of clinical presentation, maternal and perinatal outcome [doctoral dissertation]. 2019.
 81. Trisnawati E, Nontji W, Nurasni S. TNF- α serum levels in preeclampsia pregnant women and pregnant women at risk with preeclampsia. *Enferm Clin.* 2019;29(Suppl 2):224–9. doi:10.1016/j.enfcli.2019.07.021.
 82. Valensise H, Vasapollo B, Gagliardi G, Novelli GP. Early and late preeclampsia: two different maternal hemodynamic states in the latent phase of the disease. *Hypertension.* 2008;52(5):873–80.
 83. von Dadelszen P, Payne B, Li J, Ansermino JM, Broughton Pipkin F, Côté AM, et al. Prediction of adverse maternal outcomes in pre-eclampsia: development and validation of the fullPIERS model. *Lancet.* 2011;377(9761):219–27.
 84. Wathén KA. Pre-eclampsia: The role of soluble VEGF receptor-1 and related anti-angiogenic factors beyond [doctoral dissertation]. Helsinki: University of Helsinki; 2011. p. 14–29.
 85. Vijayan AL, Ravindran S, Saikant R, Lakshmi S, Kartik R. Procalcitonin: a promising diagnostic marker for sepsis and antibiotic therapy. *J Intensive Care.* 2017;5:51.
 86. Windgassen EB, Funtowicz L, Lunsford TN, Harris LA, Mulvagh SL. C-reactive protein and high-sensitivity C-reactive protein: an update for clinicians. *Postgrad Med.* 2011;123(1):114–9.
 87. Visintin C, Mugglestone MA, Almerie MQ, et al. Management of hypertensive disorders during pregnancy: summary of NICE guidance. *BMJ.* 2010;341:c2207.
 88. Wathén KA. Pre-eclampsia: The role of soluble VEGF receptor-1 and related anti-angiogenic factors beyond [doctoral dissertation]. Helsinki: University of Helsinki; 2011. p. 14–29.

89. Wen SW, Demissie K, Yang Q, Walker MC. Maternal morbidity and obstetric complications in triplet pregnancies and quadruplet and higher-order multiple pregnancies. *Am J Obstet Gynecol*. 2004;191(1):254–9.
90. World Health Organization. WHO recommendations for prevention and treatment of pre-eclampsia and eclampsia. Geneva: WHO; 2011.
91. World Health Organization. Global Burden of Disease for the Year 2001 by World Bank Region. In: *Disease Control Priorities in Developing Countries*. 2nd ed. Bethesda (MD): NIH; 2004. Also in: *World Health Report 2005*. Geneva: WHO.
92. Windgassen EB, Funtowicz L, Lunsford TN, Harris LA, Mulvagh SL. C-reactive protein and high-sensitivity C-reactive protein: an update for clinicians. *Postgrad Med*. 2011;123(1):114–9.