



**МЕДИЦИНСКИ  
УНИВЕРСИТЕТ ПЛОВДИВ  
ФАКУЛТЕТ „Здравни грижи“  
КАТЕДРА „Акушерски грижи“**

**д-р Златко Кироваков**

**Превенция на репродуктивни неуспехи и  
постнатални усложнения при жени с генетично  
обусловена тромбофилия**

**АВТОРЕФЕРАТ**

**За присъждане на образователна и научна степен  
„Доктор“**

Област на висше образование: 7. Здравеопазване и спорт

Професионално направление: 7.1 Медицина

Докторска програма: „Акушерство и гинекология“

**Плевен, 2024**



**МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ ПЛЕВЕН**  
**ФАКУЛТЕТ „Здравни грижи“**  
**КАТЕДРА „Акушерски грижи“**

**д-р Златко Кироваков**

**Превенция на репродуктивни неуспехи и  
постнатални усложнения при жени с генетично  
обусловена тромбофилия**

**АВТОРЕФЕРАТ**

За присъждане на образователна и научна степен

„Доктор“

Област на висше образование: 7. Зравеопазване и спорт

Професионално направление: 7.1 Медицина

Докторска програма: „Акушерство и гинекология“

**Научни ръководители:**

Доц. д-р Надежда Христова Хинкова, д.м.

Доц. д-р Емилияна Илиева Конова, д.м.

**Официални рецензенти:**

Доц. д-р Елис Хюдаим Исмаил-Ибишева, д.м.н.,

Доц. д-р Никола Калинов Поповски, д.м.

**Плевен, 2024**

Дисертационният труд съдържа 181 стандартни машинописни страници и е онагледен с 22 фигури, 52 таблици и едно приложение.

Използваните литературни източници включват 377 заглавия, от които 11 на кирилица и 366 на латиница.

Номерата на фигурите и таблиците в автореферата не отговарят на номерата на номерата в дисертационния труд.

Авторът е докторант в самостоятелна форма на обучение в Катедра „Здравни грижи“, Факултет „Здравни грижи“, Медицински университет – Плевен и е зачислен със заповед № 789/09.03.2023 г. Работи като акушер – гинеколог, Родилно отделение „УМБАЛ – Бургас“ - АД и МЦ „Прайм клиник“ – Бургас.

Във връзка с дисертационния труд са реализирани четири пълнотекстови публикации.

Дисертационния труд е обсъден, приет и предложен за публична защита на заседания на Катедрен съвет на Катедра „Акушерски грижи“, Факултет „Здравни грижи“ при МУ – Плевен, състоял се на 10.09.2024 г.

Научно жури в състав:

**Вътрешни членове за МУ – Плевен:**

1. Академик д-р Григор Ангелов Горчев, д.м.н.
2. Доц. д-р Никола Калинов Поповски, д.м.

Резервен вътрешен член за МУ Плевен:

Доц. д-р Пенчо Тончев Тончев, д.м.

**Външни членове за МУ – Плевен:**

1. Проф. д-р Елена Димитрова Димитракова, д.м.,  
Медицински университет – Пловдив

2. Доц. д-р Елис Исмаил-Ибишева, д.м.н.,  
Медицински университет – Варна

3. Доц. д-р Мария Ангелова Ангелова, д.м., Тракийски  
университет – Стара Загора

Резервен външен член за МУ – Плевен

Доц. д-р Павел Петров Добрев, д.м., Университет  
„Проф. д-р Асен Златаров“ гр. Бургас.

Публичната защита на дисертационния труд ще се състои на 10.12.2024 г., от 14:00 в зала „Амброаз Паре“, ТЕЛЕЦ на МУ- Плевен.

Материалите по защитата са публикувани на интернет страницата на МУ – Плевен

## **ИЗПОЛЗВАНИ СЪКРАЩЕНИЯ**

### **Съкращения на кирилица:**

АРТ	Асистиран репродуктивни технологии
АТ III	Антитромбин III
БТЕ	Белодробен тромбоемболизъм
ВТЕ	Венозен тромбоемболизъм
ИУРП	Интраутеринна ретардация на плода
ИР	Инсулинова резистентност
ИТМ	Индекс на телесна маса
ПЗБ	Повтарящи се загуби на бремеността
ПЕ/Е	Прееклампсия/Еклампсия
РП	Репродуктивни проблеми
СПА	Спонтанни аборти

### **Съкращения на латиница:**

ACE	Ангиотензин конвертиращ ензим
APC	Активиран протеин С
APS	Антифосфолипиден синдром
BMI	Боди мас индекс
CβS	Цистатионин beta-синтетаза
FVL	Фактор V Лайден
MTHFR	Метилентетрахидрофолат редуктаза
PTG	Протромбинов ген
t-PA	Тъканно плазминогенен активатор
UA-PI	Пулсативен индекс на маточна артерия

# **СЪДЪРЖАНИЕ**

<b>I. ВЪВЕДЕНИЕ</b>	<b>7</b>
<b>II. ЦЕЛ И ЗАДАЧИ</b>	<b>9</b>
<b>III. КЛИНИЧЕН МАТЕРИАЛ, МЕТОДИ НА ИЗСЛЕДВАНЕ. МЕТОДОЛОГИЯ И СТАТИСТИЧЕСКА ОБРАБОТКА НА РЕЗУЛТАТИТЕ</b>	<b>11</b>
<b>III.1. КЛИНИЧЕН МАТЕРИАЛ</b>	<b>11</b>
<b>III.2. МЕТОДИ НА ИЗСЛЕДВАНЕ</b>	<b>12</b>
<b>III.3. СТАТИСТИЧЕСКИ АНАЛИЗ</b>	<b>16</b>
<b>IV. РЕЗУЛТАТИ И ОБСЪЖДАНЕ</b>	<b>17</b>
<b>V. ДИСКУСИЯ</b>	<b>83</b>
<b>VI. ОБСЪЖДАНЕ НА РЕЗУЛТАТИТЕ</b>	<b>89</b>
<b>VII. ИЗВОДИ</b>	<b>93</b>
<b>VIII. ПРИНОСИ НА ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД</b>	<b>95</b>
<b>IX. ПРИЛОЖЕНИЯ</b>	<b>97</b>
<b>X. ПУБЛИКАЦИИ И НАУЧНИ СЪОБЩЕНИЯ СЪРЗАНИ С ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД:</b>	<b>103</b>

## I. ВЪВЕДЕНИЕ

Проблемът с репродуктивните неуспехи продължава да бъде един от най-актуалните проблеми на съвременното акушерство. Откриването през 60-те години на миналия век на нови генетични форми на тромбофилия - (Фактор V Leiden, Мутация G20210A в Протромбиновия ген, генетичен вариант C677T в гена на Метилентетрахидрофолат редуктаза, генетичен вариант в гена на Плазминоген активатор инхибитор 1 (PAI-1) (носителство на генотип 4G/4G), ангиотензин – конвертиращ ензим ACE D/D генотип и др.) и напредъкът в разбирането на молекулярните механизми на тромбофилията допринесоха за изясняването на причините за развитие и появата на нови възгледи за патогенезата на репродуктивните загуби.

Репродуктивните неуспехи (стерилитет, повтарящи се загуби на плода, усложнения на бременността и неуспешни инвитро фертилизации) са сериозен медицински, демографски и емоционален проблем, засягащ все по-голяма част от двойките в развитите страни.

Счита се, че стерилитетът (невъзможност за забременяване след едногодишни регулярни опити при жени под 35 год. и след 6 месеца – при жени над 35 год. възраст, СЗО), засяга средно 1 от 6 двойки, като тази честота се увеличава с възрастта.

Въпреки постоянното подобряване на медицинските технологии и подобряване на качеството на акушерската и гинекологична помощ, честотата на спонтанните загуби на бременността, не е склонна към намаляване и възлиза на 10 до 20% в структурата на всички клинично диагностицирани бременности. Тази патология продължава да бъде основната причина за репродуктивните загуби, което я поставя сред най - спешните проблеми на съвременната медицина не само у нас, но и в света. Клиничните загуби варират в зависимост от срока на бременността и възрастта на жената и могат да бъдат:

Биохимична бременност – 8 до 33 % в общата популация

Ранни загуби на плода – до 12 г.с. с честота средно 15%, като варират с възрастта: от 10% (20 – 24 год.) до 51 % (40-44 год.)

Късни загуби (12 – 20 г.с.) – около 4 %.

При някои двойки се наблюдават повтарящи се загуби на плода, които според (ASRM, 2012), включват: загуба на две или повече последователни клинични бременности до 20 г.с., а според (ESHRE, 2017): две или повече загуби до 24 г.с., включително и биохимични. Честотата само на клиничните е от 0,8 % -1,4 %, а с включени биохимични: 2 - 3 %.



## II. ЦЕЛ И ЗАДАЧИ

### Цел на изследването

Целта на настоящия дисертационен труд е да се разработи терапевтичен и превентивен алгоритъм на поведение с цел предотвратяване на повтарящите се загуби на плода, постнаталните и тромбоемболични усложнения, асоциирани с носителство на вродени генетични фактори за тромбофилия, при жени с анамнестични данни за репродуктивни неуспехи.

### Задачи:

Във връзка с целта на дисертационния труд си поставихме следните основни задачи:

2.1. Да се определят демографската характеристика, анамнестичните данни и изключващите фактори, за характеризирание на клиничната група изследвани жени с репродуктивни неуспехи и носителство на един или повече от следните 5 генетични фактора, асоциирани с тромбофилия: Фактор V Leiden; Мутация G20210A в Протромбиновия ген; Генетичен вариант C677T в гена на Метилентетрахидрофолат редуктаза; Генетичен вариант в гена на Плазминоген активатор инхибитор 1 (PAI-1) (носителство на генотип 4G/4G); Ангиотензин – конвертиращ ензим ACE D/D генотип.

2.2. Да се направи анализ на честотата на носителство на изследваните генни мутации в изследваната клинична група жени с репродуктивни неуспехи.

2.3. Да се определи съпътстващата патология и фамилната анамнеза, в клиничната и контролната група изследвани жени.

2.4. Да се направи оценка на динамиката в доплеровата велосиметрия на маточните артерии, усредненият PI от дясна и лява маточна артерия на бременните жени (6-7 г.с., 11-13+6 г.с., 20-22 г.с. и 35-36 г.с.) в клиничната и контролната групи.

2.5. Да се проследят в динамика отклоненията в ПКК и хемостазата през време на бременността – през 4-5

седмичен интервал, след 12 г.с., в клиничната и контролната групи.

2.6. Да се проследи изхода от бременността, раждането и пуерпералния период, както и състоянието на плода в рания неонатален период, в обследваните групи жени.

2.7. Да се изготви терапевтичен и превентивен алгоритъм на поведение спрямо спецификата и тежестта на генетичните мутации, с цел предотвратяване на често повтарящите се загуби на плода, тромбоемболичните и постнатални усложнения.

## **III. КЛИНИЧЕН МАТЕРИАЛ, МЕТОДИ НА ИЗСЛЕДВАНЕ. МЕТОДОЛОГИЯ И СТАТИСТИЧЕСКА ОБРАБОТКА НА РЕЗУЛТАТИТЕ**

### **III.1. КЛИНИЧЕН МАТЕРИАЛ**

Проучването е проспективно и ретроспективно. Проведено е в МЦ „Прайм клиник – д-р Кировакови“, гр. Бургас, МЦ КИРМ „Св. Елисавета“, гр. Плевен, и Родилно отделение на УМБАЛ Бургас – АД. Обхваща периода от януари 2021 г. до декември 2023 г.

В проучването са включени 459 бременни жени.

Клинични характеристики на изследваните групи пациентки

#### **III.1.1. Клинична група**

Пациентки с установена вродена тромбофилия – (n=309) бременни жени, регистрирани в женската консултация, носители на един или повече генетични тромбофилични фактори и репродуктивни неуспехи в миналото. При тях е извършен анализ на: генетичния спектър на носителство на тромбофилични мутации; анамнестичните данни за лични тромботични инциденти; фамилна анамнеза; съпътстващата патология; акушерска анамнеза; протичане на минали бременности; протичане на настоящата бременност; раждането и пуерпералния период.

За анализ на протичането на бременността, раждането и следродовия период клиничната група се раздели на две основни подгрупи в зависимост от носителството на PAI I и ACE

- Група 1 - жени с мутация в гена на PAI I – хетеро- или хомозиготно носителство (5G/4G или 4G/4G), и нормален генотип на ACE (I/I) - (n=225).

- Група 2 – жени с мутация в гена на PAI I (хетеро или хомозиготно носителство) + хомо или хетерозиготна мутация в гена на ACE (D/D, I/D) - (n=84).

Критерии за изключване от клиничната група:

Възраст > 40 години

Пациентки с придобита тромбофилия  
(антифосфолипиден синдром)

Установена хромозомна или друга генетична  
аномалия

Инфекции по време на бременността

Анатомични аномалии

Многоплодна бременност

### III.1.2. Контролна група

Бременни жени без анамнестични данни за тромбофилия, репродуктивни неуспехи и тромботични инциденти, регистрирани в женската консултация, с нормално протекли бременност и раждане в миналото (n=150).

## III.2. МЕТОДИ НА ИЗСЛЕДВАНЕ

За определяне честотата на тромбофиличните мутации, установяване усложненията на бременността, установяване прогностичната стойност, Пулсативния индекс на Маточните артерии и на коагулационния статус, анализирани на протичането на бременността, гестационния срок и начина на родоразрешение, състоянието на плода след раждане и проследяване на пуерпералния период са използвани четири групи методи:

1. Клинични методи
  2. Апаратни методи
  3. Параклинични методи
  4. Епидемиологични методи
- ### III.2.1. Клинични методи

III.2.1.1. Общ статус, акушерски статус и акушерско изследване, при регистрация на пациентките в женска консултация (ЖК)

При регистрирането на всяка бременна жена в ЖК беше извършван акушерски преглед. Беше определен Индекс на телесна маса (ИТМ) в началото и края на бременността.

ИТМ = Телесно тегло (кг) / Височина на квадрат (в метри).

Затлъстяването се определя, когато стойността на индекса за телесна маса е по-голям от 30 кг/м<sup>2</sup>. Повишено т.т. се смята, ако ВМІ е между 25 и 30 кг/м<sup>2</sup>.

Артериалното налягане е регистрирано ежемесечно чрез използване на валидизирани автоматични апарати за измерване на кръвното налягане и на двете ръце след покой от 5 минути, в седнала позиция на пациентката.

При приемането на всяка бременна жена в болницата, бе извършван акушерски преглед. Чрез определяне на акушерския статус се установява положението на маточната шийка, консистенцията на маточната шийка, разширението на цервикалния канал, скъсяването на маточната шийка, точното разположение на подлежащата част на плода спрямо *linea interspinalis* и състоянието на околоплодния мехур.

### III.2.1.2. Определяне Apgar score на новороденото

Оценката за състоянието на новороденото след раждането се извършва чрез определяне на Apgar score от дежурен неонатолог. Това е бърз ориентировъчен метод, който дава информация за състоянието на новороденото и нуждата от реанимация.

Изследват се пет признака: дишане, сърдечна дейност, цвят на кожата, мускулен тонус и реактивност. Всеки признак се оценява с 0, 1 или 2 точки, сумират се и резултатът оформя Apgar score. Apgar score на 1-ва минута показва необходимостта от първична реанимация, а по

Аргар score 5-тата минута може да се използва за по-дългосрочна оценка на състоянието на новороденото.

### III.2.2. Апаратни методи

#### III.2.2.1. Образна диагностика - ултразвуков метод

При всички жени по време на бременността е извършен ултразвуков преглед за оценка на състоянието на плода, плацентата, околоплодната течност ежесечно до 30 г.с, след което през двуседмичен период от време.

Чрез този метод на изследване се получи информация за гестационната възраст на плода, може да се определи кои от фетусите имат хипотрофия (ние приехме, че при тегло на плод под 10-тия перцентил, плодът е хипотроф), измервани са BPD, HC, AC, FL и е изчислявано средното очаквано тегло на плода. Определяно е разположението на плода в матката, зрелостта и разположението на плацентата, както и количеството на околоплодна течност. Чрез УЗИ се поставя диагнозата на специфичните усложнения: като мисед аборт, кухо яйце, плацентарна недостатъчност, втрематочна ретардация на плода (ИУРП), фетална смърт, олигохидрамнион, полихидрамнион, повишена резистентност на утеринните съдове спрямо номограмата за съответния гестационен срок.

Изследвана е средната стойност на пулсативния индекс от двете УТА чрез доплерова велосиметрия в 6-7 г.с., 11 – 13+6 г.с., 20 – 22 г.с., 30 – 32 г.с. За изследване на кръвотока в маточните артерии са използвани висок клас апарати с висока разделителна способност GE и Mindray. Използват се пулсово и цветно картиране. Вълновите криви на скоростта на кръвотока се регистрират с 3.5 MHz и 5 MHz чрез трансабдоминален конвексен трансдюсер с 3.2 MHz доплерова честота.

Изследването се провежда трансабдоминално с поставена ултразвукова сонда надължно в супрапубисното пространство, пациентката е в легнало положение по гръб. Трансдюсерът се поставя успоредно на предна маточна

стена в истмичната и част. Проседява се а. *iliaca communis* до мястото на бифуркацията ѝ, след което трансдюсерът се насочва медиално в същия план, при което се изобразява а. *Uterina*. Инсонационният прозорец се поставя приблизително на 1 см медиално от мястото, в което маточната артерия пресича а. *iliaca externa*. Ъгълът на инсонация трябва да е под 30 градуса, и акустичен прозорец от 2 мм. ширина, за да покрие целия съд. Максималното систолно налягане в съда трябва да бъде не по-малко от 60 см.в секунда, за да може с точност да се оцени правилния съд, а не негово разклонение. В този момент, започва регистрирането на вълновите криви.

### III.2.2.2. Антропометрия на плода

Антропометрични методи са използвани при всички новородени непосредствено след раждането. Измерени са теглото на електронна везна в грамове и ръста в сантиметри при всички новородени.

### III.2.3. Параклинични методи

#### III.2.3.1. Лабораторни изследвания

При всяка жена е извършено изследване на пълна кръвна картина, коагулационен статус, витамин Д, TSH, FT4, anti – TPO (Микрозомални антители) и anti – Tg, още при подготовката за забременяване, както и определено генетичното носителство на мутантния ген.

Оценявани са хемоглобин, хематокрит, еритроцити, левкоцити, тромбоцити, хемостазните показатели: фибриноген, Д – димер, АПТТ, време на кръвене и време на съсирване, през 3 – 4 седмичен период от време. Чрез получените стойности на хемоглобин, хематокрит, тромбоцити успяхме да открием случаите с анемия и тромбоцитопения на бременността, както и повишена и намалена съсирваемост на кръвта при хемоконцентрация и хемодилуция.

За оценка на микробиома на влагалището и маточната шийка, в първия и третия триместър на бременността беше извършено микробиологично изследване на влагалищното съдържимо и PCR – DNA от цервикален секрет за уреаплазма, микоплазма и хламидия.

### III.2.4. Епидемиологични методи

#### III.2.4.1. Информационен метод

При невъзможност за лична комуникация с пациентката, данните са взимани от документацията – „Обменна карта на бременността“, „История на заболяването“ и „Епикриза при изписване на пациентката“

#### III.2.4.2. Анкетен метод

При всички бременни жени е използван този метод. Въпросите касаят протичането и изхода на предходни бременности, завършили с ранна или късна загуба на плода, ранна преекламписия, интраутеринна растежна ретардация на плода, пред - и следродилни усложнения като варикозна болест на долните крайници, повърхностен и дълбок тромбофлебит, както и протичането на настоящата бременност, начало на започната антикоагулантна и антиагрегантна терапия, кървене по време на настоящата бременност и наличие на субективно оплаквания.

## III.3. СТАТИСТИЧЕСКИ АНАЛИЗ

### Статистически методи

Данните са събрани и регистрирани в Microsoft Excel и обработени в R studio 4.2.2., като са използвани библиотеките stats, tidyverse, ggplot, rstatix за провеждане на



дискриптивна статистика, дисперсионен анализ и пост-кок анализи.

Дискриптивна статистика - представени са основните параметрите на променливите от интерес при различните групи обследвани жени- средна аритметична, медиана, стандартно отклонение и вариация- заедно с честотното им разпределение.

Непраметрични методи за проверка на хипотези:

$\chi^2$  анализ – използван за определяне на наличието на зависимост между категорийни променливи спрямо честотното им разпределение.

Тест на Ман-Уитни за наличие на статистически значима разлика между две групи при зависима променлива с липса на нормално разпределение.

Дисперсионен анализ - използван еднопосочен дисперсионен анализ (One-way ANOVA) за различните величини спрямо групите обследвани жени. Използван е и дисперсионен анализ с повторни измервания (Repeated measures ANOVA) за тестване наличието на статистически значима разлика в различните периоди (гестационни седмици) спрямо определен количествен параметър.

Пост-хок Тьюки тест – направен е за тестване на статистическата значимост на отделните сравнения между двойките групи/периоди с цел да се проследи разлики в отделните двойки.

Пост-хок Бонферони тест – направен е за тестване на статистическата значимост на отделните сравнения между двойките групи/периоди с цел да се проследи разлики в отделните двойки.

#### **IV. РЕЗУЛТАТИ И ОБСЪЖДАНЕ**

Да се определят демографската характеристика, анамнестичните данни и изключващите фактори за характеризиране на клиничната група изследвани жени с репродуктивни неуспехи и носителство на един или повече

от следните 5 генетични фактора, асоциирани с тромбофилия: Фактор V Leiden; Мутация G20210A в Протромбиновия ген; Генетичен вариант C677T в гена на Метилентетрахидрофолат редуктаза; Генетичен вариант в гена на Плазминоген активатор инхибитор 1 (PAI-1) (носителство на генотип 4G/4G); Ангиотензин – конвертиращ ензим ACE D/D генотип.

Демографската характеристика и анамнестичните данни

**Таблица 1.** Демографски профил на жените спрямо двете групи

	Клинична група А (n=309)				Контролна група Б (n=150)				Mann-Whitney 'U' тест	
	Shapiro-wilk		M	S.D.	Shapiro-Wilk		M	S.D.	Статистика	P-value
	Статистика	P-value			Статистика	P-value				
Възраст (г.)	0.95	0.001*	31.75	5.89	0.95	0.001*	30.75	5.53	1.64	0.101
ВМІ	0.97	0.006*	25.19	3.38	0.98	0.027*	24.99	2.49	0.03	0.977

Резултатите от таблица 1 показват дискриптивна статистика на жените от група А (клинична група, n=309) и група Б (контролна група, n=150) спрямо възраст и ВМІ, както и непараметричен тест на Ман-Уитни за разлики в двете групи спрямо двата демографски признака. И при двете групи бременните жени са около 31 годишни със средно отклонение  $\pm 5.5-6$  години. ВМІ индексът е средно около 25 и при двете групи, но има по-голямо стандартно отклонение в група А, което показва, че там стойностите варират малко повече от тези при група Б. И двете променливи при двете групи жени нямат нормално разпределение, затова и тестът за различие в средните е непараметричния на Ман-Уитни. P-value на теста и за двете променливи е по-голям от нивото на значимост  $p=0.05$ , което показва липса на различие в средните между двете и за двете променливи. Следователно, жените от изследваните А и Б група са със сходни средна възраст и ВМІ.

Втората таблица предоставя дискриптивна статистика на социодемографските фактори - пушене, семейно положение, брой бременности, брой раждания и клинични състояния – разширени вени, анемия, бременност, фамилна анамнеза за тромбоза и фамилна история за диабет.

**Таблица 2.** Социодемографски фактори, дискриптивна статистика и хи-квадрат анализ

	Група А (n=309)	%	Група Б (n=150)	%	$\chi^2$	P-value
					Статистика	
<b>Пушачи</b>						
Да	122	39.5	36	24	10.87	0.001*
Не	187	60.5	114	76		
<b>Семейно положение</b>						
Семейни	168	54.4	64	42.7	5.53	0.019*
Несемейни	141	45.6	86	57.3		
<b>Поредна бременност</b>						
	<b>n</b>	<b>%</b>	<b>n</b>	<b>%</b>	120.06	0.001*
Прими́гравида	88	28.50	68	52		
Секундагравида	116	37.50	47	24.70		

Мультигравидна	105	34.00	35	23.30		
<b>Брой раждания</b>						
Нераждали	247	79.9	81	54.00	34.48	3.26E-08*
Едно	58	18.8	61	40.70		
Две и повече раждания	4	1.30	8	5.30		
<b>Спонтанен аборт в миналото</b>						
Ранна загуба на бременността < 10.г.с.						
-една загуба	62	20.06	0	0		
-повече от две загуби	234	75.72	0	0		
късна загуба на бременността до 24 г.с.	13	4.20	0	0		

Пушачите в група А жени са 39.5% в сравнение с 60.5% непушачи, като в група Б са 76% на 24% в полза на непушачите.  $\chi^2$  теста за независимост между две категорийни променливи, показва, че има разлика в очакваните стойности на пушачи в група А и група Б ( $p$ -value<0.05), което води до заключението, че жените от група Б са с по-голяма вероятност да не пушат отколкото в другата група.

Разглеждайки семейния статус, омъжените жени в група А са повече от тези в група Б - 55.4% на 42.7%. Спрямо хи-квадрат теста средните честоти в двете групи за различни, тоест има наличие на статистически значима разлика, което означава, че очакваните стойности на омъжени/неомъжени жени се различават.

Очакваният брой поредна бременност (Gravida) на жените в двете разглеждани групи статистически се различава спрямо хи-квадрат анализа, което се потвърждава и от видимите разлики в техните честоти. Бременните от група А показват по-висока честота на бременности като 34% и 32% имат съответно повече от 3 и повече от 2 бременности, кумулативно 65% имат над една бременност, 28.5% от тази група имат само една бременност и само 5.5% не са били бременни. При група Б нещата са по-различни- 52% от жените имат само една бременност и останалите 58% са разделени както следва: 24.7% с две бременности, 23.3% с три и повече, като тук няма жени, които не са били бременни. Гледайки към брой на ражданията след бти месец, цели 79.9% от жените в група А не са успели да имат раждане, 18.8% имат едно дете и само 1.3% повече от две. При група Б жените, нямащи живи деца са 54%, тоест 54% от бременните не са успели да родят, което в сравнение с група А 93.3% е доста по-малък процент, имайки и предвид, че в група Б най-висок процент са жените с една бременност. В група Б 40.7% от жените имат едно дете и 5.5% 2 и повече.  $\chi^2$  тестът потвърждава статистически значимите различия между честоти на броя раждания при двете групи жени. Последно в таблица 2 е разгледан

спонтанния аборт в миналото, като при контролната група Б няма такива жени, докато при А са разделени на ранна загуба, от които с една загуба 20.06% и с повече от две 75.72% от жените, и жени с късна загуба до 24 г.с.- само 4.20%. Тук преобладават жените с ранна загуба и повече от две загуби.



**Таблица 3.** Придружаващи заболявания в клиничната (А) и контролната група (Б)

<i>Структура на придружаващата патология в клиничната и контролна група жени</i>						
	Клинична група А		Контролна група Б			
	n=309	%	n=150	%	$\chi^2$	P-value
					Статистика	
<b><i>Варикозна болест</i></b>						
Няма	162	52.43%	134	89.33%	60.99	5.711E-14*
Варикозна болест на долните крайници	102	33.01%	14	9.33%		
Варикозна болест на вулва и вагина	45	14.56%	2	1.33%		
<b><i>Хипертонична болест</i></b>						
Има	54	17.48%	13	8.67%	6.286	0.012*
Няма	255	82.52%	137	91.33%		

<b><i>Инсулинова резистентност и диабет</i></b>						
Няма	78	25.24%	150	100%	225.75	1.087E-47*
Инсулинова резистентност	135	43.69%	0	0%		
Диабет - тип I	4	1.29%	0	0%		
Диабет - тип II	16	5.18%	0	0%		
PCOS	76	24.60%	0	0%		
<b><i>Заболяване на щитовидната жлеза</i></b>						
Няма	239	73.3%	150	100%	77.28	1.97E-09*
Субклиничен тиреоидит на Хашимото	67	21.68%	0	0%		
Базедова болест	3	0.97%	0	0%		
<b><i>Анемия</i></b>						
Няма	257	83.17%	134	89.3%	3.05	2.18E-01*
Желязодефицитна анемия	45	14.56%	14	9.3%		
Таласемия	7	2.27%	2	1.4%		

Състоянието Varicose vein store (Варикозна болест) е представено в следните категории - без наличие, наличие върху долните крайници и наличие на вулвата и вагината. Резултатите в таблица 3 отчитат, че 33.01% от жените в група А имат варикозна болест на долните крайници, 14.56% имат на вулвата и вагината и 52.43% нямат такава патология. Група Б показва съвсем различна тенденция- 89.33% от жените нямат варикозна болест, 9.33% имат на долните крайници и 1.3% имат на вулвата и вагината. Очаквано, хи квадрат теста показва наличие на статистически значима разлика в наличието на разширени вени между двете групи жени ( $p\text{-value}=5.711\text{E-}14$ ).

При хипертензивната болест в група А 17.48% от жените има такова заболяване и 82.52% нямат, докато при Б само 8.67% са с хипертензивно заболяване и 91.33% не са, като хи-квадрат тестът потвърждава наличието на статистически значима разлика в наличието на хипертензивна болест при експерименталната и контролната група ( $p\text{-value}= 0.012$ ).

При инсулиновата резистентност 25.24% от жените в група А нямат проява, 43.69% имат такава резистентност, 1.29% имат диабет тип I, 5.18% имат диабет тип II и 24.60% имат PCOS. В група Б не се наблюдават жени с инсулинова резистентност, като хи-квадрат теста потвърждава разликата в наличието на тази патология при двете групи жени ( $p\text{-value}=1.087\text{E-}47$ ).

Разглеждайки заболяванията на щитовидната жлеза, при двете групи жени се оказва, че 73.3% от жените в група А нямат такова заболяване, 21.68% имат субклиничен тиреоидит на Хашимото и само 0.97% са с Базедова болест. При група Б няма жени с развито заболяване на щитовидната жлеза.  $\chi^2$  тестът доказва наличие на статистически значима разлика между контролна и експериментална група при заболяване на щитовидната жлеза ( $p\text{-value}=1.97\text{E-}09$ )

Резултатите от наличието на анемия показват по-близки резултати в честотите на жените от двете групи спрямо

различните категории, но  $\chi^2$  теста показва все наличие на статистически значими разлики между двете групи. 83.17% и 89.3% са респективните проценти на жените от групи А и В, които нямат форма на анемия. 14.56% и 9.3% са съответните проценти на жените от двете групи, които имат желязодефицитна анемия и 2.27% на 1.4% са жените от група А и Б съответно с наличие на Таласемия.

**Таблица 4. Фамилна анамнеза за обремененост**

<b>Фамилна анамнеза за обремененост</b>						
	Клинична група А (n=309)		Контролна група Б (n=150)		$\chi^2$	P-value
	n	%	n	%	Статистика	
<b>Фамилна анамнеза за тромбоза, инфаркт на миокарда и/или инсулт</b>						
Има	43	13.9%	10	6.67%	5.1956	0.023*
Няма	266	86.1%	140	93.33%		
<b>Фамилна анамнеза за хипертония</b>						
Има	62	20.06%	17	11.3%	5.4	0.02*
Няма	247	79.94%	133	88.7%		
<b>Фамилна анамнеза за диабет</b>						
Има	58	18.77%	16	10.67%	4.9	0.027*
Няма	251	81.23%	134	89.33%		

Фамилната анамнеза за тромбоза, инфаркт на миокарда и/или инсулт показва, че 13.9% от жените в група А имат такава фамилна анамнеза за обремененост и 86.1% нямат, докато при група Б само 6.67% имат фамилна анамнеза за тромбоза, инфаркт на миокарда и/или инсулт и 93.33% нямат. Отново,  $\chi^2$  теста потвърждава сигнификантни различия между разпределението на жените в двете групи спрямо фамилната анамнеза за тромбоза ( $p$ -value=0.023).

Вторият вид фамилна анамнеза за обремененост представен в таблица 4 е фамилна анамнеза за хипертония, при който 20.06% от жените в група А имат наличие и 79.94% нямат, докато при група Б 11.3% имат такава фамилна обремененост и 88.7% нямат.  $\chi^2$  теста за независимост между двете двете групи показва статистически значима разлика ( $p$ -value=0.02).

При фамилната история за диабет 18.77% от жените в група А имат наличие на такава, докато при група Б са само 10.67%.  $\chi^2$  теста потвърждава наличието на различия в очаваните честоти на двете групи за фамилната история за диабет ( $p$ -value=0.027).

**Таблица 5.** Начин на забременяване през настоящата бременност

<i>Начин на забременяване през настоящата бременност</i>						
	Клинична група А (n=309)	%	Контролна група Б (n=150)	%	$\chi^2$	P-value
					Статистика	
Спонтанно	211	68.28%	138	92	32.107	1.0669E-07*
След ART	83	26.86%	12	8		
След инсеминация	15	4.854%	0	0		

Данните за начина на забременяване през настоящата бременност при двете изучавани групи показват, че 68.28% от бременните в група А са забременяли спонтанно, 26.86% след ART и 4.854% след инсеминация. При група Б 92% са жените, които са забременяли спонтанно и само 8% след ART, като няма забременели след инсеминация.  $\chi^2$  теста потвърждава наличието на статистически значими разлики при 95% гаранционна вероятност между групи А и Б и типовете забременяване ( $p$ -value =1.067E-07).

На Таблица 6 са представени резултатите от цитогенетичното изследване (хромозомен анализ, кариотип) на двамата партньори при жени с повече от две загуби на плода. При всички изследвани двойки беше установен нормален женски и мъжки кариотип.

**Таблица 6.** Кариотип на партньорите при двойки с повече от две загуби на плода

<b>Проведено кариотипно изследване при пациентките с повече от две загуби на плода</b>		
<i>Кариотип</i>	n=234	Процент
Проведен	194	82.91%
Непроведен	40	17.09%



**Фигура 1.** Кариотип на партньорите при двойки с повече от две загуби на плода

От резултатите се вижда, че при жените в група А с повече от две загуби на плода (234) 82.91% са провели кариотипно изследване, а 17.09% не са провели.

Резултати от изследване на генни мутации, асоциирани с тромбофилия



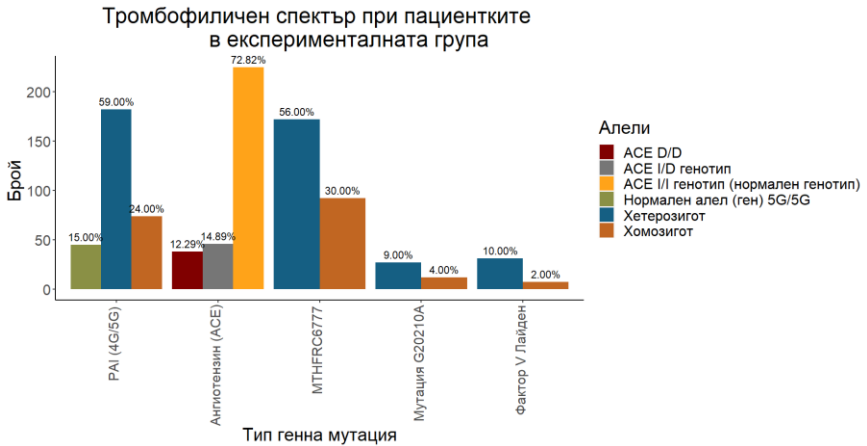
**Таблица 7.** Разпределение на тромбофиличния спектум на жените от клиничната група.

<b>Тип гена мутация</b>	<b>n = 309</b>	<b>Процентна честота</b>
<i>Мутация фактор V Лайден</i>		
Хомозигот	<b>7</b>	<b>2.27%</b>
Хетерозигот	<b>31</b>	<b>10.03%</b>
<i>Мутация в Протромбиновия ген G20210A</i>		
Хомозигот	<b>12</b>	<b>3.88%</b>
Хетерозигот	<b>27</b>	<b>8.74%</b>
<i>Мутация в MTHFR C677T</i>		
Хомозигот	<b>92</b>	<b>29.77%</b>
Хетерозигот	<b>172</b>	<b>55.66%</b>
<i>Инхибитор на плазминогенния активатор I (PAI – I) 4G/4G</i>		

Хомозигот	<b>74</b>	<b>23.95%</b>
Хетерозигот	<b>182</b>	<b>58.89%</b>
Нормален алел (ген) 5G/5G	<b>45</b>	<b>14.56%</b>
<i>Мутация в ангиотензин конвертиращ ензим</i>		
АСЕ D/D	<b>38</b>	<b>12.29%</b>
АСЕ I/D генотип	<b>46</b>	<b>14.88%</b>
АСЕ I/I генотип (нормален генотип)	<b>225</b>	<b>72.81%</b>

Мутация фактор V Лайден присъства в 12.30% от изучаваните жени в група А, като хомозигот е 2.27% и хетерозигот е 10.03%. Мутация в протромбиновия ген G20210A се открива в 12.62% от жените разделени в: 3.88 % хомозигот и 8.74% хетерозигот. Мутация в MTHFR C677T се среща при 85.43% от жените в група А, като хомозигот присъства в 29.77% от жените, а хетерозигот в 55.66%. Инхибитор на плазминогенния активатор 1(PAI – I) 4G/4G хомозигот се наблюдава в 97.40% от жените, като хомозигот е при 23.95% , хетерозигот при 58.89% и нормални алели при 14.56% от жените. Мутация в ангиотензин конвертиращ ензим се намира при 27.17% от жените, като АСЕ D/D е при 12.29%, а АСЕ I/D генотип е при 14.00% от жените и АСЕ I/I генотип (нормален генотип) се открива при 72.81% от жените.

Следващата графика изобразява резултатите от таблица 7 в процентно разпределение на жените от група А



**Фигура 2.** Тромбофиличен спектър при пациентките в клиничната група

Оценка на динамиката в доплеровата велосиметрия на маточните артерии, усредненият PI от дясна и лява маточна артерия на бременните жени (трикратно – в 11-13+6 г.с., 20-22 г.с. и 35-36 г.с.) в клиничната и контролната групи.

**Таблица 8(а).** Uterine artery Pulsatility index вътрешно групово сравнение

	Клинична група, А		Контролна група, Б	
	М	S.D.	М	S.D.
6-7 г.с.	2.90	0.52	2.18	0.49
11-13 г.с.	2.70	0.42	2.01	0.48
20-22 г.с.	2.22	0.58	1.52	0.38

30-33 г.с.	1.88	0.74	1.42	0.40
------------	------	------	------	------

**Таблица 8(б).** Uterine artery pulsatility index ANOVA анализ с повторни измервания

	df	F-статистика	P-value
А	3,1232	413.38	0.001*
Б	3,596	104.58	0.001*

**Таблица 8(в).** Uterine artery pulsatility Index пост-хок Тюки анализ

Двойки периоди	А		Б	
	M.D.	P	M.D.	P
<b>6-7 г.с.</b>				
11-13 г.с.	0.2	0.42	0.17	0.48
20-22 г.с.	0.68	0.58	0.66	0.38
30-33 г.с.	1.02	0.74	0.76	0.4
<b>11-13 г.с.</b>				
20-22 г.с.	0.48	0.001*	0.49	0.001*
30-33 г.с.	0.82	0.001*	0.59	0.001*
<b>20-22 г.с.</b>				
30-33 г.с.	0.34	0.001*	0.1	0.054

В таблица 8(а) се наблюдава, че средната аритметична на УТА-PI при жените от клиничната група (група А) е  $2.90 \pm 0.52$  при 6 -7 гестационна седмица, докато при контролната група (група Б) средната аритметична е  $2.18 \pm 0.49$ . Между 11-13 гестационна седмица, UtA-PI показва намаление в стойностите при група А,  $m = 2.70 \pm 0.42$ , както

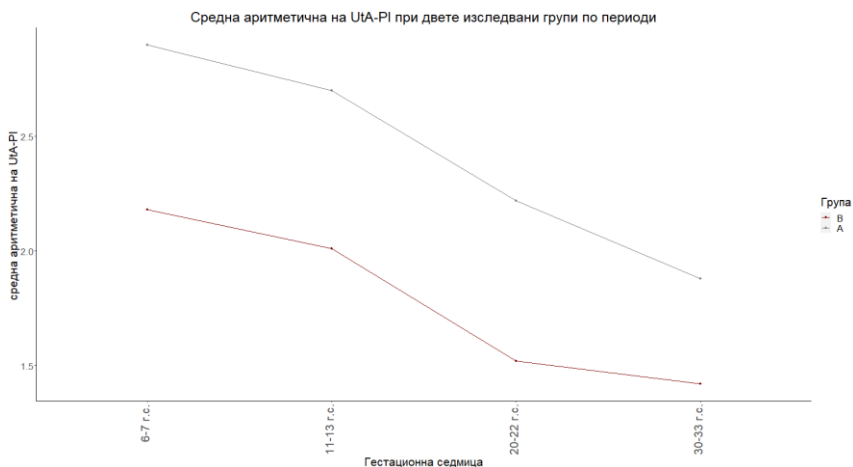
и при група Б има намаляващ тренд-  $2.01 \pm 0.48$ . Средната аритметична на UtA-PI е  $2.22 \pm 0.58$  при клиничната група през 20-22 гестационни седмици, докато при контролната е занижено до  $1.52 \pm 0.38$  в същите гестационни седмици. През 30-33 гестационни седмици средната аритметична на UtA – PI е  $1.88 \pm 0.74$  при опитната група и  $1.42 \pm 0.40$  при контролната. В заключение можем да твърдим, че жените от клиничната група показват по-високи средни стойности на UtA-PI през всички гестационни седмици на измерване спрямо жените от контролната група.

Таблица 8(б) показва резултатите от дисперсионния анализ с повторни измервания (ANOVA repeated measures) на of UtA-PI за контролната и клиничната група спрямо различните периоди на измерване представени в таблица 5(a). Моделът тества вътрешно-груповите времеви разлики на UtA-PI при двете изучавани групи спрямо различните гестационни седмици на измерване на индекса. Спрямо резултатите в таблицата съществува статистически значима разлика при 95% гаранционна вероятност между средните и при двете групи изследвани жени при различните периоди на измерване,  $F(3,1232) = 413.38$ ,  $p = 0.001 < 0.05$  за група А и  $F(3,596) = 104.58$ ,  $p = 0.001 < 0.05$  за група Б. Можем да твърдим, че при 95% от случаите UtA-PI се променя и при двете групи жени в различна гестационна седмица на бременността.

В таблица 8 (в) са съхранени резултатите от направения пост-хок тест на Тюки, който оценява статистическата значимост на разликите в средните между различните двойки групи периоди и двете изследвани групи жени. Спрямо резултатите, съществува статистически значима разлика в UtA-PI между двойките гестационни седмици 11-13 и 20-22 и 11-13 с 30-33,  $p < 0.05$  при експерименталната група. Също така, има статистически значима разлика между средните аритметични на UtA-PI при жените в 20-22

гестационна седмица и 30-33 гестационна седмица при клиничната група.

При контролната група статистически значими различки има между средните аритметични при наблюдение на UtA-PI между 11-13 и 20-22 гестационни седмица и между 11-13 и 30-33 гестационни седмици.



**Фигура 3.** Средна аритметична на UtA-PI при двете изследвани групи по периоди

Фигурата горе показва, че има голям спад в средния UtA-PI при двете групи жени между периоди 6-7г.с. и 30-33г.с., като по-рязък спад се наблюдава между двата периода 11-13г.с. и 20-22г.с. което и подкрепя резултатите от направения ANOVA анализ. Отново се вижда, че при група А (клиничната група), има по-високи стойности на UtA-PI при всеки период спрямо контролната група, група Б.

Динамика в показателите на ПКК и хемостазата през време на бременността и пуерпералния период – през 4-5 седмичен интервал, след 12 г.с., в клиничната и контролната групи.

Таблицы 9 представят данните за хемоглобина при двете групи жени заедно с направения дисперсионен анализ за разлики между периодите на тестване дадени в различни гестационни седмици и нивата на хемоглобин в двете проучвани групи.

Таблица 9(а) съдържа средните аритметични и стандартните отклонения на нивата на хемоглобин в различни гестационни седмици при експериментална и контролна група.

Таблица 9(б) представя резултатите от направения дисперсионен анализ с повторни измервания на нивото на хемоглобина при двете изучавани групи жени спрямо различните периоди на измерване. Резултатите са подкрепени от пост-хок тест на Тюки за двойки сравнения между различните периоди в двете групи представен в таблица 9(с).

Таблица 9(а): Нивата на хемоглобин в различните периоди при двете изучавани групи

**Таблица 9(а).** *Нивата на хемоглобин в различните периоди при двете изучавани групи*

Hb g/l	А		Б	
	М	S.D.	М	S.D.
10-12 г.с.	135.48	6.46	131.69	4.83
16-19 г.с.	110.35	1.87	113.43	3.48
20-22 г.с.	100.31	2.23	100.49	2.37
24-26 г.с.	103.20	2.77	103.65	2.92
30-32 г.с.	104.18	4.89	104.43	4.86
34-36 г.с.	105.76	3.40	106.05	3.42

**Таблица 9 (б).** ANOVA с повторни измервания на нивата на хемоглобин спрямо група А и Б

	<b>df</b>	<b>F</b>	<b>P</b>
А	5,1842	3362.74	0.001*
Б	5,894	1395.69	0.001*

**Таблица 9(с).** Пост-хок Тьюки анализ на ANOVA на хемоглобин

<b>Двойка Периоди</b>	<b>А</b>		<b>Б</b>	
	<b>M.D.</b>	<b>P</b>	<b>M.D.</b>	<b>P</b>
<b>10-12 г.с.</b>				
16-19 г.с.	25.13	0.001*	18.12	0.001*
20-22 г.с.	35.17	0.001*	31.12	0.002*
24-26 г.с.	32.28	0.001*	28.02	0.001*
30-32 г.с.	31.30	0.001*	27.26	0.001*
34-36 г.с.	29.71	0.001*	25.64	0.001*
<b>16-19 г.с.</b>				
20-22 г.с.	10.04	0.001*	13.00	0.001*
24-26 г.с.	7.15	0.001*	9.90	0.001*
30-32 г.с.	6.17	0.001*	9.14	0.001*
34-36 г.с.	4.58	0.001*	7.52	0.001*
<b>20-22 г.с.</b>				
24-26 г.с.	2.89	0.001*	3.10	0.001*



30-32 г.с.	3.87	0.001*	3.87	0.001*
34-36 г.с.	5.45	0.001*	5.48	0.001*
<b>24-26 г.с.</b>				
30-32 г.с.	0.98	0.004*	0.76	0.051
34-36 г.с.	2.56	0.001*	2.38	0.001*
<b>30-32 г.с.</b>				
34-36 г.с.	1.58	0.001*	1.62	0.001*

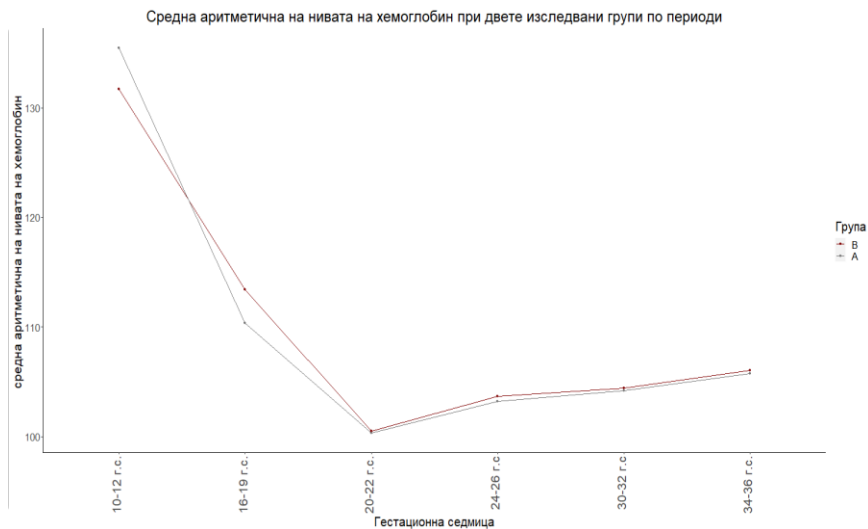
Спрямо таблица 9(а) най-високи стойности на хемоглобина, придружени с най-висока вариация са в 10-12 гестационна седмица и при двете групи, като при група А имаме  $m = 135.48 \pm 6.46$ , група Б  $m = 131.69 \pm 4.83$ .

Средният хемоглобин е най-нисък и при двете групи жени в седмици 20-22: група А-  $m = 100.31 \pm 2.23$ , група Б-  $m = 100.49 \pm 2.37$ . При 34-36 гестационни седмици, средният хемоглобин е  $105.76 \pm 3.40$  при група А и  $106.05 \pm 3.42$  при група В. Следователно, трябва да се отбележи, че от 10-12 до 20-22 гестационна седмица и при двете групи жени има спад в нивата на хемоглобин последван от растеж в седмици 24-36. И двете групи жени показват

Подобни нива на хемоглобин и подобни средни отклонения, като средното стандартно отклонение за всички периоди е 3.6.

Таблица 9(б) показва, че има статистически значима разлика между различните периоди при нивата на хемоглобин и при двете изучавани групи: група А-  $F = (5, 1842) = 3362.74$ ,  $p = 0.001 < 0.05$ , група Б-  $F = (5, 894) = 1395.69$ ,  $p = 0.001 < 0.05$ .

Спрямо направения пост-хок Тюки тест в таблица 9(в) между всички двойки периоди и при двете групи има статистически значими разлики в нивата на хемоглобин ( $p\text{-value} < 0.05$ ). Единствено при контролната група няма статистически значима разлика при 95% гаранционна вероятност в нивата на хемоглобин между гестационни седмици 24-26 и 30-32.



**Фигура 4.** Средна аритметична на нивата на хемоглобин при двете изследвани групи по периоди

Таблицы 10 показват в аналогичен ред дискриптивната статистика на червените кръвни клетки спрямо различните гестационни седмици при бременните жени в клиничната и контролната група, както и направения дисперсионен анализ и пост-хок Тюки тест за сравнение на двойките по периоди.

**Таблица 10(а).** *Дискриптивни данни на червени кръвни клетки (RBC) по период на измерване спрямо двете изследавни групи*

RBC (mCL)	A		B	
	M	S.D.	M	S.D.
10-12 г.с.	3.79	0.29	4.06	0.35
16-19 г.с.	3.29	0.17	3.40	0.15
20-22 г.с.	3.14	0.17	3.27	0.14
24-26 г.с.	3.25	0.15	3.04	0.13
30-32 г.с.	3.48	0.24	3.44	0.13
34-36 г.с.	3.41	0.12	3.36	0.24

**Таблица 10(б).** *RBC – Дисперсионен анализ с повторни измервания*

	df	F	P
A	5,1842	400.45	0.001*
B	5,894	412.86	0.001*

**Таблица 10(в).** *RBC – Пос-хок Тюки анализ*

Двойка Периоди	A		B	
	M.D.	P	M.D.	P
<b>10-12 г.с.</b>				
16-19 г.с.	0.50	0.001*	0.66	0.001*
20-22 г.с.	0.64	0.001*	0.77	0.001*
24-26 г.с.	0.54	0.001*	1.02	0.001*

30-32 г.с.	0.31	0.001*	0.62	0.001*
34-36 г.с.	0.37	0.001*	0.70	0.001*
<b>16-19 г.с.</b>				
20-22 г.с.	0.14	0.001*	0.13	0.001*
24-26 г.с.	0.04	0.001*	0.36	0.001*
30-32 г.с.	0.19	0.001*	0.04	0.069*
34-36 г.с.	0.13	0.001*	0.03	0.138*
<b>20-22 г.с.</b>				
24-26 г.с.	0.10	0.001*	0.23	0.001*
30-32 г.с.	0.33	0.001*	0.17	0.001*
34-36 г.с.	0.27	0.001*	0.09	0.001*
<b>24-26 г.с.</b>				
30-32 г.с.	0.23	0.001*	0.40	0.021*
34-36 г.с.	0.16	0.001*	0.32	0.001*
<b>30-32 г.с.</b>				
34-36 г.с.	0.06	0.009*	0.32	0.001*

Резултатите от таблица 10(а) показват, че средната аритметична на червените кръвни клетки (RBC) е най-висока през 10-12 гестационна седмица и при двете групи: група А-  $M = 3.79 \pm 0.29$  mCL, група Б-  $M = 4.06 \pm 0.35$ mCL. Също така нивото на RBC е най-ниско през 20-22 гестационни седмици при група А;  $M = 3.14 \pm 0.17$  mCL и в 24-26 гестационни седмици при група Б,  $M = 3.04 \pm 0.13$  mCL.

В 34-36 гестационна седмица средното ниво на RBC е  $3.41 \pm 0.12$ mCL при група А и  $3.36 \pm 0.24$  mCL при група Б.

Има статистически значима разлика в червените кръвни клетки в различните периоди на измерване при бременните и от двете групи: група А-  $F(5,1842) = 400.45$ ,  $p = 0.001 < 0.05$  и група Б-  $F(5,894) = 412.86$ ,  $p = 0.001 < 0.05$ . Пост-хок анализът на Тюки също показва, че между всички двойки периоди има статистически значима разлика, като това се наблюдава и при двете групи изучавани жени.



**Фигура 5.** Средна аритметична на нивата на еритроцитите при двете изследвани групи по периоди

Фигурата горе представя резултатите от таблица 10(а) като се вижда ясно, че при 10-12та гестационна седмица средната аритметична на RBC е най-висока и при двете групи, като е малко по-висока при група Б. До 20-22 гестационна седмица се наблюдава тенденцията за малко по-високи стойности на RBC при група Б, като тенденцията се сменя от 24та гестационна седмица нагоре.

**Таблица 11(а).** *Дискриптивни данни на нивата на хематокрита по период на измерване спрямо двете изследвани групи*

HCT L/L	А		Б	
	М	S.D.	М	S.D.
10-12 г.с.	0.40	0.03	0.39	0.04
16-19 г.с.	0.35	0.02	0.34	0.02
20-22 г.с.	0.29	0.01	0.30	0.01
24-26 г.с.	0.31	0.01	0.32	0.01
30-32 г.с.	0.28	0.01	0.29	0.06
34-36 г.с.	0.31	0.01	0.32	0.02

**Таблица 11(б).** *Хематокрит– Дисперсионен анализ с повторни измервания ANOVA*

	df	F	P
А	5,1842	1388.99	0.001*
Б	5,894	419.30	0.001*

**Таблица 11(с).** *Хематокрит – пост-хок Тюки анализ*

Двойка Периоди	А		Б	
	M.D.	P	M.D.	P
<b>10-12 г.с.</b>				
16-19 г.с.	0.05	0.001*	0.05	0.001*
20-22 г.с.	0.11	0.001*	0.09	0.001*
24-26 г.с.	0.09	0.001*	0.07	0.001*

30-32 г.с.	0.12	0.001*	0.09	0.001*
34-36 г.с.	0.09	0.001*	0.07	0.001*
<b>16-19 г.с.</b>				
20-22 г.с.	0.06	0.001*	0.04	0.001*
24-26 г.с.	0.04	0.001*	0.02	0.001*
30-32 г.с.	0.07	0.001*	0.05	0.001*
34-36 г.с.	0.04	0.001*	0.02	0.001*
<b>20-22 г.с.</b>				
24-26 г.с.	-0.02	0.001*	0.02	0.001*
30-32 г.с.	0.01	0.001*	0	0.242
34-36 г.с.	-0.02	0.001*	0.02	0.001*
<b>24-26 г.с.</b>				
30-32 г.с.	0.03	0.001*	0.03	0.021*
34-36 г.с.	0	0.154	0	0.824
<b>30-32 г.с.</b>				
34-36 г.с.	-0.03	0.001*	0.03	0.001*

Таблица 11(а) показва, че средните нива на хематокрита са най-високи при 10-12 г.с. и при двете изучавани групи,  $M = 0.40 \pm 0.03$  и  $M = 0.39 \pm 0.04$ . Най-ниски са средните нива на хематокрит при 30-32 г.с. и при двете групи,  $M = 0.28 \pm 0.01$  при група А и  $M = 0.29 \pm 0.001$  при група Б. При 34-36 г.с. нивата на хематокрита отново се повишават и при двете изучавани групи жени със средни стойности  $0.31 \pm 0.01$  и  $0.32 \pm 0.02$  при група А и група Б.

След направения дисперсионен анализ с повторни измервания представен в таблица 11(б) е установена статистически значима разлика и при двете изучавани групи в средните нива на хематокрит между различните периоди със съответно  $F(5,1842) = 1388.99$ ,  $p = 0.001 < 0.05$  при група А и  $F(5,894) = 419.30$ ,  $p = 0.01 < 0.05$  за група Б. Пост-хок Тюки теста показва, че между всички двойки периоди има статистически значима разлика при двете групи освен между периоди 24-26г.с. и 34-36г.с., като средната разлика между двете групи е 0, което означава, че няма разлика в средните стойности на хематокрита в тези два периода и за двете групи изследвани жени.



**Фигура 6.** Средна аритметична на хематокрит при двете изследвани групи по периоди

Таблицы 12 представят средните стойности и техните отклонение на нивата на леквоцитите по периоди спрямо двете обследвани групи-12(а), дисперсионния анализ с повторни измервания на нивата на леквоцитите в различните периоди за двете групи- 12(б) и пост-хок тест на Тюки за двойки сравнения в нивата на леквоцитите между различните периоди- 12(в).



**Таблица 12(а).** *Дискриптивна статистика на нивата на левкоцитите п по период на измерване спрямо двете изследвани групи*

Левкоцити (μ/L)	А		Б	
	М	S.D.	М	S.D.
10-12 г.с.	9.02	1.29	7.80	1.48
16-19 г.с.	11.70	1.21	7.30	0.86
20-22 г.с.	11.62	1.24	8.47	0.54
24-26 г.с.	12.26	0.91	10.52	9.06
30-32 г.с.	11.17	1.71	9.51	1.96
34-36 г.с.	11.96	1.70	11.88	1.82

**Таблица 12(б).** *Левкоцити- Дисперсионен анализ с повторни измервания ANOVA*

	df	F	P
А	5,1842	212.62	0.001*
Б	5,894	253.62	0.001*

**Таблица – 12(в).** *Левкоцити- пост-хок Тюки тест*

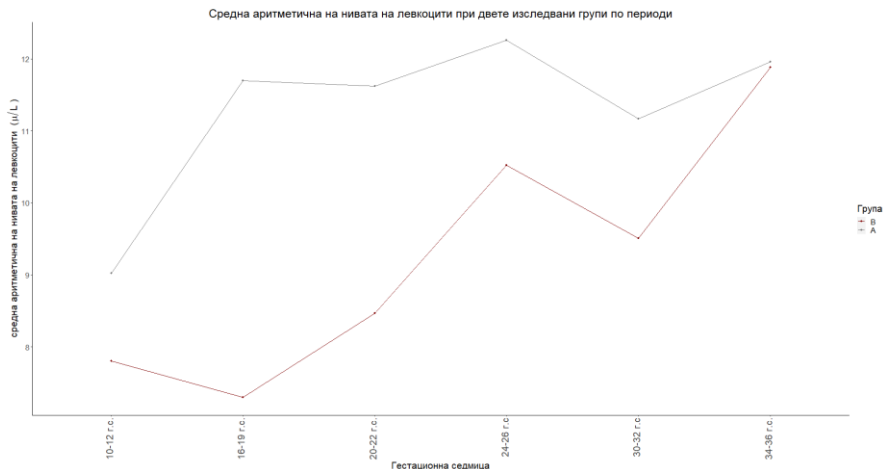
Двойка Периоди	А		Б	
	M.D.	P	M.D.	P
<b>10-12 г.с.</b>				
16-19 г.с.	-2.68	0.001*	0.5	0.001*
20-22 г.с.	-2.6	0.001*	-0.67	0.001*

24-26 г.с.	-3.24	0.001*	-2.72	0.001*
30-32 г.с.	-2.15	0.001*	-1.71	0.001*
34-36 г.с.	-2.94	0.001*	-4.08	0.001*
<b>16-19 г.с.</b>				
20-22 г.с.	0.08	0.001*	-1.17	0.001*
24-26 г.с.	-0.56	0.001*	-3.22	0.001*
30-32 г.с.	0.53	0.001*	-2.21	0.001*
34-36 г.с.	-0.26	0.001*	-4.58	0.001*
<b>20-22 г.с.</b>				
24-26 г.с.	-0.64	0.001*	-2.05	0.001*
30-32 г.с.	0.45	0.001*	-1.04	0.001*
34-36 г.с.	-0.34	0.023*	-3.41	0.001*
<b>24-26 г.с.</b>				
30-32 г.с.	1.09	0.001*	1.01	0.002*
34-36 г.с.	0.3	0.002*	-1.36	0.001*
<b>30-32 г.с.</b>				
34-36 г.с.	-0.79	0.001*	-2.37	0.001*

Спрямо резултатите от таблица12(а) се вижда, че средното ниво на левкоцитите е най-високо в 24-26 г.с. при жените от група А е  $M = 12.26 \pm 0.91 \mu/L$  и най-високо в 34-36 г.с. при жените от група Б,  $M = 11.88 \pm 1.82 \mu/L$ . Средното ниво на левкоцити е най-ниско в 10-12 г.с. при клиничната група-  $M = 9.02 \pm 1.29 \mu/L$  и в 16-19 г.с. при контролната

група Б-  $M = 7.30 \pm 0.86 \mu/L$ . През 34-36 г.с., средното ниво на левкоцитите е  $11.96 \pm 1.70 \mu/L$  при група А и в пика си, вече споменатата по-горе при жените от група Б ( $M = 11.88 \pm 1.82 \mu/L$ ). Нивата на левкоцитите са доста по-високи при група А, отколкото при група Б във всички периоди, като има доближаване от 24-26г.с. нататък, поради скок в левкоцитите при група Б.

При дискриптивния анализ направен между групите и периоди за различните нива на левкоцити в кръвта на жените от изучаваните групи се потвърждава, че има статистически значима разлика между различните периоди при нивата на левкоцити и при двете групи ( $F(5, 1842) = 212.62, p = 0.001 < 0.05$  при група А и  $F(5, 894) = 253.62, p = 0.001 < 0.05$  при група Б). Пост-хок анализът на Тюки затвърждава резултатите от дисперсионния анализ, като показва, че между всички двойки периоди и в двете групи изследвани жени има статистически значима разлика в нивата на левкоцитите. Най голяма разлика в средните стойности на левкоцитите се забелязва между 10-12г.с. и 24.26.с. в група А и между 16-19г.с. и 30-36г.с. при група Б.



**Фигура 7.** Средна аритметична на нивата на левкоцитите при двете изследвани групи по периоди

Таблицы 13 представят изследваните нива на тромбоцитите по периоди при двете изучавани групи жени, като са представени дискриптивна статистика 13(а), дисперсионен анализ с повторни измервания 13(б) и пост-хок Тюки тест в 13(в).

**Таблица 13(а).** Дискриптивна статистика на нивото на тромбоцитите по периоди спрямо двете изучавани групи жени

Период	А		Б	
	М	S.D.	М	S.D.
10-12 г.с.	444.52	22.94	407.68	33.92
16-19 г.с.	297.25	12.02	328.78	39.49
20-22 г.с.	281.26	44.42	280.58	48.55
24-26 г.с.	155.65	15.74	228.20	41.35

30-32 г.с.	128.07	18.08	263.74	43.32
34-36 г.с.	118.05	15.92	240.44	81.01

**Таблица 13(б).** Тромбоцити– Дисперсионен анализ с повторни измервания ANOVA

	<b>df</b>	<b>F</b>	<b>P</b>
А	5,1842	8678.33	0.001*
Б	5,894	265.18	0.001*

**Таблица 13(в).** Тромбоцити- пост-хок Тьюки тест

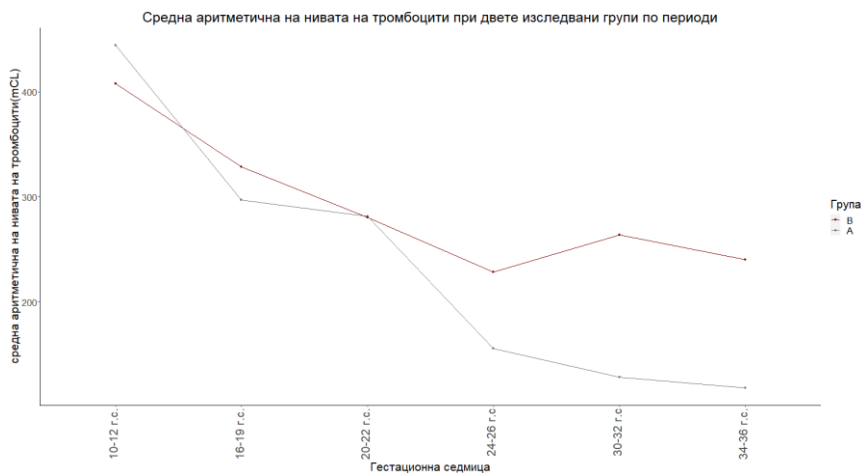
Двойка Периоди	А		В	
	<b>M.D.</b>	<b>P</b>	<b>M.D.</b>	<b>P</b>
<b>10-12 г.с.</b>				
16-19 г.с.	147.27	0.001*	78.90	0.001*
20-22 г.с.	163.25	0.001*	127.10	0.001*
24-26 г.с.	288.86	0.001*	179.48	0.001*
30-32 г.с.	316.45	0.001*	143.94	0.001*
34-36 г.с.	326.46	0.001*	167.24	0.001*
<b>16-19 г.с.</b>				
20-22 г.с.	15.98	0.001*	48.20	0.001*
24-26 г.с.	141.59	0.001*	100.58	0.001*
30-32 г.с.	169.17	0.001*	65.04	0.001*

34-36 г.с.	179.19	0.001*	88.34	0.001*
<b>20-22 г.с.</b>				
24-26 г.с.	125.60	0.001*	52.38	0.001*
30-32 г.с.	153.19	0.001*	16.84	0.004*
34-36 г.с.	163.20	0.001*	40.14	0.001*
<b>24-26 г.с.</b>				
30-32 г.с.	27.58	0.001*	35.54	0.007*
34-36 г.с.	37.59	0.001*	12.24	0.035*
<b>30-32 г.с.</b>				
34-36 г.с.	10.62	0.001*	23.30	0.001*

Резултатите от таблица 13(а) показват, че най-високото ниво на тромбоцитите е през 10-12 г.с. и при двете групи-  $M = 444.52 \pm 22.94$  mcL в група А и  $M = 407.68 \pm 33.92$ mcL в група Б. Наблюдаваните средни стойности на нивото на тромбоцитите са най-ниски през 34-36г.с. при група А-  $M = 155.65 \pm 15.74$ mcL и през 24-24г.с. при група Б-  $M=228.20 \pm 41.35$  mcL. При група А има намаляваща тенденция на нивото на тромбоцитите с напредване на бременността, при група Б също, но през 30-32г.с. има лек скок в нивата на тромбоцитите, последван отново от спад в последните гестационни седмици на бременността.

Резултатите от таблица 13(б) показват, че при направения дисперсионен анализ с повторни измервания има статистически значима разлика в средните стойности на тромбоците през различните периоди на измерване и при двете групи (А  $F(5,1842) = 8678.33$ ,  $p = 0.001 < 0.05$  група А и  $F(5,894) 265.18$ ,  $p = 0.001 < 0.05$  група Б).

Таблица 13(в) представя пост-хок теста на Тюки, който затвърждава статистически значимите разлики в различните периоди при нивата на тромбоцитите и при двете изучавани групи, като най-голяма разлика в средните стойности на тромбоцитите при група А има между 10-12г.с. и 34-36г.с. и при група Б между 10-12г.с. и 24-26г.с.



**Фигура 8:** Средна аритметична на нивата на тромбоцити при двете изследвани групи по периоди

От горната фигура ясно се наблюдава, че средните нива на тромбоцитите при клиничната група А в началния период на измерване -10-12г.с. са по-високи от тези на контролната група Б, след което средните нива на тромбоцитите при експерименталната група падат под тези на контролната група и остават така до края на изследваните периоди.

Таблицы 14 представят направената статистика върху нивата на фибриноген при двете изследвани групи жени.

**Таблица 14(а).** Дискриптивна статистика на нивото на фибриноген по периоди спрямо двете изучавани групи жени

Период	А		Б	
	М	S.D.	М	S.D.
10-12 г.с.	3.71	0.29	3.67	0.29
16-19 г.с.	4.18	0.42	4.07	0.42
20-22 г.с.	4.78	0.52	4.72	0.53
24-26 г.с.	4.95	0.48	4.88	0.49
30-32 г.с.	5.51	0.38	5.41	0.29
34-36 г.с.	5.99	0.44	5.71	0.33

**Таблица 14(в).** Фибриноген- Дисперсионен анализ с повторни измервания ANOVA

	df	F	P
А	5,1842	1167.68	0.001*
Б	5,894	556.49	0.001*

**Таблица 14(в).** Фибриноген- пост-хок Тюки тест

Двойка Периоди	А		Б	
	M.D.	P	M.D.	P
<b>10-12 г.с.</b>				
16-19 г.с.	0.47	0.001*	0.41	0.001*
20-22 г.с.	1.07	0.001*	1.05	0.001*
24-26 г.с.	1.24	0.001*	1.21	0.001*



30-32 г.с.	1.80	0.001*	1.74	0.001*
34-36 г.с.	2.28	0.001*	2.07	0.001*
<b>16-19 г.с.</b>				
20-22 г.с.	0.59	0.001*	0.64	0.002*
24-26 г.с.	0.76	0.001*	0.80	0.001*
30-32 г.с.	1.33	0.001*	1.33	0.001*
34-36 г.с.	1.81	0.001*	1.66	0.001*
<b>20-22 г.с.</b>				
24-26 г.с.	0.17	0.001*	0.16	0.001*
30-32 г.с.	0.73	0.001*	0.69	0.001*
34-36 г.с.	1.21	0.001*	1.02	0.001*
<b>24-26 г.с.</b>				
30-32 г.с.	0.56	0.001*	0.53	0.001*
34-36 г.с.	1.04	0.001*	0.86	0.001*
<b>30-32 г.с.</b>				
34-36 г.с.	0.48	0.001*	0.33	0.001*

Спрямо резултатите от таблица 14(а) средните нива на фибриноген са най-ниски при 10-12г.с. и при двете групи-  $M = 3.71 \pm 0.29 \text{ mg/dL}$  за група А и  $3.67 \pm 0.29 \text{ mg/dL}$  за група Б. Тенденцията, която се наблюдава, е нарастване на нивата на фибриноген с нарастването на гестационните седмици и при двете изследвани групи, като пикът и при двете групи е измерен през 34-36г.с.-  $M = 5.99 \pm 0.44 \text{ mg/dL}$  при група А и  $5.71 \pm 0.33 \text{ mg/dL}$  при група Б. При всички измервания, жените от група А показват по-високи средни стойности на

нивата на фибриноген спрямо тези на жените от група А, като разликата между двете групи е най-висока през последния период на измерване- 34-36г.с. и почти незначителна през 10-12г.с.

При направения дисперсионен анализ с повторни измервания, представен в таблица 14(б), се установява статистически значима разлика в нивата на фибриноген през раличните периоди на измерване и при двете групи жени (  $F(5,1842) = 1167.68$ ,  $p = 0.001 < 0.05$  при група А и  $F(5,894) = 556.49$ ,  $p = 0.001 < 0.05$  при група Б). При последвалия пост-хок тест на Тюки показан в таблица 14(в) се устновяват статистически значими разлики между всички двойки изследвани периоди в нивата на фибриноген, като с най-голяма абсолютна разлика в средните нива на фибриноген се наблюдава между седмици 10-12г.с. и 34-36г., което потвърждава нарастващия тренд за периода на бременността и при двете групи.



**Фигура 9:** Средна аритметична на нивата на фибриногена при двете изследвани групи

Таблицы 15 показват дискриптивната статистика на парциално тромбoplastиново време(РТТ) през различните периоди на изучаване на бременните жени в експериментална и контролна група- 15(а), дисперсионен анализ с повторни измервания- 15(б) и пост-хок Тьюки тест за сравнение на РТТ по двойки периоди представен в 15(в).

**Таблица 15(а).** *Дискриптивна статистика на парциално тромбoplastиново време (РТТ) по периоди спрямо двете изучавани групи жени*

Период	А		Б	
	М	S.D.	М	S.D.
10-12 г.с.	23.27	0.78	24.28	0.63
16-19 г.с.	23.95	0.49	24.89	0.14
20-22 г.с.	24.51	0.67	25.10	0.07
24-26 г.с.	23.00	0.22	24.39	0.47
30-32 г.с.	24.69	0.34	26.04	1.14
34-36 г.с.	23.53	0.76	25.23	0.79

**Таблица 15(б).** *Парциално тромбoplastиново време (РТТ)– Дисперсионен анализ с повторни измервания ANOVA*

	df	F	P
А	5,1842	383.85	0.001*
Б	5,894	167.83	0.001*

**Таблица 15(в).** *Парциално тромбопластиново време (РТТ)–пост-шок Тюки тест*

Двойки периоди	А		Б	
	М.Д.	Р	М.Д.	Р
<b>10-12 г.с.</b>				
16-19 г.с.	0.68	0.001*	0.61	0.001*
20-22 г.с.	1.23	0.001*	0.82	0.001*
24-26 г.с.	0.24	0.001*	0.11	0.001*
30-32 г.с.	1.40	0.001*	1.76	0.001*
34-36 г.с.	0.27	0.001*	0.95	0.001*
<b>16-19 г.с.</b>				
20-22 г.с.	0.55	0.001*	0.20	0.003*
24-26 г.с.	0.92	0.001*	0.50	0.001*
30-32 г.с.	0.72	0.001*	1.15	0.001*
34-36 г.с.	0.41	0.001*	0.34	0.001*
<b>20-22 г.с.</b>				
24-26 г.с.	1.47	0.001*	0.70	0.001*
30-32 г.с.	0.16	0.001*	0.94	0.001*
34-36 г.с.	0.96	0.001*	0.13	0.054*
<b>24-26 г.с.</b>				
30-32 г.с.	1.64	0.001*	1.65	0.001*
34-36 г.с.	0.51	0.001*	0.84	0.001*
<b>30-32 г.с.</b>				
34-36 г.с.	1.13	0.001*	0.81	0.001*

Средните стойности на парциалното тромбoplastиново време (РТТ) се наблюдава през 30-32 г.с. и при двете групи-  $M = 24.69 \pm 0.34$  и  $M = 26.04 \pm 1.14$  при група А и група Б съответно. Средната стойност на РТТ измерена в секунди е отчетена с най-ниски стойности при 10-12 г.с. при група Б-  $M = 24.28 \pm 0.63$  и 24-26 г.с. при група А-  $M = 23.00 \pm 0.22$ . През 34-36 г.с., средните стойности на РТТ са  $23.53 \pm 0.76$  при група А и  $25.23 \pm 0.79$  при група Б, като и при двете групи има спад спрямо 30-32г.с. При всички периоди на измерване средните стойности на РТТ са по-високи при жените от група Б спрямо тези от група А.

Спрямо резултатите от направения дисперсионен анализ, представени в таблица 15(б), има статистически значима разлика в средните стойности на РТТ измерени в секунди спрямо различните периоди на измерване и при двете групи изследвани жени ( $F(5,1842) = 383.85$ ,  $p = 0.001 < 0.05$  при група А и  $F(5,894) = 167.83$ ,  $p = 0.001 < 0.05$  при група Б). Последващият пост-хок Тюки тест потвърждава наличието на статистически значима разлика в средните стойности на РТТ спрямо всички двойки периоди и при двете групи, като най-големи разлики в средните стойности на РТТ при група А се наблюдават между 24-26 г.с. и 30-32 г.с. и между 10-12 г.с. и 30-32 г.с. при група Б.



**Фигура 10.** Средна аритметична на нивата на aPTT при двете изследвани групи по периоди

**Таблица 16 (а).** D-Dimer сравнения при различните периоди на изследване през бременността спрямо двете обследвани групи

D-Dimer (mg/L)	А		Б	
	М	S.D.	М	S.D.
10-12 г.с.	0.38	0.07	0.15	0.05
16-19 г.с.	0.68	0.07	0.38	0.11
20-22 г.с.	0.78	0.07	0.43	0.12
24-26 г.с.	1.41	0.17	0.90	1.14
30-32 г.с.	1.90	0.26	0.94	0.24
34-36 г.с.	2.28	0.54	1.12	0.29

**Таблица 16 (б).** *D-Dimer анализ ANOVA с повторни измервания*

	<b>F</b>	<b>Df</b>	<b>P</b>
A	5,1842	2576.69	0.001*
B	5,894	640.42	0.001*

**Таблица 16 (в).** *D-Dimer пост-хок Тюки тест*

<b>D-Dimer (mg/L)</b>	<b>A</b>		<b>B</b>	
	<b>M.D.</b>	<b>P</b>	<b>M.D.</b>	<b>P</b>
<b>10-12 г.с.</b>				
16-19 г.с.	-0.30	0.001*	-0.22	0.001*
20-22 г.с.	-0.41	0.001*	-0.33	0.001*
24-26 г.с.	-1.03	0.001*	-0.75	0.001*
30-32 г.с.	-1.52	0.001*	-0.79	0.001*
34-36 г.с.	-1.91	0.001*	-0.97	0.001*
<b>16-19 г.с.</b>				
20-22 г.с.	-0.11	0.001*	-0.10	0.001*
24-26 г.с.	-0.73	0.001*	-0.53	0.001*
30-32 г.с.	-1.22	0.001*	-0.56	0.001*
34-36 г.с.	-1.61	0.001*	-0.74	0.001*
<b>20-22 г.с.</b>				
24-26 г.с.	-0.62	0.001*	-0.42	0.001*

30-32 г.с.	-1.11	0.001*	-0.46	0.001*
34-36 г.с.	-1.50	0.001*	-0.64	0.001*
<b>24-26 г.с.</b>				
30-32 г.с.	-0.48	0.001*	-0.04	0.068
34-36 г.с.	-0.88	0.001*	-0.21	0.001*
<b>30-32 г.с.</b>				
34-36 г.с.	-0.38	0.001*	-0.18	0.001*

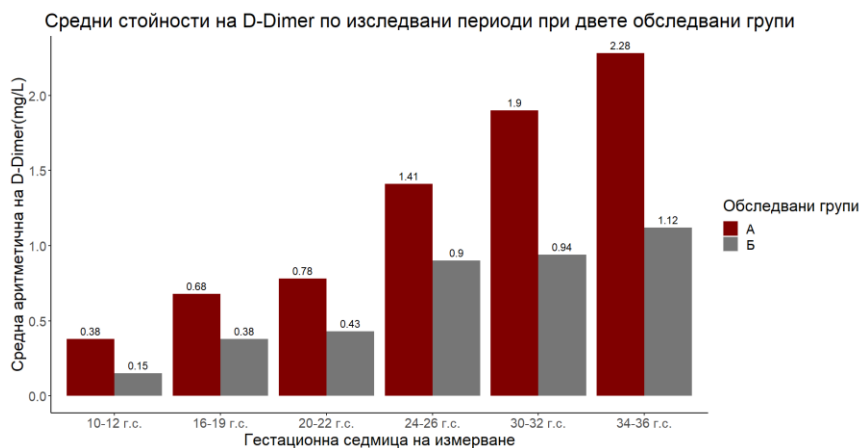
Резултатите от таблица 16(а) показват строго нарастваща тенденция на нивата на D-Dimer и при двете групи. Най-високите нива на D-Dimer са през 34-36г.с. и при двете групи-  $M = 2.28 \pm 20.54\text{mg/L}$  в група А и  $M = 1.12 \pm 0.29 \text{ mg/L}$  в група Б. Наблюдаваните средни стойности на нивото на на D-Dimer са най-ниски през 10-12г.с. и при двете обследвани групи -при група А-  $M = 0.38 \pm 0.07\text{mg/L}$  при група Б-  $M=0.15 \pm 0.05\text{mg/L}$ . Също така средните нива на D-Dimer при всички гестационни седмици са около два пъти по-високи при група А спрямо група Б.

Резултатите от таблица 16 (б) показват, че при направените дисперсионни анализи с повторни измервания при всяка група има статистически значима разлика в средните стойности на нивата на D-Dimer през различните периоди на измерване ( $F(5, 2576.69)=5.1842, p = 0.001 < 0.05$  -група А и  $F(5, 640.42) = 5.894, p = 0.001 < 0.05$  група Б).

Таблица 16 (в) съхранява направения пост-хок тест на Тюки за двойки сравнения, който показва наличие на статистически значимите разлики в проучваните периоди на бременност при нивата на D-Dimer и при двете изучавани групи, като най-голяма разлика в средните стойности на D-



Dimer и при двете групи има между 10-12г.с. и 34-36г.с. Единствено между 24-26г.с и 30-32г.с. при група Б няма статистически значима разлика при 95% гаранционна вероятност между нивата на D-Dimer, което е очаквано, тъй като средната разлика между двата периода е  $-0.04\text{mg/L}$ , което е незначително.



**Фигура 11.** Средни стойности на D-dimer по изследвани периоди

**Изхода от бременността, раждането и пуерпералния период, както и състоянието на плода в ранния неонатален период, в обследваните групи жени**

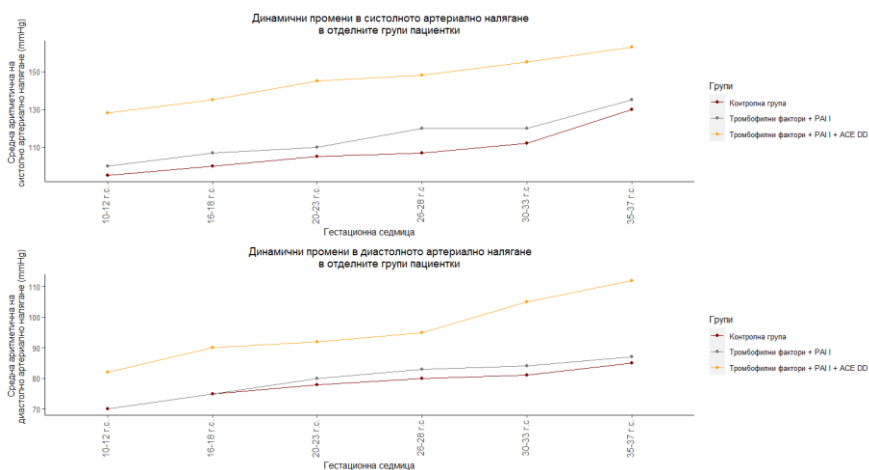
Таблица 17 представя динамичните промени в артериалното налягане в отделните групи пациентки.

**Таблица 17.** Динамични промени в артериалното налягане в отделните групи пациентки ( $M \pm S.D$ )

Период	10-12 г.с.	16-18 г.с.	20-23 г.с.	26-28 г.с.	30-33 г.с.	35-37 г.с.	N
Групи Кръвно налягане	mmHg	mm Hg	mm Hg	mm Hg	mm Hg	mm Hg	
Тромбофили фактори + РАІ І Систолно Диастолно (n=225)	100±8 70±4	107 ±5 75 ±4	110 ±7 80± 5	120±4 83±4	120 ±6 84 ±3	135 ±10 87 ±5	225
Тромбофили фактори + РАІ І + АСЕ DD Систолно Диастолно (n=84)	128±5 82±3	135 ±4 90±5	145 ±7 92 ±4	148±6 95±3	155 ±8 105 ±4	163 ±5 112 ±3	84
Контролно време Систолно Диастолно (n=150)	95±9 70±10	100 ±6 75 ±6	105 ±7 78± 5	107±5 80±4	112 ±3 81 ±4	130 ±5 85 ±2	150

Спрямо резултатите в таблица 17 се наблюдават няколко тенденции в систолното и диастолното артериално налягане в отделните групи пациенти. Първо, и при трите изследвани групи има повишаване на систолното и диастолно кръвно налягане с увеличаването на бременността. Като в 35-37г.с. се отчитат най-високи стойности на кръвно налягане и при

трите изучавани групи. При контролната група има поплавно покачване на стойностите на систолното и диастолното налягане в сравнение с групата тромбофилни фактори + PAI I, като последната показва по-високи стойности от контролната група във всички изследвани периоди и при систолното, и при диастолното артериално налягане. Най-високи стойности при всички изследвани периоди и за диастолно и за систолно артериално налягане се наблюдават при групата жени с тромбофилни фактори, PAII (4G/4G) и ACE (DD, I/D), като след 26-28г.с. разликата с другите две изучавани групи в стойностите на диастолното артериално налягане се увеличава. Трябва да се отбележи и че разликите в систолното и диастолното кръвно налягане при контролната група и групата с тромбофилни фактори и PAI I не е голяма и стойностите се движат близко, особено при диастолното артериално налягане.

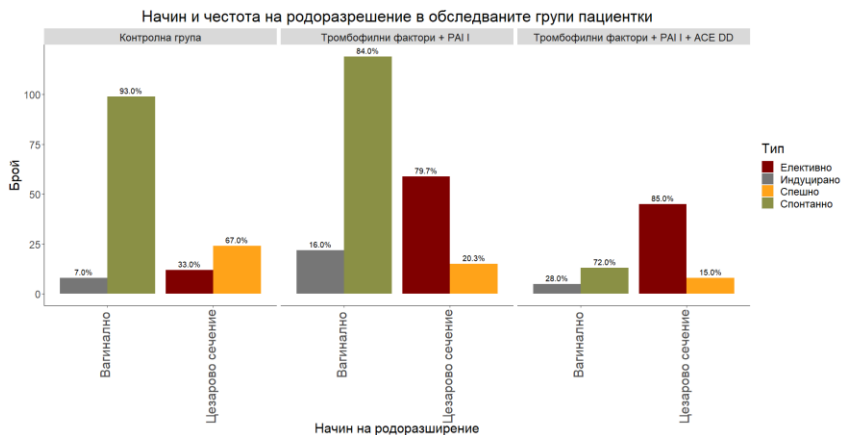


**Фигури 12 и 13.** Динамични промени в систолното и диастоличното артериално налягане в отделните групи пациенти

Таблица 18 представя разпределението на бременните в трите изучавани групи спрямо начина на родоразширение.

**Таблица 18.** *Начин и честота на родоразрешение в обследваните групи пациентки*

<i><b>Начин на родоразрешение</b></i>	Носители на тромфилични генни мутации + PAI I + ACE I/I		Носители на тромбофилични генни мутации + PAI I + ACE D/D, I/D		Контролна група	
	n=216	%	n=71	%	n=150	%
<i><b>Вагинално</b></i>	<b>141</b>	65.28 %	<b>18</b>	25.35 %	<b>114</b>	76.00 %
Спонтанно	119	84.40 %	13	72.22 %	106	92.98 %
Индуцирано	22	15.60 %	5	27.78 %	8	7.48%
<i><b>Цезарово сечение</b></i>	<b>74</b>	34.26 %	<b>53</b>	74.65 %	<b>36</b>	25.17 %
Елективно	59	79.73 %	45	84.91 %	12	33.33 %
Спешно	15	20.27 %	8	15.09 %	24	66.67 %



**Фигура 14:** *Начин и честота на родоразрешение в обследваните групи пациентки*

В таблица 18 и последвалата фигура се наблюдават, че при Контролната група и групата жени с тромбофилични фактори и PAI I най-голяма част от жените с вагинално родоразширение са били спонтанно (93% при контролна група и 84% при тази с тромбофилини фактори и PAI I). Също така при тромбофилични фактори и PAI I група 65.28% от жените са раждали нормално като при 16% от тях е имало индуцирано раждане, докато в контролната група вагиналното родоразрешение е 74.83% и само 7.48% от жените с индуцирано вагинално раждане. При групата носители на тромбофилични генни мутации + PAI I + ACE(D/D,I/D) се наблюдават различни тенденции, като с вагинално родоразширяване са само 25.35% от жените, от които 72% са спонтанно и 28% са индуцирано, тоест частта на индуцираните са повече от колкото при другите две групи. При цезаровото сечение отново групата на носители на тромбофилични генни мутации + PAI I + ACE D/D отбелязва най-висок процент на такъв начин на родоразширение – 74.65%, от които 85% са елективно и само 15% спешно. При групата с тромбофиличните фактори

и PAI I само 34.26% са родоразрешени чрез цезарово сечение, от които 20.27% са спешно, а 79.73% са елективно. От контролната група само 25.17% от жените са раждали с цезарово сечение като 66.67% са спешно и само 33.37% са елективно.

Таблицы 18 представят дискриптивна статистика на кръвозагубата след раждане при трите обследвани групи, дисперсионен анализ на този индикатор и пост-хок Тюки тест.

**Таблица 19(а).** *Дискриптивна статистика на кръвозагуба след раждане*

<b>Изучавани индикатори</b>	<b>Носители на тромбофилн и генни мутации + PAI I + ACE I/I n=216</b>	<b>Носители на тромбофилн и генни мутации + PAI I + ACE D/D,I/D n=71</b>	<b>Контролна група n=150</b>
<b>Кръвозагуба , мл.</b>	<b>382.2+/-31.6*</b>	<b>664.28+/-73.20*</b>	<b>220,3+/-12,9</b>

Вижда се в таблица 19(а), че средните стойности на кръвозагубата след раждане се различават, като при групата с тромбофилните генни мутации и PAI I се наблюдават средни стойности от 382мл и 31.6 средно стандартно отклонение, докато при групата на носители на тромбофилни генни мутации + PAI I + ACE(D/D,I/D) се забелязва два пъти по-високи средни стойности на кръвозагуба и вариация -  $M=644.28 \pm 73.20$  мл. При контролната група средните стойности на кръвозагубата след раждане са най-ниски-  $M=220.3 \pm 12.9$  мл.

**Таблица 19(б).** *Еднопосочен дисперсионен анализ на кръвозагуба след раждане спрямо трите обследвани групи*

Кръвозагуба	Df	Sum Sq	Mean Sq	F value	Pr(>F)
Група	2	9290706	4645353	3185.8	2.20E-16 ***
Остатъчен компонент	427	622623	1458		

Спрямо резултатите от таблица 19(а) има статистически значима разлика между трите обследвани групи в кръвозагубата след раждане ( $F=3185.8$ ,  $p\text{-value}=2.20E-16$ ).

**Таблица 19(в).** *Пост-хок Тюки тест на кръвозагуба спрямо различните двойки групи*

<i>Двойки сравнения</i>	<i>Разлика в средните</i>	<i>Долна граница</i>	<i>Горна граница</i>	<i>p adj</i>
група 1- контролна група	165.3429	155.661	175.025	0
група 2- контролна група	441.6128	428.574	454.651	0
група 2-група 1	276.27	263.984	288.556	0

Пост-хок Тюки теста представен в таблица 19(в) потвърждава резултатите от дисперсионния анализ, описан в 19(б), като при всички двойки групи има статистически значима разлика ( $p\text{-value}<0.05$ ), група 1 е групата с тромбофилични фактори и PAI I + ACE I/I, а група 2 е съответно носители на тромбофилични генни мутации +

PAI + ACE D/D. Вижда се, че най-голяма разлика в средните стойности има между втората група и контролната група – 441.61.28мл повече кръвозагуба се наблюдава при носителите на тромбофилични генни мутации + PAI + ACE D/D спрямо контролната група. Също така средно разликата в кръвозагубата между двете групи с тромбофилични носители на генни мутации е 276.27мл в полза на втората група.

Таблицы 20 представят антропометрични показатели и APGAR score на новородените в обследваните групи заедно с дисперсионен анализ на APGAR score за първа и за пета минута след раждане и дисперсионен анализ с повторни измервания на APGAR score и съответните пост-хок тестове.

**Таблица 20 (а).** *Антропометрични показатели и APGAR score на новородените в обследваните групи*

<b>Indicator</b>	Носители на тромфилини генни мутации + PAI I +ACE I/I n= 216	Носители на тромфилини генни мутации + PAI I + ACE D/D,I/D n= 71	Контролна група n= 150
<b>Тегло на плода, гр.</b>	<b>3541±320.87</b>	<b>2135.8±135.3</b>	<b>3451,2±122.3</b>
<b>Дължина,см.</b>	<b>51.2±0.85</b>	<b>47.6±0.41</b>	<b>52.3±0.75</b>
<b>APGAR score на първа мин</b>	<b>7±1.5</b>	<b>5±2.4</b>	<b>8 ± 0.5</b>
<b>Аргар score на пета минута</b>	<b>8±0.75</b>	<b>7±1.4</b>	<b>9 ± 0.7</b>



Спрямо резултатите от таблица 20(а) групата бременни носители на тромбофилични генни мутации +РАІ І + АСЕ (D/D,I/D) показват най-ниски средни стойности на тегло на плода ( $M=2135.8\pm 135.3$  гр.), дължина ( $M=47.6\pm 0.41$  см.) и APGAR score на първа минута и на пета минута ( $M=5\pm 2.4$  за първа минута и  $M=7\pm 1.4$  за пета). Другите две групи имат подобни стойности и малки различия в средните стойности на индикаторите, като APGAR score на първа и на пета минута е най-висок за контролната група ( $M=8\pm 0.5$  за първа минута и  $M=9\pm 0.7$  за пета) следван от групата на носители на тромбофилни генни мутации +РАІ І ( $M=7\pm 1.5$  за първа минута и  $M=8\pm 0.75$  за пета). Най голяма скок в APGAR score между първа и пета минута след раждане се наблюдава във втората обследвана група - носители на тромбофилични генни мутации +РАІ І +АСЕ (D/D, I/D), при която се наблюдава вдигане на средните стойности на показателя със 2 от 5 на 7, като вариацията средно намаля със 1 стандартно отклонение (от 2.4 до 1.4).

**Таблица 20(б).** *Еднопосочен дисперсионен анализ на APGAR score на първа минута спрямо трите обследвани групи*

APGAR score първа минута	Df	Sum Sq	Mean Sq	F value	Pr(>F)
Група	2	432.8	216.4	80.696	2.20E- 16***
Остатъчен компонент	427	1145.1	2.682		

При направения еднопосочен дисперсионен анализ на APGAR score на първа минута се наблюдава статистически значима разлика между трите вида обследвани групи, като това води до заключението, че очакваните стойности на APGAR score са различен в трите групи бременни. В

таблица 20(в) са отчетени и статистически значими разлики при всички двойки групи при APGAR score на първа минута, като най-голяма разлика в средните е отчетена между втората група жени и контролната група.

**Таблица 20(в).** *Пост-хок Тюки тест на APGAR score на първа минута спрямо различните довикни групи*

Двойки сравнения	Разлика в средните	Долна граница	Горна граница	p adj
група 1-контролна група	-0.9451	-1.3603	-0.5299	4E-07
група 2-контролна група	-3.0191	-3.5783	-2.46	0
група 1-група 2	-2.074	-2.6009	-1.5471	0

Следващия еднопосочен дисперсионен анализ е на APGAR score на пета минута след разжане спрямо трите обследвани групи представен в таблица 19(г).

**Таблица 20(г).** *Еднопосочен дисперсионен анализ на APGAR score на пета минута спрямо трите обследвани групи*

APGAR score пета минута	Df	Sum Sq	Mean Sq	F value	Pr(>F)
Група	2	185.16	92.578	111.08	2.20E-16***
Остатъчен компонент	427	355.88	0.833		

Резултатите показват, че има статистически значима разлика в APGAR score на пета минута след раждане между трите обследвани групи. Пост-хок Тюки тестът представен в 20(д) потвърждава резултатите от 19(г), като статически значима разлика в APGAR score на пета минута след раждане има между всички двойки обследвани групи. Най-висока разлика в средните стойности отново се наблюдава между втората група изучавани жени (носителки на тромбофилични фактори +PAI I +ACE D/D) и контролната група.

**Таблица 20(д).** *Пост-хок Тюки тест на APGAR score на пета минута спрямо различните двойки групи*

Двойки сравнения	Разлика в средните	Долна граница	Горна граница	p adj
група 1-контролна група	-0.9029	-1.1344	-0.6714	0
група 2-контролна група	-1.9362	-2.2479	-1.6245	0
група 1-група 2	-1.0333	-1.327	-0.7396	0

В таблици 20(е) и 20(ж) са съхранени резултатите от направени дисперсионен анализ с повторение на измерванията на APGAR score на първа минута и пета минута след раждане при всички групи.

**Таблица 20 (е).** *Дисперсионен анализ с повторение на измерванията на APGAR score на първа минута и пета минута след раждане*

Ефекти	DFn	DFd	F	p<.05	ges
Период	1	429	146.055	3.84e-29 *	0.108

Спрямо резултатите в 20(е) има статистически значима разлика в средните нива на APGAR score при първа минута след раждане и при пета минута след раждане при всички групи. Изпълненият Бонферони тест на сравнение между двата периода, представен в таблица 20(ж), потвърждава резултатите от дисперсионния анализ.

**Таблица 20(ж).** Бонферони тест на сравнения на групите на APGAR score при първа минута и пета минута след раждане

Зависима променлива	Период 1	Период 2	n1	n2	statis tic	df	p	p.adj
APGAR_score	първа минута	пета минута	430	430	-12.1	429	3.84E-29	3.84e-29 ****

При жените от клиничната група в завусимост от установените генетични фактори за тромбофилия, скрининга за прееклампсия и проследяването на коагулационния статус, след положителен тест за бременност, беше определяна и прилагана съответната антикоагулантна и антиагрегантна терапия: НМХ в профилактични дози 0,3/0,4 и/или Аспирин 100/150mg. и/или Натаспин Н. Терапията се мониторира и коригира през цялото време чрез проследяване на коагулационния статус и доплеровото изследване на пулсативния индекс на маточните артерии.

**Таблица 21.** *Изход от бременността при  
обследваните групи жени*

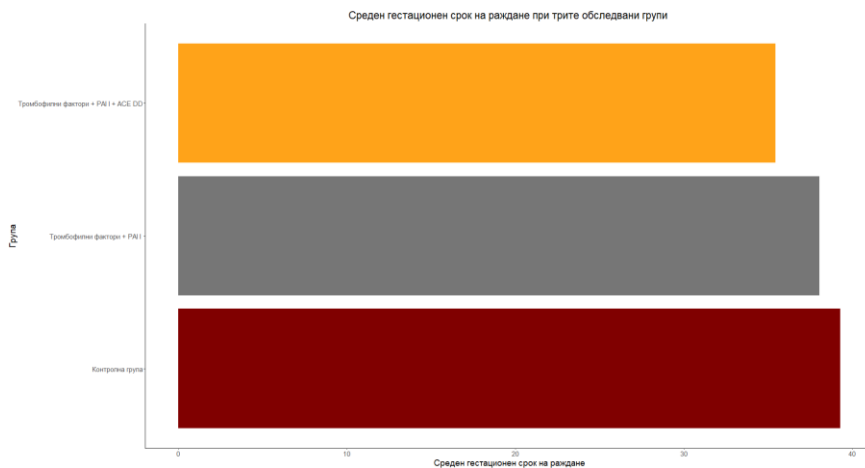
<i>Изход от бременността</i>	<b>Група</b>					
	<b>Тромбофилен и фактори + РАИІ + АСЕ І/І</b>		<b>Тромбофилен фактори + РАИІ + АСЕ D/D, I/D</b>		<b>Контролна група</b>	
	<b>n=225</b>	<b>%</b>	<b>n=84</b>	<b>%</b>	<b>n= 150</b>	<b>%</b>
Спонтанен аборт <10 г.с.	9	4.00%	13	15.48%	0	0.00%
Мъртво раждане	1	0.44%	3	3.57%	0	0.00%
Преeklampсия	28	12.44%	51	60.71%	7	4.66%
Интраутерина ретардация на плода	7	3.11%	32	38.10%	0	0.00%
Преждевременно раждане < 37 г.с. (спонтанно)	14	6.22%	22	26.19%	3	2.00%
Преждевременно раждане < 37 г.с. (ятрогенно)	2	0.89%	7	8.33%	0	0.00%
Гестационен диабет	83	36.89%	29	34.52%	12	8.00%

Макрозомия на плода	15	6.67%	0	0.00%	7	4.67%
Нормално протичане на бременността	81	36.00%	5	5.95%	133	88.66%

На таблица 21 е представен изхода от бременността в обследваните групи жени, от което става видно, че при пациентките с мутация в гена на ангиотензин-конвертиращия ензим, в комбинация с мутация на PAI-1 (4G/4G), са изключително застъпени неблагоприятните изходи от бременността, в сравнение с пациентките от контролната група. Сравнявайки групите на двата различни генетични варианта на ангиотензин-конвертиращия ензим – ACE I/I и ACE (D/D,I/D) установяваме многократно повишение на патологията на бременността при пациентките носителки на ACE D/D генотипа. Най-значителна разлика се открива при интраутеринната ретардация на плода, която е 12 пъти по-честа при жени с генотип ACE D/D, отколкото при пациентките с нормален ген за ACE. 7 пъти по-чести са мъртворажданията и 5 пъти по-честа е ПЕ. Завишени са процентите и на всички останали неблагоприятни изходи от бременността. Само при приблизително 6% от носителките на ACE D/D бременността е протекла нормално, като за сравнение при жените от контролната група този процент е 88.66%.

**Таблица 22.** Медиана на гестационният срок на раждане в обследваните групи

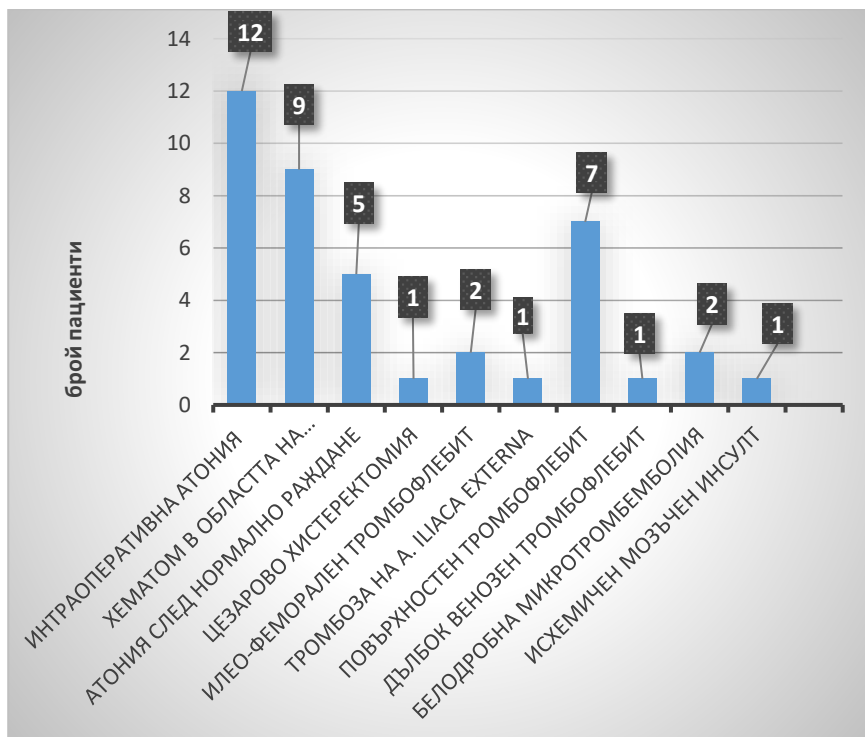
Показател	Носители на тромбилни генни мутации + PAI I + ACE I/I n= 216	Носители на тромбилни генни мутации + PAI I + ACE D/D,I/D n= 71	Контролна група  n= 150
Гестационен срок на раждане	<b>38.06±0.67</b>	<b>35.43 ± 1.76</b>	<b>39.28±0.34</b>



**Фигура 15.** Медиана на гестационният срок на раждане в обследваните групи

От таблица 22 и последвалата фигура може да се установи, че жените от групата с тромбфилични фактори +PAI I +ACE D/D,I/D имат най-нисък среден гестационен

срок на раждане ( $M=35.43 \pm 1.76$  г.с.), докато при останалите две групи разликата е малка.

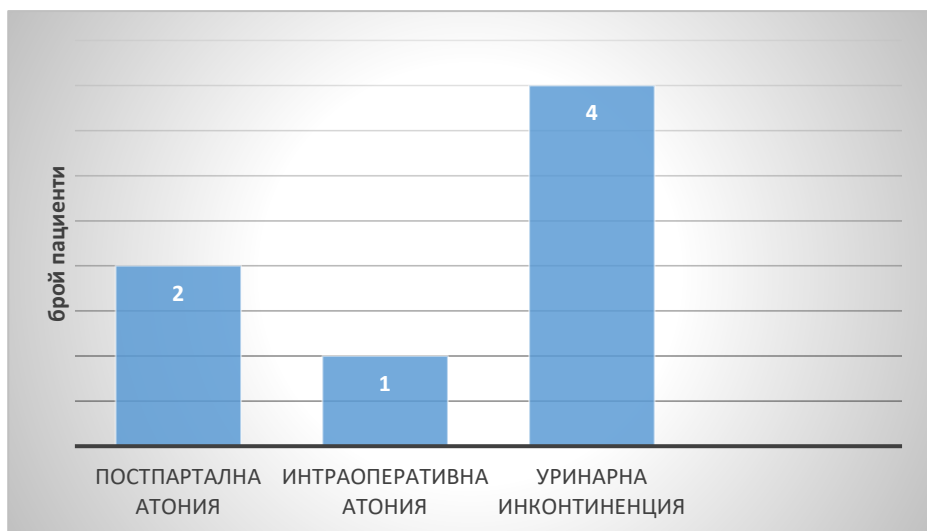


**Фигура 16:** *Усложнения през време на пуерпералния период в клиничната група*

На фигура 16 са изброени усложненията при пациентките от клиничната група през пуерпериума. Може да се установи, че най-често се среща интраоперативната атония на матката при 12 жени (3.88 %), последваната от хематом в областта на оперативната рана при 9 пациентки (2.91%), атония на матката след нормално раждане при 5 жени (1.61%), цезарова хистеректомия е предприета при 1 пациентка (0.32 %), Илео-феморален тромбофлебит при 2



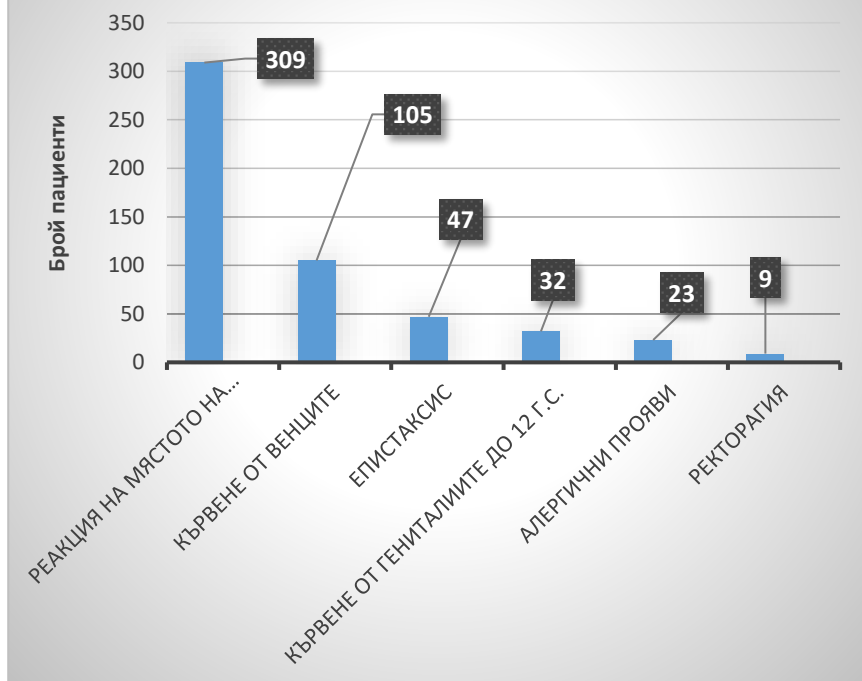
жени (0.64%), тромбоза на А. Пiаса externa при 1 жена (0.32%), повърхностен тромбофлебит при 7 жени (2.26%), дълбок венозен тромбофлебит при 3 жени (0.97%), белодробна микротромбоемболия е установена при 2 жени (0.64%), исхемичен мозъчен инсулт при 1 жена (0.32%).



**Фигура 17.** *Усложнения през време на пуерпералния период в контролната група*

На фигура 17 са представени усложненията в пуерпералния период в контролната група жени, при 4 от тях (3,80%) е установена уринарна инконтиненция, постпартална хеморагия при 2 жени (1,90%) и при една жена интраоперативна атония 1( 0,95%). При нито една пациентка не се регистрира съдов инцидент и хематоми в областта на оперативния цикатрикс.

## Нежелани лекарствени реакции при употреба на НМХ



**Фигура 18.** Нежелани лекарствени реакции при употреба на НМХ

На фигура 18 са представени нежеланите лекарствени реакции при жени на НМХ, според данните от проведената анкета. След анализ на данните установихме, че 309 жени (100%) съобщават за реакции на мястото на инжектиране (оток, парене, болка, зачервяване). Следват, по честота на оплакванията, кървене от венците –при 105(33.98%), епистаксис при 47(15.21%), кървене от гениталиите до 12 г.с. при 32(11,32%), алергични прояви (обрив, сърбеж) при 23(7.44%) и ректорагия при 9(2.91%) от жените.

## V. ДИСКУСИЯ

Резултатите от текущото проучване са от съществено значение за акушерската практика и допринасят със значими данни към съществуващата литература по темата. Въпреки че изследването е проведено независимо и без каквито и да било заимствани заключения от съществуващата литература, резултатите съвпадат с тези на повечето от съществуващите изследвания по темата, които доказват ефектите на вродената тромбофилия върху различни параметри на бременността. Резултатите на настоящото изследване потвърждават изводите от направения литературен обзор за ролята на поведението по време на бременността и назначаването на преконцепционна терапия при пациентки с рецидивираща загуба на бременност и наследствена тромбофилия. Носителките на генетични мутации, асоциирани с тромбофилия, са изложени на по-висок риск от развиване на усложнения по време на бременността като ранна и късна загуба на плода, прееклампсия, интраутеринна ретардация на плода, отлепване на плацентата и мрътворождания. Изброените усложнения на бременността са свързани с генетичната тромбофилия по механизма на тромбоза на микроваскуларни структури.

Според резултатите от настоящето изследване, различни фактори на тромбофилия са отговорни за повечето ранни и късни загуби на бременност. Резултатите показват, че 98% от жените, носители на фактори на тромбофилия съобщават за преживени загуби на бременност, като само 2% не съобщават за преживян аборт. Също така, от тези участници, които съобщават за спонтанен аборт, 66% съобщават за загуба на ранна бременност, преди 10 гестационна седмица, докато 29% съобщават за загуба на бременност след 10 гестационна седмица. Резултатите

допълнително показват, че участниците с тромбофилия съобщават за загуби на бременност до 24 гестационна седмица. От друга страна, само 15% от участниците, които не са носители на фактори на тромбофилия, съобщават за преживян аборт. Тези резултатите показват, че съществува директна корелация между загубата на бременност, особено в ранните срокове и вродената тромбофилия.

Тези изводи се подкрепят и от други автори, което потвърждава, че тромбофилични рискови фактори са отговорни за ранни и късни загуби на бременност и свързаните с това усложнения, които могат да засегнат развитието на плода, особено през първия или втория триместър. Също така се показва, че загубата на плод, ранната и късна интраутеринна рестрикция в растежа на плода и мъртворожданията са най-разпространените неблагоприятни изходи на бременността, свързани с тромбофилични фактори. На базата на резултатите от двете изследвания може да се заключи, че тромбофилични фактори са отговорни за повечето ранни и късни загуби на бременност, както и за усложнения като ранната и късна интраутеринна рестрикция в растежа на плода и мъртвораждање.

Резултатите подчертават степента на риска от неблагоприятни изходи, свързани с конгениталната тромбофилия, базирани на пет фактора, включително Фактор V Лейден, мутация G20210A в гена на протромбина, генетичен вариант C677T в гена на метилентетрахидрофолат редуктазата, генетичен вариант в гена на инхибитора на плазминоген активатор 1 (PAI-1) (пренос на генотип 4G/4G) и генотипа ACE D/D на ангиотензин-конвертиращия ензим. Според резултатите, генетичният вариант C677T в гена на метилентетрахидрофолатен редуктаза и плазминоген активатор инхибитор 1 (PAI-1) 4G/4G са най-

преобладаващите генетични фактори, свързани с тромбофилия. Освен това, резултатите показват, че най-рядко се среща генетичния фактор Фактор V Лейден. Също така, участниците с тромбофилични фактори с PAI I и ACE D/D най-често развиват неблагоприятни изходи от бременност в сравнение с носителките на други тромбофилични фактори. Въпреки разликата в резултатите при носителките на отделните фактори, може да се направи обобщен извод, че пациентите с вродена тромбофилия имат по-голяма вероятност да развият неблагоприятни изходи от бременност в сравнение с тези, които не са носителки на факторите. Резултатите съвпадат с тези публикация от Хан и съавтори [153], които съобщават, че наследените тромбофилични фактори, включително мутации на Фактор V Лейден, протромбин и MTHFR, както и дефицит на протеин S, са свързани с репродуктивни неуспехи и/или компликации през късните срокове на бременността. На базата на резултатите от настоящото изследване и на резултатите от Хан и съавтори [153], можем да потвърдим, че наследствената тромбофилия се свързва с неблагоприятни изходи от бременност и риск от загуба на ранна бременност.

Пациентите, които са носители на повече от един фактор на тромбофилия (генетични мутации и биологични промени) раждат плодове в по-малка гестационна възраст и с по-ниско неонатално тегло. Мултифакторната тромбофилия, се проявява като тромботични лезии в плацентата с компрометиране на утероплацентарното кръвообращение и по-късно може да доведе до ограничаване на растежа на плода, повишаване на кръвното налягане, отлепване на плацентата, и мъртво раждане.

Целта на настоящото изследване беше да се разработи алгоритъм за превенция на пренатални и постнатални усложнения, свързани с носителство на генетични фактори

на тромбофилия. Според резултатите от двете изследвания има пряка корелация между придобитата и вродена тромбофилия и голяма част от неблагоприятните изходи от бременността се случват в ранните срокове на бременността. Също така се съобщава, че вродената тромбофилия има пряко въздействие върху стойностите на кръвните параметри през време на бременността и след раждането. Различните тромбофилни генотипове са директно свързани с развитието на спонтанен аборт и увеличават риска от загуба на ранна бременност. Изследванията показват, че носителите на фактори на тромбофилия развиват по-често патологии като варикозни вени, тромботични инциденти, хипертензивна болест, инсулинова резистентност, диабет и анемия. Наличие на обременена фамилна анамнеза и данни за хронична инфекция са други фактори, които могат да ни насочат към диагнозата на тромбофилия. Най-преобладаващата съпътстваща патология както за клиничната група, така и за контролната група е наличието на варикозни вени. Особеностите на хемостазиологичния баланс при жени, при които бременността е завършила със спонтанен аборт поради наследствена тромбофилия, се характеризират с активация на тромбоцитите и ендотела на съдовете и активация на коагулационната каскада при наличие на интактна фибринолиза. Резултатите от двете проучвания оправдават необходимостта от индивидуален подход при всеки случай на загуба на бременност. Резултатите от изследването на Brenner и съавтори [61] съвпадат с тези, докладвани в настоящето изследване, основно по отношение на комбинациите от типове носители на тромболифни фактори. Brenner и съавтори [61] допълнително свързват наследствените тромбофилни фактори с висок риск от тромбоза и директното влияние на продължителността на антикоагулантната терапия върху

развитието на венозна тромбоемболия (VTE) или друго тромботично събитие. Резултатите от двете изследвания, следователно, потвърждават, че различните фактори на тромбофилия имат различни ефекти върху изхода от бременността в зависимост от типа носителство, било то хомозиготно или хетерозиготно. Заключават се, че най-преобладаващият фактор на тромбофилия е хетерозиготното носителство на инхибитора на активатора на плазминогена 1 (PAI – I) 4G/5G.

Според резултатите от настоящето изследване, съществува корелация между FGR и прееклампсия в късния етап на бременността, както и корелация между високия ПИ-Ут и ранната загуба на бременността. По-високата честота на повторни загуби на бременност (RPL) или повторни ранни загуби на бременност (REPL) в първите 6–12 седмици след зачеване се открива при хомозиготните лица за определени тромбофилни мутации. Генотипът ACE D/D и генотипът PAI 4G/4G (инхибитор на активатора на плазминогена-1 4G/4G) са асоциирани с повишен риск за тези състояния и развитие на високо кръвно налягане, ПЕ и ИУФР [7].

Изследването се фокусира и върху анализ на антенаталните усложнения, свързани с носителство на генетични фактори за тромбофилия при жени с анамнестични данни за репродуктивни неуспехи. Въпреки че са проведени множество изследвания по темата, много малко от тях се съсредоточават върху анализа на тези усложненията, с цел разработване на алгоритъм за превенция и терапия. Резултатите показват, че жените пациенти със съществуваща вродена тромбофилия съобщават по-висок ИТМ (кг/м<sup>2</sup>) в сравнение с жените без съществуваща вродена тромбофилия. Освен това, резултатите показват директна корелация между спонтанните аборти и съществуваща вродена тромбофилия,

като голяма част от спонтанните аборти се случват в периода на ранна бременност - преди 12 гестационна седмици. Преобладаващата част от участниците са носители на фактор МТНFR С677Т, докато най-малка част са носители на фактор Фактор V Лейден. Генетичният вариант С677Т в гена за МТНFR и генетичният фактор за PAI-I 4G/4G са най-преобладаващите генетични фактори, свързани с усложненията от тромбофилия.

За оптимизиране на репродуктивното здраве при жени с генетично обусловена тромбофилия е от съществено значение индивидуален и основан на доказателства подход, който включва генетично изследване, оценка на риска, внимателно наблюдение, корекция на терапията и обучение на пациентите. За да се гарантира здравето и благосъстоянието на майката и плода, сътрудничеството между клиницистите (акушер-гинеколози, хематолози, имунолози, ендокринолози и кардиолози) е от особено значение.



## VI. ОБСЪЖДАНЕ НА РЕЗУЛТАТИТЕ

1. Проучени са 309 бременни пациентки с вродена тромбофилия, които са носители на генетични тромбофилни фактори и репродуктивни неуспехи в миналото.

2. При диагностицираните пациентки е извършен анализ на генетичния спектър на носителство на тромбофилни мутации, анамнестичните данни за лични тромботични инциденти, фамилна анамнеза, съпътстващата патология, акушерска анамнеза, протичане на минали бременности, протичане на настоящата бременност, раждането и пуерпералния период.

3. За обследване на протичането на бременността, раждането и следродовия период обследванат група се раздели на две подгрупи: жени с тромбофилични фактори + мутация в гена на PAI I и нормален генотип по ACE I/I (n=225) и жени с тромбофилични фактори + мутация в гена на PAI I + мутация в гена на ACE (D/D,I/D) (n=84).

4. Използваните методи на изследване са клинични, апаратни, параклинични и епидемиологични, като при регистрирането на всяка пациентка е извършен акушерски преглед. При всички пациентки по време на бременността е извършен ултразвуков преглед за оценка на състоянието на плода, плацентата, околоплодната течност ежесечно до 30 г.с, след което през двуседмичен период от време, за да се получи информация за гестационната възраст на плода, може да се определи кои от фетусите имат хипотрофия. Доплерова велосиметрия в 6-7 г.с., първи втори и трети триместър.

5. Демографската характеристика, анамнестичните данни и изключващите фактори за характеризиране на клиничната група изследвани жени с репродуктивни неуспехи и носителство на един или повече от следните 5 генетични фактора, асоциирани с тромбофилия се стига до

извода, че и при двете групи бременните жени са около 31 годишни със средно отклонение  $\pm 5.5$ -6 години, т.е. жените от А и от Б група са с еднаква средна възраст и BMI.

6. При дискриптивана статистика на социодемографските фактори - пушене, семейно положение, брой бременности, брой раждания и клинични състояния – разширени вени, анемия, бременност, фамилна анамнеза за тромбоза и фамилна история за диабет се стига до извода, че пушачите в група А жени са 39.5% в сравнение с 60.5% непушачи, като в група Б са 76% на 24% в полза на непушачите, т.е. жените от група Б са с по-голяма вероятност да не пушат от околното в другата група. При семейния статус омъжените жени в група А са повече от тези в група Б- 55.4% на 42.7%. Бременните от група А показват по-висока честота на бременности като 34% и 32% имат съответно повече от 3 и повече от 2 бременности, кумулативно 65% имат над една бременност, 28.5% от тази група имат само една бременност и само 5.5% не са били бременни.

7. Придружаващи заболявания се наблюдават при жените в група А, като 33.01% имат варикозна болест на долните крайници, 14.56% имат на вулвата и вагината и 52.43% нямат такава патология. Група Б показва съвсем различна тенденция- 89.33% от жените нямат варикозна болест, 9.33% имат на долните крайници и 1.3% имат на вулвата и вагината. При хипертензивната болест в група А 17.48% от жените има такова заболяване и 82.52% нямат, докато при Б само 8.67% са с хипертензивно заболяване и 91.33% не са. При инсулиновата резистентност 25.24% от жените в група А нямат проява, 43.69% имат такава резистентност, 1.29% имат диабет тип I, 5.18% имат диабет тип II и 24.60% имат PCOS. В група Б не се наблюдават жени с инсулинова резистентност. При двете групи жени се оказва, че 73.3% от жените в група А нямат заболяване на

щитовидната жлеза, 21.68% имат субклиничен тиреоидит на Хашимото и само 0.97% са с Базедова болест. При група Б няма жени с развито заболяване на щитовидната жлеза.

8. Фамилната анамнеза за тромбоза, инфаркт на миокарда и/или инсулт показва, че 13.9% от жените в група А имат такава фамилна анамнеза за обремененост и 86.1% нямат, докато при група Б само 6.67% имат фамилна анамнеза за тромбоза, инфаркт на миокарда и/или инсулт и 93.33% нямат.

9. Данните за начина на забременяване през настоящата бременност при двете изучавани групи показват, че 68.28% от бременните в група А са забременяли спонтанно, 26.86% след ART и 4.854% след инсеминация. При група Б 92% са жените, които са забременяли спонтанно и само 8% след ART, като няма забременели след инсеминация.

10. Мутация фактор V Лайден присъства в 12.30% от изучаваните жени в група А, като хомозигот е 2.27% и хетерозигот е 10.03%. Мутация в протромбиновия ген G20210A се открива в 12.62% от жените разделени в: 3.88% хомозигот и 8.74% хетерозигот. MTHFR C677T се среща при 85.43% от жените в група А, като хомозигот присъства в 29.77% от жените, а хетерозигот в 55.66%.

11. При проследяване на изхода от бременността в обследваните групи жени, става видно, че при пациентките с мутация в гена на ангиотензин-конвертирация ензим, в комбинация с мутация на PAI-1 (4G/4G), са изключително застъпени неблагоприятните изходи от бременността, в сравнение с пациентките от контролната група. Сравнявайки групите на двата различни генетични варианта на ангиотензин-конвертирация ензим – ACE I/I и ACE (D/D,I/D) установяваме многократно повишение на патологията на бременността при пациентките носителки на мутантния генотип. Най-значителна разлика се открива при интраутеринната ретардация на плода, която е 12 пъти по-

честа при жени с генотип ACE D/D, отколкото при пациентките с нормален ген за ACE. 7 пъти по-чести са мъртворажданията и 5 пъти по-честа е ПЕ. Завишени са процентите и на всички останали неблагоприятни изходи от бременността. Само при приблизително 6% от носителките на ACE (D/D,I/D) бременността е протекла нормално, като за сравнение при жените от контролната група този процент е 88.66%.

## VII. ИЗВОДИ

1. Мултигенната форма на тромбофилия е патогенетично неблагоприятен фон и рисков фактор за отключване на най-тежките акушерски усложнения (повтарящи се ранни и късни загуби на плода, прееклампсия, гестационен диабет, както и тромбоза и тромбоемболия по време на пуерпералния период).

2. При пациентки с повторна загуба на плода, най-честите неблагоприятни тромбофилични фактори са: Мутация в MTHFR C677T при 85.43% от жените; мутация в гена на Инхибитора на плазминогенния активатор 1 (PAI – I) 4G/4G и 5G/4G при 82.84% от жените, и Мутация в ангиотензин-конвертиращия ензим при 60.19% от жените.

3. Фамилната анамнеза за тромбоза, инфаркт на миокарда и/или инсулт е обременена при 13.9% от жените, с генетично обусловена тромбофилия.

4. Определен е средния пулсативен индекс на утеринните артерии посредством Доплер при пациентки с генетично обусловена тромбофилия и нормална бременност. Средният пулсативен индекс на артерия утерина е сигнификантно по-висок по време на бременност при жени носителки на тромбофилични мутации, спрямо жени с нормална протичаща бременност.

5. Установи се че, комбинираното носителство на полиморфизмите PAI-1 4G/4G и ACE (D/D,I/D) допълнително повишаващи риска за репродуктивни неуспехи както за ранна и късна загуба на бременността, така също и за протичането на бременността и очаквани възможни усложнения като хронична хипертония, ПЕ, ИУРП, ГЗД, ДВТ и БТЕ в пуерпериума.

6. При пациентки с мултигенна форма на тромбофилия и обременена акушерска анамнеза навременно започната профилактика с НМХ, Аспирин и/или Натокиназа

позволява в 91.59% от случаите да намалят честотата и тежестта на репродуктивните неуспехи, както и подобряване на перинаталните и постнатални резултати. Безопасната и ефективна употреба на антикоагуланти и антиагреганти при бременни жени предполага не само наличието на индикации за тяхното използване, но и условия за тяхното прилагане. Основни предпоставки за безопасното им използване в акушерството е:

- Няма признаци на отлепване на хориона или плацентата (потвърдено чрез ултразвук)
- липса на кръвене от гениталиите, венците и носа
- пълноценна хирургична хемостаза по време на раждането
- няма доказани алергии към НМХ и аспирин

## VIII. ПРИНОСИ НА ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД

### 1. Научни приноси с оригинален характер

➤ За първи път в Българската популация е изследвана и анализирана честотата на носителство на 5 генни мутации, асоциирани с тромбофилия при жени с репродуктивни неуспехи.

➤ За първи път в България се оценява влиянието на тромбофиличните фактори върху изхода от бременността, раждането и пуерпералния период.

➤ Изготвен е алгоритъм за поведение при проследяване на пациентките с вродени тромбофилични фактори и репродуктивни неуспехи в миналото (ранен и късен спонтанен аборт, преекламписия, ИУФР, мъртъв плод)

### 2. Научни приноси с потвърдителен характер

➤ Анализирана е значителна по обем литература по темата, потвърждаваща актуалността на проблема и доказваща необходимостта от алгоритми за поведение (терапия и превенция) при пациентки с вродена ТФ за намаляване честотата на репродуктивни неуспехи.

➤ Потвърдена е ролята на комбинираното носителство на полиморфизмите PAI-1 4G/4G и ACE (D/D,I/D) като фактори, допълнително повишаващи риска за репродуктивни неуспехи.

➤ Потвърдено е, че средният пулсативен индекс на маточните артерии е сигнификантно по-висок в 6-7 г.с. при пациентки носителки на вродени фактори на ТФ и полиморфизмите PAI-1 4G/4G и ACE D/D, както и при ранна преекламписия и интраутеринна фетална ретардация, спрямо нормалната бременност.

➤ Анализирани са използваните методи и е потвърдена ефикасността от ранното започване на НМХ и аспиринова профилактика, ежемесечното проследяване на факторите на коагулация D-dimer, aPTT и anti Ха.

### 3. Научни приноси с практическа стойност

➤ Генетичното тестване за тромбофилични фактори и полиморфизмите PAI-1 (4G/4G, 5G/4G) и ACE (D/D,I/D), може да се използват в клиничната практика и генетиното консултирана за оценка на риска както за ранна и късна загуба на бременността, така също и за протичането на бременността и очаквани възможни усложнения като ПЕ, ИУРП, ГЗД, ДВТ и БТЕ в пуерпериума.

➤ Потвърдено е значението за индивидуален подход при всяка бременна в зависимост от тежестта на тромбофиличния спектър и придружаващите рискови фактори, в женската консултация.

➤ Изработен е алгоритъм за превенция на репродуктивните неуспехи и постнатални усложнения, при пациентки с вродена тромбофилия.



## IX. ПРИЛОЖЕНИЯ

### 1. Алгоритъм за превенция на неблагоприятните изходи от бременността при пациенти с генетична тромбофилия.

- ГП и оценка на рисковите фактори и изход от предишни бременности.
- Изследвания: Хормонален статус; TSH, anti-TG, anti-TPO антитела; AFA, ANA, NK-клетъчна фенотипизация; Витамини (D и B12).
- Скрининг за вродена тромбофилия.
- Кариптипиране на партньорите при повече от 2 спонтанни загуби на бременността.

- Първа стъпка+
- Скрининг за анеуплоидии, прееклампсия, гестационен диабет и преждевременно раждане - 11-13+6 г.с.
- Орален глюкозо-толерансен тест в 12г.с. и 24-28 г.с при жени със затлъстяване и фамилна анамнеза за захарен диабет при роднини от първа линия.
- Контрол на хемостазата на всеки 3-4 седмици.
- Doppler на а. Uterine: 6-7 г.с., 11-13 г.с., 20-22 г.с., 30-33 г.с.
- Ехографска оценка на фето-плацентарното състояние, ехографско изследване на дължината на маточната шийка в 16 и 20-22г.с.

- ПКК + коагулационен статус.
- Оценка на рисковите фактори.

#### Преди забременяване

- Планиране на бременност (6 месеца)
- Антиоксиданти;
- Омега-3 мастни киселини;
- иско-дозиран Аспирин 75-100 mg (15-25 ден от МЦ);
- Натопиназа при високи стойности на D-димер;
- Инфузии с Intralipid или Имуноглобулин (IVIg), преди овулация или ембриотрасфер, при високи периферните NK клетки;
- Фолиева киселина не по-малко от 4 mg/ден (случай на MTHFR C677T не по-малко от 8mg/ден);

#### По време на бременността

- Първа стъпка+
- Токолиза + спазмолиза;
- Прогестерон не повече от 200 mg на ден при високо-рискова тромбофилия;
- При нужда: Лечение на анемията, корекция на хемостаза.
- НМХ 0.3/0.4 според стойности на D-димер и aPTT, Aspirin 100/150 mg и/или Натопиназа след (+) тест за бременност
- КС профилактика на плода;
- НСТ-мониторинг на плода 2 пъти седмично след 32 г.с.
- Хоспитализация в 37-38 г.с.
- При пациенти с ниско-рискови форми на ТФ, да се спре НМХ една седмица преди ВТР, ако D-димер и aPTT са в нормални стойности, при пациенти с високо-рискови форми на тромбофилия НМХ се спира 12 часа преди Цезарово сечение, или се продължава до момента на раждането ако то е per vias naturales.
- Аспирин и Натаспин Н се спират в 35 г.с

#### След раждане

- Ранно раздвижване след раждането.
- НМХ на 6 час след раждането.
- При пациенти с **ниско-рискови форми на ТФ**, без допълнителни РФ и нормални стойности на D-димер и aPTT започваме с натопиназа до 4 седмици post partum.
- При пациенти с **високо-рискови форми на ТФ** и/или наличие на допълнителни РФ започваме с НМХ (в профилактични дози, а при пациентки с наднормено тегло дозиран на kg/m2) на 6-я час от раждането до 6 седмици post partum.
- Няма противопоказания за кърмене.

**1.1. Първа стъпка. Преконцепционен алгоритъм.**  
6 месеца преди планирана бременност.

<b>Изследвания</b>	<b>Превантивни и лечебни мероприятия</b>
<p>1. Гинекологичен преглед 2. ПКК + Коагулационен статус; 3. Микробиологично изследване на влагалищен, цервикален секрет и изследване на ендометриален микробиом. 4. Хормонален статус (LH, FSH, Естрадиол, Пролактин, 4-андростендион, Тестостерон, Прогестерон); 5. TSH, anti-TG, anti-TPO антитела; 6. AFA, ANA, 7. НК-клетъчна фенотипизация; 9. Витамини (D и B12) 10. Скрининг за тромбофилия; 11. Консултация с генетик и хематолог при необходимост. 12. Кариотипиране при пациентки с повече от 2 спонтанни аборта.</p>	<p>1. Лечение на придружаващите заболявания и отклоненията в коагулационния статус. 2. Лечение при нарушена генитална микробиота. 3. Хормално лечение при наличие на отклонения в ендокринологичния статус. 4. TSH &lt;2.5, отрицателни анти-TG и анти-TPO антитела. 5. Нормален имунологичен статус. 6. Контрол на телесната маса.</p>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Антиоксиданти</li> <li>- Омега-3 мастни киселини</li> <li>- Ниско-дозиран Аспирин 75-100 mg (15-25 ден от МЦ)</li> <li>- Инфузии на Intralipid Sol. i.v. или Имуноглобулини (IVIG), преди овулация или ембриотрансфер, при завишение периферни НК клетки.</li> <li>- Фолиева киселина не по-малко от 4 mg/ден (в случай на MTHFR C677T не по-малко от 8 mg/ден)</li> <li>- Натокиназа при високи стойности на Д-димер.</li> </ul>

## 1.2. Поведение по време на бременността.

Изследвания	Превантивни и лечебни мероприятия
<p>1. Първа стъпка+</p> <p>2. Скрининг за анеуплоидии, прееклампсия, гестационен диабет и преждевременно раждане - 11-13+6 г.с.</p> <p>3. Орален глюкозоторенасен тест в 12г.с. при жени със затлъстяване и фамилна анамнеза за захарен диабет при роднини от първа линия в 24-28 г.с.</p> <p>4. Контрол на хемостазиологията на всеки 3-4 седмици.</p> <p>5. Doppler на а. Uterine: 6-7 г.с., 11-13 г.с., 20-22 г.с., 30-33 г.с.</p> <p>6. Ехографска оценка на фето-плацентарното състояние, ехографско изследване на дължината на маточната шийка в 16 и 20-22г.с.</p>	<p>Първа стъпка+</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Мултивитамини;</li> <li>- Токолиза + спазмолиза;</li> <li>- Прогестерон не повече от 200 mg на ден при високо-рискова тромбофилия;</li> </ul> <p>При нужда</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Лечение на анемията;</li> <li>- Корекция на хемостазиологията.</li> </ul> <p><b>НМХ 0.3/0.4 според стойности на D-димер и aPTT, Aspirin 100/150 mg и/или Натаспин Н след (+) тест за бременност и визуализация на гестационен сак</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Кортикостероидна профилактика на плода при заплашващо преждевременно раждане.</li> <li>- НСТ-мониторинг на плода 2 пъти седмично след 32 г.с.</li> <li>- Хоспитализация в 37-38 г.с.</li> <li>- При пациенти с нискорискови форми на тромбофилия се спира НМХ една седмица преди ВТР, ако D-димер и aPTT са в нормални стойности.</li> <li>- При пациенти с високо-рискови форми на</li> </ul>

	<p>тромбофилия НХМ се спира 12 часа преди Цезарово сечение, или се продължава до момента на раждането ако то е per vias naturales.</p> <p>- Аспирин и Натаспин Н се спират в 35 г.с.</p>
--	--

### 1.3. Превенция на усложненията в пуерпериума.

<b>Изследвания</b>	<b>Превантивни и лечебни мероприятия</b>
<p>ПКК + коагулационен статус. Оценка на рисковите фактори.</p>	<p>- Ранно раздвижване след раждането. - НМХ се започва на 6 час след раждането. - При пациенти с ниско-рискови форми на тромбофилия, без допълнителни рискови фактори и нормални стойности на D-димер и aPTT започваме с Натаспин Н до 4 седмици post partum. - При пациенти с високо-рискови форми на тромбофилия и/или наличие на допълнителни рискови фактори (лична и фамилна анамнеза за съдови инциденти) Започваме с НМХ (в профилактични дози, а при пациентки с наднормено тегло дозиран на kg/m<sup>2</sup>) на 6-я час от раждането до 6 седмици post partum.</p>

**2. Рискови фактори водещи до неблагоприятни изходи от бременността (Прееклампсия, Вътреутробна рестрикция в растежа на плода, Гестационен диабет)**

1. Възраст на майката > 35 години.

2. Тютюнопушене повече от 10 цигари на ден.

3. ИТМ > 30 kg/m<sup>2</sup>

**4. Фамилна анамнеза (роднини от първа линия до 50-годишна възраст)**

4.1. Варикозни вени на долни крайници;

4.2. Хипертонична болест;

4.3. Миокарден инфаркт, исхемичен мозъчен инсулт, ВТЕ, ДВТ;

**5. Анамнеза за предхождащи заболявания**

5.1. Варикозна болест;

5.2. Миокарден инфаркт, исхемичен мозъчен инсулт;

5.3. Белодробна тромемболия;

5.4. ДВТ;

**6. Акушерска анамнеза**

6.1. Ранен спонтанен аборт <10 г.с, 2 или повече;

6.2. Късна загуба на плод до 24 г.с.

6.3. Мъртвораждания;

6.4. Прееклампсия умерена/тежка;

6.5. Отлепване на плацентата;

6.6. Плацентарна недостатъчност и вътреутробна рестрикция в растежа на плода;

**7. Соматичен статус**

7.1. Метаболитен синдром;

7.2. Възпалително заболяване на ПОС;

7.3. Хронична хипертензивна болест;

7.4. Захарен диабет с васкуларна увреда;

7.5. Заболяване на щитовидната жлеза;

**8. Тромбофилия (генетични мутации)**

8.1. Factor V Leiden;

8.2. Мутация в гена на протромбина G20210A;

8.3. Антитромбин III, дефицит на протеин C and протеин S;

### **9. Тромбогенни полиморфизми**

9.1. Генетичен вариант C677T в гена на Метилентетрахидрофолат редуктазата;

9.2. Генетичен вариант в гена на инхибитора на плазминогенния активатор 1 (PAI-1) (носители на генотип 4G/4G);

9.3. Ангиотензин-конвертиращ ензим - ACE D/D.

### **10. Функция на трофобласта**

10.1. Ниски нива на PAPP - A

10.2. Ниски нива на PLGF

### **11. Имунологични нарушения**

11.1. НК-клетъчна фенотипизация;

11.2. Лупусен антикоагулант;

11.3 Антифосфолипиден синдром;

### **12. Хиповитаминози**

12.1. Ниски нива на вит. D

12.2. Ниски нива на вит. B12

## Х. ПУБЛИКАЦИИ И НАУЧНИ СЪОБЩЕНИЯ СЪРЗАНИ С ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД:

### Х.1. Публикации, свързани с дисертационния труд:

1. **Кироваков, Зл.** *Наследствена тромбофилия и хабитуални аборти – Литературен обзор*. ДВАДЕСЕТ и първа национална научна сесия за студенти и преподаватели „С визия към бъдещето“, Медицински унив. – Плевен, 2023, стр. 105 -115; ISBN 978-954-756-325-4.

2. **Kirovakov Z**, Konova E, Hinkova N, Markova S, Penchev P. *Immunological Risk Factors in Recurrent Pregnancy Loss in Patients With Hereditary Thrombophilia*. *Cureus Journal of Medical Science*, 2024, 16(3):e56555. ISSN: 2168-8184; Web of Science. IF – 1.2

3. **Zlatko Kirovakov**, Nadezhda Hinkova, Emiliana Konova, Stefani Markova. *Frequency of Thrombophilic Factors in Patients with Recurrent Pregnancy Loss*. *Journal of Medical and Pharmaceutical Sciences*, 2024, 2(3): 27-35. DOI:org/10.5281/zenodo.10877053. e-ISSN: 2584-0150.

4. **Zlatko Kirovakov**, Emiliana Konova, Nadezhda Hinkova, Stefani Markova. *The Role of Gestational Management and use of LMWH and Aspirin in Patients with Inherited thrombophilia*. *Journal of Medical and Pharmaceutical Sciences*, 2024, 2(3): 7-14. DOI:org/10.5281/zenodo.10791430. e-ISSN(Online): 2584-0150.

### Х.2. Участия в научни форуми в България:

1. **Кироваков. Зл.**, Е. Конова, Н. Хинкова, Ант. Душепеев, Ст. Маркова. Полиморфизмът D/D на Ангиотензин-конвертиращия ензим и вродени тромбофилни фактори като причина за прееклампсия и интраутерина ретардация на плода. „IV НАЦИОНАЛНА КОНФЕРЕНЦИЯ ПО ИНОВАЦИИ В АКУШЕРСТВОТО И ГИНЕКОЛОГИЯТА“, Кк. Сл. Бряг, 25-28.05.2023 г.

2. **Кироваков. Зл.** Пл. Пенчев. Генотип на майката и прееклампсия, ИУФР и гестационен диабет. „XIV НАЦИОНАЛНА КОНФЕРЕНЦИЯ ЗА РЕДКИ БОЛЕСТИ И ЛЕКАРСТВА СИРАЦИ“, Пловдив, 29-30.09.2023г.

3. **Kirovakov. Zl.**, THE ROLE OF PRE-GESTATIONAL MENAGEMENT AND USE OF LMWH AND ASPIRIN IN PATIENT WITH RECCURENT PREGNANCY LOSS AND INHERITED THROMBORPHILIA. XX INTERNATIONAL MEDICAL SCIENTIFIC CONFERECE FOR STUDENTS AND YOUNG DOCTORS, Pleven, 16-20.10.2023 y.

4. **Кироваков. Зл.**, Наследствена тромбофилия и хабитуални аборти.. Първо издание. Стр. 105 -115. XXI научна сесия за студенти и преподаватели „ С визия към бъдещето“, Плевен, 27-28.10.2023 г.

5. **Кироваков. Зл.** Ст. Маркова. Наследствена тромбофилия и неблагоприятен изход на бременността. ТРЕТИ ЕСЕНЕН МЕДИЦИНСКИ ФОРУМ, Бургас, 03-04.11.2023 г.