

# **ТРАКИЙСКИ УНИВЕРСИТЕТ**

**МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ**

**КАТЕДРА ПО АКУШЕРСТВО И ГИНЕКОЛОГИЯ**

**Д-Р ИВАН ТОДОРОВ ТОДОРОВ**

**„Изход на бременността при ниски серумни стойности на свързания с бременността плазмен протеин – А “**

**АВТОРЕФЕРАТ**

**на**

**дисертационен труд за присъждане на  
образователна и научна степен**

**Д О К Т О Р**

**Научна специалност: Акушерство и гинекология**

**Научен ръководител:**

Доц. д-р Валентина Мазнейкова, дм

**Научен консултант:**

Доц. д-р Мария Ангелова, дм

**СТАРА ЗАГОРА**

2021 год.



# **МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ**

## **КАТЕДРА АКУШЕРСТВО И ГИНЕКОЛОГИЯ**

**Д –р Иван Тодоров Тодоров**

**„Изход на бременността при ниски серумни стойности на свързания с бременността плазмен протеин – А “**

дисертационен труд за присъждане на  
образователна и научна степен

**Д О К Т О Р**

**Научна специалност: Акушерство и гинекология**

**Научен ръководител:**

Доц. д-р Валентина Илиева Мазнейкова, дм

**Научен консултант:**

Доц. д-р Мария Ангелова Ангелова, дм

**Научно жури:**

Проф. д-р Емил Георгиев Ковачев, дмн

Доц. д-р Кремен Цветанов Цветков, дмн

Проф. д-р Екатерина Христова Учикова, дмн

Проф. д-р Петър Христов Петров, дмн

Доц. д-р Емил Славов Славов, дм

СТАРА ЗАГОРА, 2021 год.

Дисертационният труд е написан на 114 стандартни машинописни страници и е онагледен с 20 фигури, 23 таблици и 1 приложение. В библиографския списък са включени 187 литературни източника, от които 19 са на кирилица и 168 на латиница, повечето от последните 10 години.

Дисертационният труд е одобрен и насочен за защита от Разширен катедрен съвет на Катедра “ Акушерство и гинекология” на 26.05.2021 год.,определен със заповед № 58/13.05.2021 год. на Декана на Медицински факултет. Докторантът е отчислен със заповед на Ректора на Тракийски университет.

Публичната защита ще се състои на 13.10.2021 год. от 12 часа в Академичната зала на МФ на Тракийски университет, гр. Стара Загора, ул. “Армейска” 11.

Материалите по защитата са на разположение в Научния отдел на МФ на Тракийски университет, гр. Стара Загора, ул. “Армейска” 11. Деканат ет 2, стая 18.

## **Благодарности**

Желая да изкажа своята благодарност към хората, без които този научен труд не би станал действителност.

Благодаря на научния ми ръководител Доц. д-р Валентина Мазнейкова, дм за вярата в мен, за разбирането и подкрепата, за ценните и компетентни съвети, с помощта на които изградих този дисертационен труд.

Благодаря на моя научен консултант Доц. д-р Мария Ангелова, дм за постоянната подкрепа, творческата атмосфера, ценните напътствия и конкретната помощ в хода на моя изследователски процес.

Благодаря на моите колеги от катедра “Акушерство и гинекология“ към МФ – ТрУ и за проявената колегиалност и подкрепа и за техния висок професионализъм.

Благодаря на моето семейство за вярата му в мен, за безграничната им подкрепа, огромното им търпение и разбиране.

Благодаря на много други хора, които със своята подкрепа и помощ ми даваха кураж и амбиция в това ми начинание.

## Садържание:

Използвани съкращения.....	стр.8
1. Въведение.....	стр.11
2. Литературен обзор.....	стр.11
2.1РАРР-А характеристика.....	стр.11
2.2 РАРР – химия.....	стр.12
2.3 Физиология на РАРР-А.....	стр.13
2.4 РАРР- А и генетични аномали.....	стр.14
2.5 Пренатален скрининг и РАРР- А.....	стр.14
2.6 Основни клинични единици.....	стр.16
2.6.1 Загуба на плода.....	стр.16
2.6.2 Спонтанен аборт.....	стр.16
2.6.3 Мъртво раждане.....	стр.16
2.6.4 Преждевременно раждане.....	стр.17
2.6.5 Хипертензивни заболявания на бременността.....	стр.17
2.6.6 Новородени с ниско за гестационната си възраст тегло.....	стр.18
2.6.7 Бременни с полихидрамнион.....	стр.18
3. Цел .....	стр.19
4. Задачи.....	стр.19
5. Материали и методи.....	стр.20
5.1 Клиничен материал.....	стр.20
5.2 Методи.....	стр.21
5.2.1 Ултразвуково изследване на плода.....	стр.21
5.2.2 Лабораторни показатели.....	стр.21

5.2.3 Анкетен протокол.....	стр.22
5.2.4 Статистически методи.....	стр.24
6. Резултати.....	стр.24
6.1 Бременни, развили хипертензивно заболяване свързано с бременността.....	стр.33
6.2 Бременни с преждевременно раждане.....	стр.34
6.3 Бременни, родили деца с ниско за гестационната си възраст тегло.....	стр.37
6.4 Бременни със спонтанен аборт след 11 г.сед.....	стр.39
6.5 Бременни с полихидрамнион след 20 г.с.....	стр.40
6.6 Бременни с полихидрамнион или мъртав плод след 20 г.с.....	стр.40
7. Обсъждане.....	стр.41
8.Обобщение.....	стр.45
9. Изводи.....	стр.46
10. Приноси на дисертационния труд .....	стр.47
11. Публикации във връзка с дисертационния труд .....	стр.48
12. Участия в научни форуми.....	стр.48
13. Приложения.....	стр.49

## **ИЗПОЛЗВАНИ СЪКРАЩЕНИЯ:**

PE - Прееклампсия

PIH – Високо кръвно налягане, свързано с бременността

Г.с. - Гестационна седмица

GA – Гестационна възраст

IUGR - Интраутеринна ретардация на плода

SGA – Малък за гестационната си плод

UtA – PI dex - Пулсативен индекс на маточната артерия

UtA – RI dex - Индекс на резистентност на маточната артерия

RR – кръвно налягане

UtA – артерия утерина

BMI – боди мас индекс

ITM – индекс на телесната маса

PAPP-A –свързан с бременността плазмен протеин –А

rhPAPP-A – рекомбинантен свързан с бременността плазмен протеин –  
А

SP – серумен протеин

САН – средно артериално налягане

СЗО – Световна Здравна Организация

GHTN –свързани с бременността хипертонични състояния

PCOS – синдром н аполикстозни яйчници



OICC – Orifitium internum canalis cervicalis

S.C . - Цезарово сечение

hCG – човешки хориален гонадотропин

hPL – човешки плацентарен лактоген

ППМ – последна редовна менструация

sFIT – разтворима тирозин киназа

GH – гестационна хипертония

HDP – хипертонични усложнения на бременността

ИТМ – индекс на телесната маса

АКН – артериално кръвно налягане

(proMBP) -проформата на основния протеин на еозинофилите

МЗ – Министерство на Здравеопазването

RDS - респираторен дистрес синдром

NIPT (Non-Invasive Pregnancy Test) – неинвазивен ДНК анализ на плода

cffDNA - неинвазивен ДНК анализ на плода

SGA - Новородени с ниско за гестационната си възраст тегло

МГВ - малки за гестационната си възраст

AFI- индекс на амниотичната течност

SDP (Single deepest pocket)- индекс на амниотичната течност в единичен най дълбок джоб

CRL – парието – сакрална дължина

BIP – бипариетален диаметър

HC – обиколка на главата

AC – абдоминална циркомференция

FL – дължина на бедрото

NT- нухална транслуценция

NB - дължина на носната кост

LA – околоплодна течност

ДМШ – дължина на маточната шийка

# I. ВЪВЕДЕНИЕ

Историята за откриването на свързаният с бременността плазмен протеин - А (PAPP-A) започва в средата на седемдесетте в лабораторията на Medical School at the University of Miami.

Свързаният с бременността плазмен протеин – А (PAPP - А) е изолиран за първи път от Lin 1973 год. в плазмата на бременни жени като част от 4 протеина: PAPP – А, PAPP – В (pregnancy specific b – glycoprotein), PAPP – С (pregnancy specific c – glycoprotein), PAPPA – D (човешки плацентарен лактоген).

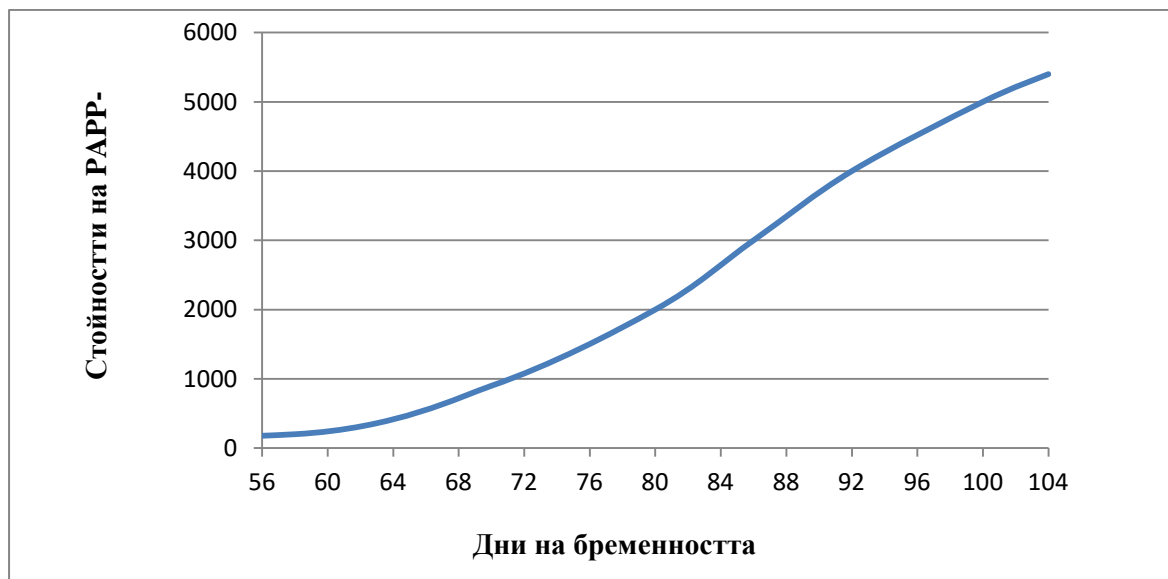
## II. ЛИТЕРАТУРЕН ОБЗОР

### 2.1 PAPP-A характеристика

Извесно е, че PAPP-A присъства както при мъже, така и при небременни жени, но концентрациите му в серума обикновено са много ниски  $<1 \text{ mIU} / \text{L}$ . Маркерът PAPP-A е най-големият от свързаните с бременността протеини.

PAPP – А се произвежда от синцитиотрофобласта на плацентата и е основен източник на циркулиращия в майчиният серум плазмен протеин – А.(Handschuh K. et al. 2006). Концентрацията му в серум от бременни жени, рязко се увеличава през първия триместър и

непрекъснато се повишава през цялата бременност до раждането (Grudzinskas JG. et al. 1985 Pedersen, J. F., et al 1995) - фигура 1.



Фиг. 1 Стойности на PAPP-A според срока на бременността

Бързото нарастване на нивата на PAPP-A през първия триместър определя интерпретацията на дадена стойност да зависи много от гестационната възраст. Поради това обичайната практика е да се използва единица, кратна на медианата (MoM), като гестационен възрастов израз на концентрация на PAPP-A.

## 2.2. PAPP-A химия

PAPP-A е гликопротеин, който се секретира като свързан с дисулфид хомодимер с молекулно тегло 400 kDa. Той е металопротеиназа, свързваща цинка, принадлежаща към семейството на металопротеинази (Petrovic I., 2007; Kagan KO. et al., 2008). В плазмата PAPP-A циркулира или като свободна форма, или като хетеротетрамерен комплекс на проформата на основния протеин на еозинофилите (proMBP), и наречен PAPP-A / proMBP .(Qin Q-P. et al. 2004)

Свободният IGF свързва IGF рецептора и индуцира клетъчната пролиферация, трофобластна инвазия и транспортране на аминокиселина в плацентата. Генът за PAPP-A е кодиран в човешката хромозома 9q33.1.

### **2.3. Физиология на PAPP-A**

Принадлежащият към семейството на металопротеинази PAPP - A, основно свързва и разцепва инсулиноподобен протеин, свързващ растежен фактор 4 (IGFBP4), освобождава IGF-1 от IGFBP4 / IGF-1 комплекс, последвано от активиране на IGF-1R-медиран сигнален път. Той е А- протеаза за свързване с инсулин като растежен фактор (IGF) протеин (David Krantz et al., 2004, K. Spencer et al., 2007).

Тази протеаза има важна роля, действайки чрез ускоряване на деленето на клетките. Повишава бионаличността на IGF, което в замяна посредничи на трофобластната инвазия на децидуата (Irgens HU.et al., 2001).. Ролята на IGF е от съществено значение за растежа на плода, тъй като регулира абсорбцията на аминокиселини и глюкоза в трофобласта (Hunhh L. et al., 2014). Понастоящем се предполага, че ниските нива на PAPP-A в майчиния серум води до намаляване на активните нива на IGF. По този начин, неадекватните нива на свободен IGF, които влияят върху развитието на ембриона, могат да доведат до други усложнения на бременността, като мъртво раждане, риск от раждане на деца малки за гестационна възраст (МГВ), прееклампсия и преждевременно раждане (Snijders RJ et al., 1981; Spencer K.et al 2003).

Свързаният с бременността плазмен протеин - А има много различни функции, включително предотвратяване на разпознаването на

плода от майчината имунна система, минерализация на матрикса и ангиогенеза. PAPP-A е от съществено значение за поддържане на рецептивен ендометриум. Нарушение в освобождаването на IGF може да бъде причина за неподходяща перфузия на плацентата, което би повлияло растежа на плода и други неблагоприятни условия в бременността (Smith GC. et al.,2006).

---

## **2.4. PAPP–A и генетични аномалии**

Редица проучвания оценяват ефекта на ниското ниво на свързания с бременността плазмен протеин-A върху резултатите от бременността сред бременности без хромозомни аномалии (Spencer CA, et al., 2008).

## **2.5. Пренатален скрининг и PAPP - A**

Пренаталният скрининг за анеуплоидии въз основа на анализа на биохимичните маркери в майчиния серум се превърна в установена част от акушерската практика. Интересът към пренаталния скрининг за тризомии се фокусира в първото тримесечие. От изследваните биохимичните маркери, само свободният човешки хорионгонадотропин (f $\beta$  – hCG) и свързаният с бременността плазмен протеин A(PAPP-A) са показали, че са от значение. Биохимичният скрининг за анеуплоидии, е един от комбинираните методи за съгласно препоръките на Фондацията на феталната медицина (FMF - Nikolaides K.H. 2004).

Проучванията върху скрининга на майчиният серум през първия триместър, показва че серумният тест с двоен маркер (PAPP-A и f $\beta$ -hCG) помага за идентифицирането на 75% - 85% от рисковите бременности за синдроми на Даун, Патау, Едуардс и Търнър.

**През последните години редица проучвания оценяващи серумното ниво на PAPP-A и  $\beta$  – CHG, показват че те служат не само като маркери за хромозомни аномалии, но и за някои усложнения по време на бременността. Редица автори са открили връзка между ниско серумно ниво на PAPP-A и загуба на плода, раждане на деца малки за гестационната си възраст (SGA), преждевременно раждане или прееклампсия (Ong et al., 2000; Smith GC., 2002; Yaron Y., 2002; Tul N., 2003).**

За разлика от горепосочените автори, има и някои изследвания, които не намират връзка между ниските нива на PAPP-A през първото тримесечие и развитието на неблагоприятни резултати от бременността (Saruhan et al., 2012; Crosley EJ. et al., 2014).

Други предишни проучвания оценяват прогнозната ефективност на PAPP - A за неблагоприятните резултати като “скромна” (Goetzinger KR. 2010; Francesco D' Antonio et al., 2013)

Граничните стойности (Cut off) на PAPP-A за прогнозиране на неблагоприятни резултати от бременността се различава в различните проучвания (Imcha et al., 2014).

Редица автори описват, че PAPP-A концентрацията в майчиния серум варира в зависимост от фактори като телесни пропорции на майката и етническата принадлежност. Поради това, предлагат всеки географски регион да има свои собствени референтни граници (Luewan S., 2012; Piyathida Pummara et al., 2016).

**В обобщение, предишните проучвания предполагат връзка между ниските нива на PAPP-A и свободния  $\beta$ -CHG и неблагоприятно протичане на бременността и перинаталните резултати. Въпреки това резултатите на различните автори показват някои противоречия.**

До момента няма стандарти за серумното ниво на свързваният с бременността PAPP–А. Към момента не е осъществено системно наблюдение върху влиянието на тази протеаза във връзка с развитието на патологични състояния на бременността и раждането (включително спонтанен аборт, прееклампсия, индуцирана от бременността хипертония , вътрематочна смърт на плода, спонтанно преждевременно раждане, ниско тегло тегло на новороденото при раждане).

## **2.6 Основни клинични единици**

Използваните в проучването стандартни дефиниции включват следните клинични единици:

2.6.1. Загуба на плода - включва бременни с мъртав плод и тези, при които има спонтанен или терапевтичен аборт след 11 гестационна седмица.

### 2.6.2. Спонтанен аборт

Според наредба № 19 на Министерството на здравеопазването в България от 22.12.2014 година „аборт” е загуба или прекъсване на бременността преди плода (плодовете) да е (са) станал (и) жизнеспособен (жизнеспособни ) по критериите в т.17

Според определението на Световната Здравна Организация (СЗО) аборта е спонтанно експулсиране или извличане на ембрион или плод с маса до 500 g, което съответства на гестационната възраст до 22 гестационна седмица на бременността.

### 2.6.3. Мъртво раждане

Според Министерството на здравеопазването в България (МЗ) ”жив” плод е плодът, който проявява признаци на кръвна циркулация. При липса на такива признаци плодът се обозначава като „ мъртав”



(Foetus mortus). Терминът “мъртво раждане” се определя като смърт на плода преди раждането и след 20 гестационни седмици.

#### 2.6.4.Преждевременно раждане:

Раждане преди 37 - та гестационна седмица се обозначава като преждевременно. Според Министерството на здравеопазването предтерминно (недоносено, преждевременно) е това раждане при което плода е с телесна маса от 800 - 2499 грама в момента на раждането, включително и/или гестационна възраст 26 и/или гестационна възраст по – малко от 37 навършени гестационни седмици, независимо от това дали плодът е жив или мъртав. Ако телесната маса на живороден плод с телесна маса при раждането под 800 гр. и/или гестационна възраст под 26 гестационна седмица преживее 3 дена се вписва като преждевременно раждане.

Най-широко използваната и приета дефиниция за преждевременно раждане е тази на СЗО, която определя преждевременното раждане като всяко раждане преди 37 пълни седмици бременността или по-малко от 259 дни от първия ден на последната менструация на жената (LMP).

#### 2.6.5. Хипертензивни заболявания на бременността

Хипертензивните заболявания по време на бременността (пreekлампися и индуцираната от бременността хипертония) са третата водеща причина за майчина смъртност, след кървене и инфекциозни усложнения. Те засягат 5-10% от бременностите.

##### **А. Пreekлампися:**

Наличието на систолно кръвно налягане над или равно на 140 mmHg след 20 седмици бременност, открити два или повече пъти, разделени на 6 h с присъствието на протеинурия(наличие на уринарен

протеин в концентрации по – високи от 0,3g/l за 24 часа или при концентрация от 1g/l при две или повече изследвания за 6 часа).

#### В. Еклампсия

Развитие на генерализирани тонично-клонични гърчове при жена с прееклампсия при липса на други неврологични състояния, които могат да обяснят гърчовете.

#### С. Индуцирана от бременността хипертония (PIH):

Тя се дефинира като нововъзникнала хипертония на бременни след 20 г.с. или през първите 24 часа след раждането без присъствие на протеин в урината или други признаци на PE.

#### 2.6.6.Новородено с ниска за гестационната си възраст тегло:

Настоящите критерии на СЗО определят като малки за гестационната възраст (МГВ, SGA), се децата, с тегло под 2500 грама или чиито телесна маса и/или ръст са по-ниски от средните с повече от 2 стандартни отклонения ( $< - 2SD$ ).

#### 2.6.7.Полихидрамнион

Според препоръките на Обществото за майчина фетална медицина (Society for Maternal-Fetal Medicine – SMFM, 2018) като полихидрамнион при едноплодна бременност се определя когато индекса на околоплодна течност (AFI) е над 95-ия процентил за съответната гестационна възраст (AFI  $>24$  cm) или като индекс индекс по SDP(Single deepest pocket на околоплодната течност от измерен най-дълбокия вертикален джоб над 8 cm. (AFI  $>8$  cm)

### **III. ЦЕЛ**

Настоящото проучване има за цел да определи участието на ниските серумни нива на PAPP – A в неблагоприятния ход и изход на бременността.

### **IV. ЗАДАЧИ**

1. Да се идентифицират стойностите на PAPP-A в МоМ, при които може да се очакват различни усложнения на бременността.
2. Да се установят потенциалните усложнения и техният процент.
3. Да се определи прогностичната стойност на ниските нива на PAPP-A, като рисков фактор за развитие на хипертензивни заболявания на бременността (PE и PIH).
4. Да се определи прогностичната стойност на ниските нива на PAPP-A, като рисков фактор за раждане на новородени с ниско тегло (SGA).
5. Да се установи силата и връзката на съответните нива на PAPP-A, изследвани в първия триместър на бременността като фактор за преждевременно раждане.
6. Да се изготви на анамнестичен протокол за изследването.

## V. МАТЕРИАЛИ И МЕТОДИ

### 5.1 Клиничен материал

Проучването обхваща 698 последователни едноплодни бременности при жени подложени на скрининг в първия триместър за период от 3 години - от 2017 до 2020 год. При всяка една от тях е проведено ултразвуково изследване в 11 – 14, 22 и 32 седмици на бременността за скениране на вродени дефекти и измерване на растежа на плода.

Срокът на бременността по време на кръвното изследване е определен по датата на последната редовна менструация (ПРМ) и бе потвърден с ултразвуково изследване на парieto - сакралната дължина на плода (CRL). В съставения за тази цел анамнестичен протокол се включват: възраст, тегло, височина, индекс на телесната маса, кръвно налягане. Рискови фактори като: диабет, хипертония, тютюнопушене, спонтанни аборти, мъртво раждане, преждевременно раждане, раждане на дете с ниско за гестационната си възраст тегло както и фамилна анамнеза за раждане на дете с Даун синдром и други хромозомни и генетични заболявания.

При всички наблюдавани жени няма лабораторни и клинични данни за бъбречно заболяване или хипертония до края на първия триместър на бременността. Пациентките са дали информирано съгласие за използване на техните данни.

Изследването е проспективно. Данните за майката са събирани с анамнестичен протокол по време на рутинните посещения в женската консултация, при провеждане на биохимичен скрининг и ултразвуково

изследване на плода и ретроспективно от данните на посещенията от тях женски консултации и родилните отделения.

## **5.2 Методи:**

### **5.2.1 Ултразвуково изследване**

На всички бременни, участващи в проучването се провежда ултразвуково изследване на плода, което включва измерване на основните растежни показатели: CRL, BPD, HC, AC и FL. Измерват се задължително NT и NB. Прави се оглед на плода за структурни аномалии и органна патология. Оценява се количеството на околоплодната течност и локализация на плацентата.

### **5.2.2 Лабораторни показатели:**

От изследваните пациентки се взима 3-4 мл венозна кръв чрез венепункция на кубиталната вена при спазване на правилата за асептика и антисептика. Кръвта се обарботва в лаборатория, като се използва системата DELFIA Xpress (Perkin Elmer, Waltham, MA, USA). Коефициент на вариация по-малък от 5% от теста беше приет като приемлив. Оценените маркери през първия триместър бяха PAPP – A и свободен  $\beta$ -hCG.

Всички бременни с ниво на PAPP – A под 0.5 МоМ в първия триместър по време на биохимичния скрининг са селектирани в отделна таргетна група (104 жени), а тези с нормални нива в същата гестационна възраст се използват като контролна група (532 жени). Сравнява се честотата на пациентки с и без усложнения във двете групи.

Избраната група на бременните с нива на PAPP – A под 0.5 МоМ се базира на съобщенията в литературата за по – често срещан

неблагоприятен изход на бременността при тези нива.(Suchaya Luevan et al., 2018; Vesna Livrinova et al., 2018, Maryam Sadat Hoseini et al., 2020).

Стойностите от изследваните биохимични показатели (PAPP – A и  $\beta$ -CHG) в серума на бременната (PAPP-A и f $\beta$ -CHG са модифицирани в MoM (multiples of mediane).

Търси се информация за бременни, с медицински и акушерски усложнения при които бременността е завършила със загуба на плода (спонтанен аборт и/или мъртъв плод преди 24<sup>-тата</sup> седмица на бременността, мъртво раждане), както и за тези развили прееклампсия, еклампсия или предизвикана от бременността хипертония (класификация на Working Group Report on High Blood Pressure in Pregnancy), преждевременно раждане и раждане на плод с ниско за гестационната си възраст тегло (деца с тегло под 10th centile за съответната гестационна възраст, деца родени с тегло под 2500 гр.)

Прогнозната база данни се оценява от записи с пълна информация за протичане на всяка една бременност. Пациентките са наблюдавани до края на бременността и 24 часа след раждането за възможни усложнения.

Теглото, размерите и състоянието на плода се оценяват от неонатолог.

### **5.2.3 Анамнестичен протокол**

Материалът „Анамнестичен протокол ” включва:

1. Име и възраст на бременната.

2. Определяне на срока на бременността по датата на последна редовна менструация (анамнестично), верифициран сонографски с измерване на CRL.
3. Фамилна обремененост за РЕ.
4. Прекарани заболявания (обща и гинекологични).
5. Метод на зачеване (спонтанно или подпомогнато зачеване или чрез индукция на овулация и самостоятелно или *in vitro* оплождане)
6. Стойности на RR, тегло, ръст и BMI, наличие на отоци.
7. Менструален цикъл – особености.
8. Брой бременности и брой родени деца, усложнения на предходни бременности - с хипертензивно заболяване, спонтанни аборти, мъртво раждане, преждевременно раждане, родени деца с МГВ.
9. Медицинска анамнеза - (включително хронична хипертония, захарен диабет, антифосфолипиден синдром, тромбофилия и сърповидно-клетъчно заболяване)
10. Употреба на медикаменти - (включително антихипертензивни, антидепресанти, антиепилептични, аспирин, стероиди, бетамиметици, инсулин, тироксин др.)
11. Тютюнопушене
12. Стойности на PAPP-A и  $\beta$  – hCG в MoM
13. Сонографско изследване в 20 гест.седм.
14. Сонографско изследване в 32 гест.седм.
15. Развитие на хипертония или Преeklampсия

16. Изход от бременността за майката и плода.
17. Вид на родоразрешение: нормално раждане, оперативно раждане, индикации.
18. Състояние, тегло и размери на плода.

#### **5.2.4 Статистически методи**

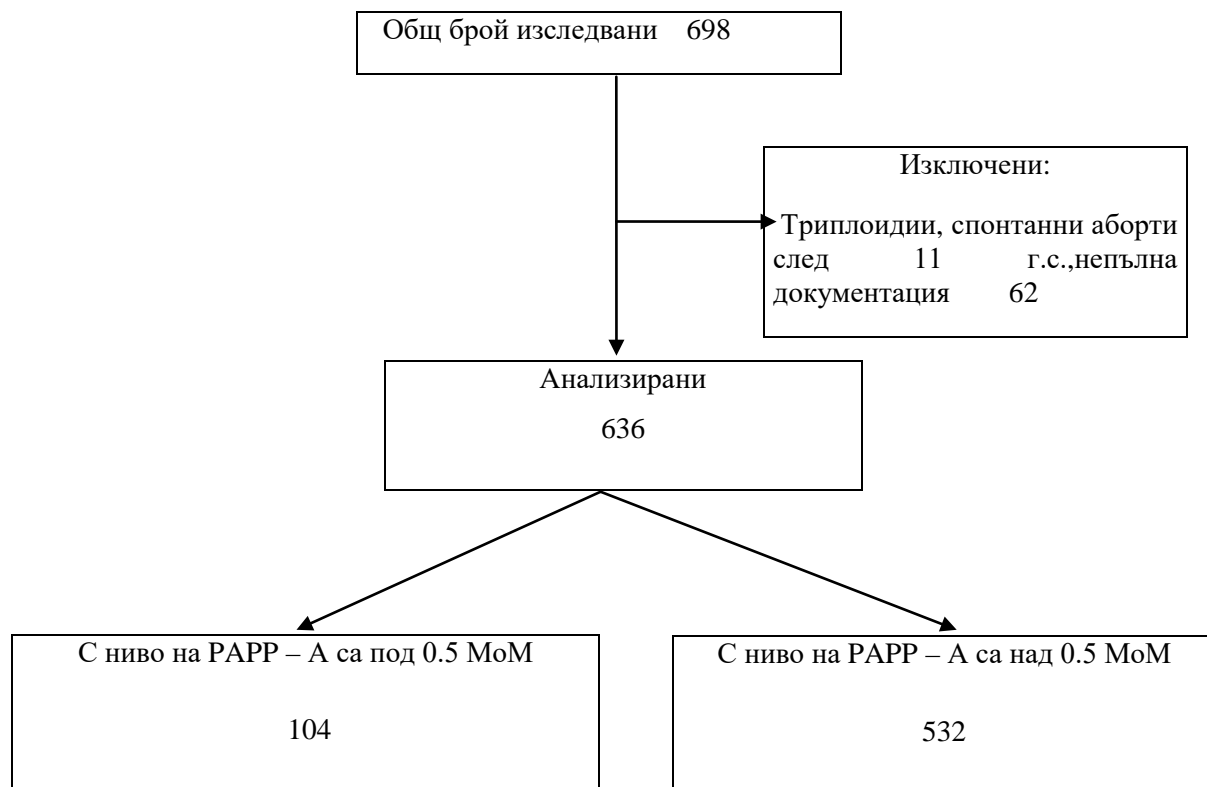
Статистическите анализи бяха извършени с използване на IBM SPSS версия 25.0. Описателни статистики за количествени променливи – средна аритметична, стандартно отклонение, стандартна грешка и 95% доверителни интервали. Отношение на шансовете е изчислено за оценка на прогнозата за проблеми в протичане на бременността при случаи с ниски PAPP-A и с 95% интервали на доверителност. Навсякъде е използвано ниво на значимост  $P < 0.05$ .

## **VI. РЕЗУЛТАТИ**

Проучването обхваща 698 последователни едноплодни бременности при жени подложени на скрининг в първия триместър за период от 3 години - от 2017 до 2020 год. От тях 62 пациентки отпаднаха от проучването - 35 жени поради непълна документация и 19 поради спонтанен аборт до 11 гестационна седмица. При 4 по повод на висок риск от биохимичния скрининг (под 1:250) се направи – NIPT (Non-Invasive Pregnancy Test) и поради установена тризомия 21, същите бяха прекъснати. При 4 от останалите пациентки бременността завърши със



спонтанен аборт между 11 и 20 седмица на бременността. При останалите 636 жени бременността е проследена до раждането (фиг.2)



Фиг.2 Изследвани бременни

Проследените 636 бременни са провели клиничен преглед и сонографско изследване между 11 и 13 гестационна седмици + 6 дни. Попълнен е и тяхния анамнестичен протокол. След прегледа на всички са взети кръвни проби за измерване на биохимичните маркери (PAPP-A и  $\beta$  – CHG).

Средните измервания на CRL през първия семестър не се различават съществено в контролната и в таргетната групи. Не се наблюдава разлика между средните измервания на гестационната седмица и NT. Основните характеристики на плода и пациентките са представени на табл.1 и табл.2

Табл. 1 Резултати от скрининга, проведен в първия триместър

Параметри	Таргетна група	Контролна група	P. Value
Gestational week	<b>12,24 ± 8,4</b>	<b>12,24 ± 5,4</b>	NS
CRL (mm)	<b>59 ± 11,28</b>	<b>60,78 ± 6,69</b>	NS
NT (mm)	1,15 ± 0,42	1,07 ± 0,48	NS
PAPP-A (MoM)	<b>0.78 ± 0.56</b>	<b>1.04 ± 0,57</b>	P <0.0001
β - CHG (MoM)	0.95 ± 0.69	1.017 ± 0,76	P =0.002

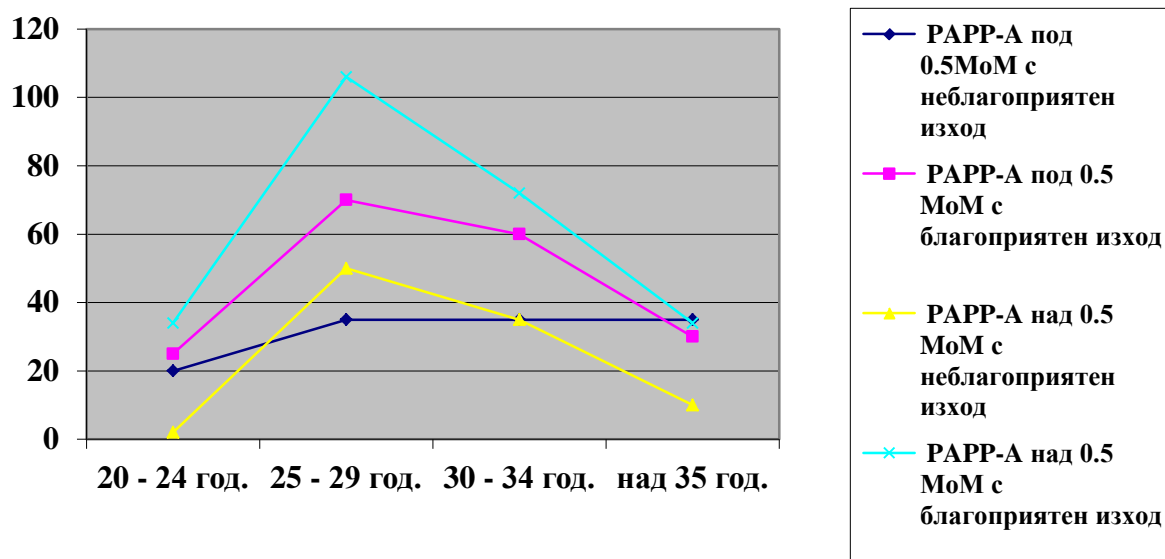
N. S. - not significant (стойностите не са значими)

Табл. 2 Характеристика на пациентките

Параметри	Таргетна група	Контролна група	P. Value
Възраст (години)	28,98 ± 5,51	29,46 ± 4,73	NS
Тегло (kg.)	60,18 ± 11,59	62,74 ± 13,17	P =0.012
Ръст (cm.)	162,40 ± 5,97	164,77 ± 6,09	P =0.005
Body mass index (kg./m <sup>2</sup> )	22,74 ± 5,30	23,09 ± 4,59	P <0.0001
Стойности на RR /sis	101,40 ± 9,94	103,78 ± 9,76	NS
Стойности на RR/dias	64,38 ± 7,08	65,55 ± 7,08	P =0.025
Хемоглобин (g/dl)	12,28 ± 1,08	11,69 ± 1,16	NS

N. S. - not significant (стойностите не са значими)

Средната възраст на изследваната популация по време на включване в изследването е 30.1 год. SD ± 4.5. Средната възраст и стойностите на хемоглобина са сравними. Стойностите на кръвното налягане и теглото и при двете изследвани групи по време на вземане на кръвните проби са подобни. Прави впечатление само разликата във височината и BMI на пациентките - P <0.0001. Разпределението по възраст е представено на Фиг.3



Фиг. 3 Разпределение на бременните по възраст.

От фигурата е видно, че възрастта над 35 години, в съчетание с нивото на RAPP-A под 10-я перцентил не подсилва тенденцията за неблагоприятен изход от бременността. Гестационна възраст при раждане е значително по-ниска в сравнените случаи спрямо контролите ( $P < 0,0001$ ). Средната гестационна възраст при раждане в контролите е 38.8 г.с. (SD- 1.11), а в таржетната група 36.5г.с. (SD- 2.73) – табл.3

Табл.3 Гестационна възраст при раждане и тегло на новороденото

Параметри	Таржетна група	Контролна група	P. Value
Гест.възраст при раждане	36. ± 2,73	38. ± 1,11	P <0.0001
Средно тегло на плода при раждане	2530,39 ±727.02,59	3332,63 ± 391,81	P <0.0001

Средно тегло при раждане от контролната група е 3332.63±391.81 g, докато в таржетната група е 2530.39 ± 727.02 g. Теглото на новородените от таржетната група е значително по-ниска от

тази на контролите. В зависимост от паритета и нивото на PAPP-A, бременните са разпределени в табл.4

Табл.4 Разпределение на бременните според паритета

<b>Общ брой бременни – 636</b>			
С ниво на PAPP-A под 0.5 МоМ - 104		С ниво на PAPP-A над 0.5 МоМ - 532	
Нулипара	Примипара и мултипара	нулипара	Примипара и мултипара
60	44	320	212
<b>57,69%</b>	42,31%	<b>60,15%</b>	39,85%

От таблицата е видно, че бременните нулипара са разпределени процентно приблизително по равно в таргетната и контролната групи. Мултипара и в двете групи също са сравними. Разпределението на бременните с неблагоприятен изход спрямо паритета в таргетната и контролната групи е отразено в табл.5

Табл.5 Разпределение на бременните спрямо паритета и изхода на бременността.

Брой раждания	PAPP-A $\leq$ 0.5 МоМ - 104		PAPP A $\geq$ 0.5 МоМ - 532	
	Усложнена бременност	Нормална бременност	Усложнена бременност	Нормална бременност
	42	62	39	493
Първо раждане	27 / <b>25.96%</b>	34/ 32.69%	24 / <b>4,51%</b>	310 / 58,27%
Второ раждане	14 / <b>13.46 %</b>	26 / 25.00 %	14 / <b>2,63%</b>	171 / 32,14%
Трето раждане	1 / <b>0.96%</b>	2 / 1.93%	1 / <b>0.19%</b>	12 / 2.26%

Около 5 пъти са по – чести усложненията на бременността в таргетната група, в сравнение с тези на контролната група. Те не зависят от поредността на раждането.

При сравняване на начина на родоразрешение прави впечатление по – големият процент на оперативно родоразрешение при бременните в таргетната група спрямо тези в контролната група. (табл.6).

Табл.6 Начин на родоразрешение в основните групи

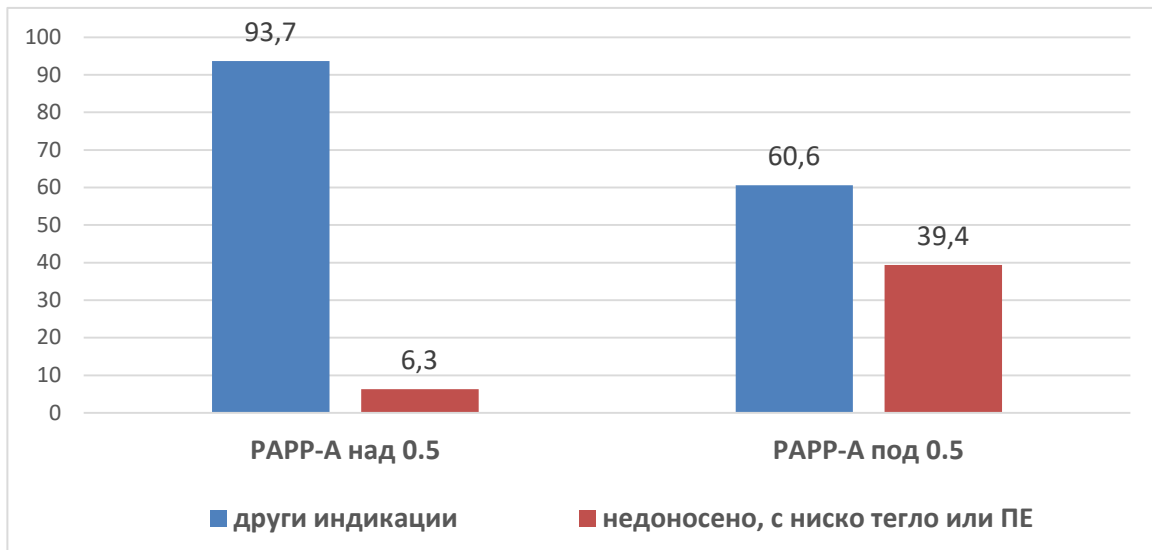
<b>Общ брой</b>	<b>PAPP-A &lt; 0.5 МоМ</b>	<b>PAPP-A &gt; 0,5 МоМ</b>
<b>636</b>	<b>104</b>	<b>532</b>
Родили нормално	41	239
Родили оперативно	63	293
Процент оперативно раждане	<b>60,58%</b>	<b>55,07%</b>

Честотата на цезаровото сечение също е по – висока в таргетната група(60.58%) срещу 55.07% в контролната група. (P = 0,017).

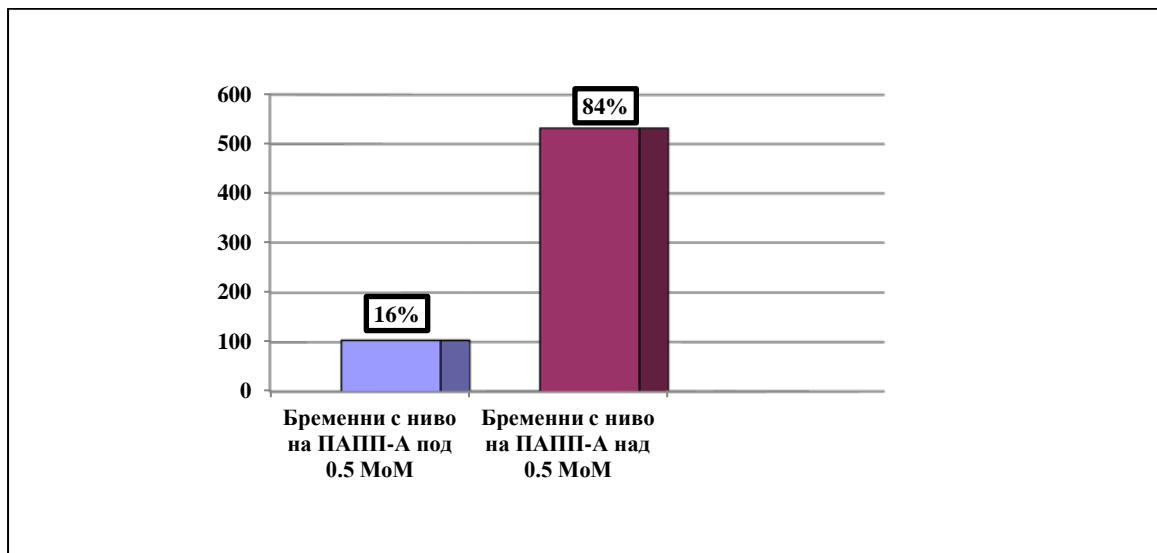
За рисковата група (PAPP-A<0.5) със СЦ по причина на ПЕ, преждевременно раждане и очаквани деца с ниско тегло са **39.4%**, а по други индикации (едър плод,ненапредвани на раждането, седалищно предлежание, асфиксия на плода и др.) са 60,6%. За таргетната групата ( PAPP-A > 0.5) със секцио СЦ по др. причини са 93,7%, а със секцио СЦ по причини недоносено, с ниско тегло или ПЕ са **6,3%**.

Връзката между Цезарево сечение по индикации – недоносено, с ниско тегло или ПЕ и по други индикации, различни от тези и нивото на PAPP-A е статистически значима (P<0,0001). Рискът за раждане с усложнения в таргетната група е R=9,753, 95% CI (5,791; 16,426), - фиг. 4

Фиг. 4 Оперативно родоразрешение поради РЕ, SGA или РВ.



От родилите 636 бременни при 104 (16%) стойностите на PAPP – A са под 0.5 МоМ – фиг. 5



Фиг.5 Процентно разпределение на бременните .

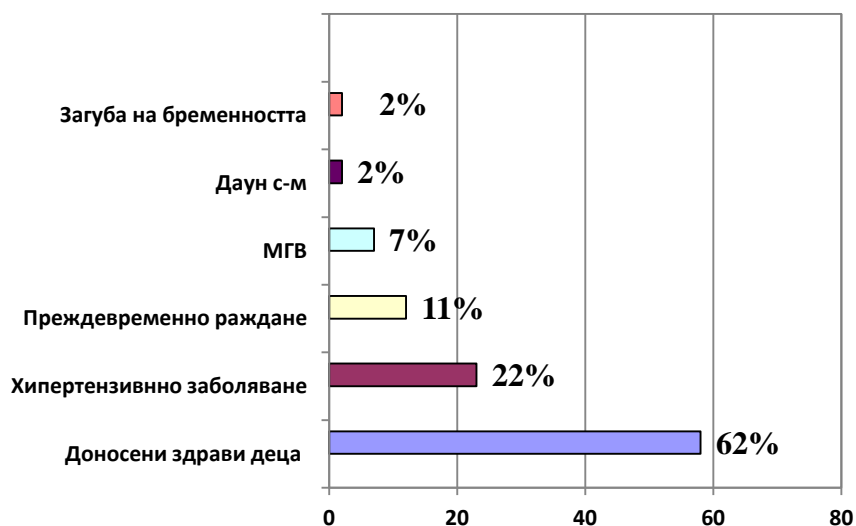
Таблица 7 сравнява неблагоприятните акушерски резултати в двете групи. Пациенти с повече от едно усложнение са преброени само веднъж, като се оценява само едно от тях.

Табл.7 Бременност и раждане в таргетната и в контролната група.

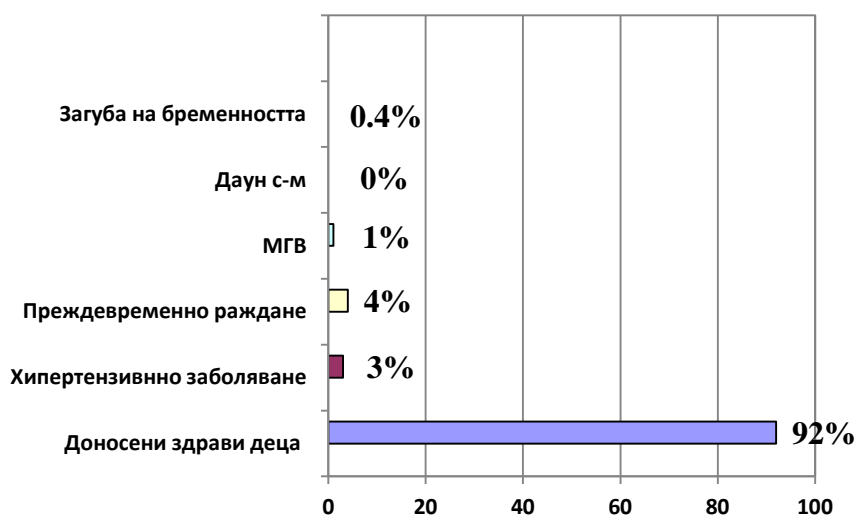
<b>Общ брой бременни – 636</b>			
<b>С ниво на PAPP-A &lt; 0.5 МоМ</b>		<b>С ниво на PAPP-A &gt; 0.5 МоМ</b>	
104		532	
<b>Бременност и раждане на жени с МГВ, ПР и ПЕ</b>	<b>Нормална бременност и раждане</b>	<b>Бременност и раждане на жени с МГВ, ПР и ПЕ</b>	<b>Нормална бременност и раждане</b>
46	58	39	493
<b>44.23%</b>	55.77%	<b>7.33 %</b>	92.67%

В таргетната група (серумно ниво на PAPP-A < 0.5 МоМ) в 55.77 % са родени здрави доносни деца, а в останалите **44.23%** има усложнения на бременността и раждането като преждевременно раждане, хипертензивни заболявания (РЕ и РИН), МГВ или загуба на плода. При контролната група (серумно ниво на PAPP-A > 0.5 МоМ) 92,67 % са родени здрави доносни деца, а подобни на гореизброените и усложнения са се в **7.33%** от случаите. Тези различия са статистически значими ( $P < 0.0001$ ).

Разпределението на различните усложнения на бременността при жените в таргетната група (серумно ниво на PAPP – A < 0.5 МоМ) и в контролната група (серумно ниво на PAPP-A > 0.5 МоМ) са онагледени във фиг. 6 и фиг. 7



Фиг.6 Усложнения на бременността при бременните със серумно ниво на PAPP-A < 0.5 МоМ

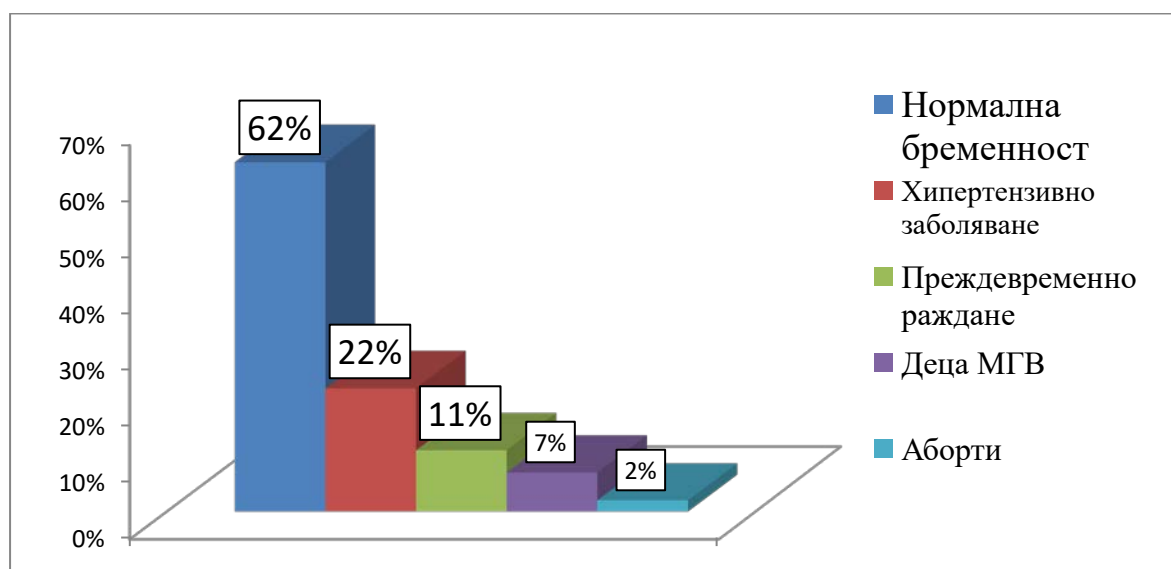


Фиг.7 Усложнения на бременността при контролната група (серумно ниво на PAPP-A > 0.5МоМ)



От Фиг. 6 и Фиг. 7 е видно, че в таргетната група честотата на тризомия 21 е по – голяма, отколкото в контролната група.

При жените с серумно ниво на PAPP-A < 0.5 МоМ най – голям е процентът на бременностите, усложнени с развитие на хипертензивни заболявания (PE или PИH – 22%), преждевременно раждане (11%), раждане на деца МГВ (7%), аборти след 11 гестационна седмица (2%) - фиг.8



Фиг. 8 Процентно разпределение на усложнения на бременността при серумно ниво на (PAPP – A < 0.5 МоМ.

## 6.1 Бременни, развили хипертензивно заболяване свързано с бременността

Ниското ниво на PAPP – A в майчиният серум води до ниски нива на инсулин подобен растежен фактор (IGF), което може да доведе до нарушение в развитието на трофобласта и от там до по – често

развитие на HDP. В проведеното проучване са изключени всички бременни с диабет, хипертония, тютюнопушене, както и тези, приемащи профилактично ниски дози аспирин. Връзката между серумните стойности на PAPP-A и развитието на хипертонично заболяване, свързано с бременността е показана на таблица 8.

Табл.8 Ниво на PAPP-A и развитие на HDP в таргетната и в контролната група

<b>Общ брой бременни – 636</b>			
<b>С ниво на PAPP-A &lt; 0.5 Мом</b>		<b>С ниво на PAPP-A &gt; 0.5 Мом</b>	
<b>N 104</b>		<b>N 532</b>	
<b>Бременност усложнена с HDP</b>	<b>Нормална бременност и раждане</b>	<b>Бременност усложнена с HDP</b>	<b>Нормална бременност и раждане</b>
23	81	14	518
<b>22.12%</b>	77.88%	<b>2.63 %</b>	97.37%

\*HDP - хипертонични усложнения на бременността

В таргетната група процент на бременните развили HDP е **22.12%**, а в контролната група - **2.63%**. При бременните в таргетната група HDP се развива около 10 пъти по – често, отколкото в контролната група. Тази разлика е статистически значима ( $P < 0.0001$ ).

## **6.2. Бременни с преждевременно раждане**

Ниските серумни нива на PAPP-A са свързани с преждевременно раждане и други неблагоприятни последици от бременността. (Jyoti Malik, 2016; Pummara P., 2016)

Данни от 184 страни от всички континенти показват, че процентът на преждевременно родените варира от **5 до 18%**. Данните

за Европа от 2013 год. са за равнище на недоносеност от **5.5 до 11.5%** (Zeitlin J., 2013). Според данните от Асоциацията по неонатология средният процент на преждевременните раждания у нас през последните години се движи между **9.5 и 10.5%**. В повечето предишни публикации, **наличието на други предразполагащи фактори за преждевременно раждане не са строго контролирани.**

Проучването се проведе, за да се определи силата на връзката между нивото на PAPP-A и развитието на “идеопатично преждевременно раждане” (преждевременно раждане без други предразполагащи фактори и причини), използвайки собствен референтен диапазон.

Етиологията на преждевременното раждане е многофакторна. За това за целите на проучването се изключват всички бременни с известни рискови фактори за преждевременно раждане, като: предишни преждевременни раждания, бременни с гестационен диабет, прееклампсия, хипертония, ниско разположена плацента, полихидрамния, многоплодна бременност, тютюнопушене, структурни и хромозомни аномалии на плода, планирано преждевременно раждане, възпалителни заболявания, инфекции.

**С живородени деца са 636 бременни. В 29 от случаите е настъпило преждевременно раждане (4,55%).** При 12 от тези бременности серумните стойности на PAPP-A са  $< 0.5$  MOM, а останалите 17 са с PAPP-A  $> 0.5$  MOM. Резултатите от процентното разпределение на недоносените са отразени в Табл.9

Табл. 9 Разпределение на недоносените в таргетната и в контролната групи

$RAPP-A \leq 0.5 \text{ MOM}$ N = 104	$RAPP-A \geq 0.5 \text{ MOM}$ N = 532
Брой бременни с преждевременно раждане - 12	Брой бременни с преждевременно раждане - 17
<b>11.54%</b>	<b>3.19%</b>

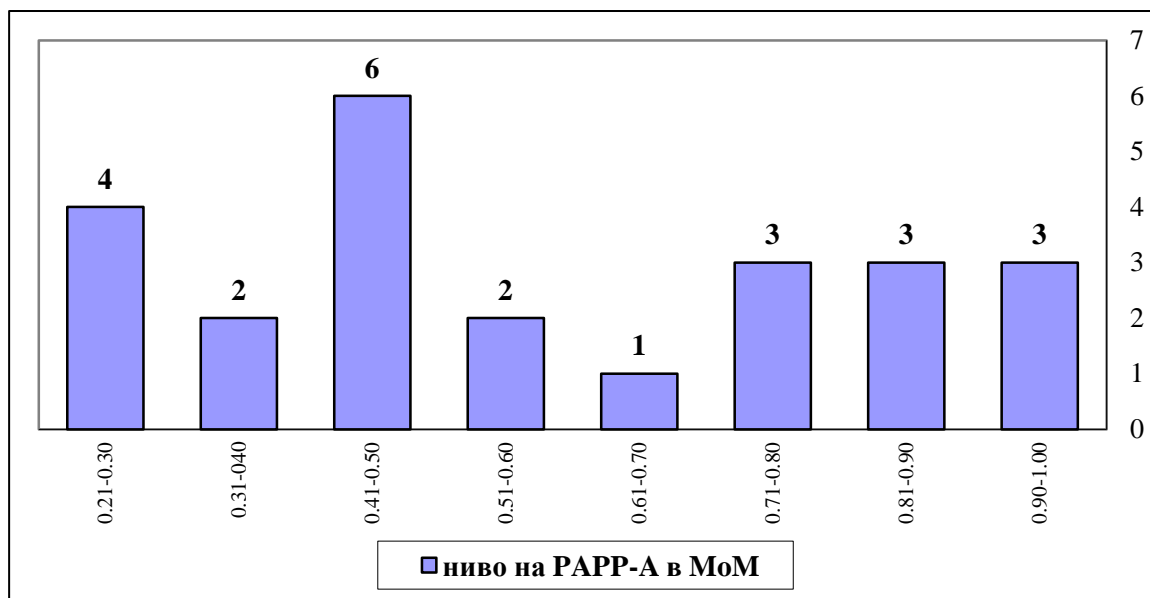
От таблицата е видно, че нивото на RAPP-A е различно за двете групи и тази разлика е статистически значима ( $P < 0,0001$ ).

Нивото на RAPP-A корелира във връзка с преждевременното раждане. Процентът на родилите преждевременно жени от проведеното изследване на бременни, при което са изключени всички рискови фактори на преждевременно раждане е **4.5%**. Това представлява половината от всички бременни, родили преждевременно.

Независимо от стойностите на RAPP-A идеопатичните преждевременни раждания са най – чести в 34 – 37 гестац. седмица. В двете групи почти не се среща екстремно рано преждевременно раждане (преди 28 гест.седмица).

В групата на жени със стойности на  $RAPP-A < 0.5 \text{ MoM}$  и преждевременно настъпило раждане новородените са с тегло от 1000 до 2499 грама. За разлика от контролната група със серумни стойности на  $RAPP-A > 0.5 \text{ MoM}$ . При тях теглото на новордените варира между 2001 и 2499 грама.

Според резултатите от серумното ниво на нивото на на PAPP-A разпределението на преждевременните раждания са отразени във фиг. 9



Фиг. 9 Разпределение на преждевременните раждания според нивото на PAPP-A

### 6.3. Бременни, родили дете с ниско за гестационната си възраст тегло

Бременностите, усложнени с развитие SGA са на трета позиция спрямо всички останали. Средните измервания на CRL през първия триместър не се различават значително между бебетата със SGA и бебетата с нормално тегло при раждане с коригиране на възрастта. Средните стойности на PAPP-A,  $\beta h$  - CHG и хемоглобина са сравними между двете групи. Не се наблюдава разлика между средните NT измервания - Табл. 10

Табл.10 Резултати от скрининга, проведен в първи триместър на бременността

	<b>SGA</b> (Smoll for gestational age)	<b>AGA</b> (Aproprate gestational age)	<b>P. Value</b>
Gestational week	12.24 ± 8.4	12.24 ± 5.4	N.S.
CRL (mm)	59.00 ± 11.28	60.78 ± 6.69	N.S.
NT (mm)	1.15 ± 0.42	1.07 ± 0.48	N.S.
PAPP-A (MoM)	<b>0.68 ± 0.40</b>	<b>1.04 ± 0.58</b>	<b>P=0.007</b>
β - CHG (MoM)	0.95±0.69	1.17 ± 0.76	N.S.

N S - not significant (стойностите не са значими), Smoll for gestational age (МГВ) – малки за гестационната възраст, Aproprate gestational age – Съответстващи за гестационната възраст

Новородените бяха разпределени в 2 групи – деца родени с ниско тегло (SGA) и деца родени с нормално тегло (AGA). Разпределението на бременните между двете групи (таргетна и контролна) спрямо гестационната възраст при раждане и теглото на новородените е представено на табл.11

Табл.11 Стойности на гестационната възраст и тегло при раждане, разпределени в двете основни групи

	Брой на изследвани новородени (n = 636)	SGA (n = 23)	AGA (n =613)	P. Value
Тегло на новородените (gr.)		2279.17 ± 257,13	3332.63 ± 391.81	<b>P&lt;0.0001</b>
Гест.възраст при раждане:		36.53 ± 2.73	38.80 ± 1.11	<b>P&lt;0.0001</b>

Smoll for gestational age (МГВ) – малки за гестационната възраст

Aproprate gestational age – Съответстващи за гестационната възраст

Таблицата нагледно представя, че бременните с МГВ раждат в по – малка гестационна възраст и съответно деца с по- ниско тегло. И при двете величини има статистическа достоверност. Разпределението на бременните, родили деца с SGA в зависимост от стойностите на PAPP-A е представено на табл. 12

Табл. 12 Бременни родили деца с SGA в таргетната и в контролната групи

Общ брой изследвани – 636			
Ниво на PAPP-A < 0.5 МоМ		Ниво на PAPP-A > 0.5 МоМ	
104		532	
Деца, родени със SGA	Деца, родени с нормално тегло	Деца, родени със SGA	Деца, родени с нормално тегло
12	92	10	522
<b>11.54%</b>	88.46%	<b>1.88%</b>	98.12%

В **11.54%** от бременните със серумно ниво на PAPP-A под 0.5 МоМ се наблюдава развитие на SGA, докато при тези със серумно ниво на PAPP-A над 0.5 МоМ този дял е едва **1.88%**. Видно е, че при бременни с PAPP-A под 0.5 МоМ се раждат над 6 пъти по – често деца с МГВ.

#### **6.4. Бременни със спонтанен аборт след 11 гестационна седмица**

Връзка между ниските нива на PAPP-A и загубата на бременност е доказана в много проучвания.(Dugoff et al., 2008. ; Scott et al., 2009)

В настоящото проучване честотата на абортите след 11 гестационна седмица в зависимост от нивата на PAPP-A в кръвта на бременните е отразена в табл.13

Табл. 13 Честота на аборти след 11 г.с., при различни нива на PAPP-A

<b>Честота на аборти в проучването</b>	
Бременни с ниво на PAPP-A < 0.5 Мом 104	Бременни с ниво на PAPP-A > 0.5 Мом 532
Брой аборти - 2	Брой аборти - 2
Честота – 2.12%	Честота – 0.36%

С оглед на много малък брой случаи на спонтанен аборт в направеното проучване резултатите от тази категория не са статистически значими.

### **6.5 Бременни с полихидрамнион след 20 г.с.**

В проведеното изследване върху 623 жени не се установи нито един случай на бременна с хидрамнион при серумно ниво на PAPP-A < 0.515МоМ.

### **6.6 Бременни с мъртав плод след 20 гестационна седмица.**

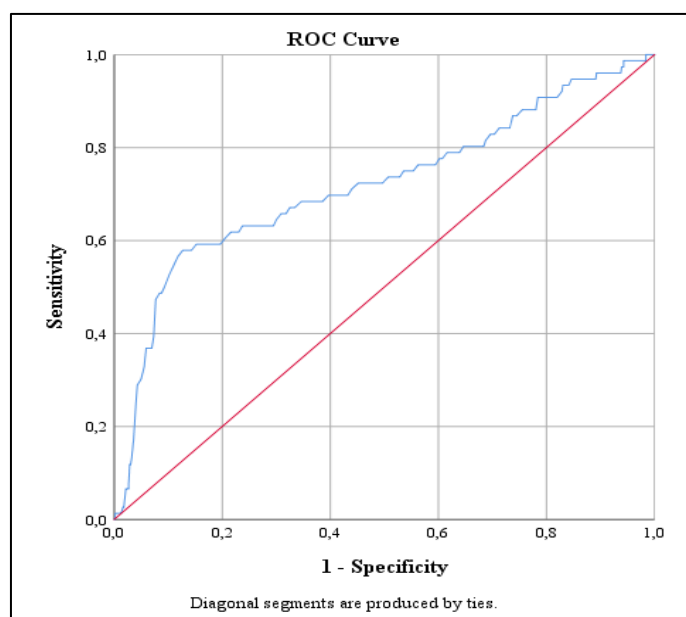
В проведеното проучване не се установи нито един случай на бременна вътрематочна смърт на плода при ниско серумно ниво на PAPP-A < 0.515 МоМ.



## VII. ОБСЪЖДАНЕ:

В множество проучвания, свързани с поява на различни усложнения в хода на бременността авторите посочват различни гранични стойности (cut off) за нивото PAPP-A изразено в МоМ. Те варират от PAPP-A < 0.4 МоМ. (Uysal G. Et al., 2017), до PAPP-A < 0.795. ( R. Katie Morris et al., 2017)

ROC анализа на проведеното проучване определя гранична стойност на PAPP-A от 0,525 МоМ за усложнения като хипертонични заболявания, преждевременно раждане или раждане на деца с ниско тегло - фиг.10



Фиг.10 Стойности на PAPP-A<0.525 предвиждащи развитие на HDP, PB, SGA (зоната под кривата 0.720).

### **Хипертонични заболявания, свързани с бременността.**

В направеното проучване при стойности на променливата PAPP-A под 0.525 МоМ случаите с хипертонични заболявания,

преждевременно раждане или раждане на деца с ниско тегло ще са 9 пъти повече. Тези резултати се различават от данните на другите автори. Оценката на риска  $OR=9.47$ , с 95% интервал на доверителност (5.64; 15.92).

### **Преждевременно раждане**

Не съществува самостоятелен или комбиниран метод за скрининг за преждевременно раждане с висока чувствителност.(E. Kurtul et al., 2016)

Понастоящем няма инструменти, които дават възможност за ранно прогнозиране на тези бременни.(KaplanZ.,Ozgu-Erdinc A.,2018)

По данни на Асоциацията по неонатология и тези от Националния регистър процентът на преждевременно раждане е 9.5 – 10.5%. Процентът на родилите преждевременно жени от проведеното изследване на бременни, при което са изключени всички рискови фактори на преждевременно раждане е **4.5%**. Това представлява половината от родилите преждевременно, от което можем да заключим, че нивото на PAPP-A е независим рисков фактор за преждевременно раждане.

### **Раждане на деца МГВ**

В проучвания, проведени отделно от Krantz et al. 2004 год. и Dugoff et al.2010, не се наблюдава корелация между ниското тегло при раждане и нивата на PAPP-A.

Други автори отчитат, че нивата на PAPP-A за първо тримесечие могат да допринесат за прогнозиране на теглото при раждане.(Huynh Morris R., 2017; Sung KU., 2017; Ciobanu A.et al., 2019).

ROC анализът в настоящето проучване показва, че по-ниските нива на този маркер (PAPP-A < 0.525 MoM) силно корелират с висок риск от SGA. Оценката на серумното ниво на PAPP-A е ефективно за прогнозиране на SGA с висока чувствителност и специфичност.

### **Полихидрамнион**

Полихидрамнионът се определя като патологично увеличение на околоплодната течност по време на бременността и е свързан с повишена перинатална заболяемост и смъртност. Най – честите причини за многоводие включват гестационен диабет, фетални аномалии с нарушено фетално поглъщане на околоплодната течност, фетални инфекции и други, по-редки причини.

Съобщаваното разпространение на полихидрамнион варира от 0.2 до 1.6% от всички бременности (Pri-Paz S. et al., 2012; A.Hamza A et al., 2013; G. Guin et al., 2014)

При около 40% от бременностите полихидрамнионът остава необясним по време на бременността (Abele H. et al., 2012).

Farkas et al., 2015 год. провеждат изследване на 300 бременности с ниско ниво на PAPP-A и установяват сравнително висок процент (15.1 %) на случаи с полихидрамион. Най – вероятно това е във връзка с включените в изследването бременни с диабет.

В настоящето проучване от 104 бременности с ниско ниво PAPP-A, при нито една не се установи полихидрамнион.

Не се установи и връзка между ниско серумно ниво на PAPP-A (< 5.15) и мъртав плод.

Абортите, преждевременното раждане, прееклампсията и родените деца малки за гестационната си възраст са основни фактори, определящи перинаталната смъртност и заболяемост. Голяма част от рутинните предродилни грижи включват откриване на жени с повишен риск от тези нежелани усложнения и са насочени към интензивен мониторинг и интервенции срещу тях. Често те се откриват или в момент, когато е твърде късно да се осигури оптималната намеса или изобщо не се откриват. Идентифицирането на жени с повишен риск за гореспоменатите усложнения през първия или втория триместър, дава възможност да се осъществи лечение и по – качествено наблюдение върху високорискови бременности.

Серумните нива на PAPP-A и свободният  $\beta$  hCG се изследват при всички бременни жени, провеждащи скрининг теста в първия триместър. Тези маркери, самостоятелно или в комбинация с ултразвукови измервания и/или в комбинация и на други биомаркери могат да се използват при идентифициране на бременни жени с риск от последващи усложнения на бременността и/или неблагоприятен перинатален/неонатален изход.

През последните години неинвазивните пренатални тестове (НИПТ) се налагат все по-уверено като скринингов вариант за установяване на генетични аномалии на плода по време на бременност с тенденция да заместят провеждания биохимичен скрининг в първия триместър. Обмислянето на общ скрининг на популацията, използвайки единствено cfDNA, трябва да се прецени спрямо факта, че традиционният скрининг с използване на серумни маркери дава възможност за прогнозиране на тежки усложнения на бременността.

## VIII. ОБОБЩЕНИЕ:

PAPP-A е биомаркер, който е част от ежедневния скрининг за синдром на Даун през първия триместър. Допълнителната полза от изследването му, описана в настоящото проучване, е прогнозирането на вероятността за развитие на хипертонични заболявания на бременността (HDP), ПР и раждане на деца МГВ.

Ниските нива на PAPP-A през първия триместър на бременността са показателни за лоша първична плацентация, което води до сериозни усложнения като ограничение на ембрионалния растеж, фетална смърт, преждевременно раждане и прееклампсия през трети триместър и раждане на деца с нискио тегло. Използването на стойностите на PAPP-A в ранните гестационни срокове, по време на биохимичния скрининг (11 – 14 г.с.) би дало възможност за селектиране на рисковите бременни, при които системното наблюдение, ранната профилактика и навременното лечение, могат да допринесат за намаляване на майчината и детска смъртност.

## IX. ИЗВОДИ

1. Измерването на стойностите на PAPP-A през 11 – 13+6 г.с. има прогностично значение за развитието на хипертензивни заболявания в по – късните срокове на бременността.
2. Измерването на стойностите на PAPP-A през 11 – 13+6 г.с. има прогностично значение за преждевременно раждане .
3. Измерването на стойностите на PAPP-A през 11 – 13+6 г.с. има прогностично значение за раждане на деца малки за гестационната възраст .
4. При стойности на PAPP-A  $< 0.515$  МоМ се очаква последващо развитие на HDP, PB или SGA.
5. При стойности на PAPP-A под  $0.515$  МоМ рискът за развитие на хипертензивно заболяване, преждевременно раждане или раждане на дете с ниско за гестационната възраст тегло е 7 пъти по- висок.

## **X. ПРИНОСИ**

### **10.1 Приноси с оригинален характер**

- 11 1. „Идиопатичните” преждевременни раждания зачестяват при стойности на PAPP-A под 0.525 MOM.
- 12 2. Процентът на „идиопатичните” преждевременни раждания е 4.5%, което е половината от всички преждеременно настъпили раждания.
- 13 3. В изследваната популация не се наблюдава развитие на полихидрамион или мъртъв плод, свързани с ниски серумни стойности на PAPP-A.
- 14 4. Възрастта над 35г., в съчетание с ниво на PAPP-A под 0.525 МоМ не подсилва тенденцията за неблагоприятен изход от бременността.

### **10.2.Приноси с потвърдителен характер**

1. Изследването на PAPP-A в първия триместър на бременността може да се използва като фактор предвиждащ развитието на HDP.
2. Изследването на PAPP-A в първия триместър на бременността може да се използва като фактор предвиждащ раждане на деца МГВ.
3. Гестационната възраст при раждане е значително по-ниска при бременни с ниско ниво на PAPP-A в сравнение с контролите ( $P < 0.0001$ ).

### **10.3.Принос с практически приложение**

Изработен е анамнестичен протокол за оценка на рисковите фактори водещи до развитие на НДР, ПР и МГВ

## **XI. ПУБЛИКАЦИИ ВЪВ ВРЪЗКА С ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД:**

1. **Иван Тодоров<sup>1</sup>**, Николай Тодоров<sup>1</sup>, Мария Ангелова<sup>1</sup>, Катя Пеева<sup>2</sup>, Ил. Попов<sup>3</sup>. Биохимични показатели, предвиждащи хипертензивни състояния на бременността без хронично бъбречно заболяване. Нефрология, хемодиализа и трансплантация. 2020, 4, 50 - 55

2. **Ivan Todorov<sup>1</sup>**, Nikolay Tododrov<sup>1</sup>, Mariya Angelova<sup>1</sup>, Katya Peeva<sup>2</sup>. Values of PAPP-A, associated with premature birth. Medicus. 2020; 25(3)383-388

3. **Иван Тодоров<sup>1</sup>**, Николай Тодоров<sup>1</sup>, Мария Ангелова<sup>1</sup>, Катя Пеева<sup>2</sup>. Връзка между ниско ниво на свързания с бременността плазмен протеин – А и новородени, малки за гестационната си възраст. Под печат в списание Акушерство и гинекология.

## **УЧАСТИЕ В НАУЧНИ ФОРУМИ**

1. Тодоров Н., Тодоров И., Ангелова М., Средно артериално налягане - предсказващ фактор за развитие на прееклампсия. (постер) XVIII Национален конгрес по стерилитет и репродуктивно здраве с международно участие 9 – 12.03.2017г.



## ХІІІ. ПРИЛОЖЕНИЯ

### АНАМНЕСТИЧЕН ПРОТОКОЛ

Дата на посещение.....ЕГН.....Тел. на брем.....

#### 1. Анамнестични данни

1.1. Име.....Год.....

1.2. ПРМ.....ВТР..... менстр.цикъл.....дни, нередовен.....

1.3. Особености на сегашната бременност.....

1.4. Придружаващи заболявания .....

1.5. Лекувана за стерилитет/ин витро?/.....

1.6. Стойности на RR.....САН.....Тегло.....кг,Ръст.....БМИ.....отоци.....

1.7. Тютюнопушене..... алкохол.....

1.8. Родени деца.....живи.....мъртви.....срочни.....дете с тегло.....кг

1.9. Аборти.....спонтанен.....по мед.показания.....по желание.....

1.10. Особености при предишни бременности и раждания.....

1.11. Наличие на PE, PIH, SGA при предходна бременност: да.....не.....

#### 2. Провенени изследвания и резултати

Срок на бременността CRL.....mm.....г.с.

12. Стойности на PAPP-A.....MoM                      b-CMG.....MoM

14. Усреднена стиноост в MoM на PAPP-A.....CRL.....mm    NT.....mm

15. Усложнена брем : 1. PE.....2. PIH.....недоносено.....SGA.....сп.аборт.....

16. Начин на родоразрешение: .PVN.....SC...../индикации.....

.....

17. Състояние на новороденото: APGAR....., тегло.....ръст.....

# Summary

## Abstract.

**Introduction:** Pregnancy-related plasma protein A (PAPP-A) is a protease that releases insulin-like growth factor. The role of this factor is to stimulate cellular mitosis, differentiation and trophoblastic invasion of decidua. The low level of maternal serum marker and fetal measurements obtained during the combined test during the first trimester are used to detect fetal aneuploidies. They may also be associated with some specific pregnancy-related complications such as: stillbirth, premature birth, hypertension, polyhydramnios, birth of children small of gestational age with chromosomally normal fetuses.

**Aim:** To determine the involvement of low serum PAPP-A levels in the adverse course and outcome of pregnancy.

**Material and methods:** Blood samples were taken from each patient who underwent biochemical screening and sent to a laboratory using the DELFIA Xpress system (Perkin Elmer, USA). The results are expressed in MoMs (multiples of median). The target group of 104 women had a PAPP-A level  $<0.525$  MoM. In the control group with PAPP-A level  $> 0.525$  MoM there are 532. The results in the two groups are frequently compared. A comparative assessment was made on the mode of birth, gestational week, the presence of intrauterine growth restriction, hypertension, premature birth, intrauterine fetal death, the presence of polyhydramnios. Newborns are examined by a neonatologist.

**Results:** In the target group of 104 patients, 22% developed pregnancy-related hypertension in 11% premature birth, children with low gestational age - 7%, fetal loss 2%. In the control group with 532 patients there were 3%, 4%, 1%, 0.4%, respectively. In

the target group, the risk assessment is OR = 9.47, with a 95% confidence interval (5.64; 15.92). In the study performed

the values of the variable PAPP-A below 0.525 cases of hypertension, premature birth or birth of low birth weight are expected to be 9 times more.

. The mean gestational age at birth in the controls was 38.8 g.s. (SD - 1.11), and in the study group 36.5g.s. (SD - 2.73)

**Conclusion:** There is a significant difference in adverse outcome in cases with serum PAPP-A levels <0.525 MoM. Patients with a PAPP-A level below 0.5 MoM have a high risk of preterm birth, low birth weight infants, and an increased incidence of hypertensive pregnancies.

