

МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ - ПЛОВДИВ

Медицински факултет

Първа Катедра Вътрешни болести, секция Кардиология



Д-р Долина Генчева Генчева

**Оценка на промени в сърдечната структура и функция
при бременни жени с прееклампсия и гестационна
хипертония**

Автореферат

**на дисертационен труд за присъждане на образователна
и научна степен „Доктор“**

Научна специалност: Кардиология (шифър 03.01.47)

Научни ръководители:

Проф. Д-р Федя Николов, д.м.

Проф. Д-р Екатерина Учикова, д.м.

Научен консултант:

Доц. Д-р Красимира Христова, д.м.

Пловдив, 2021 г.

Дисертационният труд съдържа 197 стандартни печатни страници, 66 таблици, 24 фигури, 3 приложения. Библиографията включва 278 заглавия.

Дисертационният труд е обсъден и е насочен за официална защита от разширен Катедрен съвет на Първа Катедрата по Вътрешни болести при Медицински факултет на Медицински университет – Пловдив на 08.06.2021 г.

Докторантът е отчислен с право на защита със Заповед No P-1185/19.07.2021 на Ректора на МУ – Пловдив, проф. д-р Мариана Мурджева, дм, мзм

Защитата на дисертационния труд ще се състои на 11.11.2021 г. от 14:00 часа в Аудиторен комплекс при Медицински университет – Пловдив, бул. Васил Априлов No15A пред научно жури в състав:

Проф. Д-р Пламен Гацов, д.м.н.

Доц. Д-р Николай Лазаров, д.м.

Доц. Д-р Мария Токмакова, д.м.

Проф. Д-р Арман Постаджиян, д.м.

Проф. Д-р Ивайло Даскалов, д.м.

Резервни членове:

Доц. Д-р Людмила Владимирова-Китова, д.м.

Проф. Д-р Снежана Тишева, д.м.н.

Материалите по защитата са на разположение в Научен отдел при Медицински факултет на Медицински университет – Пловдив.

Авторефератът е публикуван на интернет страницата на Медицински университет – Пловдив – <https://mu-plovdiv.bg/>.

* Забележка: Номерата на таблиците и фигурите не съответстват на номерата в дисертационния труд



Бих искала да изразя благодарност:

Към жените, които взеха участие в това проучване.

Към научните си ръководители и консултант.

Към Медицински Университет – Пловдив за предоставените възможности за обучение, научно и професионално развитие.

Към семейството си.

Както и към всички които подкрепиха и помогнаха за реализацията на този труд в личен и професионален план.

СЪДЪРЖАНИЕ

1. ВЪВЕДЕНИЕ	6
2. ЦЕЛ И ЗАДАЧИ НА ИЗСЛЕДВАНЕТО	8
2.1 ЦЕЛ	8
2.2 ЗАДАЧИ	8
3. МАТЕРИАЛИ И МЕТОДИ НА ИЗСЛЕДВАНЕ	9
3.1. ИЗСЛЕДВАН КОНТИНГЕНТ И ДИЗАЙН НА ПРОУЧВАНЕТО	9
3.2. МАТЕРИАЛИ.....	10
3.3. МЕТОДИ	11
3.3.1. Анамнеза.....	11
3.3.2. Физикален статус	11
3.3.3. Електрокардиограма	11
3.3.4. Ехокардиографско изследване	11
3.3.5. Лабораторни тестове и биомаркери	12
3.3.6. Статистически методи за обработка и анализ на получените данни.....	12
4. РЕЗУЛТАТИ	14
4.1. ОБЩИ ПОКАЗАТЕЛИ ЗА ИЗСЛЕДВАНИЯ КОНТИНГЕНТ	14
4.2. ЕХОКАРДИОГРАФСКИ ПАРАМЕТРИ	20
4.3. БИОМАРКЕРИ	35
4.4. ЗАВИСИМОСТИ	42
4.4.1. Анализ на показателите, свързани с възникването на патологичен глобален лонгитудинален стрейн на ЛК.....	42
4.4.2. Връзка между някои показатели от общ характер и биомаркери.....	46
4.4.3. Връзка между ехокардиографски параметри и биомаркери	50
5. ИЗВОДИ	58
6. ПРИНОСИ	59
7. ПУБЛИКАЦИИ, УЧАСТИЯ В НАУЧНИ ФОРУМИ И ПРОЕКТИ, СВЪРЗАНИ С ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД	59

Списък на използваните съкращения

A	Пикова скорост на A-вълната на късно диастолично пълнене
a ^с	Пикова скорост на a ^с вълната на късно диастолично пълнене
АГ	Акушерство и Гинекология
АЛАТ	Аланин аминотрансфераза
АН	Артериално налягане
АСАТ	Аспартат аминотрансфераза
АХ	Артериална хипертония
Г.С.	Гестационна седмица
ГЛС	Глобален лонгитудинален стрейн
ГХ	Гестационна хипертония
ДАН	Диастолично артериално налягане
ДК	Дясна камера
ДП	Дясно предсърдие
ДП1	Диаметър на ДП по къса ос
ДП2	Диаметър на дясно предсърдие по дълга ос
Е	Пикова скорост на E-вълната на ранно диастолично пълнене
Е/А	Отношение на E/A вълните
Е/е ^с	Отношение на E/e ^с вълните
е ^с	Пикова скорост на e ^с вълната на ранно диастолично пълнене
е ^с /a ^с	Отношение на e ^с /a ^с вълните
ЗД	Захарен диабет
ЗСЛК	Задна стена на лява камера
ИБС	Исхемична болест на сърцето
Инд.	Индексиране според BSA
ЛК	Лява камера
ЛП	Ляво предсърдие
ЛП1	Предно-заднен размер на ЛП
ЛП2	Медиално-латерален размер на ЛП
ЛП3	Горно-долен размер на ЛП
МК	Митрална клапа
МСБ	Мозъчно-съдова болест
ПЕ	Прееклампсия
ПК	Пулмонална клапа
ПРМ	Последна редовна менструация
САН	Систолно артериално налягане
СЗО	Световна здравна организация
ССЗ	Сърдечно-съдови заболявания
ТДО	Теледиастоличен обем на ЛК
ТДПДК	Теледиастолична площ на ДК

ТДРЛК	Теледиастолен размер на ЛК
ТК	Трикуспидална клапа
ТСО	Телесистолен обем на ЛК
ТСПДК	Телесистолна площ на ДК
ТСРЛК	Телесистолен размер на ЛК
ФИ	Фракция на изтласкване
ФС	Фракция на скъсяване
2D	2-dimentional; двуразмерен
АТ	Acceleration time; акцелерационно време
BMI	Body mass index; индекс на телесна маса
BSA	Body surface area; Телесна площ
E-DT	Deceleration time of E-wave; децелерационно време на E-вълната
ЕТ	Ejection time; Време за изтласкване
FAC	Fractional area change
Gal-3	Галектин-3
GLS	Global longitudinal strain
HR	Hazard ratio
hs-CRP	Високосензитивен С-реактивен пептид
IL-6	Интерлевкин-6
IVCT	Isovolumic contraction time; изоволуметрично време на контракция
IVRT	Isovolumic relaxation time; изоволуметрично време на релаксация
LVMИ	Left ventricular mass index; индекс на левокамерна маса
LVOT	Left ventricle outflow track; изходящ тракт на лява камера
MAPSE	Mitral annular plane systolic excursion
NT-proBNP	N-терминален В-тип натриуретичен пептид
OR	Odds ratio
PIGF	Плацентарен растежен фактор
PW	Pulsed-wave Doppler; Пулсов доплер
RIMP	Right Ventricular Index of Myocardial Performance
RVOT	Right ventricle outflow track; изходящ тракт на дясна камера
RR	Risk ratio
RWT	Relative Wall Thickness; релативна дебелина на левокамерните стени
S ₁	Пикова скорост на S-вълната
TAPSE	Tricuspid annular plane systolic excursion
TDI	Tissue Doppler Imaging; тъканен доплер
VTI	Velocity time integral; Интеграл скорост-време

1. ВЪВЕДЕНИЕ

По данни на Световната здравна организация хипертонията е най-честото усложнение на бременността в съвременния свят. Засегнати са около 4-10% от всички бременни. Две от основните форми на хипертония по време на бременността са гестационната хипертония и прееклампсията, като за тях е характерно, че са системни заболявания, които в по-тежките си форми на протичане могат да доведат до сериозни усложнения, както от страна на майката, така и от страна на плода.

В хода на редица проучвания на жени с прееклампсия и гестационна хипертония са установени и отклонения в сърдечната структура и функция, които са изразени в различна степен – оценени ехокардиографски и чрез употребата на различни биомаркери. Тези промени обикновено са асимптомни, но въпреки това те, както и високото кръвно налягане, могат да персистират известно време след края на бременността и да се повторят при следваща бременност.

Жените с хипертонични усложнения на бременността са с доказано по-висок риск от развитието на артериална хипертония, исхемична болест на сърцето, мозъчно-съдова болест, захарен диабет, венозна тромбемболична болест и дори с по-висока смъртност от сърдечно-съдови заболявания. Този риск е завишен в първите няколко години след бременността, а също и в по-късна възраст. Въпреки това ролята на прееклампсията и другите форми на хипертония при бременността като дългосрочен рисков фактор е често пренебрегвана и проследяване след края на бременността обикновено не се осъществява.

Текущото проучване има за цел да даде отговор на въпроса дали наличието на прееклампсия и гестационна хипертония е дало отражение върху определени ехокардиографски параметри и биомаркери, свързани със сърдечната структура и функция и в каква степен. Това би подобрило възможностите за проследяване на жените, както по време на бременността, така и след износването ѝ, както и да прогнозира съществуването на повишен риск от възникването на сърдечно-съдови заболявания при една част от тях в по-дългосрочен план. На базата на получените резултати могат да се изведат препоръки за по-стриктен контрол на индивидуалните рисковите фактори за сърдечно-съдови заболявания, като и да се направят изводи относно популацията жени в риск. При анализ на изследваните параметри биха могли да се идентифицират тези с най-големи отклонения при изследваните патологии и те в следствие да бъдат въведени в клиничната акушеро-гинекологична и кардиологична практика за оптимизиране на полагащите грижи за бременни.

Изборът на контингент за проучването е благоприятен по няколко причини:

1. **Реална възможност за превенция:** Обхваща млада популация с възможност за промяна в начина на живот при подходяща и подкрепена от научни факти мотивация;

2. **Специфичен, ранен рисков фактор:** От гледна точка на женското здраве, възникването на прееклампсия/гестационна хипертония е интересно явление, тъй като е специфичен, полово-обусловен сърдечно-съдов рисков фактор, изявяващ се години

преди действието на класическите рискови фактори да доведе до практически измерими промени. Наличието на прееклампсия/гестационна хипертония може да се отчете като много ранен продром за развитието на сърдечно-съдова патология, а влагането на усилия в изследването им би подобрило кардиологичните грижи за жени.

3. Минимизиране влиянието на други рискови фактори: Популацията се състои от пременопаузални жени, за които е известно наличието на по-нисък сърдечно-съдов риск спрямо мъже в сходна възраст. След менопаузата обаче протективното действие на естрогените се изчерпва и заболяемостта и смъртността от ССЗ се изравняват между двата пола. В по-възрастни популации по-трудно може да се изключи наличието на безсимптомна атеросклеротична болест, която да е съпричастна към отчитаните промени. С напредване на възрастта става по-дълга и експозицията на други значими рискови фактори – нива на LDL-холестерол, тютюнопушене, заседнал начин на живот, обезитет. Избраният контингент е благоприятен за отчитането на промени, обусловени основно от действието на прееклампсия/гестационна хипертония, тъй като попада извън обсега на два основни рискови фактори за ССЗ, а именно мъжки пол и възраст. За допълнително прецизиране действието само на изследваната патология е изключено участието на жени с установени преди бременността артериална хипертония и захарен диабет – също класически рискови фактори за ССЗ.

2. ЦЕЛ И ЗАДАЧИ НА ИЗСЛЕДВАНЕТО

2.1 Цел

Да се изяснят промените в сърдечната структура и функция при жени с прееклампсия и гестационна хипертония за прецизиране оценката и прогнозата на здравното състояние.

За постигане на поставената цел е необходимо решаване на следните

2.2 Задачи

1. Да се анализират данни за пациентки с прееклампсия, гестационна хипертония и здрави бременни, касаещи анамнеза, включително акушерска, рискови фактори и фамилност за сърдечно-съдови заболявания, физикален статус, лабораторни изследвания.

2. Да се анализират ехокардиографски параметри, даващи информация за сърдечна морфология, систолна и диастолна функция при жени с прееклампсия и гестационна хипертония и да се сравнят помежду им и спрямо тези при нормално-протичаща бременност.

3. Да се определят и сравнят серумните концентрации на определени биомаркери (NT-proBNP, Галектин-3, hs-CRP, IL-6, PlGF) за сърдечна, ендотелна и плацентарна дисфункция при жени с изследваните патологии и при здрави контроли.

4. Да се определи дали за изследвания контингент са налице зависимости между:

4.1. Някои ехокардиографски показатели (глобален лонгитудинален стрейн на лява камера) и показатели от общ характер (установените в точка 1);

4.2. Биомаркерите и показателите от общ характер;

4.3. Ехокардиографските показатели и биомаркерите.

3. МАТЕРИАЛИ И МЕТОДИ НА ИЗСЛЕДВАНЕ

3.1. Изследван контингент и дизайн на проучването

Извърши се проспективно, моноцентрово, клиничко-епидемиологично проучване в периода от 15.08.2018г. до 15.01.2020г. Проучването беше проведено на територията на две от катедрите на Медицински Университет Пловдив - Първа Катедра Вътрешни болести, секция Кардиология и Катедра по Акушерство и Гинекология.

Проучването е одобрено със становище на Комисия по Научна етика към Медицински Университет - Пловдив протокол N 3/26.09.2019г. Всички участвали жени подписаха информирано съгласие преди включване в проучването след предоставяне на информационен лист за неговата същност и разговор с главен изследовател.

В проучването взеха участие 123 бременни жени, набирани на базата на хоспитализации в Клиника по Акушерство и Гинекология на УМБАЛ „Св. Георги“ ЕАД, както и насочвани от амбулаторни АГ специалисти. За целите на проучването бяха образувани следните три групи (фиг. 1):

- Група 1 (с гестационна хипертония) – 36 (29,3%);
- Група 2 (с прееклампсия) – 37 (30,1%);
- Контролна група – 50 (40,7%).

За включването в групи 1 и 2 са спазени критериите за поставяне на диагнозите съответно гестационна хипертония и прееклампсия, а именно:

1. **Гестационна хипертония** - новопоявила се хипертония след 20 г.с., при която липсва значима протеинурия (<300mg за 24 часа).

2. **Прееклампсия** - новопоявила се хипертония след 20 г.с. с данни за протеинурия, измерена като такава над 300mg за 24 часа.

3. **Контролна група** - за включването в контролна група са селектирани пациентки, при които липсват данни за прееклампсия и гестационна хипертония, както и ретардация на плода по друга причина, установена от АГ специалист.

Участничките в проучването са със средна възраст $29,93 \pm 5,71$ години в диапазона 18-43 години. С най-висок процент (34,1%) са пациентките от възрастова група 25-29 години, следвани от 30-34 години с 26,8%, а с най-малък относителен дял – 18-19 и 40-43 години с по 5,7% . 114 от участничките са с едноплодна бременност, а 9 от тях с двуплодна. Три от жените с двуплодна бременност попадат в групата на контролите, две в групата на гестационна хипертония и четири в групата на прееклампсия.

Според гестационната седмица интервалът е $22,00 - 39,29$ със средна стойност $33,72 \pm 4,47$.

Критерии за селекция на пациентките

Включващи критерии:

- Бременни над 18 годишна възраст;

- Данни за наличие на прееклампсия или гестационна хипертония по установените дефиниции;

- Подписано информирано съгласие.

Исключващи критерии – важат и за трите групи:

- Бременни под 18 годишна възраст;

- Предхождаща бременността хипертония (трайно повишено АН в покой над 140/90 mmHg), наложила продължително лечение с антихипертензивни средства;

- Артериална хипертония, в следствие на друго системно заболяване – вторична артериална хипертония;

- **Доказани до момента други сърдечни заболявания, в това число: вродени сърдечни малформация (независимо дали е извършена или не оперативна корекция); установени ехокардиографски или други данни за значими клапни лезии – клапни регургитации над лекостепенни/функционални; исхемична болест на сърцето; първични или вторични кардиомиопатии; миокардит, перикардит, ендокардит, значими ритъмни и проводни нарушения (камерни и надкамерни тахикардии, сино-атриални блокове, атрио-вентрикуларни блокове, бедрени блокове);**

- **Наличие на установен преди бременността захарен диабет;**

- Жени с доказано друго значимо системно заболяване, което би могло да даде отражение на изследваните параметри, като например: неконтролиран хипотиреоидизъм, хипертиреоидизъм, заболявания, свързани с кортизоловия ритъм, синдром на поликистозните яйчници, съединително-тъканни заболявания, малигнени заболявания и свързано с тях провеждане на лъчетерапия или химиотерапия (изключение – някои форми на кожен рак), бъбречна, чернодробна, дихателна недостатъчност, алкохолизъм, наркомании, болести на натрупването и др.;

- Лош акустичен прозорец за целите на ехокардиографското изследване;

- По етични съображения в изследването не са включени жени, независимо с изследваната патология или контроли, при които е била отчетена необходимост от спешни или неотложни АГ или други интервенции, както и жени преценени като нестабилни или нетранспортабилни за извършване на ехокардиография.

3.2. Материали

1. Анкетна карта с антропометрични данни, анамнестични данни, имащи отношение към бременността, поставената диагнозата прееклампсия/гестационна хипертония, наличието на придружаващи заболявания, рискови фактори за ССЗ, фамиленост за ССЗ

2. Около 8,1 мл венозна кръв, взета в деня на извършване на ехокардиографското изследване.

3. Ехокардиографско изследване при спазване на определен протокол

3.3. Методи

3.3.1. Анамнеза

3.3.2. Физикален статус

За високо артериално налягане се приемат стойности на систолно АН \geq 140 mmHg и/или на диастолно \geq 90 mmHg, измерени поне двукратно от медицински специалист с разстояние между двете измервания от поне 4 часа. Измерването е извършено чрез сфигмоманометрия в седнало положение, след покой от поне 15 минути.

Показателите ръст и тегло на участничките са базирани на актуални измервания в Клиника по Акушерство и Гинекология. Тегло преди бременността е установено анамнестично.

3.3.3. Електрокардиограма

3.3.4. Ехокардиографско изследване

Извършено бе двуразмерно (2D) ехокардиографското изследване на територията на Клиника по Кардиология. Записът на изследваните образи се извърши по предварително определен протокол с ехографски апарат General Electric Vivid 9.5, а техният анализ чрез използване на EchoPAC Clinical Workstation Software версия 201 на General Electric (General Electric Medical System, Milwaukee, WI, USA). За правилното записване на ехокардиографските образи и извличане на параметри от тях бяха следвани инструкциите от актуалните препоръки за ехокардиография, ендорсирани от European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI) и American Society of Echocardiography (ASE), а именно следните три документа:

1. Recommendations for Cardiac Chamber Quantification by Echocardiography in Adults: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. J Am Soc Echocardiogr 2015;28:1-3; European Heart Journal – Cardiovascular Imaging (2015)16, 233–271.

2. Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. J Am Soc Echocardiogr 2016;29:277-314. Eur Heart J Cardiovasc Imaging. 2016 Dec;17(12):1321-1360. Epub 2016 Jul 15.

3. Echocardiographic reference ranges for normal cardiac Doppler data: results from the NORRE Study. European Heart Journal – Cardiovascular Imaging (2015)16, 1031–1041.

Величините, за които в ръководните правила е препоръчано индексирание, са индексирани според телесна площ: **Body surface area (BSA) по формулата на DuBois & DuBois: $BSA = 0.007184 \times \text{тегло}^{0.425} \times \text{ръст}^{0.725}$**
Сърдечна маса е изчислена по формулата на Devereux, както следва

Сърдечна маса = $0,8\{1,04[(\text{ТДРЛКЛК} + \text{септум_диастола} + 3\text{СЛК_диастола})^3 - \text{ТДРЛКЛК}^3]\} + 0,6$ грама

Границите за нормалните стойности на показателите са представени в съответните таблици с анализ на ехографските параметри.

3.3.5. Лабораторни тестове и биомаркери

1. Рутинни лабораторни изследвания

Използвани са наличните лабораторни изследвания от хоспитализацията за пациентките от групи 1 и 2, а именно: хемоглобин, еритроцити, общ белтък, албумин, пикочна киселина, количество белтък в урина, АСАТ и АЛАТ.

2. Тестове за определяне нива на специфични биомаркери:

1. **Галектин-3** – Double Antibody Sandwich ELISA на фирма MyBioSource (MyBioSource, Inc. San Diego, California, USA).

2. **Интерлевкин-6** – Solid Phase Sandwich ELISA на фирма Diaclone (Diaclone, Besançon, France).

3. **Високосензитивен CRP** – Sandwich ELISA на фирма DIASource (DIASource ImmunoAssays S.A., Louvain-la-Neuve – Belgium).

4. **PIGF** – sandwich ELISA на фирма Biovendor (BioVendor Research and Diagnostic Products, Brno, Czech Republic).

5. **NT-proBNP** - тестовете са извършени на автоматизирана система Abbott Alinity (Abbott Park, Illinois, U.S.A.). Реакцията за определяне е двустъпален, хемилуминисцентен микрочастичен имуноанализ (Chemiluminescence Microparticle Immunoassay - CMIA).

3.3.6. Статистически методи за обработка и анализ на получените

данни

Данните са въведени и обработени със статистическите пакети IBM SPSS Statistics 25.0 (IBM SPSS Statistics for Windows, SPSS Inc., Chicago, IL, USA) и MedCalc Version 14.8.1 (MedCalc Software, Mariakerke, Belgium). За ниво на значимост, при което се отхвърля нулевата хипотеза бе прието $p < 0.05$.

Бяха приложени следните методи:

1. **Дескриптивен анализ** – в табличен вид е представено честотното разпределение на разглежданите признаци, разбити по групи на изследване.

2. **Вариационен анализ** – за оценка на характеристиките на централната тенденция и статистическо разсейване.

3. **Тест χ^2 и точен тест на Фишер** - за търсене на зависимости между категорийни признаци.

4. **Сравнение на относителни дялове.**

5. **Графичен анализ** – за визуализация на получените резултати.

6. **Непараметричен тест на Колмогоров-Смирнов и Шапиро-Уилк** – за проверка на разпределението за нормалност.

7. **Еднофакторен дисперсионен анализ (ANOVA)** – за сравнение на средните аритметични стойности на повече от две независими извадки.

8. ***T-критерий на Стюдънт*** – за проверка на хипотези за различие между две независими извадки.

9. ***Непараметричен тест на Крускал-Уолис*** - за сравнение на повече от две независими извадки.

10. ***Непараметричен тест на Ман-Уитни*** – за проверка на хипотези за различие между две независими извадки.

11. ***Корелационен анализ*** – за търсене на линейна зависимост между количествени признаци.

12. ***Бинарен логистичен регресионен анализ*** – за количествена оценка влиянието на изследваните фактори.

13. ***ROC curve*** – за определяне на прагови стойности при количествени променливи.

14. ***Критерии за валидизация на скрининг тестове.***

4. РЕЗУЛТАТИ

4.1. Общи показатели за изследвания контингент

На фиг. 1 е показано честотното разпределение на пациентките по възрастови групи, гестационна седмица и група на изследване.

На табл. 1 се вижда, че трите изследвани групи са статистически изравнени по известните замъгляващи фактори възраст и гестационна седмица, което осигурява коректност на последващите сравнения.



Фигура 1: Разпределение на пациентките по възрастови групи, гестационна седмица и група на изследване

Таблица 1: Сравнителен анализ на трите изследвани групи по възраст и гестационна седмица

Групи	Показатели						
	n	Възраст			Гестационна седмица		
		\bar{X}	SD		n	\bar{X}	SD
Контролна	50	30,82 ^a	6,02	50	34,08 ^a	5,23	
Гестационна хипертония	36	28,83 ^a	5,78	36	33,71 ^a	4,08	
Прееклампсия	37	29,81 ^a	5,14	37	33,24 ^a	3,74	

* - еднаквите букви по вертикалите указват на липса на сигнификантна разлика, а различните – наличие на такава ($p < 0,05$)

Таблица 2: Честотно разпределение на патологичния контингент по ранна и тежка форма на заболяване

Показатели	Група		ГХ	ПЕ	Р	Общо
	Статистика					
Ранна форма	n		26	31	0,269	57
	%		72,2	83,8		78,1
Тежка форма	n		13	13	1,000	26
	%		36,1	35,1		35,6

Резултатите от табл. 2 показват, че патологичните групи не се различават сигнификантно по наличието на жени с ранна поява (дефинирана като такава след 20 г.с., но преди 34 г.с.) и тежка форма на заболяването. За дефиниране на тежки форми на ПЕ и ГХ е използван основно критерият за стойности на артериално налягане (тежки са формите с измерено максимално систолно налягане ≥ 160 mmHg и/или диастолно ≥ 110 mmHg). При една от жените от групата на ГХ освен САН ≥ 160 mmHg са налице и завишени стойностите на АЛАТ над два пъти от определена от лабораторията референтна граница. Една от жените с ПЕ е причислена към групата на тежка ПЕ поради наличие на завишени стойности както на АСАТ, така и на АЛАТ двукратно над нормата.

Поради етични съображения в проучването не са включвани жени, които към момента на набиране са били с клинично проявена тежка прееклампсия (наличие на някое от следните: персистиращи болки в епигастриума или дясно подребрие, церебрална симптоматика, смущения в зрението, белодробна конгестия), както и HELLP синдром, тъй като е преценено, че тези състояния са рискови за провеждане на дейности, различни от свързаните с лечебния процес.

Анализ на поредност на бременността и попадане в някоя от трите групи

Резултатите показват, че с най-голям относителен дял (39%) са участничките в проучването с първа бременност, следвани от тези с втора (33,3%), трета (21,1%) и на последно място от имащите над три бременности с 6,5%.

Сравнителният анализ на контролната и патологичните групи по поредност на бременността показва, че сигнификантна разлика в честотното разпределение на разглежданите групи се установява единствено за първата бременност, като относителният дял на пациентките от сборната патологична група е значимо по-висок от този на контролите (табл. 3).

Поредност на хипертонично усложнение на бременността

При 9,8% от всички проучени бременности са налице анамнестични данни за предходна бременност, усложнена от хипертония. 16,7% (6 жени) от тях попадат в групата на ГХ, 13,5% (5 жени) в групата на ПЕ, а само 4% (2 жени) са в групата на нормотензивната бременност. Това потвърждава риска от повторемост на хипертензивните усложнения на бременността при следваща бременност.

Таблица 3: Сравнителен анализ на контролната и патологичните групи по поредност на бременността

Поредност на бременността	Статистика	Групи		P
		Контролна	Гестационна хипертония + прееклампсия	
1	Брой	12	36	0,008
	%	24,0	49,3	
2	Брой	22	19	0,059
	%	44,0	26,0	
3	Брой	13	13	0,385
	%	26,0	17,8	
> 3	Брой	3	5	0,845
	%	6,0	6,8	

Тютюнопушене

Преобладаващата част (50,8%) от жените са пушачки, следвани от непушачките с 36,4% и на последно място са експушачките с 12,7%. Това прави 63,5% попадащи в групата на някога пушилите. От настоящите пушачки почти половината (46,7%) пушат и по време на бременността. Не се наблюдава статистическа разлика в процента жени, които съобщават, че са пушачки по групи (44,4% в групата на гестационна хипертония; 45,9% в групата на прееклампсия и 54,0% при контролите; $p > 0,05$), както и между тези от пушачките, които признават за тютюнопушене по време на бременността (съответно 37,5%; 47,1 % и 51,9 %, $P > 0,05$).

Фамилност за артериална хипертония, исхемична болест на сърцето, мозъчно-съдова болест, захарен диабет 2-ри тип, хипертония по време на бременност

При пациентките беше снета анамнеза за наличието на фамилност при близки родственици – от 1-ва до 3-та степен на родственост (родители, братя и сестри, братя и сестри на родители и баби и дядовци), за наличието на артериална хипертония, исхемична болест на сърцето, мозъчно-съдова болест, захарен диабет 2-ри тип, както и наличието на хипертония, появила по време на бременност при изброените родственици от женски пол.

Само 16 (13%) от участничките в проучването не посочват фамилна обремененост за никое от изброените заболявания. С най-висок процент (76,4%) за цялата извадка е фамилността за АХ, следвана от тази за МСБ с 38,2%, за ЗД 2-ри тип с 37,4%, за ИБС с 31,7%, а на последно място за хипертонично състояние по време на бременност при близкородствени жени - 13,8%. Сравнителният анализ на патологичните групи и контролите по фамилна обремененост показва следните резултати (табл. 4): Сигнификантна разлика между трите групи се установява само

при фамиленост за АХ и за хипертонично състояние по време на бременност при близкородствени жени. Със значимо по-висок относителен дял са пациентките от патологичните групи.

Таблица 4: Сравнителен анализ на патологичните групи и контролите по фамиленост

Фамиленост	Контроли			Гестационна хипертония + прееклампсия			P
	Брой	%	Sp	Брой	%	Sp	
Не	9	18,0	5,4	7	9,6	3,4	0,277
АХ	33	66,0	6,7	61	83,6	4,3	0,041
ИБС	15	30,0	6,5	24	32,9	5,5	0,887
МСБ	19	38,0	6,9	28	38,4	5,7	0,886
ЗД 2ри тип	21	42,0	7,0	25	34,2	5,6	0,491
Хипертонично състояние по време на бременност при близкородствени жени	2	4,0	2,8	15	20,5	4,7	0,019

* - сумата от процентите надхвърля 100, тъй като много от пациентките са указали по повече от една фамиленост

Обсъждане: Изследваните патологии гестационна хипертония и прееклампсия се случват статистически достоверно по-често при **първата бременност** отколкото при последващите. Това потвърждава първата бременност като един от известните в литературата рискови фактори за възникване на прееклампсия и хипертонични усложнения на бременността (Kenny et al. 2017).

Притеснителни са данните по отношение на **тютюнопушенето** сред тази млада извадка жени в детородна възраст. За цялата извадка пушещи по време на бременността са 23,7%, което несъмнено е лош белег за здравна култура сред бременните българки. За различните държави процентът пушачки варира и въпреки това честотата в България е подчертано над средната за Европа и света, нещо което е видно и от нашите данни. В литературен анализ и мета-анализ на Lange и колектив (2018год.), обхващащ данни от 295 проучвания от 43 страни и статистическо ремоделиране за 133 страни за периода 1 януари 1985 - 1 февруари 2016год. се оказва, че първите три страни по брой на пушещи по време на бременност са Ирландия (38,4%), Уругвай (29,7%) и България (29,4%). За съпоставка глобалната честота на пушенето по време на бременност е отчетена като 1,7%, а за Европейския регион 8,1%, Северна и Южна Америка 5,9%, Югоизточна Азия 1,2% и 0,8% в Африканския регион. На базата на тревожните резултати, които получаваме, би следвало да се

вземат мерки за повишаване на здравната култура сред българското население по отношение на вредите, които тютюнопушенето оказва върху бременността.

Интересен резултат от гледна точка на кардиологията е влиянието на **фамилността за артериална хипертония** за възникването на хипертонични усложнения на бременността. Изследванията в тази насока не са много. Откриваме подобни наблюденията в бразилско проучване на Bezerra PC и колектив (2010год.), обхващащо 412 бременни и анализиращо фамилност за артериална хипертония, прееклампсия и еклампсия само при техните майки и сестри. Доказан е по-висок риск при позитивна история за всеки от тези показатели за възникването на тежка форма на прееклампсия при бременната. Endeshaw и колектив (2016год.) при изследване на рисков фактори за възникването на ПЕ при 453 бременни жени в Етиопия също установява завишен риск при фамилна обремененост за хипертония, като в дори го отчита като най-рисков спрямо другите изследвани фактори като напреднала майчина възраст, захарен диабет, инфекции на уринарен тракт, мултипаритет, анемия. Възможно е общи генетични механизми да обуславят едновременно predisпозицията за хипертония при жени и възникването на хипертонични усложнения на бременността. В този аспект данните от текущото изследване позволяват да подкрепим тезата за хипертоничните усложнения при бременност като провален „стрес тест“ на женския организъм и да предположим, че възникването на ПЕ или ГХ не е изолирано събитие, а вероятно е част от по-обширен неблагоприятен сърдечно-съдов профил.

В обобщение можем да предположим, че би имало известни ползи за акушеро-гинекологичната практика при включване на фамилност за артериална хипертония като редовен въпрос при снемането на анамнезата на жени в ранна бременност.

Анализ на жените в трите групи по средни стойности на параметри от физикален преглед при включване в изследването.

От табл. 5 става ясно, че от анализираните в таблицата 9 показателя при 5 от тях (САН, ДАН, ВМІ – преди забременяване и актуален, и BSA (актуален)) се наблюдават статистически достоверно по-ниски средни стойности за контролите спрямо двете патологични групи.

Таблица 5: Сравнителен анализ на изследваните групи по САН, ДАН, сърдечна честота, BMI, покачване на тегло и BSA

Показател	Контролна			Гестационна хипертония			Прееклампсия		
	n	\bar{X}	SD	n	\bar{X}	SD	n	\bar{X}	SD
САН [mmHg]	46	107,07 ^a	10,36	33	121,91 ^b	12,28	34	126,32 ^b	12,20
ДАН [mmHg]	46	68,70 ^a	7,92	33	78,12 ^b	10,91	34	83,18 ^b	9,80
Сърдечна честота [у/мин]	50	86,00 ^a	11,06	35	85,66 ^a	12,28	35	81,74 ^a	14,11
BMI – преди забременяване [kg/m ²]	49	22,58 ^a	5,11	35	28,58 ^b	6,14	35	27,26 ^b	5,68
BMI – актуален [kg/m ²]	50	27,81 ^a	5,49	36	33,66 ^b	5,75	36	31,77 ^b	5,32
Покачване на тегло [kg]	49	14,05 ^a	6,18	35	13,69 ^a	6,54	36	12,94 ^a	7,51
BSA (актуален) [m ²]	50	1,83 ^a	0,20	36	1,97 ^b	0,20	37	1,96 ^b	0,18

* - еднаквите букви по хоризонталите означават липса на сигнификантна разлика, а различните – наличие на такава (p<0,05)

Обсъждане: Наличие на **сигнификантно по-висок ВМІ** при жени с хипертонични усложнения на бременността е доказано и в множество други изследвания. Обширен литературен анализ и метаанализ на Motedayen и колектив, публикуван през 2019 год., отразяващ данни за 5946 жени, участвали в 16 проучвания за периода 2000-2016 год. доказва сигнификантно по-ниски стойности на ВМІ при здрави бременни, отколкото при лека и тежка форма на прееклампсия. Интерпретацията на ВМІ при ПЕ и ГХ е комплексна, защото от една страна този показател отразява степен на затлъстяване, но също така и ретенцията на течности, по-изразена при ПЕ, отколкото при нормално-протичаща бременност. В текущото проучване също се установява и **сигнификантно по-висок ВМІ преди забременяване** при жените и в двете патологични групи спрямо контролите. Това от своя страна също е потвърдено от други автори, като Shao и колектив, в публикувано през 2017 год. проучване, обхващащо 9863 бременни жени, от които 347 с прееклампсия.

Ние не установяваме сигнификантна разлика в параметъра **покачване на тегло** от началото на бременността до момента на включване в проучването между групите в извадката. Връзката между покачването на тегло по време на бременността и развитието на хипертензивно усложнение е противоречива, като в една част от проучванията то е отчетено като рисково (Wei et al. (2015), Hillesund et al. (2018), Pare et al. (2014), Magann et al. (2013)), но в други е отчетена слаба или липсваща връзка (O'Dwyer et al. (2013), Gaillard et al. (2013)).

4.2. Ехокардиографски параметри

В таблици 6-8 са представени резултатите от сравнителен анализ на групите по изследваните ехокардиографски параметри.

В таблици 10-12 са представени резултати от сравнението на групите по наличие на процент абнормни стойности за отделните ехокардиографски параметри. За норма са приети стойностите, ендорсирани от актуалните ръководни правила за ехокардиографска оценка, като използваните документи са описани в методология.

За улеснение сигнификантните различия между групите са маркирани с различен цвят.

Таблица 6: Сравнителен анализ по групи за изследваните параметри: левостранни структурни параметри и техни производни

Показател	Групи	Контролна			Гестационна хипертония			Преeklampсия		
		n	\bar{X}	SD	n	\bar{X}	SD	n	\bar{X}	SD
ЛП1 [mm]		50	34,84 ^a	3,90	36	36,75 ^{ac}	3,06	37	37,95 ^{bc}	3,80
Инд. ЛП1 [mm]		50	19,18 ^a	2,23	36	18,81 ^a	1,81	37	19,49 ^a	2,46
Инд. обем на ЛП [ml/m ²]		50	21,89 ^a	4,91	36	24,28 ^b	5,00	37	25,76 ^b	7,61
Септум диаст. [mm]		50	8,88 ^a	1,57	36	9,97 ^b	1,28	37	10,41 ^b	1,21
ЗСЛК диаст. [mm]		50	8,90 ^a	1,40	36	9,36 ^a	1,25	37	10,08 ^b	1,28
ТДРЛК на ЛК [mm]		50	43,02 ^a	4,30	36	43,89 ^a	4,21	37	44,76 ^a	5,85
ТСРЛК [mm]		50	28,36 ^a	3,33	36	29,42 ^a	3,32	35	29,23 ^a	4,45
Инд. ТДРЛК [mm]		50	23,72 ^a	2,72	36	22,49 ^a	2,66	37	23,00 ^a	3,53
Инд. ТСРЛК [mm]		50	15,61 ^a	1,86	36	15,07 ^a	1,97	35	14,94 ^a	2,56
ТДО биплейн [ml]		50	83,48 ^a	16,04	36	92,38 ^{ac}	16,79	37	95,70 ^{bc}	20,18
ТСО биплейн [ml]		50	29,62 ^a	7,42	36	34,04 ^{ac}	8,51	37	35,03 ^{bc}	9,30
Инд. ТДО би [ml/m ²]		50	45,72 ^a	7,28	36	47,04 ^a	7,57	37	48,75 ^a	8,65
Инд. ТСО би [ml/m ²]		50	16,23 ^a	3,71	36	17,31 ^a	3,95	37	17,91 ^a	4,54
LVM1 [g/m ²]		50	66,20 ^a	12,69	36	70,09 ^{ac}	11,48	37	73,31 ^{bc}	15,74
RWT		50	0,42 ^a	0,07	36	0,45 ^{ac}	0,07	37	0,47 ^{bc}	0,14

* - еднаквите букви по хоризонталите означават липса на сигнификантна разлика, а различните – наличие на такава (p<0,05)

Таблица 7: Сравнителен анализ на изследваните групи по ехографски показатели за левокамерна систолна и диастолна функция

Показател	Групи	Контролна			Гестационна хипертония			Прееклампсия		
		n	\bar{X}	SD	n	\bar{X}	SD	n	\bar{X}	SD
ФС [%]		50	33,96 ^a	5,11	36	33,00 ^a	5,07	37	34,65 ^a	6,30
ФИ [%]		50	64,64 ^a	5,20	36	63,32 ^a	5,21	37	63,40 ^a	5,71
Ударен обем [ml]		50	70,64 ^a	15,84	36	71,96 ^a	15,61	34	74,65 ^a	18,45
Инд. ударен обем [ml/m ²]		50	37,54 ^a	7,32	36	36,65 ^a	6,99	36	37,82 ^a	8,17
Ударен обем от VTI [ml]		50	68,55 ^a	15,42	36	71,67 ^a	13,24	36	74,24 ^a	18,42
Сърдечен дебит [L]		50	5,85 ^a	1,31	35	6,12 ^a	1,46	35	6,17 ^a	1,88
Сърдечен индекс [L]		50	3,20 ^a	0,63	35	3,14 ^a	0,77	35	3,11 ^a	7,76
MAPSE мед. [mm]		50	12,92 ^a	1,01	35	12,74 ^a	1,07	36	12,56 ^a	0,97
MAPSE лат. [mm]		50	14,16 ^a	0,96	35	13,86 ^a	1,29	36	13,86 ^a	0,87
S мед. на ЛК [cm/sec]		50	9,74 ^a	1,55	36	9,03 ^b	1,42	36	8,56 ^b	1,56
S лат. на ЛК [cm/sec]		50	11,08 ^a	1,76	36	10,00 ^b	1,47	36	9,92 ^b	1,70
GLS на ЛК [%]		50	-22,37 ^a	2,15	36	-19,75 ^b	2,20	37	-19,32 ^b	2,40
E (на ЛК) [cm/sec]		50	78,10 ^a	15,62	36	77,94 ^a	15,10	36	82,72 ^a	13,51
E/A (на ЛК)		50	1,26 ^a	0,32	36	1,24 ^a	0,26	36	1,32 ^a	0,33
E-DT [msec]		50	184,16 ^a	24,08	36	172,97 ^b	21,38	36	172,83 ^b	28,53
e' мед. [cm/sec]		50	12,30 ^a	2,54	36	10,39 ^b	2,54	36	9,97 ^b	2,20
e' лат. [cm/sec]		50	15,62 ^a	3,58	36	13,72 ^b	2,55	36	13,61 ^b	2,70
E/e'' мед.		50	6,50 ^a	1,35	36	7,75 ^b	1,73	36	8,58 ^c	1,91
E/e'' лат.		50	5,21 ^a	1,47	35	5,81 ^b	1,23	36	6,24 ^b	1,32
E/e'' средно		50	5,73 ^a	1,24	36	6,62 ^b	1,25	36	7,19 ^b	1,44

* - еднаквите букви по хоризонталите означават липса на сигнификантна разлика, а различните – наличие на такава (p<0,05)

Таблица 8: Сравнителен анализ на изследваните групи по ехографски десностранни структурни параметри и показатели за деснокамерна систолна и диастолна функция

Показател	Групи	Контролна			Гестационна хипертония			Преeklампсия		
		n	\bar{X}	SD	n	\bar{X}	SD	n	\bar{X}	SD
Инд. обем на ДП [ml/m ²]		50	15,35 ^{ac}	4,01	35	13,88 ^a	3,61	37	17,79 ^{bc}	6,60
ДК базално [mm]		50	33,34 ^a	3,74	36	33,81 ^a	2,79	37	34,11 ^a	4,30
RVOT прокс. [mm]		50	28,94 ^a	3,66	36	28,78 ^a	3,09	37	30,54 ^b	3,74
RVOT дист. [mm]		50	24,40 ^a	3,11	36	24,89 ^a	2,82	37	26,92 ^b	3,22
Инд. ТДПДК [cm ² /m ²]		50	84,3 ^a	1,25	36	80,2 ^a	1,19	37	83,8 ^a	1,42
Инд. ТСПДК [cm ² /m ²]		50	41,2 ^a	0,64	36	40,7 ^a	0,73	37	41,1 ^a	0,69
ДК своб.стена [mm]		50	3,74 ^a	0,69	36	3,44 ^a	0,73	37	3,65 ^a	0,75
ДК дълъг диаметър [mm]		50	66,40 ^a	6,88	36	67,92 ^a	6,64	37	67,11 ^a	7,22
ДК среден диаметър [mm]		50	29,96 ^a	3,50	36	31,33 ^a	4,30	37	30,78 ^a	4,81
FAС [%]		50	50,91 ^a	5,13	36	49,20 ^a	5,35	37	50,74 ^a	4,29
TK S вълна [cm/sec]		50	14,26 ^a	1,85	35	13,54 ^a	2,09	36	13,75 ^a	2,63
TAPSE [mm]		50	24,54 ^a	3,16	36	24,67 ^a	3,56	37	24,51 ^a	4,00
RIMP		47	0,53 ^a	0,20	32	0,48 ^a	0,09	34	0,49 ^a	0,12
GLS на ДК [%]		50	-30,19 ^a	4,81	36	-25,79 ^b	5,14	37	-26,09 ^b	3,52
E/A на ТК		50	1,16 ^a	0,27	33	1,13 ^a	0,27	33	1,10 ^a	0,19
TK E-DT [msec]		50	176,92 ^a	26,64	33	184,85 ^a	28,53	33	184,73 ^a	33,37
e ^{''} на ТК [cm/sec]		50	16,00 ^a	2,89	35	14,89 ^{ac}	2,75	36	14,39 ^{bc}	2,45
E/e ^{''} на ТК		50	3,63 ^a	1,05	33	3,98 ^{ac}	1,16	33	4,07 ^{bc}	1,05
TK e'/a'		48	1,13 ^a	0,44	32	1,14 ^a	0,43	34	1,06 ^a	0,33
Акцелерационно време на ПК [msec]		50	121,32 ^a	13,43	36	117,33 ^a	16,78	37	124,43 ^a	20,46

* - еднаквите букви по хоризонталите означават липса на сигнификантна разлика, а различните – наличие на такава (p<0,05)

Камерна ремоделация според стойности на индексирана ЛК маса и релативна дебелина на ЛК стени.

На базата на стойностите за индексирана ЛК маса и за RWT с цел да се установи наличието на камерна ремоделация в изследваната извадка, бременните бяха разделени в четири категории.

На табл. 9 се вижда, че:

- При контролите с най-висок относителен дял (58%) са имащите нормална ЛК геометрия, следвани от тези с концентрична ремоделация (40%), а на последно място – с концентрична хипертрофия (2%). Не се установяват жени с ексцентрична хипертрофия;
- При патологичните групи с най-висок процент (54,8) са пациентките с концентрична ремоделация, следвани от тези с нормална геометрия (37%), а на последно място – с концентрична (4%) и ексцентрична хипертрофия (2,7%);
- Сигнификантна разлика между двете разглеждани групи има единствено при нормалната ЛК геометрия, която е със значимо по-нисък относителен дял в патологичните групи.

Таблица 9: Камерна ремоделация според стойностите на RWT и индексирана ЛК маса при контролите и общата патологична група

		Контроли		Гестационна хипертония + прееклампсия	
		≤ 95 г/м ²	> 95 г/м ²	≤ 95 г/м ²	> 95 г/м ²
Относителна дебелина на стените	> 0,42	Концентрична ремоделация N=20 (40%)	Концентрична хипертрофия N=1 (2%)	Концентрична ремоделация N=40 (54,8%)	Концентрична хипертрофия N=4 (5,5%)
	≤ 0,42	Нормална ЛК геометрия N=29 (58%)	Ексцентрична хипертрофия N=0 (0%)	Нормална ЛК геометрия N=27 (37%)	Ексцентрична хипертрофия N=2 (2,7%)
		≤ 95 г/м ²	> 95 г/м ²	≤ 95 г/м ²	> 95 г/м ²
Индексирана левокамерна маса					

Таблица 10: Сравнителен анализ на трите групи на изследване по процент на абнормните стойност за левостранни структурни параметри и техни производни

Показатели	Норма	Контроли		Гестационна хипертония		Преeklампсия		Общо	
		n	%	n	%	n	%	n	%
ЛП1 (предно-заден размер)	≤ 38 mm	8	16,0 ^a	12	33,3 ^{ac}	15	40,5 ^{bc}	35	28,5
Инд. ЛП1	≤ 23 mm	2	4,0 ^a	1	2,8 ^a	6	16,2 ^a	9	7,3
Инд. обем на ЛП	16–34 ml/m ²	4	8,0 ^{ac}	1	2,8 ^a	8	21,6 ^{bc}	13	10,6
Септум диаст.	≤ 9 mm	17	34,0 ^a	24	66,7 ^b	28	75,7 ^b	69	56,1
ЗСЛК диаст.	≤ 9 mm	19	38,0 ^a	16	44,4 ^{ac}	25	67,6 ^{bc}	60	48,8
ТДРЛК	≤ 52 mm	1	2,0 ^a	1	2,8 ^a	1	2,7 ^a	3	2,4
ТСРЛК	≤ 35 mm	0	0,0 ^a	2	5,6 ^a	4	11,1 ^a	6	4,9
Инд. ТДРЛК	≤ 31 mm	1	2,0 ^a	0	0,0 ^a	0	0,0 ^a	1	0,8
Инд. ТСРЛК	≤ 35 mm	1	2,0 ^a	0	0,0 ^a	0	0,0 ^a	1	0,8
ТДО биплейн	≤ 106 ml	4	8,0 ^a	9	25,0 ^{ac}	10	27,0 ^{bc}	23	18,7
ТСО биплейн	≤ 42 ml	1	2,0 ^a	5	13,9 ^{ac}	8	21,6 ^{bc}	14	11,4
Инд. ТДО биплейн	≤ 61 ml/m ²	1	2,0 ^a	1	2,8 ^a	3	8,1 ^a	5	4,1
Инд. ТСО биплейн	≤ 24 ml/m ²	0	0,0 ^a	2	5,6 ^a	3	8,1 ^a	5	4,1
LVMl	≤ 95 g/m ²	1	2,0 ^a	1	2,8 ^a	5	13,5 ^a	7	5,7
RWT	≤ 0,42	21	42,0 ^a	23	63,9 ^a	21	56,8 ^a	65	52,8

* - еднаквите букви по хоризонталите означават липса на сигнификантна разлика, а различните – наличие на такава (p<0,05)

Таблица 11: Сравнителен анализ на трите групи на изследване по процент на абнормните стойности за ехографски параметри за систолна и диастолна функция на лява камера

Показатели	Норма	Контроли		Гестационна хипертония		Преeklampсия		Общо	
		n	%	n	%	n	%	n	%
ФС	> 28%	3	6,0 ^a	3	8,3 ^a	3	8,1 ^a	9	7,3
ФИ	≤ 54%	1	2,0 ^a	0	0,0 ^a	1	2,7 ^a	2	1,6
MAPSE мед.	≥ 11 мм	1	2,0 ^a	1	2,9 ^a	2	5,6 ^a	4	3,3
MAPSE лат.	≥ 13 мм	1	2,0 ^a	6	17,1 ^{bc}	1	2,8 ^{ac}	8	6,6
GLS на ЛК	≤ 21%	11	22,0 ^a	25	69,4 ^b	29	78,4 ^b	65	52,8
Е/А на ЛК	< 0,8	1	2,0 ^a	1	2,8 ^a	0	0 ^a	2	1,6
Е-DT	≤ 217 msec (18-40 г.) и ≤ 227 msec над 40 г.	3	6,0 ^a	0	0,0 ^a	3	8,3 ^a	6	4,9
е [*] мед.	≥ 8 [cm/m ²]	0	0,0 ^a	5	13,9 ^{bc}	3	8,3 ^{ac}	8	6,6
е [*] лат.	≥ 10 [cm/m ²]	2	4,0 ^a	2	5,7 ^a	2	5,6 ^a	6	5,0
Е/е ^{**} мед.	≤ 15	0	0,0 ^a	0	0,0 ^a	1	2,8 ^a	1	0,8
Е/е [*] лат.	≤ 13	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
Е/е ^{**} средно	≤ 14	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0

* - еднаквите букви по хоризонталите означават липса на сигнификантна разлика, а различните – наличие на такава (p<0,05)

За следните параметри: Ударен обем по VTI, индексирен ударен обем, Сърдечен дебит, сърдечен индекс, скорости на S-вълните латерално и медиално на митрален анулус в наличните европейски и ръководни правила за ехографска оценка не са изрично предоставени прагови стойности за абнормност, поради което процент на абнормни стойности не са анализирани в настоящия труд.

Таблица 12: Сравнителен анализ на трите групи на изследване по процент на абнормните стойности за десностранни структурни показатели и параметри за за систолна и диастолна функция на дясна камера

Показатели	Норма	Контроли		Гестационна хипертония		Преeklampсия		Общо	
		n	%	n	%	n	%	n	%
Инд. обем на ДП	21 ± 6 ml/m ²	25	50,0 ^a	23	65,7 ^a	17	45,9 ^a	65	53,3
ДК базално	≤ 41 mm	0	0,0 ^a	0	0,0 ^a	1	2,7 ^a	1	0,8
ДК среден диаметър	≤ 35 mm	1	2,0 ^a	7	19,4 ^b	8	21,6 ^b	16	13,0
ДК дълъг диаметър	≤ 83 mm	0	0	0	0	0	0	0	0
RVOT прокс.	≤ 35 mm	3	6,0 ^a	0	0,0 ^a	3	8,1 ^a	6	4,9
RVOT дист.	≤ 27 mm	25	50,0 ^a	19	52,8 ^a	27	73,0 ^a	71	57,7
Инд. ТДПДК	≤ 11,5 cm ²	1	2,0 ^a	0	0,0 ^a	1	2,7 ^a	2	1,6
Инд. ТСДПДК	≤ 6,4 cm ²	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
ДК своб. стена	≤ 5 mm	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
FAC	≥ 35%	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
TAPSE	≥ 17 mm	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
TK S вълна	≥ 9,5 [cm/m ²]	0	0,0 ^a	2	5,7 ^a	1	2,8 ^a	3	2,5
RIMP	≤ 0,54	19	40,4 ^a	7	21,9 ^a	8	23,5 ^a	34	30,1
GLS на ДК**	> -23,3%	3	6,0 ^a	12	33,3 ^b	9	24,3 ^b	24	19,5
TK E/A	≥ 0,8	2	4,0 ^a	3	9,1 ^a	0	0,0 ^a	5	4,3
e'' на ТК	≥ 7,8 [cm/m ²]	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
E/e'' на ТК	≤ 6	1	2,0 ^a	2	6,1 ^a	2	6,1 ^a	5	4,3
TK e'/a'	≥ 0,52	3	6,3 ^a	1	3,1 ^a	1	2,9 ^a	5	4,4

* - еднаквите букви по хоризонталите означават липса на сигнификантна разлика, а различните – наличие на такава (p<0,05)

** - Приета пол-специфична норма според Mugaги и колектив (2016)

Обсъждане: При анализиране на данните се установяват сигнификантни различия в голяма част от ехокардиографски измерените показатели за структура и функция за жените попадащи в различните групи. Това е вярно, като за левостранните параметри, така и за десностранните.

Средни стойности на левостранните структурни показатели

По отношение на средните на абсолютните стойности на левостранните структурни параметри за групите се наблюдават статистически значими различия по отношение на следните: предно-заден размер на ЛП (ЛП1), индексирани обем на ЛП, дебелина на септум в диастола (септум диаст.), дебелина на задна стена на ЛК в диастола (ЗСЛК диаст.), средна стойност на теледиастолен обем от дву- и четирикухинен образ (ТДО биплейн), средна стойност на телесистолен обем от дву- и четирикухинен образ (ТСО биплейн), индексирани левокамерна маса по формулата на Devereux (LVMI) и релативна дебелина на ЛК стени (RWT).

Оказва се, че когато се приложи индексирани с BSA за параметрите ЛП1, ТДО биплейн, ТСО биплейн, се наблюдава изчезване на сигнификантните разлики между средните стойности за групите. Изключение прави индексираният обем на ЛП от две равнини, който е сигнификантно по-висок за групата на ПЕ и на ГХ спрямо контроли, но не дава значима разлика при сравняване на двете патологични групи помежду им. Алгебрична такава е налична обаче с по-високи средни стойности в групата на ПЕ спрямо ГХ.

На базата на нашите резултати можем да твърдим, че индексиранието играе важна роля за оценката на сърдечната структура за изследваните патологии. Тази промяна в значимостта на разглежданите измервания на сърдечни кухини е коректно да бъде отчитана при опити за определяне на характерни сърдечни белези за ПЕ и ГХ. Възможно е това явление да се дължи на изясненото вече наличието на сигнификантно по-висок текущ ВМІ при участничките с патологии в разглежданата извадка. Проведеният корелационен анализ между показателите ВМІ актуален и BSA показва наличие на силна правопрпорционална корелация, както в цялата извадка и във всички групи на изследване (табл. 13).

Таблица 13: Корелационни коефициенти между актуален ВМІ и BSA (цяла извадка и групи на изследване)

Група на изследване	Показатели	BSA
Цяла извадка		0,830***
Контроли		0,833***
ГХ	ВМІ актуален	0,786***
ПЕ		0,840***
ГХ + ПЕ		0,785***

* - $p < 0,05$, ** - $p < 0,01$, *** - $p < 0,001$

Това ни дава основание да считаме, че по-големите абсолютни стойности за левостранните кухинни параметри трябва вероятно са повлияни от по-високия ВМІ, който от своя страна е характерен съпътстващ белег на хипертензивните усложнения на бременността, а не да бъдат непременно израз на други патофизиологични механизми, свързани с разглежданите хипертензивни състояния. В следствие на това наблюдение препоръчваме използването на индексирани параметри при изследване на жени с ПЕ и ГХ. Сравняването само на абсолютни стойности за изброените показатели може да доведе до погрешна интерпретация на параметри като ВМІ като неоказващи влияние за извадки с наличие на силна корелация между ВМІ и BSA.

В обширен мета-анализ на De Naas и колектив (2017год.), разглеждащ ехографски промени при нормотензивна и хипертензивна бременност, също не са установени сигнификантни различия по отношение увеличение на ТДРЛК за норма и патология, а по отношение на ТСРЛК всички включени в анализа проучвания, освен две, също не отчитат сигнификантно различно нарастване на ТСРЛК. Същият мета анализ дава и значимо по-голямо увеличение на абсолютната стойност за предно-заден размер на ЛП при хипертензивни спрямо нормотензивни бременни.

В нашето проучване само задебеляването на септума диференцира и двете патологии спрямо контролите, а задебеляването на ЗСЛК явно не се случва толкова изразено при ГХ, както при ПЕ и не може да отличи жените с ГХ от нормотензивните. Аналог можем да направим с камерната ремоделация при артериалната хипертония извън бременността, при която в голяма част от случаите септумът е с по-изразена хипертрофия от ЗСЛК, понякога дори до степен на образуване на сигмоидно локализирано задебеляване. Наблюдаваното по-изразено задебеляване на ЛК стени при ПЕ вероятно поддържа тезата за реакция спрямо повишеното следнатоварване, което е характерно за тази патология.

В проучване на Gaudron и колектив от 2015 год. е установена ролята на локалното задебеляване на базален септум като ранна изява на хипертония, като авторите дори извеждат сензитивност от 93% и специфичност от 86% на наличието му като предиктор на артериална хипертония в извадката. Не са напълно изяснени механизмите, които водят до по-изразена базална септална хипертрофия, но се счита, че е възможно това да се обясни с по-големия радиус на лонгитудиналните фибри, локализирани в този камерен сегмент, а според закона на Лаплас по-големият радиус определя и по-голямо напрежение върху стената. Спрягат се и механизми, свързани с допълнително натоварване на септума от напрежението в дясна камера (Kelshiker et al., 2013 год.).

Подобни на нашето проучване са резултатите на Melchiorre и колектив (2010г.), където е също е налице сигнификантна разлика между контролната група и групата с ПЕ по отношение на индексирана левокамерна маса и относителна дебелина на стените. Такива са резултатите и на Pan и колектив от 2019 год. при проучване върху 33 жени с тежка форма на ПЕ и 20 здрави бременни - сигнификантно по-задебелени са септум и ЗСЛК при патологичната група, като е налице и по-голяма индексирана ЛК маса при тях. В мета-анализ на De Naas и колектив (2017год.) отчитат тенденция към поява на

хипертрофична ремоделация при хипертензивните бременности, каквато е налице в нашето проучване.

Средни стойности на левостранни функционални показатели

От параметрите показващи систолна функция различия се наблюдават при сравняване на скоростите на S-вълната от TDI за медиален и латерален митрален анурус, като те са значимо по-ниски и при двете патологични групи сравнено с контролите, без да има сигнификантна разлика при сравнение на ПЕ с ГХ групата. Друг показател със значими различия е глобалният лонгитудинален стрейн на ЛК, за който са налице по-добри (по-ниски) стойности при контролите спрямо двете патологии, а те отново не се отличават сигнификантно помежду си. По отношение на диастолната функция при жените с ПЕ и ГХ се наблюдават по-ниски скоростите на е' вълната от TDI на митрален анурус, както медиално, така и латерално; по-високи стойности на отношението E/e' латерално и E/e' средно, като тези различия са значими при сравнение на ПЕ и ГХ групата поотделно с контролите, но различията между двете патологични групи са само алгебрични с тенденция показателите да са по-влошени при ПЕ спрямо ГХ. За отношението E/e' медиално сигнификантни различия съществуват и между трите групи, като най-ниските стойности са отчетени при групата на контролите, а най-високите в групата на ПЕ. От литературна справка са налице и други проучвания, които също установяват по-лоши показатели за диастолната функция при жени с хипертензивна бременност на базата на стойностите на e'' медиално, e'' латерално и отношението E/e'' (Pan et al. (2019), Vaught et al. (2018), Naidoo et al. (2013)).

Интересно наблюдение е, че в нашето проучване стойности на децелерационното време на E-вълната на митрален кръвоток са сигнификантно по-високи при контролната група, спрямо двете патологични групи, които не се различават сигнификантно помежду си. В по-голямата част от проучванията за патологичните групи е отчетена по-бавна децелерация на E-вълната. Близко с нашите резултати е проучването на Tyldum и колектив (2012год.), които отчитат липса на разлика по отношение на децелерационно време на T-вълната между контроли и нелекувана прееклампсия, като си обясняват това с възможна псевдонормализация, тъй като същевременно в тяхната извадка се регистрират и значимо по-ниски скорости на e'' и по-високи на отношението E/e''. Ние също бихме могли да приемем подобна теза за псевдонормализация като причина за сигнификантно по-ниските стойности на децелерация за нашата извадка, тъй като всички останали значими разлики между групите са показателни за влошаване на диастолната функция при патологичните групи.

От резултатите става ясно, че по-старите и класически ехографски параметри за оценка ЛК помпена функция, осланящи се на двуразмерни измервания, като фракция на скъсяване, фракция на изтласкване и MAPSE не могат да различат нормотензивните от хипертоничните бременни. Тази липса на разлика в помпената функция на ЛК камера, оценена по тези начини, се потвърждава от много автори (Vaught et al. (2018), Naidoo et al. (2013), Tyldum et al. (2012), Mostafavi et al. (2019)). При използването на по-съвременни и комплексни методики за оценка на помпената функция и контрактилитет на ЛК, каквито са глобалния лонгитудинален стрейн (базиран на спекъл трекинг

методика) и S-вълните от медиален и латерален анулус (TDI методика) стават явни различия между групите, които показват по-влошена ЛК систолна функция и за двете разновидности на хипертензивна бременност при сравнение с нормотензивната. Тези промени вероятно са израз на асимптоматична левокамерна помпена дисфункция като недобра адаптация на миокарда към патологичната бременност. В нашето проучване обаче не се установява възможност за дискриминиране на базата на тези два показателя между групата на ГХ и групата на ПЕ. Множество проучвания доказват влошени стойности на GLS при прееклампитична бременност, както и по-ниски скорости на S-вълните от TDI (Shahul et al. (2012), Vaught et al. (2018), Tyldum et al. (2012), Shahul et al. (2016), Chow et al. (2020)).

Средни стойности на десностранни структурни параметри

По отношение на десностранните структурни параметри е налице сигнификантна разлика за средните стойности по групи за индексирания обем на ДП, както и за два от размерите на ДК - проксимален и дистален диаметър на изходящ тракт на ДК. По отношение на индексирания обем на ДП е налице сигнификантна разлика само между групите на ПЕ и гестационна хипертония с по-високи стойности при ПЕ, но групата на ГХ не се различава сигнификантно от контролите, както и не се достига до сигнификантна разлика по отношение на този параметър при сравнение между ПЕ и контроли, въпреки наличието на алгебрична такава с по-високи средни стойности за ПЕ. Отчитаме известно съвпадение на нашите резултати с тези на Çağlar и колектив от проучване от 2015 год., където при анализиране на 67 жени с нелекувана ПЕ и 46 контроли, при ПЕ са регистрирани значимо по-високи стойности на базален диаметър на ДК, проксимален и дистален диаметър на изходящ тракт на ДК, дебелина на свободна стена на ДК. Наличието на отклонения при повече от описаните десностранни параметри в тяхното проучване спрямо нашето може да се дължи на условието им за включване само на нелекувани жени с ПЕ. В същото проучване авторите отчитат и сигнификантно по-голяма индексирания площ на ДП при ПЕ, но не са анализирали индексирания ДП обем, както е в нашето проучване.

Средни стойности на десностранни функционални показатели

По отношение на деснокамерната систолна функция са налице сигнификантни различия само за средните стойности на глобалния лонгитудинален стрейн на ДК, като той е значимо по-влошен (по-висок) и при двете групи с хипертензивна бременност спрямо контролите, но отново жените с ПЕ и с ГХ не се различават сигнификантно помежду. При оценката на диастолна функция се наблюдават значимо по-ниски скорости на е' вълната на трикуспидален анулус и по-високи стойности за отношението E/e' при сравнение на ПЕ с контролите. Групата на ГХ за тези два показателя заема алгебрично средно положение между другите две без да достига сигнификантни различия с никоя от тях. Подобни наблюдения са направили Vaught и колектив в проучване от 2018 год. с изследване на 63 жени с критерии за тежка преекламписия и 36 здрави контроли. Те не отчитат значими различия по отношение на S-вълната на трикуспидален анулус и FAC на ДК, но са налице такива при анализ на глобален деснокамерен лонгитудинален стрейн, който е значимо по-нисък (по-добър) при

контролите. TAPSE в рамките на тяхното проучване е с по-ниски стойности за патологичната група, което не се регистрира при нас.

Анализ на процент абнормни стойности за групите

Левостранни структурни параметри

По отношение на левостранните параметри значими разлики в процента жени с абнормни стойности се отчитат за предно-заден размер на ЛП, телесистолен и теледиастолен обем на ЛК при сравнение на ПЕ с групата на контролите, а групата на ГХ е със среден процент на абнормни стойности, но не достига значима разлика спрямо двете други групи. При използване на индексирани стойности значимостта на разликата се губи и за трите параметъра, подобно на загубата на значимост за разлика в средните аритметични за групите по същите параметри. Значима разлика има по отношение на брой абнормни стойности за групите за индексирани обем на ЛП, за който е налице разлика при сравнение на ПЕ групата, както с групата на контролите, така и с групата на ГХ, а ГХ е статистически еднаква с тази на контролите. За дебелина на септум в диастола е налице значимо по-голям брой пациентки с абнормни стойности, попадащи в групите на ГХ и ПЕ, които не се различават статистически помежду си въпреки алгебрична разлика. За дебелина на ЗСЛК в диастола се наблюдава значима разлика по процент абнормни стойности между контролите и ПЕ, а ГХ е статистически еднаква и с двете, макар отново алгебрично да попада по средата. Освен изброеното до тук не се наблюдават статистически значими различия за брой абнормни показатели за ТДРЛК, ТСРЛК, индексирани ТДРЛК и ТСРЛК, както и за индексирани ЛК маса и RWT за групите.

Левостранни функционални параметри

За функционалните маркери на ЛК сигнификантни различия по брой абнормни стойности има само за глобален лонгитудинален стрейн, e'' медиално и MAPSE латерално. Всички останали показатели за ЛК функция, като фракция на скъсяване, фракция на изтласкване, отношение E/A на митрален кръвоток, децелерационно време на E-вълната, e'' латерално, отношенията E/e' медиално, E/e' латерално и E/e' средно по процент абнормни стойности не различават жените в трите групи. Отделно от това всички те са с нисък процент на абнормни стойности, като за много от показателите той дори е нула.

Като един от показателните с най-голяма разлика по отношение на количество абнормни стойности при контролите спрямо групите с патология се обособява глобалният лонгитудинален стрейн на ЛК. Неговото процентно разпределение по абнормни стойности е както следва: 22% в контролната група, 69,4% в групата на гестационна хипертония и 78,4% в групата на прееклампсия. Допълнителен плюс е, че описаното значимо процентно различие между нормотензивните и усложнените с хипертония бременности се получава при стандартизираната прагова стойност за патологичен левокамерен стрейн при небременна популация. Макар да не измества класически измерваната левокамерна помпена функция в текущите ръководни правила, GLS на лява камера в множество и разнообразни по изследван контингент проучвания се доказва като по-сензитивен и по-ранен маркер за откриване на асимптомна систолна

дисфункция. Вероятно големият процент абнормни стойности в патологичните групи отразява именно наличието на такава и е възможно да се предположи, че е функционална изява на „проваления стрес тест” при тези жени. Нещо повече, за разлика от голяма част от стандартно измерваните ехокардиографски показатели той не се влияе от пред- и следнатоварването, което го прави особено ценен при бременност.

По отношение на другите значимо различаващи се показатели - MAPSE латерално и е’ медиално далеч не се откриват толкова висок процент жени с абнормни стойности при патологиите. MAPSE латерално е абнормно при 2% от контролите, 2,8% от жените с ПЕ и 17,1% от жените с ГХ, а е’ медиално - при 13,9% от жените с ГХ и 8,3% при жените с ПЕ. За е’медиално в групата на контролите няма отчетени жени с абнормни стойности. Абнормните стойности на тези показатели не са толкова типични за двете разглеждани патологии, колкото при GLS на ЛК.

Деснострани структурни параметри

По отношение на десностранините параметри значими разлики в процента жени с абнормни стойности се отчитат за среден диаметър на ДК, като той е по-голям и при двете патологични групи, без те да се различават статистически помежду си. В ръководните правила обаче не е посочена граница на нормалното за индексирания му стойност, поради което сме резервирани в интерпретацията на това явление, тъй като не можем да установим до каква степен тази стойност отразява значимо по-високия ВМІ в групите с патология.

По отношение на всички други изследвани структурни деснострани параметри не се наблюдава значима разлика между групите по процент абнормни. С голям процент абнормни стойности (близо и над 50%) за всички групи са параметрите индексирани обем на ДП и дистален изходящ тракт на ДК.

Деснострани функционални параметри

Оказва се, че от десностранините функционални параметри статистически значима разлика между групите има само по отношение на процент абнормни стойности за GLS на ДК. Важно е да се отбележи и че GLS на дясна камера все още не е стандартизиран показател за разлика от този на ЛК и актуалните ръководни правила за ехокардиографска оценка не ендорсират универсалното ползване на конкретна прагова стойност. При зададена граница на абнормност $>-23,3\%$ (по половоспецифичната граница за General Electric, с оценка само на свободна стена от Muragi и колектив, 2016год.) в групата на контролите 6% са с абнормни стойности, 33,3% от жените с ГХ и 24,3% от жените с ПЕ, като статистически значимо различие е налице при сравняване на всяка от двете патологии с контролите, но не и помежду им. Прави впечатление, че процентът абнормни стойности на GLS на ДК за групите с патология е много по-нисък от този за GLS на ЛК, т.е. тук не можем да твърдим, че абнормните стойности на този показател преобладават сред изследваните патологии.

За всички останали функционални показатели не са налице сигнификантни различия между групите, като отново процентът абнормни стойности е нисък и за трите групи, а за значителна част от параметрите е нула. От извършената литературна справка

не намираме подобно сравнение по процент абнормни стойности на ехокардиографски показатели за хипертензивни бременности спрямо нормотензивни.

Заклучение:

1. За извадки като нашата, в които има силна корелация между ВМІ и BSA, препоръчваме използването на индексирани стойности на ехографските параметри, за да се избегне влиянието на ВМІ, който е характерно по-висок при хипертензивните усложнения на бременността. От извършената литературна справка прави впечатление, че обикновено в цитираните проучванията са предоставени сравнения само по абсолютни стойности на показателите, въпреки отчетени по-високи ВМІ за патологичните извадки в голяма част от тях.

2. За изследвания контингент групата на ГХ показва повече статистически значими сходства с групата на ПЕ отколкото с контролите по оценка на голяма част от ехографските параметри като средни стойности или брой абнормни, в по-малка част от случаите заема срединно алгебрично положение между групите без да достига статистическа разлика с тях, а най-рядко е статистически еднаква само с групата на контролите. Уместно е да се отбележи, че между двете хипертензивни групи - ПЕ и ГХ, не се наблюдават съществени различия по отношение на цитираният като високо информативен за оценка на миокардна функция при други патологии глобален лонгитудинален стрейн на ЛК, както и за голяма част от параметрите за диастолна функция.

3. Интересен резултат при разглеждането на абнормните стойности е, че не при всички жени с хипертензивна патология са налице структурни или функционални сърдечни промени. Същевременно не всички жени с прееклампсия или гестационна хипертония развиват сърдечно-съдовите заболявания, за които са рискови. Резултатите от това проучване дават възможност за прецизиране на риска вътре в самите групи с хипертонични състояния на бременността, като позволяват да се обърне специално внимание на жените с най-изразени промени. Научно-обусловено може да се изтъкне хипотеза, че жените с най-изразени структурни или функционални отклонения по време на бременността ще са и най-рисковите за развитие на сърдечно-съдови заболявания в бъдеще.

4. По отношение на левостранните параметри:

- Що се касае до измерването на левостранните кухини се наблюдава значима разлика само в индексирания обем на ЛП между хипертензивните и нормотензивните бременни;

- При хипертензивните бременности се наблюдават по-изразена ЛК хипертрофия и ремоделация, като за общата патологична група преобладава концентричната ремоделация на ЛК;

- Налице са значими разлики по множество показатели за систолна и диастолна левокамерна функция между жени с хипертензивна спрямо нормотензивна бременност с данни за по-влошена ЛК функция при разглежданите патологии;

- Също можем да допълним, че сравнено с класически измерваните фракция на съкращение, фракция на изтласкване (Simpson's biplane method) и M-мод измерената

MAPSE, глобалният лонгитудинален стрейн и скоростите на S-вълната, показват превъзходство при оценката на тази популация за по-прецизна детекция на отклонения в систолна функция и контрактилитет и следователно трябва да бъдат използвани преимуществено в клиничната работа с такива жени;

- На базата на описаното до тук, ако трябва да определим кой показател е с най-голямо процентна разлика по абнормни стойности между патологичните групи и контролите, по отношение на функция това е GLS на ЛК, а по отношение на структура са дебелина на септум в диастола, и в по-малка степен и само за групата на ПЕ - дебелина на ЗСЛК в диастола и индексирани обем на ЛП.

5. По отношение на десностранни параметри:

- При измерването на десностранните кухини се наблюдава разлика между средните стойности на индексирания обем на ДП между групата на ПЕ и ГХ, както и значимо по-високи стойности на проксимален и дистален диаметър на изходящ тракт на ДК за двете патологии спрямо нормотензивните бременни;

- Хипертензивните бременности не водят до поява на значимо задебеляване на свободна деснокамерна стена, за разлика от левокамерните стени;

- Налице са значими разлики при показатели за систолна и диастолна деснокамерна функция между жени с хипертензивна спрямо нормотензивна бременност, отново с данни за по-влошена ДК функция при патологиите;

- В допълнение може да отчетем ползите от използването на глобален лонгитудинален стрейн за оценка на деснокамерна систолна функция спрямо по-класическите методики като FAC, TAPSE и S-вълна на трикуспидален анулус;

- По отношение на функционалните параметри статистическа разлика по отношение честотата на абнормни стойности между нормотензивна и хипертонична бременност показва само глобалният лонгитудинален стрейн на ДК (при приемане на граница за абнормност $>-23,3\%$), но честотата на абнормни стойности е далеч по-ниска спрямо тази на абнормните стойности на левокамерния GLS.

4.3. Биомаркери

На табл. 14 се вижда, че:

- При Galectin-3 и IL-6 средната аритметична на контролите е статистически достоверно по-малка от тази на двете патологични групи (поотделно и съвместно), които не се различават статистически помежду си;

- При hs-CRP средната стойност на контролите е значимо по-ниска от тази на групата с ГХ, но не и от тази с прееклампсия, която не се различава сигнификантно от останалите две групи.

- Средната стойност на PlGF в групата на контролите е сигнификантно по-висока от тази на двете патологични групи (поотделно и съвместно), които не се различават статистически помежду си.

- Средната стойност на NT-proBNP в групата с ГХ е статистически достоверно по-ниска от тази на контролите и пациентките с прееклампсия, които не се различават

значимо по този биомаркер. Налице е тенденция за по-високи нива при жените с преекламписия спрямо контроли.

Таблица 14: Сравнителен анализ на биомаркерите по групи на изследване

Биомаркери	Контроли			ГХ			Прееклампсия			ГХ + прееклампсия			Общо		
	n	\bar{X}	SD	n	\bar{X}	SD	n	\bar{X}	SD	n	\bar{X}	SD	n	\bar{X}	SD
Galectin-3 (ng/ml)	50	6,53 ^a	1,87	36	7,31 ^b	1,92	37	7,59 ^b	1,63	73	7,45 ^b	1,77	123	7,08	1,86
hs-CRP (ng/ml)	50	5095,61 ^a	3086,67	36	6441,12 ^{bc}	3124,17	37	5581,02 ^{ac}	3036,28	73	6005,18 ^a	3088,96	123	5635,44	3107,89
IL-6 (pg/ml)	50	2,77 ^a	2,43	36	5,08 ^b	5,16	37	8,06 ^b	12,48	73	6,59 ^b	9,65	123	5,04	7,80
PlGF (pg/ml)	50	215,89 ^a	175,14	36	81,34 ^b	43,50	37	88,60 ^b	97,87	73	85,02 ^b	75,64	123	138,22	140,94
NT-proBNP (pg/ml)	49	50,11 ^a	40,31	34	41,30 ^b	51,50	36	86,19 ^a	74,74	70	64,39 ^a	67,92	119	58,51	58,38

* - еднаквите букви по хоризонталите означават липса на сигнификантна разлика, а различните – наличие на такава ($p < 0,05$)

Прагови стойности на изследваните биомаркери и стойности на критериите за валидизация при отграничаването на контролите от имащите ГХ и от имащите прееклампсия

За да се определят праговите стойности на изследваните биомаркери бе приложен ROC curve анализ. Получените резултати показват, че статистически значими прагови стойности могат да бъдат установени и за петте изследвани биомаркера при отграничаването на групата с ГХ от контролите, и три при отграничаването на групата с прееклампсия от контролите (няма сигнификантна прагова стойност за hs-CRP и за NT-proBNP). При избора на прагова величина критериите за оптимизация бяха висока чувствителност и прецизност. За ГХ най-високи величини имат PIGF и hs-CRP, а за прееклампсия – PIGF и IL-6 (табл. 15 и 16).

Таблица 15: Прагови величини на изследваните биомаркери за отграничаване на пациентките с ГХ от контролите, AUC и стойности на критериите за валидизация на скрининг тестове

Показател	Прагова величина	AUC	Чувствителност	Специфичност	Положителна предиктивна стойност	Отрицателна предиктивна стойност	% верни отговори
Galectin-3 (ng/ml)	≥7,15	0,646	67	64	57	73	65
hs-CRP (ng/ml)	≥5446	0,628	72	56	54	74	63
IL-6 (pg/ml)	≥4	0,648	56	72	59	69	65
PIGF (pg/ml)	≤122	0,849	75	70	64	80	72
NT-proBNP (pg/ml)	≤16,35	0,643	50	84	68	71	70

Таблица 16: Прагови величини на изследваните биомаркери за отграничаване на пациентките с прееклампсия от контролите, AUC и стойности на критериите за валидизация на скрининг тестове

Показател	Прагова величина	AUC	Чувствителност	Специфичност	Положителна предиктивна стойност	Отрицателна предиктивна стойност	% верни отговори
Galectin-3 (ng/ml)	≥7,25	0,681	70	68	62	76	69
IL-6 (pg/ml)	≥2,82	0,696	73	64	60	76	68
PIGF (pg/ml)	≤82	0,846	70	92	87	81	83

За да оценим в количествен план свързаността на имащите прагови стойности биомаркери с ГХ или ПЕ приложихме бинарна логистична регресия. По отношение на гестационната хипертония (табл. 17) с най-голяма стойност на OR е PIGF (7), следван от

NT-proBNP, Galectin-3, hs-CRP и на последно място от IL-6, а по отношение на прееклампсията (табл. 18) с най-голяма стойност на OR е PlGF (около 27), следван от Galectin-3 и на последно място от IL-6. Получените резултати дават основание да се твърди, че биомаркерите PlGF, Galectin-3 и IL-6 са значително по-прецизни при отграничаването на имащите прееклампсия от контролите, отколкото на имащите ГХ от контролите.

Таблица 17: Отношение на рисковете и 95% ДИ на изследваните биомаркери, като индикатори, свързани с гестационна хипертония

Показател	Сравнение	OR	95% CI		P
			Долна граница	Горна граница	
PlGF (pg/ml)	≤ 122 / > 122	7,000	2,662	18,409	<0,001
NT_proBNP (pg/ml)	≤ 16,35 / > 16,35	5,125	1,861	14,111	0,002
Galectin-3 (ng/ml)	≥ 7,15 / < 7,15	3,556	1,443	8,763	0,006
hs-CRP (ng/ml)	≥ 5446 / < 5446	3,309	1,321	8,291	0,011
IL-6 (pg/ml)	≥ 4 / < 4	3,214	1,304	7,920	0,011

Таблица 18: Отношение на рисковете и 95% ДИ на изследваните биомаркери, като индикатори, свързани с прееклампсия

Показател	Сравнение	OR	95% CI		P
			Долна граница	Горна граница	
PlGF (pg/ml)	≤ 82 / > 82	27,182	7,856	94,053	<0,001
Galectin-3 (ng/ml)	≥ 7,25 / < 7,25	5,023	1,998	12,628	0,001
IL-6 (pg/ml)	≥ 2,82 / < 2,82	4,800	1,899	12,133	0,001

Обсъждане

PlGF е доказан маркер за абнормна плацентация и включването му в изследване беше с цел да елиминира възможни субективни грешки при селекцията на пациентките. Доказано ниските стойности на PlGF за групите на патология в нашето проучване потвърждават значението на употребата му в доста европейски държави като скринингов и диагностичен маркер за ПЕ, включително и поради факта, че по-ниските му нива указват по-ранни и по-тежки форми на ПЕ (Kleinrouweler et al. (2016), Hodel et al. (2019), Herraiz et al. (2018)). В нашето изследване стойности на PlGF ≤130 pg/ml достоверно отграничават патологичните групи от контролите с площ под кривата 0,84, чувствителност 84% и специфичност 66%. Тези данни са близки до получените от другите автори през годините - в обширен мета-анализ (Agrawal и колектив 2019) за предиктивните способности на PlGF за прееклампсия, включващ 40 проучвания, AUC за Hierarchical summary ROC (HSROC) model се оказва 0,83.

Галектин-3 представлява протеин с установена роля във възпалителния процес, имунитета и канцерогенезата. Основната му функция е свързването и активирането на

фибробластите, които формират колаген и фиброзна тъкан. В проучвания с хора е доказана ъпрегулацията му при пациенти с левокамерна хипертрофия. Съществуват малко изследвания на Галектин-3 при бременни. В проучване на Таһа и колектив (2019год.), изследващо 60 жени с преекламписия и 30 здрави контроли в Ирак се установяват значимо по-високи нива в патологичната група. Авторите установяват и корелация между по-високите нива и показатели за влошен липиден профил. Не ни е известно до момента да съществува проучване освен текущото, което да извежда площ под кривата, сензитивност и специфичност за наличие на преекламписия или гестационна хипертония според прагова стойност на Галектин-3.

От значение е наличието на доказана връзка между повишените нива на Галектин-3 и развитието на различни сърдечни патологии. Такава връзка има между нивата му и наличието на сърдечна фиброза, камерна ремоделация, артериална хипертония, пулмонална хипертония, както и изявата на сърдечна недостатъчност, метаболитни нарушения и дислипидемия (Gehlken et al. (2018), Amin et al. (2017), Meijers et al. (2014), Li et al. (2016), Ho et al. (2012), Martínez et al. (2015)).

Високосензитивен CRP

Сигнификантно по-високите стойности за hs-CRP, които се достигат в нашата извадка само за групата на ГХ вероятно са резултат на по-изразен инфламаторен отговор при тези жени спрямо контролите, но не и спрямо жените с ПЕ, от които не се различават статистически. За нашето изследване високосензитивният CRP не показва статистическа разлика между групата на ПЕ и контролите, въпреки че алгебрично нивата му са по-високи при ПЕ. В проучване на Rout от 2019 год., анализират данни на 160 жени с гестационна хипертония и 190 контроли, като се доказват сигнификантно по-високи нива на CRP в групата на ГХ за 2-ри и за 3-ти триместър, съответно 10.01 mg/L и 10.28 mg/L спрямо контролите с 1.85 mg/L и 3.06 mg/L. Интерес представлява и проучването на Brown и колектив от 2013 год., в което при анализиране на данните на 2463 вече раждали жени, години след бременността нивата на високосензитивен CRP при жени с анамнестични данни за понесена хипертензивна бременност са били значимо по-високи спрямо жени след нормотензивна бременност, дори и след ажустиране за BMI.

Интерлевкин-6

За интерлевкин-6 има изследвания доказващи завишени серумни нива при преекламписия (Teran et al. (2001), Sharma et al. (2007), Jonsson et al. (2006), Singh et al. (2009)), както и такива при които не е установена връзка между високите стойности и наличието на преекламписия (Borekci et al. (2007)). Димитракова и колектив (2016год.) също установяват по-високи нива на Интерлевкин-6, както и на интерлевкин-2, TNF-алфа при 40 бременни жени с хипертония след 20 г.с. в сравнение 30 нормотензивни бременни. В това проучване е доказана и позитивна корелация на нивата на интерлевкин-6 с диастолното (умерена по сила връзка) и систолното (слаба връзка) артериално налягане при жените. В сравнително голямо проучване на Хiao и колектив от 2012 год. са анализирани данните на 104 жени с преекламписия и 75 здрави бременни, като се оказва, че нивата са завишени при ранните, късните форми и тежките форми на преекламписия, но не и при леките, както и не се различават при наличието или не за интраутеринна ретардация на плода.

Считаме, че наличието на завишени нива на този показател за патологичните групи в нашето изследване потвърждава инфламаторната компонента и ендотелната дисфункция, характерна за хипертензивните усложнения на бременността.

Нискостепенното възпаление от своя страна е доказан рисков фактор за възникването и прогресирането на атеросклеротичния процес (Koenig и колектив (2018год.)).

NT-proBNP

В нашето проучване се наблюдава тенденция за по-високи стойности на NT-proBNP при прееклампсия спрямо нормотензивна бременност, но не се достига до сигнификантна разлика. Обяснение може да се потърси в по-малката застъпеност на тежки форми на прееклампсия в извадката (13 тежки срещу 24 леки), както и окачествяването им като тежки основно на базата на стойности на артериалното налягане. Подобни са резултатите на Resnik и колектив (2005год.), в чието проучване при леките форми на прееклампсия не се установяват значимо по-високи нива на NT-proBNP, а такава е налице само при тежките форми, които преобладават в тяхното проучване.

В нашата група с гестационна хипертония при жените се установяват значимо по-ниски стойности на NT-proBNP спрямо групата на ПЕ и контролите. Като се има предвид, че по своята същност натриуретичните пептиди се отделят в опит да се понижи системната съдова резистентност и централното венозно налягане, а крайният им ефект е понижаване на артериалното налягане, можем да предположим, че тяхното отделяне е по-малко проявено при жените с ГХ, отколкото при тези с ПЕ като израз на по-отчетлива вазоконстрикция при ПЕ, отколкото при ГХ. По отношение на по-ниските нива в групата на ГХ спрямо контроли е възможно да се касае за незадоволителен отговор към повишените изисквания на бременността, който в крайна сметка да съучаства в повишението на артериалното налягане при тези жени.

В хода на все по-широкото приложение на натриуретичните пептиди за диагностиката на сърдечна недостатъчност, се установява и едно тяхно ограничение - появяват се данни за по-ниски стойности при пациенти с обезитет. Предполага се, че конкретно за BNP по-ниските нива се дължат на по-голяма експресия от адипоцитите на рецептори, свързани с изчистването на натриуретичните пептиди - natriuretic peptide clearance receptors-C (NPR-C), но при обезни лица са установени също така и по-ниски нива на NT-proBNP, чието изчистване не е свързано с тези рецептори. С оглед на тези данни, друго възможно обяснение за липсата на значимо по-високи нива на NT-proBNP в групата на прееклампсия и за по-ниски такива в групата на гестационна хипертония е наличието на сигнификантно по-висок ВМІ в двете патологични групи спрямо контролите.

Обобщение

Оказва се, че по отношение на някои от изследваните биомаркери – PLGF, IL-6 и Галектин-3, гестационната хипертония и прееклампсията показват статистическо сходство помежду си. Това съответства и на резултатите за ехокардиографските параметри, където по отношение на голяма част от тях промените в групата на ГХ следват тези при ПЕ. Все пак те се различават по другите два изследвани биомаркера – високосензитивен CRP и NT-proBNP. Това ни дава основание да предположим, че вероятно са налице различия в подлежащите патофизиологични механизми, в посока на по-изразено възпаление при гестационна хипертония и по-слаба секреция на вазодилатиращите натриуретични пептиди. Макар прееклампсията да се счита за по-неблагоприятната форма от двете по отношение протичане на бременността, считаме, че има нужда от повече проучвания за оценка на сърдечно-съдовия риск при жените претърпели гестационна хипертония, тъй като профилът им на патологична реакция при бременност не дава основание да се твърди, че са по-бенигнени по отношение на ефект

върху сърдечно-съдовата система. Ако приемем хипертензивните състояния на бременността като „стрес тест”, интересно би било да се установи дали жените с доказано по-големи отклонения в стойностите на биомаркери в рамките на нашето проучване, в последствие ще бъдат по-склонни да развият ССЗ.

4.4. Зависимости

4.4.1. Анализ на показателите, свързани с възникването на патологичен глобален лонгитудинален стрейн на ЛК

Предвид големия брой ехографски параметри, анализирани в дисертационния труд, се взе решение на този етап да се определят зависимости само на GLS на лява камера с общите показатели, като маркер с най-голям брой абнормни стойности в патологичните групи, както и предвид неговата обещава роля в откриването на асимптомна левокамерна дисфункция.

За да се изследва наличието на зависимост между GLS на ЛК и показателите гестационна седмица на първа детекция на повишено АН, време от откриване на повишеното АН до момента на изследването, максимално систолно и диастолно АН в групите с патология (поотделно и заедно), бе проведен корелационен анализ, който показва липса на корелация между изследваните показатели във всяка една от групите. Сравнителният анализ на GLS на ЛК според поредността на бременността също показва липса на сигнификантна зависимост между тези два показателя.

Предвид големия процент пушещи жени, включително по време на бременността, сметохме за необходимо да се изясни дали тютюнопушенето оказва влияние върху стойностите на левокамерен GLS, както и дали пакетогодините при пушачки също имат ефект. Сигнификантна разлика се установява единствено между непушачки и експушачки, докато пушачките не се различават статистически от останалите две групи по този показател (табл. 19).

Таблица 19: Връзка между статус на пушач и GLS на ЛК

Статус на пушач	GLS на ЛК		
	n	\bar{X}	SD
Не	43	-20,44 ^a	2,55
Екс	15	-22,41 ^{bc}	2,78
Пушач	60	-20,55 ^{ac}	2,54

* - еднаквите букви по вертикалите означават липса на сигнификантна разлика, а различните – наличие на такава ($p < 0,05$)

Проведеният корелационен анализ не установи наличие на корелация между пакетогодини на екс- и настоящите пушачки и стрейн на ЛК, както при контролите, така и при обединената патологична група. За настоящите пушачки няма статистически значима връзка между тютюнопушене по време на бременност и левокамерен GLS.

Тегло

Проведеният корелационен анализ показва наличие на зависимост единствено между GLS на ЛК и тегло преди бременността и по време на изследването само в контролната група (табл. 20). Корелацията е правопрпорционална и умерена по сила.

Таблица 20: Корелационни коефициенти между GLS на ЛК и показателите BMI преди бременността, актуален BMI по време на изследването, тегло преди изследването, актуално тегло по време на изследването и напълняване до момента на изследването в трите групи

Показатели	GLS на ЛК		
	Гестационна хипертония	Преeklampсия	Контролна
BMI преди бременността	0,128	0,242	0,221
Актуален BMI по време на изследването	0,194	0,213	0,149
Тегло преди бременността	0,261	0,228	0,385**
Актуално тегло по време на изследването	0,262	0,255	0,316*
Напълняване до момента на изследването	0,031	0,267	-0,070

* - $p < 0,05$, ** - $p < 0,01$

Лабораторни показатели

Корелационен анализ не показва наличието на зависимост между GLS на ЛК и показателите белтък в урината, серумен общ белтък, серумен албумин, хемоглобин и пикочна киселина в патологичните групи, както и между GLS на ЛК и хемоглобин при контролите.

Бинарен логистичен регресионен анализ на показателите, свързаните с абнормен GLS на ЛК

За да се установят факторите влияещи върху възникването на патологичен стрейн на ЛК и оцени тяхното количествено въздействие бе проведен бинарен логистичен регресионен анализ. Като потенциални фактори бяха тествани следните показатели: възраст, тегло и BMI преди бременността, тегло и BMI по време на изследването, покачване на теглото, група на пациентката (гестационна хипертония, преeklampсия, контролна), тютюнопушене, пакетогодини, пушене по време на бременността, максимално САН, максимално ДАН, дни от детекцията на повишено АН (за групите с гестационна хипертония или преeklampсия), гестационна седмица за детекция на повишено АН (за групите с гестационна хипертония или преeklampсия).

Изискването за използване на количествени признаци в бинарния логистичен регресионен анализ е те да имат нормално разпределение. С Гаусово разпределение са само тегло при изследването и ВМІ при изследването. След това бе приложен ROC curve анализ, за да се определят при възможност прагови стойности отграничаващи имащите нормален и абнормален стрейн на ЛК. Сигнификантни прагови стойности имат показателите: тегло преди бременността, тегло по време на изследването, ВМІ преди бременността и ВМІ по време на изследването. За установените прагови величини критериите за валидизация имат много добри стойности – чувствителност 79-80% и прецизност 68-71% (табл. 21).

Таблица 21: Прагови величини на показателите тегло преди и при изследването, ВМІ преди и при изследването, и стойности на критериите за валидизация при отграничаването на имащи нормален и абнормален стрейн

Показател	Прагова величина	AUC	Чувствителност (%)	Специфичност (%)	Положителна предиктивна стойност (%)	Отрицателна предиктивна стойност (%)	Прецизност (%)
Тегло преди бременността	≥ 64 кг	0,769	79	54	66	70	68
Тегло при изследването	≥ 76 кг	0,748	80	55	67	71	68
ВМІ преди бременността	≥ 28 кг/м ²	0,777	79	56	66	71	68
ВМІ при изследването	≥ 28 кг/м ²	0,775	80	62	70	73	71

Прилагането на бинарната логистична регресия даде следните резултати:

В индивидуален план на табл. 22 се вижда, че:

- С най-голямо рисково влияние е попадането в групата с прееклампсия – спрямо групата на контролите рискът за абнормален стрейн е около 13 пъти по-висок, а на второ място се нарежда наличието на гестационна хипертония, свързана с около 8 пъти по-висок риск спрямо контролите;

- На трето място е ВМІ по време на изследването – имащите ВМІ ≥ 28 кг/м² спрямо имащите по-нисък са с около 6,4 пъти по-висок риск за абнормален стрейн. Същият показател, разгледан като количествена величина показва увеличение на риска с около 6% при увеличение с 1 кг/м². В този си вид обаче ВМІ е по-труден за интерпретация, затова в множественото регресионно уравнение бе използвана праговата му стойност;

За да се отчете комбинираното влияние на изследваните показатели и елиминират замъгляващите фактори, поставихме съвместно в регресионното уравнение признаците имащи сигнификантни отношения на рисковете. Отстранихме силно корелиращите признаци като тегло преди бременността (корелиращо с ВМІ преди бременността), тегло при изследването (корелиращо с ВМІ при изследването), ВМІ преди бременността (корелиращ с ВМІ по време на изследването). След прилагане на процедурата “Backward conditional” във финалния вариант на уравнението влезнаха два от изследваните показатели – група на изследване и ВМІ по време на изследването.

Таблица 22: Отношение на рисковете и 95% ДИ на изследваните показатели, като фактори, свързани с абнормен GLS на лява камера

Показател	Сравнение	Индивидуално				Групово			
		OR	95% CI		p	OR	95% CI		p
			Долна граница	Горна граница			Долна граница	Горна граница	
Група на изследване	Гестационна хипертония / контроли	8,058	3,039	21,362	<0,001	4,776	1,671	13,648	0,004
	Преeklampсия / контроли	12,852	4,590	35,991	<0,001	8,582	2,921	25,216	<0,001
BMI по време на изследването	$\geq 28 \text{ kg/m}^2 / < 28 \text{ kg/m}^2$	6,420	2,863	14,395	<0,001	3,556	1,416	8,930	0,007
	Увеличение с 1 kg/m^2	1,212	1,115	1,317	<0,001				
Тегло преди бременността	$\geq 64 \text{ kg} / < 64 \text{ kg}$	4,586	2,055	10,231	<0,001				
Тегло при изследването	$\geq 76 \text{ kg} / < 76 \text{ kg}$	4,923	2,216	10,937	<0,001				
	Увеличение с 1 кг	1,060	1,032	1,089	<0,001				
BMI преди бременността	$\geq 23 \text{ kg/m}^2 / < 23 \text{ kg/m}^2$	4,825	2,158	10,788	<0,001				
Тютюнопушене	Екпушачки / непушачки	0,101	0,020	0,503	0,005				
	Пушачки / непушачки	0,855	0,386	1,896	0,700				
Пушене по време на бременността	Да / не	2,241	0,868	5,786	0,095				

Обсъждане:

Полезно за клиничната практика наблюдение е, че стойностите на GLS на ЛК не се влияят значимо от стойностите на хемоглобин, пикочна киселина, количество белтък в урина, общ белтък и албумин в серум, пикочна киселина, поредност на бременността, максимално измерено систолно и диастолно налягане, гестационна седмица, в която за пръв път е отчетено повишено АН, както и времето от откриване на повишено АН момента на изследването. В нашето проучване рискът от възникването на абнормен стрейн на ЛК достоверно се определя от попадането в някоя от двете патологичните групи, както и наличието на актуален $\text{BMI} \geq 28 \text{ kg/m}^2$.

От извършената литературна справка до момента, не намираме анализ на показателите, които водят до поява на абнормен GLS, или изведени прагови стойности за поява такъв при бременни.

4.4.2. Връзка между някои показатели от общ характер и биомаркери

За установяване на връзка между изследваните биомаркери и някои показатели от общ характер (възраст на жените, гестационна седмица на изследване, BMI преди и по време на изследването, покачване на тегло до момента на изследването, максимални САН и ДАН, пакетогодини, време от детекция на високо АН до момента на изследването, тегло и ръст на новороденото) бе проведен корелационен анализ, резултатите от който са представени за отделните групи в таблици (23-26). За групите на гестационна хипертония, прееклампсия и сборната патологична група таблиците са съкратени в автореферата, като показват редовете само за показателите, за които има значими зависимости.

Таблица 23: Корелационни коефициенти между биомаркерите и някои изследвани показатели (контроли)

Показатели	Galectin-3	hs-CRP	IL-6	PIGF	NT-proBNP
Възраст на жените	0,101	0,035	-0,105	-0,123	-0,427**
Гестац. седмица	-0,175	0,176	0,488***	-0,523***	-0,198
BMI преди брем.	-0,093	0,360*	0,305*	-0,189	-0,025
BMI при изсл.	-0,189	0,442**	0,466**	-0,245	-0,096
Покачване на тегло до момента на изсл.	-0,107	0,125	0,382**	-0,258	-0,061
Пакетогодини (само пушачки)	0,211	0,198	-0,008	0,015	-0,371
Време от детекция на високо АН до изследването	-	-	-	-	-
Тегло на новородено	0,040	0,180	0,228	-0,295*	-0,023
Ръст на новородено	0,028	0,119	0,155	-0,220	0,029

* - $p < 0,05$, ** - $p < 0,01$, *** - $p < 0,001$,

Таблица 24: Корелационни коефициенти между биомаркерите и някои изследвани показатели за групата на гестациона хипертония (ГХ, съкратена таблица)

Показатели	Galectin-3	hs-CRP	IL-6	PIGF	NT-proBNP
Покачване на тегло до момента на изсл.	-0,245	0,118	0,069	0,004	-0,408*
Време от детекция на високо АН до изследването	-0,085	0,255	0,344*	0,286	-0,074
Тегло на новородено	-0,314	0,108	0,379*	0,143	-0,162
Ръст на новородено	-0,339	-0,002	0,454**	0,195	-0,230

* - $p < 0,05$, ** - $p < 0,01$, *** - $p < 0,001$,

Таблица 25: Корелационни коефициенти между биомаркерите и някои изследвани показатели за групата на преeklampсия (ПЕ, съкратена таблица)

Показатели	Galectin-3	hs-CRP	IL-6	PIGF	NT-proBNP
Тегло на новородено	-0,164	0,107	0,054	0,553**	-0,274
Ръст на новородено	-0,095	0,073	-0,104	0,598***	-0,138

* - $p < 0,05$, ** - $p < 0,01$, *** - $p < 0,001$

Таблица 26: Корелационни коефициенти между биомаркерите и някои изследвани показатели за сборна патолгоична група (ГХ+ПЕ, съкратена таблица)

Показатели	Galectin-3	hs-CRP	IL-6	PIGF	NT-proBNP
Тегло на новородено	-0,229	0,123	0,188	0,388**	-0,260*
Ръст на новородено	-0,209	0,071	0,154	0,433***	-0,248*

* - $p < 0,05$, ** - $p < 0,01$, *** - $p < 0,001$

Не се наблюдават значими разлика в нивата на PIGF, Galectin-3, hs-CRP и NT-proBNP според пушаческия статус на жените в никоя от групите (авторефератът не съдържа тази таблица). По отношение на Интерлевкин-6, неговите средните стойности са достоверно по-високи при пушачки спрямо непушачки и експушачки за цялата извадка, а за контролите и за групата на гестационна хипертония са по-високи при пушачки спрямо непушачки. Не се наблюдават значими различия в групата на преeklampсия (табл. 27). Проведеният сравнителен анализ на стойностите на изследваните биомаркери при пушачки непушачки и продължаващи да пушат по време на бременността не установи наличие на сигнификантна разлика при нито един от биомаркерите и при нито една от изследваните групи (авторефератът не съдържа тази таблица).

Таблица 27: Анализ на зависимостта между статуса на пушач и стойностите на Интерлевкин-6 (pg/ml) по групи

Група	Статус на пушач								
	Непучач			Екс пушач			Пушач		
	n	\bar{X}	SD	n	\bar{X}	SD	n	\bar{X}	SD
Цяла извадка	43	5,07 ^a	10,68	15	2,60 ^a	2,68	60	5,70 ^b	6,36
Контроли	13	1,64 ^a	1,68	10	2,69 ^{ac}	2,17	27	3,34 ^{bc}	2,69
Гестационна хипертония	15	2,88 ^a	2,48	2 ^{**}	4,57	6,41	16	7,41 ^b	6,43
Преeklampсия	15	10,22 ^a	17,00	3 ^{**}	1,00	1,03	17	7,84 ^a	9,03

* - еднаквите букви по хоризонталите означават липса на сигнификантна разлика, а различните – наличие на такава ($p < 0,05$)

** - категория „Екс“ не участва в анализа поради липса на статистическа представителност

Обсъждане: Най-голям брой корелации между биомаркери и общи характеристики на жените се установяват за групата на контролите, а показателят с най-много корелации е Интерлевкин-6. За патологичните групи зависимостите са по-малко, т.е. вероятно при тях влиянието на фактори, различни от основната патология, е пренебрежимо малко. При контролите **възрастта на майката** показва умерена разнопосочна корелация със стойностите на NT-proBNP. Може да се предположи, че при по-младите жени отделянето на NT-proBNP в следствие на сърдечния стрес е по-изразено, отколкото при по-възрастни, но трябва да се има предвид и малкия възрастов диапазон на нашата извадка (18-43 години).

По отношение на **гестационната седмица** е налице изразена негативна връзка в контролната група със стойностите на PlGF, което вероятно отразява нормалния спад в стойностите на този растежен фактор след неговия пик през 30-та гестационна седмица (Chau и колектив 2017год.), като се има предвид, че най-ниската стойност на показателя гестационна седмица за групата е 22-ра и преобладават жени след 30 г.с. (40 жени след 30 г.с. срещу 10 жени преди). Интерлевкин-6 също увеличава нивата си с напредване на бременността в контролната група. Връзки между гестационна възраст и биомаркери не се установяват за патологичните групи.

Индексът на телесната маса преди бременността и по време на изследването показва позитивна корелация с hs-CRP и IL-6 за контролите, но не и при патологична бременност. Подобен резултат за позитивна връзка между нивата на hs-CRP и BMI получават и два други авторски колектива при небременни популации (Lavanya et al. (2017), Kawamoto et al. (2013)), а проучване на Friis и колектив (2013год.) установява по-високи серумни нива на hs-CRP, IL-6 и други инфламаторни маркери при бременни жени с по-висок BMI. NT-proBNP е с отрицателна корелация с покачването на тегло само за групата на гестационната хипертония, където по начало са и значимо най-ниските стойности на този показател. За натриуретичните пептиди

са налични изследвания, които доказват по-ниски нива при по-висок ВМІ (Madamanchi et al. (2014), Reinmann et al. (2020)).

Максимално измерените стойности на САН и ДАН не показват връзка с никой от разглежданите биомаркери в групите и съответно можем да предположим, че разглеждани самостоятелно те не са точен показател за степента на сърдечно-съдово съучастие при разглежданите патологии.

Стойностите на ІІ-6 са значимо по-високи при **пушачките** за цялата извадка, контролите и гестационната хипертония, но не и при прееклампсия. Този резултат съответства на проучване на Jamil и колектив от 2017, при което са отчетени по-високи стойности на ІІ-6 при пушачи, като е налице и умерена позитивна връзка между нивата му тези на серумен амилоид А-LDL, който от своя страна е маркер за оксидативен стрес.

По отношение на ръст и тегло на новороденото, PIGF е с най-изразена позитивна корелация с тях в групата на прееклампсия, което е очаквано предвид ролята на този хормон в плацентацията. Негативната корелация между тегло на новороденото и този биомаркер в групата на контролите вероятно е свързана с по-ниските му нива при по-напреднала бременност, когато теглото на плода очаквано е по-високо, а стойностите на PIGF вече бележат своя спад. NT-proBNP корелира слабо и разнопосочно с ръст и тегло на сборната патологична група. Тези наблюдения показват, че макар хипертоничните усложнения на бременността да се разглеждат като двустъпален процес – засягане на плода, което предизвиква отговор у майчиния организъм; и ние да с това проучване да се стремим да уточним преди всичко промените и импликациите за майчиния организъм, някои от сърдечно-съдовите маркери биха могли паралелно да отразят и страданието на плода. Sadlecki и колектив (2016год.) също установяват слаба обратна корелация ($r = -0.2177$, $p = 0.0088$) между майчините серумни нива на NT-proBNP и теглото на плода при раждане при анализ на жени с прееклампсия, гестационна хипертония, гестационен диабет, както и здрави бременни.

В групата на гестационна хипертония се установява умерена по сила позитивна корелация между интерлевкин-6 и ръст и тегло на новороденото. Считаме, че е възможно е да се касае за по-сложни взаимодействия, довели до получаването на този резултат, тъй като конкретно за ГХ групата е налице и умерена по сила позитивна корелация между нивата на ІІ-6 и времето от първа детекция на високо АН, т.е. с напредване на патологичната бременност се очакват по-високи нива на ІІ-6; но същевременно, по-дългото присъствие на патологията, неналожило спешно родоразрешение, говори за по-леко протичане и оттам износване на бременността до раждане на по-голям плод. От друга страна в групата на контролите са налице и значими позитивни връзки между стойностите на ІІ-6 и гестационната седмица, ВМІ и покачването на тегло, което предполага наличието на по-комплексно формиране на нивата конкретно за този биомаркер. За съжаление за групата на ГХ интерлевкин-6

няма нормално разпределение и не е възможно извършването на множествен линеен регресионен анализ за установяване на по-сложни взаимовръзки

Литературни данни за позитивна връзка между стойностите на IL-6 и тегло на новороденото има и в проучване на Szczerba и колектив (2017год.) за извадка, състояща се от 40 бременни жени с BMI < 30 kg/m² и 24 бременни жени с BMI ≥ 30kg/m², като в тяхното проучване другият фактор оказващ значимо влияние върху теглото на плода при раждане е бил BMI на майката.

Заклучение

1. Най-много корелации между общите показатели за жените и биомаркерите се наблюдават в групата на контролите

2. За патологичните групи биомаркерите, с изключение на IL-6 и NT-proBNP в групата на гестационна хипертония, не показват корелации с характеристиките на майката, което ни позволява да предположим, че влиянието на фактори, различни от основната патология е пренебрежимо малко и нивата им се определят главно от наличието на хипертензивното усложнение.

3. Възможно е някои биомаркери за сърдечно-съдова патология да носят информация и за отражението на хипертензивните усложнения върху плода и потенциално да се използват за прогнозиране на изхода на бременността, но това не е заложено като цел на текущото проучване.

4.4.3. Връзка между ехокардиографски параметри и биомаркери

В таблици 28-37 са представени резултатите за корелации между изследваните биомаркери и ехокардиографските параметри по групи. За групите на контролите, гестационна хипертония, прееклампсия и сборната патологична група таблиците са съкратени, като показват редовете само за показателите, за които има значими зависимости.

Таблица 27: Корелационни коефициенти между биомаркерите и някои левостранни параметри (цяла извадка)

Показатели	Galectin-3	hs-CRP	IL-6	PIGF	NT-proBNP
ЛПП	0,069	0,070	0,239**	-0,301**	0,018
Инд. ЛПП	0,088	-0,187*	0,032	-0,139	-0,056
Инд. обем на ЛПП	0,041	-0,123	0,094	-0,219*	0,045
Септум диаст.	0,050	0,122	0,184*	-0,310***	-0,127
ЗСЛК диаст.	-0,051	-0,021	0,118	-0,217*	-0,071
ТДРЛК	0,052	0,033	0,293**	-0,212*	0,145
ТСРЛК	0,051	0,080	0,317***	-0,192*	0,100
Инд. ТДРЛК	0,011	-0,160	0,085	-0,044	0,087
Инд. ТСРЛК	-0,005	-0,132	0,128	-0,062	0,036
ТДО биплейн	-0,052	0,174	0,186*	-0,194*	0,000
ТСО биплейн	0,037	0,166	0,146	-0,262**	-0,016
Инд. ТДО биплейн	-0,062	-0,015	0,061	-0,131	0,036
Инд. ТСО биплейн	0,043	0,060	0,047	-0,193*	-0,007
LVMИ	0,021	-0,016	0,234**	-0,224*	-0,015
RWT	-0,067	-0,046	-0,090	-0,052	-0,134
ФИ (S)	-0,153	-0,125	-0,023	0,193*	0,052
Ударен обем по VTI	0,020	0,097	0,215*	-0,049	-0,009
Сърдечен дебит	-0,108	0,109	0,250**	0,046	-0,135
Сърдечен индекс	-0,162	-0,012	0,162	0,124	-0,154
E	0,100	-0,044	0,126	0,045	0,031
E/A	0,150	-0,090	0,069	0,029	0,234*
E –DT	-0,031	-0,067	-0,128	0,108	0,027
e'' мед.	0,069	-0,080	-0,097	0,318***	0,068
e'' лат.	-0,038	-0,079	-0,133	0,354***	0,151
e'' средно	-0,006	-0,056	-0,112	0,360***	0,112
E/e'' средно	0,075	-0,020	0,206*	-0,315***	-0,053
S мед.	-0,120	-0,112	-0,174	0,272**	-0,028
S лат.	-0,054	-0,146	-0,255**	0,447***	0,152
GLS на ЛК	0,121	0,121	0,211*	-0,387***	-0,188*

* - $p < 0,05$, ** - $p < 0,01$, *** - $p < 0,001$,

Таблица 28: Корелационни коефициенти между биомаркерите и някои левостранни параметри (контроли) – съкратена таблица

Показатели	Galectin-3	hs-CRP	IL-6	PIGF	NT-proBNP
ЛП1	-0,072	0,016	0,318*	-0,340*	-0,128
Инд. ЛП1	-0,028	-0,364**	-0,122	0,081	-0,042
Септум диаст.	-0,030	0,203	0,285*	-0,239	-0,237
ЗСЛК диаст.	-0,070	0,120	0,210	-0,169	-0,262
ТДРЛК	-0,039	-0,003	0,356*	-0,139	0,179
ТСРЛК	0,026	0,222	0,401**	-0,277	0,048
Инд. ТДРЛК	-0,005	-0,274	-0,065	0,298*	0,291*
ТДО биплейн	-0,079	0,292*	0,179	-0,243	-0,034
ТСО биплейн	0,008	0,289*	0,225	-0,211	0,028
LVM1	-0,078	0,202	0,441**	-0,311*	-0,083
RWT	-0,007	0,066	-0,029	-0,095	-0,326*
Ударен обем по VTI	0,160	0,137	0,322*	-0,122	0,012
Сърдечен дебит	0,095	0,140	0,343*	-0,149	-0,066
Е/А	0,007	-0,181	0,007	0,226	0,350*
Е-DT	0,075	-0,084	0,032	-0,295*	-0,175
e ^с мед.	0,275	-0,257	-0,271	0,344*	0,248
e ^с лат.	0,113	-0,124	-0,232	0,306*	0,248
e ^с средно	0,182	-0,188	-0,258	0,324*	0,243

* - p<0,05, ** - p<0,01, *** - p<0,001

Таблица 29: Корелационни коефициенти между биомаркерите и някои левостранни параметри (ГХ) - съкратена таблица

Показатели	Galectin-3	hs-CRP	IL-6	PIGF	NT-proBNP
Инд. ЛП1	0,028	-0,068	0,171	-0,341*	-0,353*
Е	0,035	-0,121	0,376*	0,054	-0,292
e ^с мед.	-0,002	-0,041	0,357*	0,016	-0,136

* - p<0,05, ** - p<0,01, *** - p<0,001

Таблица 30: Корелационни коефициенти между биомаркерите и някои левостранни параметри (пreekлампися) - съкратена таблица

Показатели	Galectin-3	hs-CRP	IL-6	PIGF	NT-proBNP
Септум диаст.	-0,398*	-0,045	-0,158	0,102	-0,230
ТДРЛК	0,092	-0,028	0,358*	-0,387*	0,224
ТСРЛК	-0,010	-0,049	0,333*	-0,276	0,314
Инд. ТДРЛК	0,262	-0,099	0,316	-0,527**	0,178
Инд. ТСРЛК	0,093	-0,201	0,353*	-0,511**	0,285
ТДО биплейн	-0,245	0,036	0,327*	-0,093	-0,010
ТСО биплейн	-0,154	-0,044	0,227	-0,412*	-0,095
Инд. ТДО биплейн	-0,100	-0,124	0,407*	-0,295	0,007
Инд. ТСО биплейн	-0,012	-0,036	0,220	-0,468**	-0,103
ФИ (S)	-0,041	0,127	0,040	0,432**	0,084
Сърдечен дебит	-0,478**	-0,025	0,216	0,285	-0,233
Сърдечен индекс	-0,506**	-0,062	0,237	0,227	-0,258
Е/А	0,567***	-0,061	-0,129	-0,170	0,270
е ^с мед.	0,384*	0,192	0,079	-0,004	0,218
е ^с лат.	0,223	-0,036	0,047	0,206	0,416*
е ^с средно	0,299	0,065	0,074	0,126	0,344*
S мед.	0,136	-0,273	-0,178	0,410*	0,146
S лат.	0,045	-0,144	-0,300	0,579***	0,165
GLS на ЛК	-0,227	-0,179	-0,140	0,035	-0,398*

* - p<0,05, ** - p<0,01, *** - p<0,001

Таблица 31: Корелационни коефициенти между биомаркерите и някои левостранни параметри (ГХ+ пreekлампися) - съкратена таблица

Показатели	Galectin-3	hs-CRP	IL-6	PIGF	NT-proBNP
Инд. ЛП1	0,170	-0,068	0,132	-0,325**	-0,080
ТДРЛК	0,035	0,025	0,238*	-0,191	0,143
ТСРЛК	-0,005	-0,030	0,268*	-0,112	0,135
Инд. ТДРЛК	0,084	-0,065	0,257*	-0,402***	-0,027
Инд. ТСРЛК	0,013	-0,130	0,278*	-0,342**	-0,023
Инд. ТСО биплейн	0,348	0,655	0,011	-0,255*	-0,055
RWT	-0,148	-0,167	-0,237*	0,163	-0,043
ФИ (S)	-0,021	-0,029	0,099	0,234*	0,078
Ударен обем по VTI	-0,150	0,011	0,097	0,124	-0,028
Сърдечен дебит	-0,293*	0,047	0,185	0,249*	-0,180
Сърдечен индекс	-0,335**	0,003	0,219	0,137	-0,263*
Е/А	0,247*	-0,030	0,089	-0,032	0,173
S лат.	0,071	-0,072	-0,143	0,408***	0,119

* - p<0,05, ** - p<0,01, *** - p<0,001

Таблица 32: Корелационни коефициенти между биомаркерите и някои десностранни параметри (цяла извадка)

Показатели	Galectin-3	hs-CRP	IL-6	PIGF	NT-proBNP
Инд. обем на ДП	0,029	-0,078	0,133	0,079	0,167
ТДПДК	0,102	0,076	0,071	-0,023	0,189*
ТСПДК	0,185*	0,051	0,120	-0,051	0,207*
Инд. ТДПДК	0,103	-0,050	-0,058	0,065	0,153
Инд. ТСПДК	0,224*	-0,110	-0,004	0,025	0,233*
FAС	-0,206*	0,002	-0,139	0,105	-0,126
ТАРСЕ	0,117	0,087	0,021	0,017	-0,126
ТК Е	-0,016	0,052	-0,020	0,080	0,182
Е-DT (ТК)	0,009	-0,009	-0,046	-0,211*	0,088
ТК Е/А	-0,049	-0,124	-0,034	0,133	0,330***
ТК e''	0,048	-0,198*	-0,033	0,246**	0,216*
Е/e''ТК	-0,010	0,135	-0,021	-0,070	-0,003
ТК e'/a'	0,126	-0,070	-0,018	0,122	0,195*
ТК S вълна	-0,044	0,047	-0,052	0,246**	0,092
GLS на ДК	-0,050	0,116	0,147	-0,233**	-0,156
Акцелерационно време на ПК	-0,023	-0,184*	-0,016	0,068	0,221*

* - p<0,05, ** - p<0,01, *** - p<0,001

Таблица 33: Корелационни коефициенти между биомаркерите и някои десностранни параметри (контроли) - съкратена таблица

Показатели	Galectin-3	hs-CRP	IL-6	PIGF	NT-proBNP
ТСПДК	0,145	0,319*	0,286*	0,004	0,267
Инд. ТДПДК	0,090	-0,004	-0,249	0,332*	0,313*
Инд. ТСПДК	0,176	0,106	0,022	0,271	0,413**
FAС	-0,261	-0,210	-0,389**	0,140	-0,085
ТК Е/А	-0,059	-0,156	0,001	0,231	0,388**
ТК e''	0,041	-0,231	-0,052	0,196	0,329*
GLS на ДК	-0,384**	0,182	0,139	-0,046	-0,105

* - p<0,05, ** - p<0,01, *** - p<0,001

Таблица 34: Корелационни коефициенти между биомаркерите и някои десностранни параметри (ГХ) - съкратена таблица

Показатели	Galectin-3	hs-CRP	IL-6	PIGF	NT-proBNP
ФАС	-0,380*	0,212	-0,146	-0,017	-0,270
ТК e'/a'	0,001	-0,275	0,023	0,377*	0,204

* - p<0,05, ** - p<0,01, *** - p<0,001

Таблица 35: Корелационни коефициенти между биомаркерите и някои десностранни параметри (пreekлампися) съкратена таблица

Показатели	Galectin-3	hs-CRP	IL-6	PIGF	NT-proBNP
Инд. обем на ДП	0,218	-0,093	0,178	-0,057	0,357*
ФАС	0,040	0,156	0,325*	0,055	-0,218
E/e''TK	-0,146	0,097	-0,367*	0,202	0,128
ТК S вълна	0,253	0,005	-0,122	0,367*	0,048

* - p<0,05, ** - p<0,01, *** - p<0,001

Таблица 36: Корелационни коефициенти между биомаркерите и някои десностранни параметри (ГХ+ пreekлампися) съкратена таблица

Показатели	Galectin-3	hs-CRP	IL-6	PIGF	NT-proBNP
Инд. ТСПДК	0,283*	-0,213	-0,029	-0,055	0,166
ТК E/A	-0,043	-0,083	0,007	-0,009	0,308*
ТК S вълна	0,161	-0,046	-0,026	0,318**	0,082
Акцелерационно време на ПК	-0,045	-0,197	0,040	0,054	0,301*

* - p<0,05, ** - p<0,01, *** - p<0,001

Обсъждане: В рамките на нашето проучване биомаркерът с най-много ехографски корелации в групите е **PIGF**, като по-високите стойности най-общо в различните групи са свързани с по-малки размери на сърдечните кухини, по-тънки левокамерни стени, по-ниска левокамерна маса и по-добра ЛК помпена функция (Симпсън), по-високи стойности на e' и S скоростите от TDI, по-ниско отношение на E/e' и с по-ниски (по-добри) стойности на GLS на ЛК. По отношение на десностранните параметри е свързан с по-ниски стойности на децелерационното време на трикуспидалната E-вълна, по-високи стойности на S вълната от TDI и по-ниски (добри) на GLS на ДК. Интересно е да се отбележи, че само за групата на контролите съществува позитивна връзка между стойностите на PIGF и по-голям ТДР

на ЛК и инд.ТДП на ДК. Възможно обяснение е, че нормотензивната бременност, при която нивата на PIGF са високи, е свързана с хиперволемиа, която определя по-големи размери на сърдечните кухини.

В неголямо проучване на Pearce и колектив (2015 год.) обхващащо 10 жени с лека и 13 с тежка прееклампсия е установена връзка между повишеното отношение катепсин D/PIGF с влошен лонгитудинален стрейн преди раждането, а постпартум с понижена фракция на скъсяване, което авторите отчитат като субклинична сърдечна дисфункция. В друго проучване Venschop и колектив (2019 год.) проследяват нивата на PIGF 6 години след бременността при 5475 жени и установяват, че ниските му стойности в средата на бременността са свързани с по-голям диаметър на аортния корен, ляво предсърдие, левокамерна маса, систолно артериално налягане.

При NT-proBNP се наблюдават повече корелации с десностранните параметри, отколкото с левостранните, като резултатите потвърждават отделянето на натриуретичните пептиди вследствие на преразтягане на сърдечния миокард. За групата на прееклампсия в нашето проучване е налице връзка между по-високите стойности на NT-proBNP и по-добра диастолна функция (изразена като по-високи стойности на скоростите на е' латерално и е' средно на митрален анулус) и по-добра систолна функция (по-ниски стойности на GLS на ЛК). Такива зависимости не са налице в групата на гестационна хипертония, където стойностите му, както вече стана ясно, са значимо по-ниски отколкото при прееклампсия. Този резултат може да бъде обяснен с аналогичното подобрене на сърдечни параметри при лечение със сакубитрил/валсартан – сакубитрилът блокира деградацията на BNP и осигурява по-високи циркулиращи нива (Jhund et al. (2016)). В групата на ПЕ, при иначе здрави жени, е доста вероятно натриуретичните пептиди да изявяват своя полезен клиничен ефект – каквато е целта при активиране на този по своята същност защитен механизъм в хода на развитието на сърдечната недостатъчност.

При **интерлевкин-6** са налице корелации на по-високите стойности с по-големи размери на левостранни кухини, по-задебелен септум, по-висока ЛК маса, по-голям ударен обем и сърдечен дебит; за цялата извадка се отчита позитивна връзка с E/e' средно на МК и негативна връзка със скоростта на S'лат вълната от TDI. По отношение на десностранните параметри корелациите са по-малко, като за контролите

се наблюдава позитивна връзка с по-голям ТСП на ДК и негативна с FAS на ДК. Интересно е да се отбележи, че IL-6 има позитивна корелация с деснокамерната FAS и негативна с отношението E/e'' на трикуспидална клапа единствено в групата на прееклампсия. Макар тези резултати привидно да изглеждат парадоксални, вероятно могат да бъдат обяснени с наличието на повишен контрактилитет, за който се счита, че е начален деснокамерен отговор към повишеното следнатоварване (Dewachter (2018), Vonk Noordegraaf (2017)), резултат на генерализираната вазоконстрикция при прееклампсия, която е по-слабо изразена при гестационна хипертония и липсва при нормотензивна бременност. В този смисъл по-високите нива на IL-6 е възможно да отразяват началните компенсаторни стадии на деснокамерно въвличане в синдрома на прееклампсията, макар да кореспондират на привидно по-добра функция.

Сравнено с другите изследвани биомаркери, **hs-CRP** не показва корелации с ехографските параметри в патологичните групи, а за групата на контролите се установява позитивна корелация с телесистолна площ на ДК, както и ТДО и ТСО на ЛК, липсва корелация с предно-задния размер на ЛП, но се появява негативна такава след индексирание. При 46 жени с установена перипартална кардиомиопатия Sarojini и колектив (2013год.) установяват позитивна корелация между нивата на hs-CRP с левокамерните телесистолен и теледиастолен размери и негативна такава с левокамерната фракция на изтласкване.

Галектин-3 в групата на прееклампсия от една страна показва изразена негативна връзка със сърдечния дебит и сърдечния индекс, но от друга се установява негативна връзка с дебелина на септума в диастола и позитивна с e' вълната на медиален митрален анулус. По отношение на десностранните параметри нивата му корелират позитивно с индексиранията и неиндексиранията телесистолна площ на ДК за цялата извадка и негативно с FAS на ДК за гестационната хипертония, а само за групата на контролите е налице негативна корелация с GLS на ДК. В проучване на Zaborska и колектив (276) е установена негативна корелация между нивата на галектин-3 и някои параметри на систолна функция на ДК (TAPSE и S' вълната) при пациенти с потисната ЛК помпена функция, но авторите не наблюдават различия по отношение на левокамерните показатели в зависимост от нивата на този биомаркер.

5. ИЗВОДИ

1. Бременните жени с гестационна хипертония и прееклампися са с по-неблагоприятен изходен сърдечно-съдов профил - по-висок ВМІ, по-честа фамилност за артериална хипертония, а близо половината от тях са и пушачки.

2. Сравнено с нормотензивните бременности, хипертензивните усложнения на бременността се характеризират с наличието на сигнификантно по-изразени промени в ехокардиографски оценената сърдечна структура и функция.

3. Двумерният глобален лонгитудинален стрейн, базиран на спекъл трекинг, е по-чувствителен за откриването на промени в систолната функция и на двете камери спрямо класическите параметри - фракция на изтласкване, фракция на скъсяване на лява камера и MAPSE; както и TAPSE и FAC на дясна камера.

4. Жените с гестационна хипертония за по-голямата част от ехокардиографските параметри и биомаркерите PIGF, Galectin-3, Interleukin-6 и hs-CRP показват статистическо сходство с имащите прееклампися, т.е. липсата на регистрирана протеинурия вероятно не обуславя по-благоприятна сърдечно-съдова реакция към хипертензивната бременност.

5. Нивата на NT-proBNP са по-високи при прееклампися, сравнено с гестационна хипертония, а на hs-CRP са по-високи при сравнение на ГХ с контролите, но не и на ПЕ с контролите, което може да предположи различия в подлежащите патофизиологични механизми.

6. Наличието на прееклампися, гестационна хипертония и $BMI \geq 28$ кг/м² са независимо свързани с възникването на абнормен GLS на ЛК.

7. С изключение на IL-6, не се наблюдават много корелации между нивата на разглежданите биомаркери и показателите от общ характер, което би позволило различията в стойностите им да бъдат отдадени основно на наличието или не на съответната патология.

8. От извършения корелационен анализ:

- PIGF има най-много корелации с ехокардиографските параметри, като по-високите стойности отговарят на по-малко изразени промени;

- Изолирано за групата на прееклампися по-високите стойности на NT-proBNP отговарят на по-добри показатели за левокамерна систолна (GLS) и диастолна функция;

- За останалите биомаркери по-високите стойности в голямата си част определят по-изразени структурни и функционални промени.

6. ПРИНОСИ

Приноси с предимно научно-теоретичен характер

1. Оригинален принос за България е идентифицирането на прилагани в клиничната практика ехокардиографски параметри, които показват различия между групите с гестационна хипертония, прееклампсия и контроли.

2. За първи път у нас са проучени дискриминационните способности на описаните биомаркери за отличаването на бременни пациентки с гестационна хипертония и прееклампсия от здрави нормотензивни бременни.

3. Извършен е обстоен анализ и са установени зависимости между ехокардиографските параметри и петте биомаркера при бременни жени с гестационна хипертония, прееклампсия и нормотензивни.

Приноси с предимно приложен характер

1. Създадени са входен документ за генериране на база данни и база данни „Бременни жени с гестационна хипертония/прееклампсия“.

2. Обхваната е млада популация с наличие на ранен, полово-специфичен рисков фактор за сърдечно-съдови събития, което позволява по-нататъшно ѝ проследяване и контрол на другите рискови фактори с цел първична превенция.

3. Доказано е преимущество на глобалния лонгитудинален стрейн, базиран на спекъл трекинг, спрямо измерваните класически параметри, като по-чувствителен за откриването на промени в систолната функция и на двете камери при тази популация от жени.

4. На базата на наблюденията за ехокардиографски и биомаркерни различия могат в последствие да се изградят модели за прецизиране и прогнозиране на сърдечно-съдов риск при такива популации.

7. ПУБЛИКАЦИИ, УЧАСТИЯ В НАУЧНИ ФОРУМИ И ПРОЕКТИ, СВЪРЗАНИ С ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД

Публикации

1. **Gencheva DG**, Nikolov FP, Uchikova EH, Mihaylov RD, Pencheva BG, Ivanova KI. High-sensitivity CRP levels in women with gestational hypertension, preeclampsia and in normotensive pregnant women and its correlations. *Folia Med (Plovdiv)* 2021;63(4):511-8. doi: 10.3897/folmed.63.e56489.

2. **Dolina Gencheva**, Fedya Nikolov, Ekaterina Uchikova, Krasimira Hristova, Rosen Mihaylov, Blagovesta Pencheva. Hypertension in pregnancy as an early sex-specific risk factor for cardiovascular diseases: evidence and awareness. *Folia Medica*. ISSN 0204-8043, SJR (2019) =0.252, Q 3. ID 64741. Под печат - приета 18.03.2021.

3. **Dolina Gencheva**, Fedya Nikolov, Ekaterina Uchikova, Krasimira Hristova, Rosen Mihaylov, Blagovesta Pencheva. Cardiac biomarkers in pregnancies, complicated by hypertensive disorders. *Open Access Macedonian Journal of Medical Sciences*. Open Access Maced J Med Sci. 2021 Apr 16; 9F:137-144. E-ISSN:1857-9655, SJR (2019) =0.260, Q 3. ID OJS5913.

Участия в научни форуми

1. Участие с презентация „Хипертония по време на бременност и сърдечна функция” в Симпозиум на тема: ARTERIALE 2020 – кръгът от таргетна органа увреда до клинично изявено събитие, 31 януари-02 февруари 2020 г., гр. София.

2. Участие с е-постер в Юбилейна научна конференция „Медицина на бъдещето 2020” на Медицински Университет Пловдив, 29-31 септ. 2020, виртуален конгрес - "Високо-сензитивният CRP е повишен при жени с гестационна хипертония, докато при нормотензивни бременни корелира с индекс на телесна маса и телесна площ".

3. Участие в „Българска сърдечно-съдова асоциация в подкрепа на науката” 17.10.2020, НДК, гр. София - "Оценка на промени в сърдечната структура и функция при бременни с гестационна хипертония и прееклампсия".

4. Приет абстракт за участие с презентация на тема "Cardiovascular Biomarkers and their changes in hypertensive disorders of pregnancy" в международен конгрес „XXVIII. BALKAN CLINICAL LABORATORY FEDERATION MEETING and XIII. NATIONAL CONFERENCE OF CLINICAL LABORATORY”, който ще се проведе 08-11.09.2021 в София, България.

Участия в научни проекти

Проект на Медицински Университет - Пловдив ДПДП 19/2019 “Оценка на промени в сърдечната структура и функция при бременни жени с прееклампсия и гестационна хипертония” с ръководители проф. Д-р Федя Николов, д.м. и проф. Д-р Екатерина Учикова, д.м. и главен изследовател асистент Д-р Долина Генчева.