

МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ – СОФИЯ
КАТЕДРА ПО АКУШЕРСТВО И ГИНЕКОЛОГИЯ
СБАЛАГ „МАЙЧИН ДОМ“ ЕАД

*Оценка на риска и поведение
при предтерминно раждане*

АВТОРЕФЕРАТ

НА ДИСЕРТАЦИОНЕН ТРУД
ЗА ПРИСЪЖДАНЕ НА ОБРАЗОВАТЕЛНА И НАУЧНА СТЕПЕН „ДОКТОР“

Професионално направление: медицина
Научна специалност: Акушерство и гинекология

на Д-р ВЕСЕЛА ИВАНОВА КАРАМИШЕВА

НАУЧЕН РЪКОВОДИТЕЛ
Проф. д-р Стоимен Георгиев Иванов, д.м.н.

София 2016 г.

Дисертационният труд е написан на 182 стандартни страници. Библиографската справка включва 231 заглавия, от които 13 на кирилица и 218 на латиница. Материалът е онагледен на 30 таблици и 74 фигури. Проучването е проведено в СБАЛАГ „Майчин дом“ ЕАД - София и финансирано от МУ - София СМН „Грант“ – 2013 г./проект 79.

Дисертационният труд е обсъден и насочен за публична защита от Катедрен съвет на Катедра по Акушерство и гинекология, Медицински университет - София.

Публичната защита на дисертационния труд ще се състои на 21.09.2016 г. от 13.00 часа в аудиторията на СБАЛАГ „Майчин дом“ ЕАД, гр. София, ул. „Здраве“ №2, съгласно чл. 76 и 77 от Правилника за условията и реда за придобиване на научни степени и заемане на академични длъжности в Медицински университет - София.

Научно жури в състав:

1. Проф. д-р Стоимен Георгиев Иванов, дмн – вътрешен член
2. Проф. д-р Асен Иванов Николов, дм – вътрешен член
3. Проф. д-р Явор Димитров Корновски, дмн – външен член
4. Доц. д-р Стоян Йотов Танчев, дм – външен член
5. Доц. д-р Елена Димитрова Димитракова, дм – външен член

Резервни членове:

1. Доц. д-р Живка Цочева Карагъзова, дм – вътрешен член
2. Проф. д-р Лъчезар Николов Лазаров – външен член

СЪДЪРЖАНИЕ

ИЗПОЛЗВАНИ СЪКРАЩЕНИЯ	4
I. ВЪВЕДЕНИЕ.....	5
II. ЦЕЛ И ЗАДАЧИ.....	6
III. КЛИНИЧЕН МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ.....	7
IV. РЕЗУЛТАТИ.....	13
V. АНАЛИЗ И ОБСЪЖДАНЕ НА РЕЗУЛТАТИТЕ.....	48
VI. ИЗВОДИ	56
VII. ПРИНОСИ НА ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД.....	57
VIII. АЛГОРИТЪМ ЗА РАННО ОТКРИВАНЕ НА БРЕМЕННИ ПАЦИЕНТКИ С ПОВИШЕН РИСК ОТ ПРЕДТЕРМИННО РАЖДАНЕ/ПОВЕДЕНИЕ.....	58
IX. ПУБЛИКАЦИИ И УЧАСТИЯ В НАУЧНИ ФОРУМИ, СВЪРЗАНИ С ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД.....	59

ИЗПОЛЗВАНИ СЪКРАЩЕНИЯ

АРТ	– асистираны репродуктивны технологии
ВПД	– бипариетален диаметър
ДСТ	– детски сърдечны тонове
ДЦП	– детска церебрална парализа
ЗОМ	– запазен околоплоден мехур
ИВК	– интравентрикуларны кръвоизливы
ИПР	– индекс на предтерминно раждане
КСП	– кортикостероидна профилактика
МБИ	– микробиологично изследване
НР	– нормално раждане
ПАМГ	– плацентарен алфа микроглобулин 1
ПОМ	– пукнат околоплоден мехур
ПР	– предтерминно раждане
РДС	– респираторен дистрес синдром
СЗО	– световна здравна организация
СПОМ	– спонтанно пукнат околоплоден мехур
УЗ	– ултразвук
ФФН	– фетален фибронектин
CRP	– C-reactive protein
FDA	– Food and drug association
FL	– femur lenght
SD	– ниво на значимост

I. ВЪВЕДЕНИЕ

Предтерминните раждания са световен проблем и предизвикателство в клиничен и социален аспект. Те са водеща причина за неонаталната смъртност и втора по честота за смъртност при деца под 5 години.

Предтерминното раждане е синдром с разнообразни етиологични причини. Факторите, отговорни за започване на раждането не са добре известни. Според последни проучвания и двата типа раждания – нормално и предтерминно, имат подобни механизми, свързани с повишена контрактилност на миометриума, цервикални промени, процеси в децидуата и феталните мембрани, промени в хормоналното ниво.

В последно време усилията са насочени за откриване на ранни биохимични маркери за прогноза на риска от предтерминно раждане. От тестовите, прилагани в съвременната практика за най-надеждни се смятат феталният фибронектин и плацентарният алфа-микроглобулин.

При лечението на предтерминното раждане в съвременното акушерство основно се отделя внимание на средствата за намаляване на маточната активност – токолитици. „Идеалният“ токолитик би трябвало да прекратява бързо и трайно маточните контракции, без да предизвиква нежелани странични ефекти у майката и плода.

Независимо от натрупаните знания за етиологичните фактори, повечето предтерминни раждания са идиопатични и честота им остава висока, въпреки приложението на различни средства за профилактиката и лечение.

Дефинирането и изясняването на факторите за настъпването на предтерминните раждания, откриването на рисковите групи пациентки, ранната диагноза и профилактика, би позволило да се намали тяхната честота.

В настоящия дисертационен труд се прави опит да се изяснят рисковите фактори за настъпване на предтерминните раждания, като се дефинират рисковите групи пациентки, анализират се различни методи за ранна диагноза и своевременно лечение при таргетните пациентки.

II. ЦЕЛ И ЗАДАЧИ

II.1. Цел

Целта на настоящето проучване е да се установят рисковите фактори за предтерминно раждане и да се изработи алгоритъм и модел за ранна диагноза и поведение.

II.2. Задачи

- 1) Да се анализират рисковите фактори за предтерминно раждане и тяхната честота
- 2) Да се определи прогностичната стойност на теста за фетален фибронектин (ФФН) за оценка на риска от предтерминно раждане
- 3) Да се определи прогностичната стойност на теста за плацентарен алфа микроглобулин-1 (ПАМГ-1) за оценка на риска от предтерминно раждане
- 4) Да се сравни диагностичната стойност на двата теста – фетален фибронектин и плацентарен алфа микроглобулин-1
- 5) Да се сравни и оцени ефикасността на токолитичната терапия с три групи медикаменти
- 6) Да се установи честотата на страничните ефекти и безопасността при приложение на три групи токолитици
- 7) Да се създаде протокол и модел за ранно откриване на бременни пациентки с повишен риск от предтерминно раждане и да се определи поведението

III. КЛИНИЧЕН МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ

III.1. Клиничен материал

Настоящото проучване има проспективен характер. Използван е клиничен материал от клиники по патология на бременността и „Родилна клиника“ към университетска болница „Майчин дом“. Проучването обхваща периода от април 2009 до август 2015 г., като са включени 1425 пациентки, отговарящи на следните критерии:

- **едноплодна бременност, ЗОМ, индекс на предтерминно раждане (ИПР) от 1 до 15, гестационна възраст между 26 г.с и 36 г.с., липса на доказани пренатално и с ултразвуково изследване данни за хромозомни аномалии**
- **С цел установяване честотата на рисковите фактори за предтерминно раждане са проучени проспективно от документацията 735 пациентки. Бременните са разделени в две групи в зависимост от наличие или не на симптоми за предтерминно раждане:**
 - **изследвана (тест) група** – пациентки от 26 г.с. до 36 г.с., родили предтерминно – предтерминна група (**ПР**), състояща се от 370 пациентки
 - **контролна група** – пациентки, достигнали до термин – терминна група (**НР**), състояща се от 365 пациентки
- **За оценка на риска от предтерминно раждане чрез тест за фетален фибронектин са изследвани проспективно 206 пациентки. Критериите за включване са: едноплодна бременност, срок на бременността 26 г.с. - 34 г.с., ЗОМ, разширение на маточната шийка по-малко от 3 см. Критериите за изключване са поставен серклаген конец, плацента превия, вагинално кървене, приложение на дезинфектанти или лекарствени продукти във влагалището. Пациентките са разделени в две групи в зависимост от наличие на признаци за предтерминно раждане:**
 - **изследвана група (симптомна)** – пациентки с повишен риск от предтерминно раждане и признаци на предтерминно. Това са бременни с маточни контракции на 5-10 минути, траещи по 25-30 сек., със субективно усещане за болки в кръста и коремната област, с промени в цервикалния статус (скъсяване над 40% и разширение между 1,5-3 см). Всички пациентки, след провеждане на теста са хоспитализирани и е включена токолитична терапия
 - **контролна група (асимптомна)** – пациентки с повишен риск

от предтерминно раждане, без признаци на предтерминно раждане. Това са пациентки от извънболничната помощ, определени като високорискови според посочените по-долу фактори за повишен риск от предтерминно раждане и промени в дължината на маточната шийка

- За определяне риска от предтерминно раждане чрез тест за ПАМГ-1 са изследвани проспективно 120 бременни, също разделени в две групи според наличие или отсъствие на признаци на предтерминно раждане. Критериите за включване и изключване са еднакви с тези за теста с фетален фибронектин.
- За оценка на ефективността и безопасността на токолитичната терапия са наблюдавани 374 бременни пациентки с клиника на предтерминно раждане от 26 г.с. до 36 г.с. Пациентки са със симптоми на предтерминно раждане, промени в цервикалния статус (индекс на предтерминно раждане от 1 до 15), липса на противопоказания за задържане на бременността. Пациентките бяха подробно разпитани и оценени за наличие на сериозни придружаващи заболявания и противопоказания за токолизата. Изключени са пациентки в активна фаза на раждане (диалтация над 4см), абрупцио на плацентата, данни за интарутеринна ретардация, ПОМ, ССЗ, диабет, бронхиална астма, прееклампсия, хориоамнионит, данни за вродени аномалии на плода, данни за фетално страдание.

Изследваните бременни са разделени в четири групи в зависимост от прилагания медикамент:

- група с приложен препарат „Nifedipin“
- група с приложен препарат „Gynipral“
- група с приложен препарат „Сормagnesin“
- контролна група, без приложен медикамент

Допълнително са обособени и две подгрупи :

- **подгрупа А** – с индекс на предтерминно раждане от 1 до 6. Това са пациентки с нерегулярни маточни контракции, разширение под 2 см, скъсяване на маточната шийка под 50%.
- **подгрупа Б** – с индекс на предтерминно раждане от 7 до 15, съответно бременни с регулярни маточни контракции, разширение от 2-4 см, скъсяване над 50%.

III.2. Методи

III.2.1. Клинични методи

- Клинично състояние на пациентката
- Акушерски статус и акушерско изследване

При всички пациентки е приложена скорова система – индекс на предтерминното раждане (ИПР). Тя представлява оценка на степента на изразеност на симптомите, характеризиращи преждевременното раждане, като е дадена цифрова оценка на различните показатели. При всички случаи е правен анализ по отделно на всеки показател, а също и на останалите данни от изследването на бременната и плода, които не са включени в ИПР, но имат отношение към настоящата бременност. Най-ниският сбор на точките е „0“, а най-високия е „15“. В **Таблица 1** са означени характер на маточните контракции, състояние на разкритие, скъсяване и консистенция на маточната шийка. При интерпретиране на тази скорова система се стремим да представим в цифров показател параметрите, като фиксираме полученият сбор в определени граници, и по този начин прогнозираме преждевременно започналото раждане и ефективността от приложената токолитична терапия.

Табл. 1 Скорова система – индекс на предтерминно раждане (ИПР)

Показатели	Оценка на показателите			
	0	1	2	3
мат. контракции	-	нерегулярни	регулярни 5-10 мин	регулярни > от 3 за 10 мин
скъсяване на мат. шийка	запазена	до 40%	40% - 50%	над 50%
разкритие на мат. шийка	няма	1-1.5 см	2-3 см	3.5-4 см
положение на мат. шийка	сакра- лизирана	сакрализи- рана	полу- центрирана	центрирана
консистенция	твърда	твърда	размекчена	мека

III.2.2. Апаратни методи

- Образна диагностика-ултразвуков метод
- Кардиотокография
- Антропометрия
- Кръвно налягане и пулс

III.2.3. Параклинични методи

- *Лабораторни изследвания*
- *Микробиологично изследване*
- *Биохимични тестове*

➤ *Тест за фетален фибронектин (Full-Term Test)*

Представява лентови тест на основата на моноклонално антитяло.

Тестът има следните компоненти:

- Апликатор
- Епруветка с буфер
- Индикаторна лента



Фиг. 1. Компоненти на Full-Term Test

➤ *Тест за ПАМГ-1 (PartoSure Test)*

При теста се използва латерално придвижване и имунохроматографски анализ за наличието на човешки плацентарен-алфа-микроглобулин-1. Тестът има следните компоненти:

- Апликатор
- Епруветка с буфер
- Индикаторна лента



Фиг. 2. Компоненти на PartoSure Test

III.2.4. Епидемиологични методи

III.3. Методология

- За оценка прогностичната стойност на феталния фибронектин пациентките са разделени в две групи и на всички пациентки е проведен теста в следната последователност:
 1. С апликатор се взима проба от вагиналният секрет от заден влагалищен свод.
 2. Апликаторът се поставя в епруветката с буферна среда и се разбърква енергично.
 3. В буфера се поставя индикаторната лента и се инкубира в продължение на 10 мин.
 4. На 10-та минута индикаторната лента се изважда от средата.
 5. Тестът е валиден, ако се появи контролната линия.
 6. Тестът е положителен: появява се ярка линия, под контролната.
 7. Тестът е отрицателен: появява само контролната линия.
- За оценка прогностичната стойност на плацентарен-алфа-микроглобулин-1 пациентките отново са разделени в две групи според наличието на симптоми за предтерминно раждане.

За оценка прогностичната стойност на двата теста се изчисли броят на родилите пациентки в симптомна и асимптомна група до 48 час, до 7 дни, до 14 дни от провеждане на теста и до 34 г.с. Допълнително се анализира честотата в зависимост от резултата и вероятността от по-ранно раждане.

- При пациентките с токолитична терапия първоначално е направен клиничен преглед за точно определяне на индекса

на предтерминно. Чрез кардиотокографски метод са оценени маточните контракции и ДСТ на плода.

- За определяне на ефективността на препарата Нифедипин сме приложили следната схема: таблетки по 10 мг п.о. на 6 часа първите 24 часа, след което се премина на 5 мг п.о. на 8 часа. Индикациите за спиране на токолизата бяха майчина тахикардия над 120 уд/мин, персистираща фетална тахикардия над 170 уд/мин, силно изразени субективни оплаквания.
- За определяне ефективността на препарата Гинипрал приложихме Нехоргrenaline (Gynipral) 5 мкг/мл. 10 амр. в 500 мл 0,9% NaCl в комбинация с една ампула Изоптин (верапамил хидрохлорид) в дозировка от 0,3 мкг/мин за 48 часа. След това се премина към таблетна форма от 0.5 мг на 6 часа.
- Токолизата с магнезиев препарат започнахме с венозна инфузия на Cormagnesin 400 2 амр. в 500 мл 0,9% NaCl с дебит 18-20 к/мин първите 48 часа на непрекъсната инфузия, след което на 24 часа по една банка с Cormagnesin 400 (2 амр. в 500мл 0,9% NaCl).
- Ефективността на терапията е определена в зависимост от броя пациентки със запазена бременност до 48 час, до 7 дни от терапията и до 34 г.с.
- Като неуспех се приема преустановяване на терапията поради напредване на разкритието и раждане или поява на странични ефекти, застрашаващи плода или бременната.
- Отчетена е честотата на страничните ефекти чрез оценка на субективните оплаквания и обективно от лекуващия лекар.

III.4. Статистическа обработка на резултатите

Данните са въведени и обработени със статистическия пакет SPSS 19. Същият софтуерен продукт е ползван и за обработка на прогностичните фактори. За ниво на значимост, при което се отхвърля нулевата хипотеза бе избрано $p < 0,05$.

Използвани са следните статистически методи:

A. Описателни методи и методи оценка

1. Вариационен анализ
2. Честотен анализ на качествени променливи
3. Графични изображения

Б. Методи за проверка на хипотези

1. Параметрични методи
 - 1.1. Т-тест на Student
2. Непараметрични методи
 - 2.1. Методи на Колмогоров-Смирнов (Kolmogorov-Smirnov) и Шапиро за проверка на нормалност на разпределение на количествена променлива
 - 2.2. Метод на Ман-Уйтни (Mann-Witney)
 - 2.3. Метод на Хи-квадрат (Chi-squaretest)

IV. РЕЗУЛТАТИ

IV.1. Рискови фактори за предтерминно раждане

IV.1.1. Обща характеристика

IV.1.1.1. Възrastова характеристика на групите

Възрастното разпределение в двете групите е със средни стойности, показани в **Таблица 2**. Средната възраст пациентките в двете групи е 29,51.

Табл. 2 Средна възраст на пациентките от групата с предтерминно и групата с раждане на термин

Възраст на бременната (години)					
Групи	Брой пациентки	Средна			
(Mean)	Стандартно отклонение (SD)	Минимум	Максимум		
Група ПР	370	29.31	5.73	16	43
Група НР	365	29.72	4.52	19	42
Общо	735	29.51	5.16	16	43

IV.1.1.2. Антропометрични показатели

Намерените средни стойности на ръста на всички пациентки са 165,78 см (**Таблица 3**).

Табл. 3 Среден ръст, минимален и максимален ръст, стандартно отклонение на бременните пациентки в двете групи

Ръст на бременната (сантиметри)					
Групи	Брой пациентки	Средна (Mean)	Стандартно отклонение (SD)	Минимум	Максимум
Група ПР	370	165.61	5.73	145	178
Група НР	365	165.95	4.66	147	179
Общо	735	165.78	5.69	145	179

Табл. 4 Средно тегло преди бременността и при раждането, стандартно отклонение на бременните пациентки в двете групи

Средно тегло преди бременността и при раждането (кг)					
Групи	Брой	Средно тегло преди бременността (Mean)	Средно тегло при раждане (Mean)	Стандартно отклонение (SD)	Стандартно отклонение (SD)
Група ПР	370	57.24	65.82	11.48	12.46
Група НР	365	61.23	73.31	10.39	12.63
Общо	735	59.22	69.54	11.13	13.08

Сравнение на теглото между двете групи при раждане не би било коректно да се направи, поради различия, обусловени от разликата във времето на настъпване на раждането.

По-точен показател за влиянието на теглото, посочван в литературата, е средното наддаване на килограми в хода на бременността. В **Таблица 5** сме представили получените резултати, от които е видно, че съществува статистическа разлика по отношение на този показател в двете групи ($p < 0.05$).

Табл. 5 Средно наддаване на килограми на гестационна седмица, стандартно отклонение в двете групи

Средно наддаване на килограми на седмица (кг)			
Групи	Брой пациентки	Средна (Mean)	Стандартно отклонение (SD)
Група ПР	370	0.277	0.71
Група НР	365	0.316	0.28
Общо	735	0.296	0.20

IV.1.1.3. Срок на бременността

Пациентките от групата на предтерминно раждане са в периода от 26 г.с. до 34 г.с., а в групата на термин 37-40 г.с.

IV.1.1.4. Поредност на бременността

В групата на предтерминните пациентки процентът на първи бременности е 55% (n=203). Повече от една бременност имат респективно 45% (n=167) от тях. Във втората група първораждащите са доста по-висок процент – 77% (n=281), докато броят на пациентките с повече бременности намалява 23% (n=83).

IV.1.2. Прогностична стойност на анамнестичните данни

IV.1.2.1. Предшестващи спонтанни и изкуствени аборти

В предтерминната група се установява анамнеза за поне един спонтанен аборт при голям процент от пациентките – 15,9% (n=59), а при 2,2% (n=8) от тях има повече от един. В контролната група честотата е по-ниска – 6,0% (n=22), а само при 1,4% (n=5) от пациентките има анамнеза за повече от един спонтанен аборт.

По отношение честотата на изкуствените аборти зависимостта е още по-голяма. От всички 370 пациентки с клиника при 29,2% (n=108) установихме анамнеза за аборт по желание. При 9,25% (n=34) от пациентките има анамнеза за повече от един аборт. В сравнение, при контролната група пациентките с анамнеза за прекаран аборт по желание са 11,5% (n=42броя). Повече от един аборт има при 2,5% (n=9) от тях.

IV.1.2.2. Предшестващо предтерминно раждане

При 11,4% (n=32) пациентки със симптоми на предтерминно раждане установихме анамнеза за поне едно предтерминно раждане. В групата на термин имаме двойно по-малко- 5,0% (n=19) бременни с анамнеза за предходно предтерминно раждане. В първата група имаме пациентки с анамнеза за две и повече предтерминни раждания при 2.1% от пациентките, докато в контролната група нямаме нито една.

IV.1.2.3. Анамнеза за кървене в ранна бременност

При 47,6% (n=176) от пациентките с предтерминно раждане установихме анамнеза за кървене по време на бременността, а при 11,2% (n=42) наличие на двукратни епизоди на кървене.

IV.1.3. Придружаващи заболявания

IV.1.3.1. Анемични състояния

В групата на предтерминните пациентки средната стойност на концентрацията на хемоглобин е 107 g/l, а в терминната 120 g/l. В терминната група стойностите са съответно 90 g/l и 153 g/l (**Табл. 6**).

Стойности на хемоглобин (g/l)					
Групи	Брой пациентки	Средна (Mean)	Стандартно отклонение (SD)	Минимум	Максимум
Група ПР	370	107.82	10.82	70	131
Група НР	365	120.99	11.03	90	153
Общо	735	114.36	12.75	70	153

Табл. 6 Средни стойности на концентрацията на хемоглобин в двете групи

При повече от половината пациентки от предтерминната група стойностите на хемоглобиновата концентрация е под 110 g/l. При 51,2% (n=189) от тях са регистрирани стойности, характерни за леко изразена анемия. При 6,3% (n=26) имаме умерена и при 2,2% (n=11) тежка анемия. При останалите пациентки са регистрирани нормални стойности на хемоглобин. В контролната група лек анемичен синдром се установи при 21% (n=78) пациентки. Само при 1% (n=2) пациентки има умерена анемия и при нито една тежка.

IV.1.3.2. Заболявания на щитовидната жлеза

От заболяванията на щитовидната жлеза най-често при пациентките се среща „Тиреоидит на Хашимото“. Наличието на антитела е в пряка зависимост с риска от предтерминно раждане. При 14,6% (n=54 пациентки) установихме анамнеза за тиреоидит на Хашимото в сравнение с 5,2% (n=18броя) от контролната група.

IV.1.3.3. Стерилитет и АРТ

При 20,8% (n=77) от пациентките на предтерминната група има анамнеза за стерилитет, като 10,0% от тях са след ИВФ. В групата на нормално родилите този процент е значително по-нисък – 7,7% (n=28).

IV.1.3.4. Инфекциозни процеси

IV.1.3.4.1. Локални и общи инфекциозни процеси

При 41,6 % от пациентките на предтерминната група установихме наличие на патогенна флора във влагалищния секрет, докато само половината от тях съобщаваха за симптоми. В контролната група тази честота беше значително по-ниска – 30,1%.

По отношение честотата на общо инфекциозните заболявания установихме при 9 пациентки анамнеза за прекаран хепатит „В“. В контролната група с хепатит „В“ бяха две пациентки. Една пациентка беше HIV-позитивна, две след прекаран хепатит „А“, три с хронична форма на генитален херпес. В контролната група нямахме HIV-позитивна пациентка, две бяха след прекаран хепатит „А“ и две с хронична форма на генитален херпес.

При 13,2% (n=47) от тях установихме данни за прекарана грипна инфекция. В контролната група тази честота е доста по-ниска 4,3% (n=16).

Анализирахме влиянието на възпалителните заболявания на уринарния тракт върху честотата на предтерминното раждане. В първата група те са 12,2% (n=45), а във втората значително по-малко – 2,2% (n=8). От придружаващите бъбречни заболявания с най-голяма честота са пиелонефритите, цистите и нефролитиазата, а основен белег е асимптомната бактериурия.

IV.1.3.4.2. Параклинични показатели за инфекция

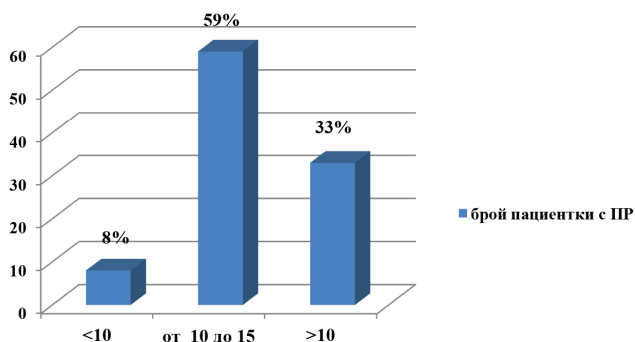
Осреднените стойности на началните левкоцити при двете групи бяха съответно $13,66 \times 10^9 / l$ за предтерминната група и $10,77 \times 10^9 / l$.

При сравнение на получените стойности се вижда, че те са със статистически значима разлика ($p < 0.05$) (**Таблица 7**).

Табл. 7 Средни стойности на начални левкоцити в двете групи

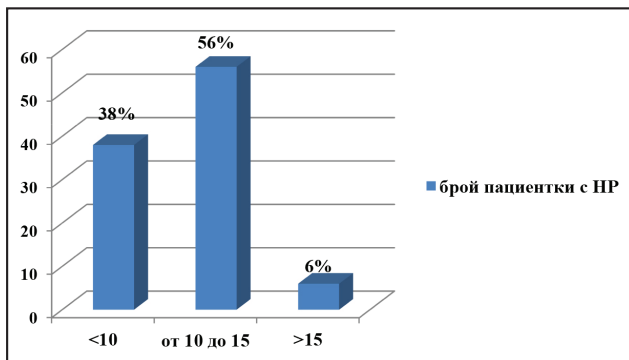
Брой изходни (начални) левкоцити ($\text{Leu} \times 10^9 / \text{l}$)			
Групи	Брой пациентки	Средна (Mean)	Стандартно отклонение (SD)
Предтерминна група	370	13.66	2.91
Терминна група	365	10.77	3.03

В предтерминната група с най-голям процент са пациентките с брой левкоцити между $10-15 \times 10^9 / \text{l}$. Те са 59% от всички пациентки ($n=218$). Сравнително голям процент са и пациентките с брой над $15 \times 10^9 / \text{l}$ -33% ($n=121$). Минимален брой пациентки – само 8% ($n=29$) са с стойности под $10 \times 10^9 / \text{l}$ (**Фигура 3**).



Фиг. 3 Разпределение на предтерминните пациентки според броя на левкоцитите

В терминната група с най-голям процент са отново пациентки с брой на левкоцитите между $10-15 \times 10^9 / \text{l}$ -56% ($n=205$). Броят на пациентките с брой на левкоцитите над $15 \times 10^9 / \text{l}$ е пет пъти по-малък – 6% ($n=23$) (**Фигура 4**).



Фиг. 4 Разпределение на терминните пациентки според броя на левкоцитите

IV.1.3.4.3. С-реактивен протеин (CRP)

На Таблица 8 са представени средните стойности на този показател.

Табл. 8 Средна стойност на CRP, стандартно отклонение в двете групи

Начална концентрация на CRP в плазмата на бременните (mg/l)			
Групи	Брой пациентки	Средна (Mean)	Стандартно отклонение (SD)
Група ПР	370	6.04	6.00
Група НР	365	1.53	2.15
Общо	735	3.80	5.05

Установяваме, че средната стойност на протеина в групата на термин е почти пет пъти по-ниска, т.е. разликата е статистически значима ($p < 0.05$). От получените резултати за брой на левкоцити и CRP смятаме, че този маркер е значително по-информативно доказателство за инфекция от броя на левкоцитите и предхожда клиничната изява на възпалителните промени.

IV.1.3.5. Плацентарна патология

При 7,0% ($n=26$) пациентки има наличие на ниско прикрепена плацента, съпроводена с кървене и маточни контракции. В терминната група анамнезата за плацентарна патология в ранните срокове е значително по-малка 1,1% ($n=4$ бр).

IV.1.3.6. Анамнеза за прекарани оперативни интервенции на маточната шийка

От оперативните интервенции с най-голямо значение при предтерминните раждания са операциите върху маточната шийка. В групата на предтерминните пациентки има 5,4% (n=20) след конизация или LLETZ. В контролната група те са 2,7% (n=10).

IV.1.3.7. Вродени и придобити заболявания на матката

При 6,5% (n=24) пациентки в предтерминната група регистрирахме диагноза миома на матката, докато в контролната група тя е при 2,5% (n=9) от тях.

Шест (1,6%) от пациентките в предтерминната група са с доказана аномалия в анатомията на матката, а в контролната – три (0,8%).

IV.1.4. Фактори на околната среда и начин на живот:

IV.1.4.1. Тютюнопушене

При недоносените бременности в нашето проучване приблизително една трета от пациентките 29,73% (n=110) са пушили по време на бременността, а при доносените една пета – 16,16% (n=59). Влиянието на този фактор е статистически значимо ($p < 0.05$).

IV.1.4.2. Употреба на алкохол от майката

Процентът на предтерминните майки, употребявали алкохол е 5.9% и е незначително по-голям от терминната група 6.6%.

IV.1.4.3. Фактори от професионално-трудова среда на майката, свързани с повишен риск от предтерминно раждане

IV.1.4.4. Професионален статус на майката

Според резултатите 31,4% (n=116) от предтерминните бременни са безработни към момента на раждането. В групата на нормално родилите този процент е около три пъти по-нисък – 8,8% (n=32).

По отношение на професионалната реализация се установява по-голям брой бременни в предтерминната група, които са упражня-

вали тежка работа с продължително стоене прави (продавач, готвач) по време на бременността.

IV.1.4.5. Наблюдение на бременността и своевременност на обхвата в програма „Майчино здравеопазване“

93,5% (n=345) от майките на недоносените деца са обхванати своевременно, докато при доносените делът е по-висок – 98,1% (n=361). От пациентките с предтерминно раждане 6,5% (n=25) не са посещавали консултация, докато във втората група те са само 1,1 % (n=4).

Повече от два пъти повече са майките, обхванати под наблюдение чак през втория триместър на бременността (7,6%, n=28) и родили недоносено дете, в сравнение с майките, родили доносно дете (2,7%, n=10).

По отношение броят на посещенията по програма „Майчино здравеопазване“ също се наблюдава разлика. Повече от пет пъти (n=86/23,2%) са майките на недоносени деца, които са реализирали по-малко от 5 посещения при специалист по време на бременността, в сравнение с майките, родили доносно дете (n=16/4,4%).

IV.2. Биохимични маркери за оценка на риска от спонтанно предтерминно раждане

IV.2.1. Фетален фибронектин (ФФН)

За оценка диагностичната стойност на теста за фетален фибронектин са изследвани 206 бременни пациентки. Те са разделени в две групи

- **симтомна група** – пациентки с признаци на предтерминно раждане (наличие на маточни контракции на 5-10 минути, траещи по 25-30 сек., със субективно усещане за болки в кръста и коремната област, с промени в цервикалния статус – скъсяване над 40% и разширение между 1,5-3 см)
- **асимптомна група** – пациентки без признаци на предтерминно раждане с анамнестични данни за предтерминно раждане или с повишен риск (комбинация от рискови фактори и дължина на маточната шийка)

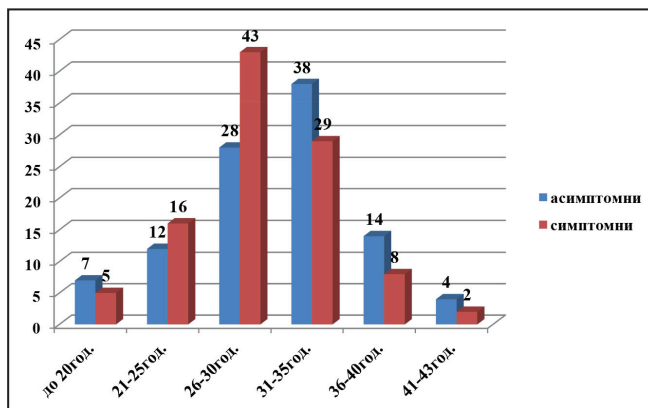
И на двете групи бременни е проведен теста, като на всички пациентки с положителен резултат е включена задържача терапия.

IV.2.1.1. Обща характеристика

✓ *Разпределение по възраст*

Средната възраст на пациентките с приложен тест е 29.2 год. При

бременните без изявена клинична симптоматика, най-голям брой са представителките на групата 31-35 год. (36,9%), докато в групата с клинична симптоматика се наблюдават по-високи проценти на пациентките във възрастта 26-30 год.(41,7%) (**Фигура 5**).



Фиг. 5 Разпределение на пациентките с приложен тест за ФФН в отделните възрастови групи според наличие на симптоматика

✓ **Разпределение по гестационна седмица**

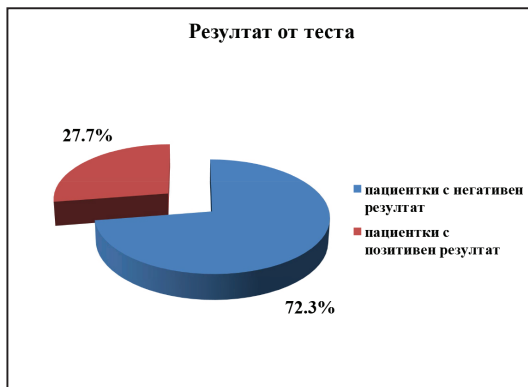
Общата средна гестационна възраст на пациентките е 30,71 г.с., като няма разлика между двете групи в този показател.

✓ **Дължина на маточната шийка**

Средната дължина на маточната шийка на пациентките от групата с клинична картина е 30.29 мм. В асимптомната група средната дължина е 30.09 мм. Минималната дължина е 15 мм, а максималната е 42 мм. Не се установява съществена разлика в двете групи по отношение на този показател.

IV.2.1.2. Резултати от теста на фетален фибронектин

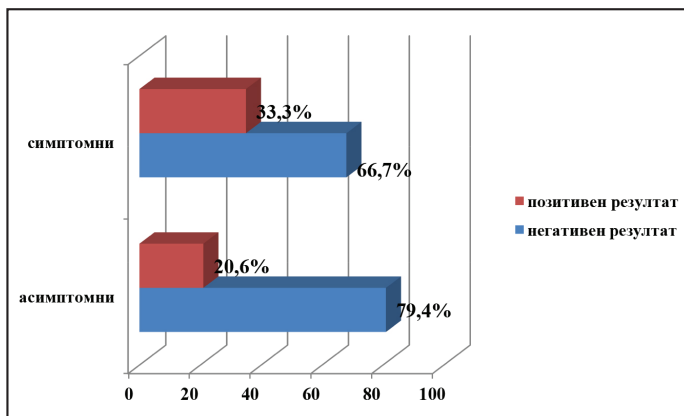
- ✓ От всички 204 бременни пациентки при 27,7% (n=56) имаме позитивен резултат, т.е. висок риск от преждевременно раждане. При 72,3% (n=148) пациентки резултатът е отрицателен, съответно има нисък риск да родят предтерминно (**Фигура 6**).



Фиг. 6 Честота на пациентките с приложен тест за ФФН в зависимост от резултата

✓ **Резултат от теста в зависимост от наличие на симптоматика**

Жените с клинични симптоми имат по-висок процент на позитивните тестове. При 20,6% (n=21) пациентки от асимптомната група имаме положителен резултат. В групата с клинична картина този брой е значително по-голям 33,3% (n=35) (Фигура 7).



Фиг. 7 Честота на пациентките според резултата от теста за ФФН в двете групи

✓ **Поредност на бременността и резултат от теста за ФФН**

Според поредността на бременностите и резултата от теста също установяваме известни разлики (Таблица 9).

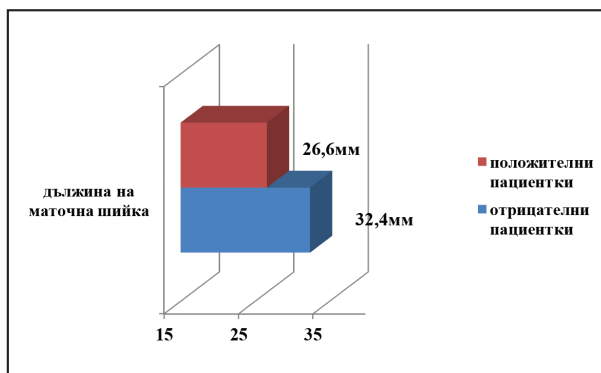
Табл. 9 Разпределение на пациентките според поредността на бременността и резултат от теста за ФФН

	позитивен резултат	негативен резултат
първа бременност	22,2%	77,8%
втора бременност	24,7%	75,3%
трета бременност	32,7%	67,3%
четвърта бременност	54,5%	45,5%

Прави впечатление и в двете групи високият процент на прекарани аборти по желание. Съответно 18,2% при групата със симптоми и доста по-висок при асимптомната група – 22,6%. В първата група почти половината от пациентките с анамнеза за аборт по желание имат повече от един (6,9%). От жените, които са посочили, че са правили аборти, 16,6% дават положителен резултат на теста, като бременните с един аборт имат по-малко положителни резултати (11,6%), отколкото жените с два аборта (35,5%).

✓ **Средна дължина на маточната шийка според резултатите от ФФН тест**

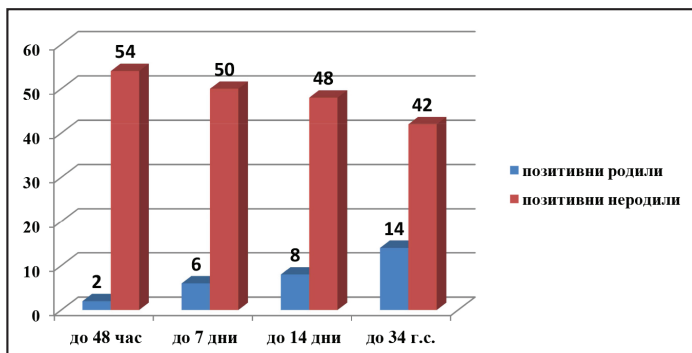
Средната дължина при положителните пациентки е по-малка – 26,6 мм, в сравнение с отрицателните – 32,4 мм (**Фигура 8**).



Фигура 8. Дължина на маточната шийка според резултата от теста за ФФН

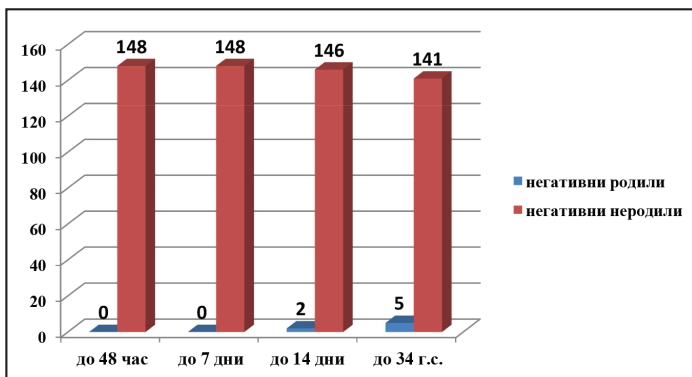
✓ **Честота на родилите пациентки в зависимост от резултата от теста**

От всички 56 положителни пациентки до 48 час раждане се наблюдава при 4% (n=2). До 7-ми ден раждане се наблюдава при 11% (n=6), до 14-ти ден при 14% (n=8), а до 34 г.с. при 25% (n=14) пациентки (**Фигура 9**).



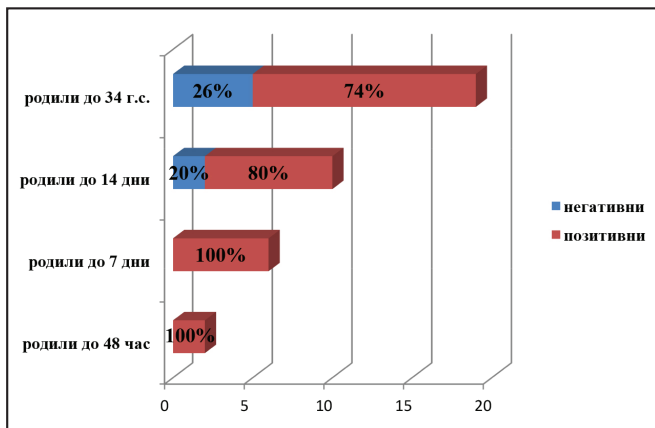
Фиг. 9 Честота на пациентките с положителен резултат за ФФН, родили до 48 ч, 7 дни, 14 дни и до 34 г.с.

По отношение на отрицателните резултати се наблюдаваше следното разпределение: от всички 148 пациентки до 48 час и 7 ден не се наблюдаваше раждане. До 14 ден имахме раждане при 2 пациентки (1%), а до 34 г.с. при 3% (n=5) (**Фигура 10**).



Фиг. 10 Честота на пациентките с отрицателен резултат за ФФН, родили до 48 ч, 7 дни, 14 дни и до 34 г.с.

При анализ на родилите пациентки, се вижда че до 7-ми ден се наблюдава раждане само при позитивните пациентки. В по-късните срокове има раждане и при отрицателните, но честотата на родилите е значително по-голяма при позитивните.



Фиг. 11 Честота на родилите пациентки в зависимост от резултата от теста за ФФН

✓ **Среден интервал на настъпване на раждането**

При положителните пациентки средният интервал на настъпване на раждане е 28 дни. При отрицателните – този процент е по-голям – 46 дни. При оценка на интервала от провеждането на теста до раждането прави впечатление, че по-голям брой жени раждат след 14 ден (95%), а най-малко до 48 часа (0.5%). Това прави предиктивната стойност на теста по-голяма в по-къс интервал от време (7-14 дни). До 21 ден има само една родила асимптомна пациентка, всички останали са с клинична картина. 97% от асимптомните пациентки раждат след 3 седмичен интервал.

✓ **Чувствителност, специфичност, предиктивна стойност на ФФН**

При всички пациентки е изчислено чувствителност и специфичност на теста. Чувствителността, т.е. вероятността да е положителен резултатът, когато наистина е позитивен (истинска позитивна стойност) до 7-ми ден е отлична-100%. Логично с времето стойността намалява, но остава висока (80% до 14 ден и 73.68% до 34 г.с.). Това ни дава основание да кажем, че полученият позитивен резултат категорично посочва риска от ПР до 7-ми ден от провеждането.

Специфичността на теста, вероятността резултатът от теста да е отрицателен, когато наистина е отрицателен (истинска негативна стойност) е по-ниска от посочваната в литературата, което показва влияние на локални фактори.

По отношение на позитивната предиктивна стойност, т.е. какъв про-

цент от пациентките с положителен тест са родили, може да се каже, че тя е много ниска до 7-ми ден от провеждане на теста. С времето предиктивната стойност нараства, но си остава сравнително ниска (25% – до 34 г.с.). Точно обратното можем да кажем за негативната предиктивна стойност, тя е несравнимо по-висока. До 7-ми ден няма нито една родила пациентка с отрицателен тест (100%). До 14-ти ден и 34 г.с. негативната предиктивна стойност остава висока (98.65% и 96.62%). Резултатите за тези показатели са представени на **Таблица 10**.

Табл. 10 Чувствителност, специфичност, предиктивна стойност на ФФН

показател		стойност			95% CI		
		До 7 ден	До 14 ден	До 34 г.с.	До 7 ден	До 14 ден	До 34 г.с.
Чувствителност		100%	80%	73.68	54.07% до 100%	44.39% до 97.48%	48.80% до 90.85%
Специфичност		74.75%	75.26%	77.30%	68.10% до 80.64%	68.57% до 81.16%	70.58% до 83.12%
PLR		3.96	3.23	3.25	3.12 до 5.03	2.18 до 4.80	2.22 до 4.71
NLR		0.00	0.27	0.34	-	0.08 до 0.92	0.16 до 0.73
Позитивна предиктивна стойност	общо	10.71%	14.29%	25%	4.03% до 21.88%	6.38% до 26.22%	14.39% до 38.37%
	с и м п-томни	41.67%	60%	78.57%			
	асимп-томни	2.27%	4.35%	7.14%			
Негативна предиктивна стойност	общо	100%	98.65%	96.62%	97.54% до 100.00%	95.20% до 99.84%	92.29% до 98.89%
	с и м п-томни	100%	99.33%	66.67%			
	асимп-томни	100%	99.23%	98.56%			

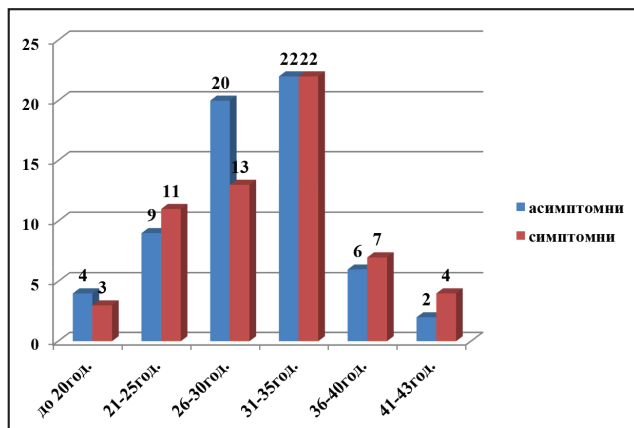
IV.2.2. Плацентарен алфа микроглобулин-1 (ПАМГ-1)

IV.2.2.1 Обща характеристика

✓ *Разпределение по възраст*

Средната възраст на пациентките с приложен тест за ПАМГ-1 е 29,4 год. В двете групи най-голям процент, както при теста за фибронектин, са отново представителките на групата 31-35 години (35%), следвани от пациентките във възрастта 26-30 год.

В зависимост от наличието на симптоматика имаме разпределение, представено на Фигура 44. Най-голям брой бременни в двете групи по са представителките във възрастта 31-35 години. За разлика от първия тест във възрастта 26-30 год. се наблюдават по-високи проценти на пациентките в асимптомната група. В останалите възрастови групи няма разлика в броя пациентки в зависимост от наличието или липсата на симптоматиката.



Фиг. 12 Разпределение на пациентките с приложен тест за ПАМГ-1 в отделните възрастови групи според наличие на симптоматика

✓ *Разпределение по гестационна седмица*

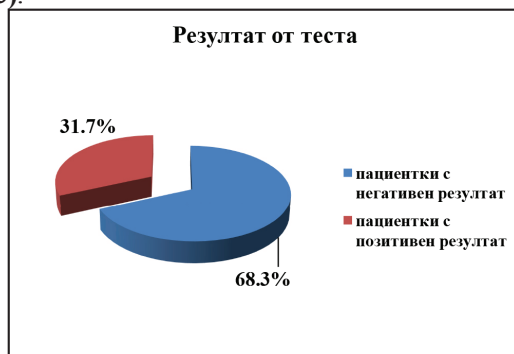
Средната гестационна възраст на пациентките в двете групи е 29.88 г.с.

✓ *Средна дължина на маточната шийка*

При сравнение на средната дължина на маточната шийка на пациентките от нашата извадка не се установи съществена разлика в двете групи.

IV.2.2.2. Резултати от теста за ПАМГ-1

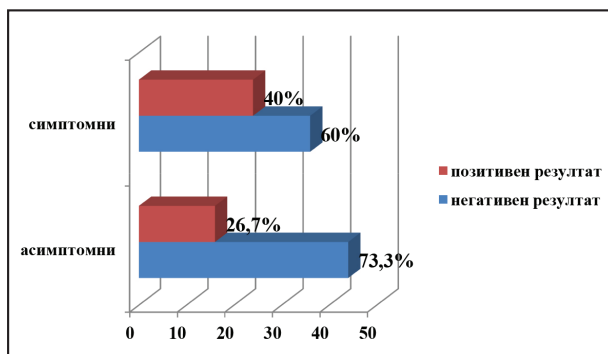
От всички 120 броя пациентки с приложен тест за ПАМГ-1 при 31,7% (n=38) имаме положителен резултат, а при 68% (n=82) отрицателен (Фигура 13).



Фиг. 13 Честота на пациентките с приложен тест за ПАМГ-1 в зависимост от резултата

✓ Резултат от теста в зависимост от наличие на симптоматика

При 26,7% (n=16) пациентки от асимптомната група имаме положителен резултат. В групата с клинична картина този брой е по-голям – 24 броя (40%) (Фигура 14).



Фиг. 14 Честота на пациентките според резултата от теста за ПАМГ-1 в двете групи

✓ Поредност на бременността и резултат от теста за ПАМГ-1

При пациентките с негативен резултат имаме най-високи проценти на първи бременности – 83.8% спрямо 16.2% от тези с позитивен. При позитивните пациентки броят на поредните бременности е по-голям (Таблица 11).

Таблица 11. Разпределение на пациентките според порядността на бременността и резултат от теста за ПАМГ-1

	позитивен резултат	негативен резултат
първа бременност	16,2%	83,8%
втора бременност	28,1%	71,9%
трета бременност	35,5%	64,5%
четвърта бременност	60,0%	40,0%

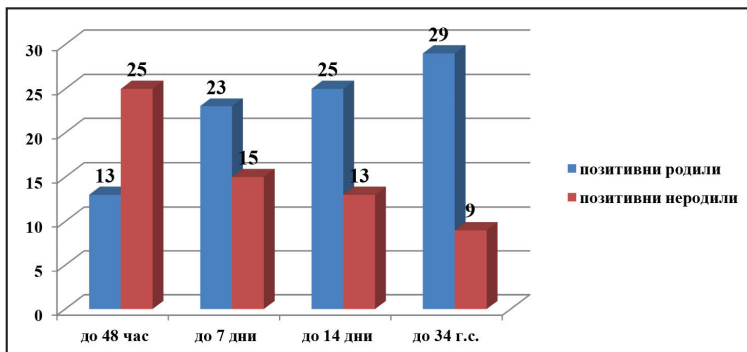
Прави впечатление високият процент на пациентки с анамнеза за аборт по желание и положителен тест, съответно 18.8% при първата група и 21.2% при втората. От тях при 13.3 % от симптомната група се наблюдава положителен резултат от теста, съответно доста по-висок – 16.1% при асимптомната група. Отново се наблюдава висок процент на пациентките с повече от един аборт и положителен тест (4.35% за първата и 4.9% за втората).

✓ **Средна дължина на маточната шийка според резултатите от ПАМГ-1 тест**

При анализ на този показател установяваме съществена разлика в средната дължина на маточната шийка и резултата от теста ($p < 0.001$). Пациентките с положителни резултати имат по-голяма дължина на маточната шийка.

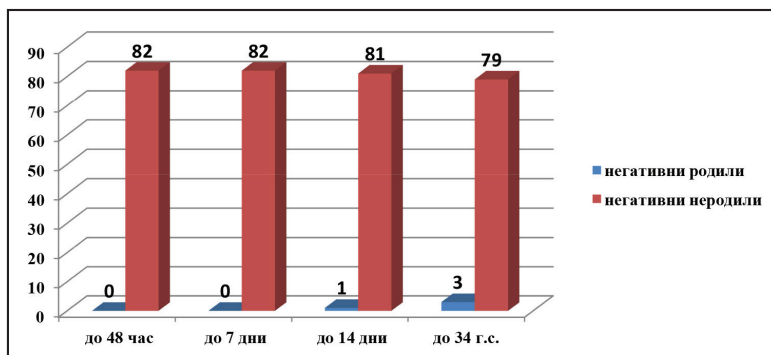
✓ **Честота на родилите пациентки в зависимост от резултата от теста**

От всички 38 пациентки с положителен резултат за ПАМГ-1, раждане до 48 час има при 34% ($n=13$) пациентки. До 7-ия ден раждане се наблюдава при 61% ($n=23$) от тях, до 14 дни от приложение на теста при 66% ($n=25$), а до 34 г.с. при общо 29 пациентки (76%). На **Фигура 15** е представено графично това разпределение.



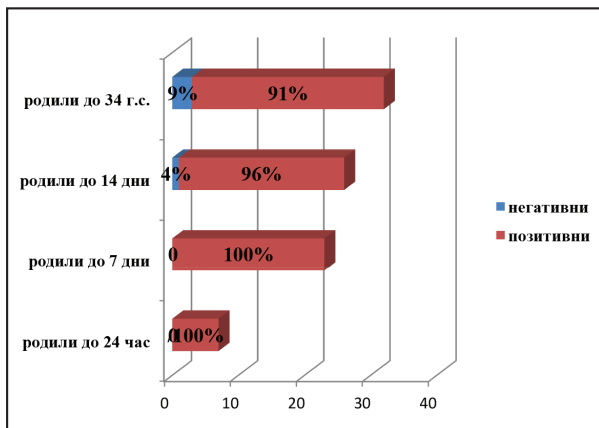
Фиг. 15 Честота на пациентките с положителен резултат за ПАМГ-1, родили до 48 ч, 7 дни, 14 дни и до 34 г.с.

От всички 82 пациентки с отрицателен резултат за ПАМГ-1 до 24 часа и 7 дни не се наблюдава раждане. До 14 дни раждане стана при 1 пациентка и до 34 г.с. при три пациентки (4%) (Фигура 16).



Фиг. 16 Честота на пациентките с отрицателен резултат за ПАМГ-1, родили до 48 час, 7 дни, 14 дни и до 34 г.с.

До 24-ия час и 7 дни от приложение на теста, всички родили пациентки са с положителна резултат. До 14 дни има вече родили пациентки и с отрицателен резултат. При подробен анализ се вижда, че за разлика от пациентките с приложен тест за ФФН, тук процентът на положителните пациентките, родили до 14 дни е значително по-голям (Фигура 17).



Фиг. 17 Честота на родилите пациентки в зависимост от резултата на теста за ПАМГ-I

✓ **Среден интервал на настъпване на раждането**

При положителните пациентки средният интервал на настъпване на раждане е 23 дни. При отрицателните този интервал е значително по-дълъг – 42 дни.

При оценка на интервала от провеждането на теста до раждането в сравнение с феталния фибронектин броят на пациентките, които раждат след 14 ден е по-малък. И тук предиктивната стойност на теста по-голяма за по-къс интервал от време (7-14 дни).

✓ **Чувствителност, специфичност, предиктивна стойност на теста за ПАМГ-I**

Чувствителността до 7-ми ден отново е отлична – 100%. С времето се наблюдава минимално намаление (96,15% – до 14 ден и 87,88% до 34 г.с.). Получените данни ни показват, че позитивният резултат категорично посочва риска от ПР до 14 дни от провеждането на теста. По отношение другият важен показател за теста – специфичност, той също е висок – 84,54%.

Същото би могло да се каже и за позитивната предиктивна стойност, т.е какъв процент от пациентките с положителен тест са родили. Тя е много добра – 60,53% до 7 дни и се повишава с времето до 76,32% за срок до 34 г.с.

Негативната предиктивна стойност е съпоставима с теста за ФФН. До 7-ми ден отново няма нито една родила пациентка с отрицателен тест (100%). До 14-ти ден и 34 г.с. негативната предиктивна стойност остава висока (98.78% и 96.12%). Резултатите за тези показатели са представени на Таблица 12.

Табл. 12 Чувствителност, специфичност, предиктивна стойност на ПАМГ-1

показател		стойност			95% CI		
		До 7 ден	До 14 ден	До 34 г.с.	До 7 ден	До 14 ден	До 34 г.с.
Чувствителност		100%	96.15%	87.88%	85.18% до 100%	80.36% до 99.90%	71.80% до 96.60%
Специфичност		84.54%	86.17%	89.66%	75.78% до 91.08%	77.51% до 92.43%	81.27% до 95.16%
PLR		6.47	6.95	8.49	4.06 до 10.30	4.17 до 11.58	4.52 до 15.97
NLR		0.00	0.04	0.14	-	0.01 до 0.31	0.05 до 0.34
Позитивна предиктивна стойност	общо	60.53%	65.79%	76.32%	43.39% до 75.96%	48.65% до 80.37%	59.76% до 88.56%
	с и м п - томни	62.86%	66.67%	77.14%			
	асимп- томни	33.33%	60%	66.67%			
Негативна предиктивна стойност	общо	100%	98.78%	96.12%	95.60% до 100.00%	93.39% до 99.97%	87.98% до 98.66%
	с и м п - томни	100%	98.78%	70%			
	асимп- томни	100%	100%	98.61%			

IV.2.3. Обсъждане и сравнителен анализ на теста за ФФН и ПАМГ-1

По отношение показателите чувствителност и специфичност можем да кажем, че и при двата теста те са с високи стойности. Същото можем да кажем и по отношение на негативната предиктивна стойност – тя е отлична. Резултатът ни дава правото да кажем, че при отрицателна стойност на теста няма риск пациентките да родят по-рано до 7 дни от провеждане на теста и минимален за по-дълъг период.

Разликата се явява по отношение позитивната предиктивна стойност, която е значително по-добра при теста за ПАМГ-1 (Таблица 13).

Табл. 13 Чувствителност, специфичност, предиктивна стойност

		До 7 ден	До 14 ден	До 34 г.с.
сензитивност	ФФН	100%	80%	73.68%
	Памг-1	100%	96.15%	87.88%
специфичност	ФФН	74.75%	75.26%	77.30%
	Памг-1	84.54%	86.17%	89.66%
позитивна предиктивна стойност	ФФН	10.71%	14.29%	25%
	Памг-1	60.53%	65.79%	76.32%
негативна предиктивна стойност	ФФН	100%	98.65%	96.62%
	Памг-1	100%	98.78%	96.12%

IV.3. Определяне ефективността и безопасността на токолитичната терапия с три вида токолитичи

Бременните жени са разделени в четири основни групи според типа на приложения медикамент.

Пациентките са разделени допълнително в две подгрупи според показателя индекс на предтерминно раждане (описан по-горе).

- **подгрупа А** – с индекс на предтерминното раждане от 1-6. Това са пациентки с нерегулярни маточни контракции, разширение под 2 см, скъсяване на маточната шийка под 50%
- **подгрупа Б** – с индекс на предтерминното раждане 7-15. Това са пациентки с регулярни маточни контракции, разширение от 2 см до 4 см, скъсяване на маточната шийка над 50%

Критериите за успешна токолиза са намаляване силата и честотата на маточните контракции, както и на субективните усещания на пациентките. Като краен ефект е отчетено запазване на бременността съответно до 24 час, 48 час (с цел завършване на КСП и до 36 г.с.). Като неуспех се прие, ако в първите 48 часа има персистиране и/или увеличаване честота на маточните контракции, прогресиране на промените в цервикалния статус, раждане, СПОМ, необходимост от включване на друг токолитик. Отчетено е началото на действие на токолитика и продължителността на ефекта.

По отношение на страничните ефекти, те са отбелязвани като се използва въпросник за пациентките, в който са отбелязвани съответните оплаквания, едновременно с обективната оценка на лекуващия лекар.

IV.3.1. Обща характеристика на пациентките

IV.3.1.1. Разпределение по възраст

Средната възраст на пациентките в изследването е 29.9 год., като минималната възраст е 16 год., а максималната 43 год. Възрастовото разпределение в групите е хомогенно със средни стойности в четирите групи.

IV.3.1.2. Разпределение по гестационна възраст

Пациентките от групата на предтерминно раждане са в периода от 26 г.с. до 34 г.с. Средната гестационна възраст на пациентките при приемането е 31.1 г.с. В зависимост от срока на бременността те са разделени в три подгрупи: 26-28 г.с., 29-31 г.с., 32-34 г.с.

Данните показват, че разликите при вътрегруповото разпределение на пациентките по гестационна възраст са незначителни. В най-голям процент – от половината бременни във всяка група са в срок на бременността 29 г.с. - 31 г.с.

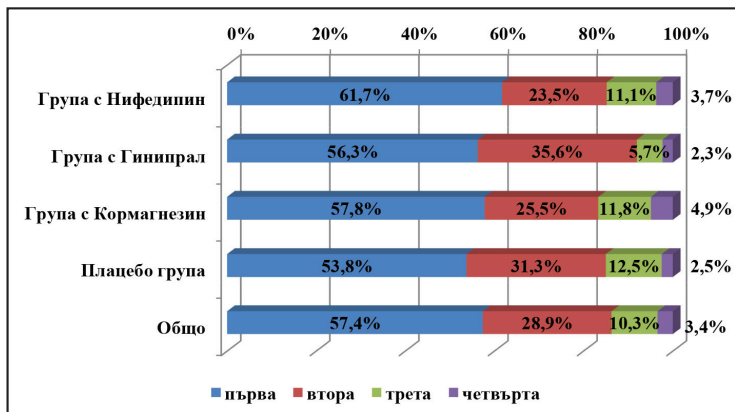
IV.3.1.3. Разпределение на пациентките

в четирите групи според поредността на бременността

Според поредността на бременността пациентките са разделени на четири подгрупи

- 1) с първа бременност
- 2) с втора бременност
- 3) с трета бременност
- 4) с повече от три бременности

Честотата на пациентките с различен брой бременности е представена на **Фигура 18**.



Фиг. 18 Структура на пациентките по групи според порядността на тяхната бременност

Честотата на пациентките с анамнеза за спонтанни аборти и предтерминни раждания също е подобна. От всички пациентки при 16,2% от тях са наблюдава анамнеза за спонтанни аборти, а при 11,8% анамнеза за предтерминно раждане. Това потвърждава отново високата роля на тези анамнестични фактори за риска от предтерминно раждане.

IV.3.1.4. Средно скъсяване и средно разширение на маточната шийка

Един от параметрите за оценка на етапа на раждането е разширението на маточната шийка при първия преглед. При нашите пациентки този параметър е в границите 1-4 см. Вторият важен показател е скъсяване и изглаждане на маточната шийка, изчислено в проценти. В нашата извадка стойностите на разширение на маточната шийка са от 30% до 100%.

Общото средното скъсяване на маточната шийка е 62,10%, като не се наблюдава разлика в отделните групи. Средното разширение на маточната шийка е 2,18 см, като то също е почти еднакво в четирите групи.

Табл. 14 Средни стойности на скъсяването и разширението на маточната шийка четирите групи

	Групи	Средна (Mean)	Стандартно отклонение (SD)	Минимум	Максимум
Скъсяване на маточната шийка (%)	Група с Nifedipin	62.35	25.51	20.00	100.00
	Група с Gynipral	62.64	27.64	10.00	100.00
	Група с Cormagnesin	62.16	28.24	20.00	100.00
	Плацебо група	61.18	30.36	2.00	100.00
	Общо	62.10	27.86	2.00	100.00
Разширение на маточната шийка (см)	Група с Nifedipin	2.17	0.82	1.00	4.00
	Група с Gynipral	2.20	0.91	1.00	4.00
	Група с Cormagnesin	2.17	0.84	1.00	4.00
	Плацебо група	2.16	0.99	1.00	4.00
	Общо	2.18	0.89	1.00	4.00

При сравнение на двете подгрупи (разделени според ИПР) логично и двата параметъра са с по-ниски стойност в първа подгрупа (А) като отново няма съществена разлика в зависимост от приложения медикамент ($p > 0.05$).

Табл. 15 Средни стойности на скъсяването и разширението на маточната шийка по подгрупи според показателя индекс на преждевременно раждане

	Средно скъсяване на маточната шийка (%)			Средно разширение на маточната шийка (см)		
	група А	група Б	Общо	група А	група Б	Общо
Група Nifedipin	44.71	75.11	62.35	1.45	2.80	2.17
Група Gynipral	42.64	89.41	62.64	1.46	3.01	2.20
Група CorMg	36.80	86.54	62.16	1.64	2.82	2.17
Плацебо група	34.50	89.51	61.18	1.27	2.93	2.16
Общо	39.55	84.71	62.10	1.47	2.89	2.18

IV.3.2. Резултати – сравнение на ефективността и странични ефекти

IV.3.2.1. Начален ефект

Началният ефект е много важен белег за оценка ефекта на токолизата. При всички пациентки е отчетено началото на действие на медикамента в минути веднага след включването му.

В групата на Nifedipin средното време за начало на ефекта е 41.84 мин. Най-рано той се проявява на 30-та минута, като при всички пациентки до 60-та минута от лечението има повлияване на контракциите, отчетено с намаляване на базалния тонус, амплитудата и честотата им. Началният ефект показва статистически значима зависимост, както спрямо разширението, така и спрямо скъсяването. При пациентките от група А според разширението ефектът от медикамента настъпва средно 12 минути по-рано в сравнение с ефекта при пациентките от група Б. Средната разлика във времето на настъпване на ефекта от нифедипина при двете групи поред скъсяването е 8 минути, като ефектът настъпва по рано при пациентките от група А.

В групата на Gynipral средното време за начало на ефекта е 68.19 минути. Най-рано той също се проявява на 30 минута, като до 120 минута при повече от половината има повлияване на контракциите. Действието на токолитикът се проявява постепенно в зависимост от продължи-

телността на инфузия. След 60-та минута се наблюдава доста траен и стабилен ефект, който се задълбочава още повече след 120 мин. от началото на терапията.

В третата група най-рано и то само при една пациентка, ефектът се прояви на 40-та минута. Средното време на поява на начален ефект е доста по-голямо в сравнение с двете предходни групи – 142,31 мин. Влиянието е първоначално върху интензитета, а впоследствие върху честотата на маточните контракции. Наблюдава се първоначален латентен период и плавен ефект в хода на лечението.

На **Таблица 16** са представени средните стойности на началния ефект в четирите групи.

Табл. 16 Средни стойности на времето за начален ефект в четирите групи

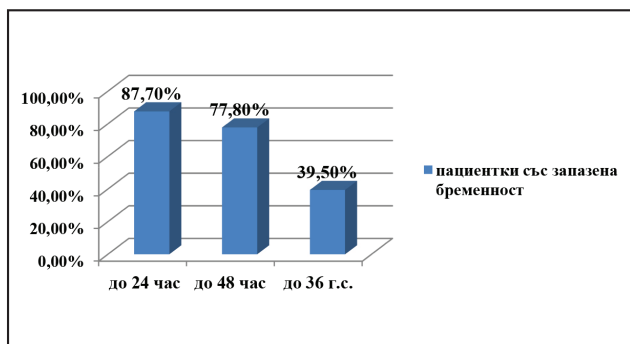
Средно време на начален ефект (мин)					
Групи	Брой пациентки	Средна (Mean)	Стандартно отклонение (SD)	Минимум	Максимум
Група с Nifedipin	81	41.84	10.40	20	65
Група с Gynipral	87	68.19	28.70	30	125
Група с CorMg	102	142.31	56.06	40	320
Плацебо група	80	-	-	-	-
Общо	350	76.58	52.15	20	320

Това, което прави впечатление е, че бързината на ефекта в групата на Гинипрал и Кормагнезин зависи от степента на скъсяване/разширение на маточната шийка. В групата на Нифедипин влиянието на тези фактори е по-слабо, т.е. препаратът е еднакво добър, независимо от разширението и скъсяването.

IV.3.2.2. Ефективност на терапията

- От всички 81 пациентки, включени в проучването с Nifedipin при 87,7% (n=71) се наблюдаваше запазване на бременността до 24-тия от започване на лечението. До 48-мия час запазване на бременността има при 77,8% (n=63). При 39,5% (n=32) се

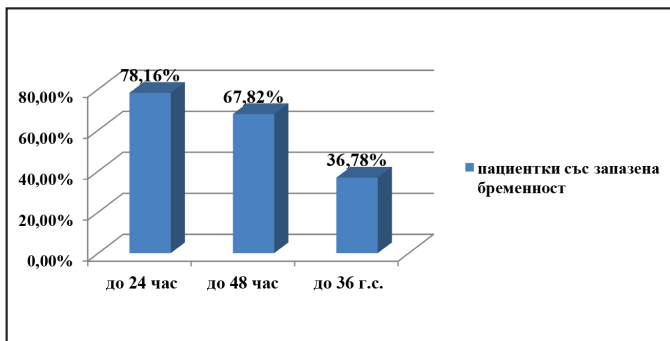
наблюдава запазване на бременността до 36г.с., т.е. има пълен успех на токолизата. В групата с нерегулярни маточни контракции и малка стойност на индекса на преждевременно раждане (група А) се наблюдава 98% успех на токолизата с Nifedipin. Това, което прави впечатление е, че Нифедипинът влияе едновременно върху честотата, продължителността и върху интензитета на маточните контракции. На **Фигура 19** е представен изхода от бременността в тази група.



Фиг. 19 Разпределение на пациентките според изхода от бременността в групата на Nifedipin (до 24 час, до 48 час и до 36 г.с.)

От пациентките с успешна токолиза до 48-мия час, почти половината (39,50%) биха могли да бъдат удължени след този срок. Този резултат показва, че основният проблем е успехът на острата и ранна токолиза. Последващите епизоди на маточни контракции са с много по-малък интензитет и честота, съответно и с по-малка промяна в цервикалния статус. Най-голям брой пациентки с неуспешна токолиза са в по-ранните гестационни седмици (60%) и предимно с наличие на придружаващи заболявания.

- От всички 87 пациентки, включени в проучването с Gynipral, при 78,16% (n=68) се наблюдава запазване на бременността до 24-тия час от започване на лечението. До 48-мия час запазване на бременността има при 67,82% (n=59) пациентки. При 36,78% (n=32) пациентки се наблюдава запазване на бременността до 36 г.с., т.е. има пълен успех на токолизата (**Фигура 20**).

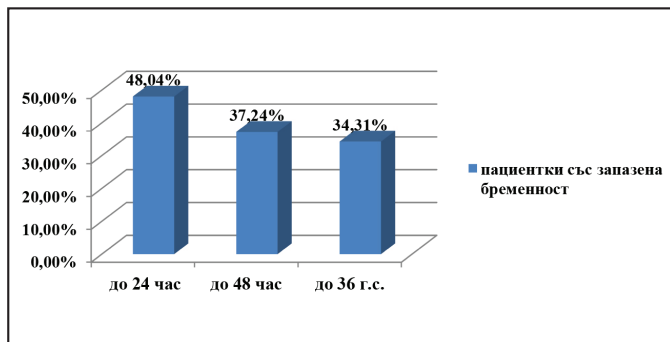


Фиг. 20 Разпределение на пациентките според изхода от бременността в групата на Gynipral (до 24 ч, до 48 ч и до 36 г.с.)

Отново и в групата на Gynipral при пациентките с по-малка първоначална честота и интензитет на контракциите ефектът е по-добър (група А) ($p=0.018$).

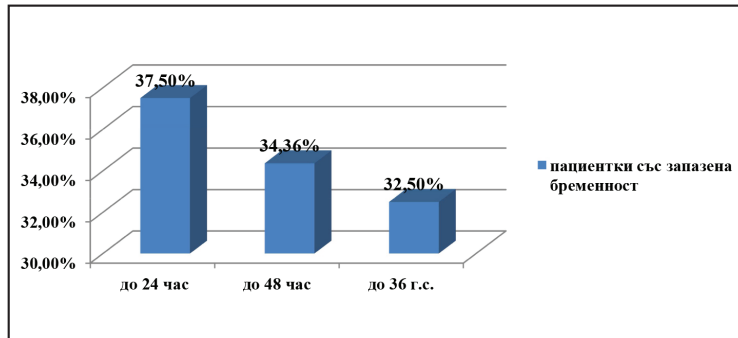
Анализът на динамичните промени на маточните контракции показва, че влиянието на Gynipral е по-силно изразено върху интензитета на маточните контракции отколкото върху тяхната честота и продължителност. Най-голям брой пациентки с неуспешна токолиза (52.9%) също са в по-ранните гестацисни седмици.

- От всички 102 пациентки, включени в проучването с Cormagnésin, при 48,04% ($n=49$) се наблюдава запазване на бременността до 24-тия час от започване на лечението. До 48-мия час запазване на бременността има при 37,24% ($n=38$) пациентки. От запазилите бременността до този час и до 36 г.с. има много малка разлика (само 2,93%). До 36 г.с. пациентките със запазена бременност са общо 34,31% ($n=35$). Тези резултати показват нисък ефект на Кормагнезина след 48-мия час от лечението. Ефектът е основно в групата с нерегулярни маточни, докато в групата с по-голям ИПР, лечението е неефективно. По отношение характеристиките на маточните контракции, медикаментът повлиява първоначално интензитета, а по-късно продължителността и честотата на маточните контракции. Според проведеното проучване най-малък ефект на Кормагнесин има в срок на бременността 29-31 г.с.



Фиг. 21 Разпределение на пациентките според изхода от бременността в групата на Cormagnesin (до 24 ч, до 48 ч и след 36 г.с.)

При анализ на родилите пациентки в плацебо група ни направи впечатление, че независимо от липсата на терапия до 24-тия от започване на лечението, запазване на бременността наблюдавахме при доста голям процент -37,50% (n=30). До 48-мия час запазване на бременността има при 27 пациентки (34,36%), което е почти равно на броя пациентки в групата на Cormagnesin. При 26 пациентки (32,50%) се наблюдава запазване на бременността след 36 г.с. (Фигура 22).



Фиг. 22 Разпределение на пациентките според изхода от бременността в плацебо групата (до 24 ч, до 48 ч и до 36 г.с.)

IV.3.2.3. Среден болничен престой на пациентките

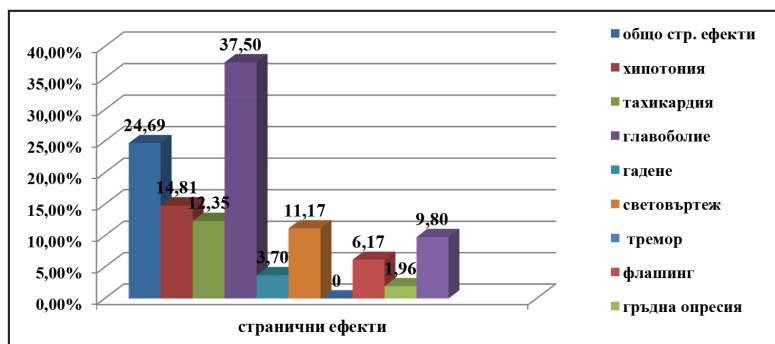
Средният болничен престой в първата група е 8.5 ± 5.3 дни, във втората е малко по-дълъг – 11.2 ± 7.3 дни. Прави впечатление двойно по-големият престой в групата на Cormagnesin $22,5 \pm 18.4$ дни, като има голям брой пациентки, при които лечението продължава повече от 30 дни,

без да се наблюдава съществена промяна в цервикалния статус и без да е необходима тази продължителност на лечението. Имайки предвид липсата на ефект от продължителната токолиза с този препарат, може да се отчете необосноваността от престоя и финансовата страна на терапията. В контролната група, престоят е най-малък поради дехоспитализация на пациентките или раждане. Той е 4.3 ± 3.6 дни.

При анализ на данните се вжда, че има статистическа разлика между четирите групи пациентки по отношение на този показател ($p < 0.05$).

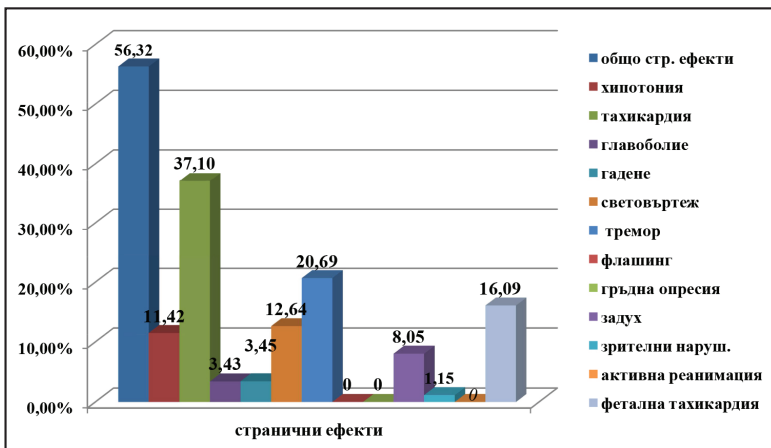
IV.3.2.4. Странични ефекти

В групата на Nifedipin честотата на регистрираните оплаквания е 24,69% ($n=20$). Най-чести са хипотония при 14,81% ($n=12$), майчина тахикардия при 12,35% ($n=10$) и фетална тахикардия 12,35% ($n=10$). Останалите най-характерни оплаквания са световъртеж 11.11% ($n=9$), главоболие 8.64% ($n=7$), флашинг 6.17% ($n=5$) и гадене 3.70% ($n=3$). В минимален – опресия в гръдната област – 1,96% ($n=2$), зрителни нарушения – 2,94% ($n=3$), задух – 9,80% ($n=10$) (**Фигура 23**).



Фиг. 23 Честота на страничните ефекти в групата на Nifedipin

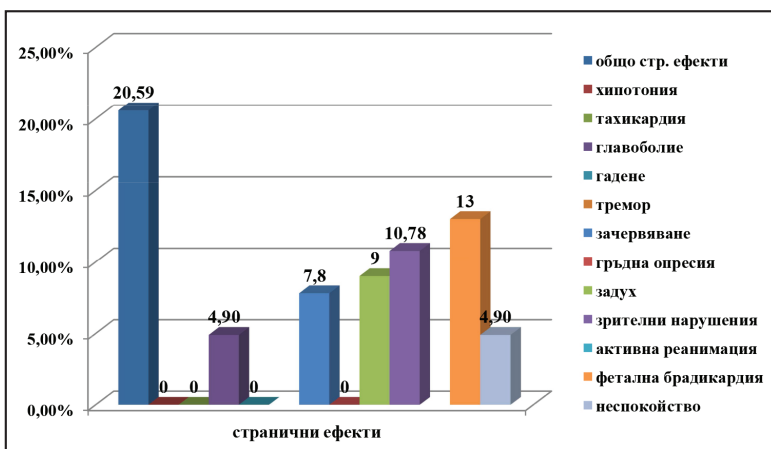
- В групата на Gynipral установихме, че при 56,32% ($n=49$) от пациентките се проявиха странични ефекти, което е значително по-висок процент, в сравнение с честотата им в първата група. При жените, които получават гинипрал е отчетено наличието на странични ефекти- хипотония 11,49% ($n=10$), тахикардия 37,10% ($n=32$), сърцебиене 26,44% ($n=23$), тремор 20,69% ($n=18$), гадене 6,90% ($n=6$), главоболие 3,45% ($n=3$), повръщане 3,45% ($n=3$), задух 8,05% ($n=7$), световъртеж 12,64% ($n=11$), опресия в прекордиална област 4,6% ($n=4$) промени във феталната сърдечна честота 16,09% ($n=14$), двойно виждане 1,15% ($n=1$) (**Фигура 24**).



Фиг. 24 Честота на страничните ефекти в групата на Gynipral

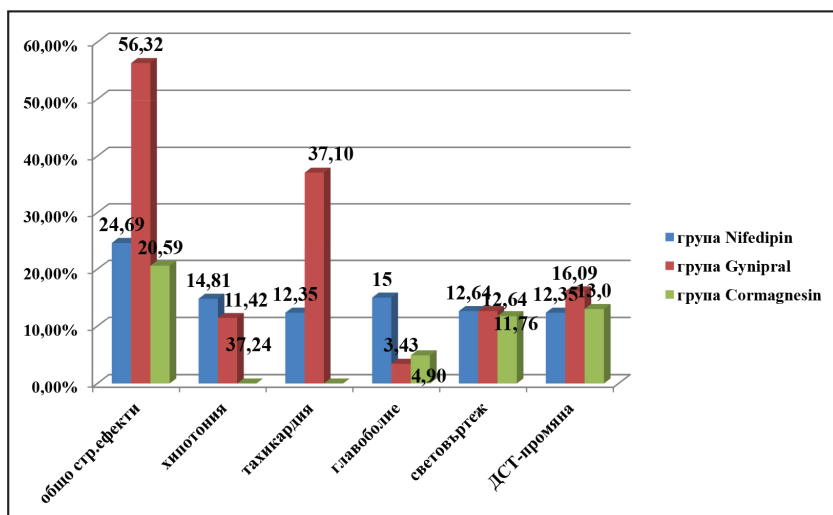
- Честотата на регистрираните оплаквания в групата на Cormagnesin е 20.59 % (n=21). Най-честите оплаквания са от зачервяване и топли вълни – 7,84% (n=8), главоболие – 4,90 % (n=5), неспокойство – 4,90 % (n=5), гадене – 4,90%(n=5), световъртеж – 11,76% (n=12), замъглено виждане – 10,78% (n=11), фетална брадикардия при 9,12% (n=13), задух 8.05% (n=9), гадене 4.90% (n=5) (Фигура 25).

Не бяха отчетени сериозни странични ефекти и необходимост от реанимация.



Фиг. 25 Честота на страничните ефекти в групата на Cormagnesin

При сравнение на страничните ефекти в четирите групи се вижда, че най-голяма честота има в групата на Gynipral – 56,2%. Двойно по-малко са в останалите две групи – около ¼ от пациентките. Най-чести обяснимо са оплаквания, свързани със сърдечно-съдовата система-тахикардия и хипотония. Съответно на това са регистрираните промени в сърдечната дейност на плода-участяване при групата на Nifedipin и брадикардия в групата на Cormagnesin. По-тежките странични ефекти се наблюдаваха в много малка степен поради повишената предпазливост и своевременно прекратяване на лечението. Само при 2 пациентки се наложи спиране на токолитичната терапия с активна реанимация. На **Фигура 26** е представена общо честотата на най-срещаните оплаквания.

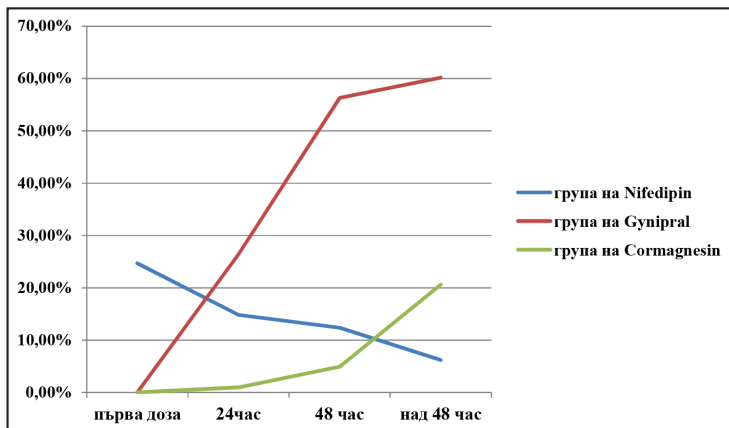


Фиг. 26 Честота на страничните фекти в трите групи

При анализиране на оплакванията ни направи впечатление, че в групата на Nifedipin, те се извяваха най-често след прием на втората таблетка. Честотата им рязко намалява на половина до 24 час (14,81%). След 48-мия час те са само при 5 пациентки (6,17%). Тази тенденция се запазва до края на лечението. Наблюдава се процес на адаптация на организма и понижена реактивност със запазване на токолитичния ефект.

В групата на Gynipral се наблюдава обратният ефект – увеличава се честотата и степента на изразеност на страничните ефекти според продължителността на терапията.

В групата на Cormagnesin страничните оплаквания се появяват на по-късен етап и по-плавно, след период на насищане с препарата (Фигура 27).



Фиг. 27 Динамика на оплакванията в трите групи

✓ Средно диастолно кръвно налягане

Средното диастолно налягане характеризира част от промените, които настъпват в ССС при приложение на медикаментите. В зависимост от механизма на действие промените са различни в трите групи (Таблица 17).

- При 24,69 % (n=20) от пациентките има регистрирана хипотония (стойности на кр. налягане под 80/50 ммН), която се появява средно на 90 мин. след терапията и най-вече след приема на втората таблетка. Стойностите на кръвното налягане започват да спадат линейно около 45 минута след първата доза. При две от пациентките се наложи прекъсване на токолизата с Nifedipin, а при останалите кръвното налягане се върна в границите на нормалните за жените стойности без допълнителна терапия. По отношение опасността от тежка хипотония в света има данни само за една пациентка със смърт на плода.

Табл. 17 Средно, минимално, максимално диастолно кръвно налягане (mmHg) и стандартно отклонение – 1, 24 и 48 часа след началото на токолизата с Nifedipin

Диастолно кръвно налягане в групата с Nifedipin (mmHg)				
Време от началото на токолизата		Минимално	Максимално	Стандартно отклонение (SD)
60 минута	59,44	50	70	6,17
24 час	68,83	60	80	4,95
48 час	70,93	60	80	5,24

- При лечение с Gynipral се наблюдават много по-малки промени в диастолното налягане. Основните промени са около 60 минута от приложението след което не се наблюдава забавяне на темпа на снижаване на стойностите. Промените в стойностите са зависими от дозата и времето на приложение. (**Таблица 18**)

Табл. 18 Средно, минимално, максимално диастолно кръвно налягане (в mmHg) и стандартно отклонение – 1, 24 и 48 часа след началото на токолизата с Gynipral

Диастолно кръвно налягане в групата с Gynipral /mmHg/				
Време от началото на токолизата	Средно (Mean)	Минимално	Максимално	Стандартно отклонение (SD)
60 минута	61,03	50	70	4,32
24 час	69,25	60	80	4,67
48 час	70,12	60	80	5,16

- В групата на Cormagnesin по отношение на диастолното кръвно налягане се наблюдаваха по-малко промени (**Таблица 19**).

Табл. 19 Средно, минимално, максимално диастолно кръвно налягане (mmHg) и стандартно отклонение – 1, 24 и 48 часа след началото на токолизата с Cormagnesin

Диастолно кръвно налягане в групата с Cormagnesin (mmHg)				
Време от началото на токолизата	Средно (Mean)	Минимално	Максимално	Стандартно отклонение (SD)
60 минута	62,45	50	80	4,86
24 час	65,39	60	80	4,60
48 час	63,59	55	70	3,18

✓ Средна сърдечна честота

- В групата на Nifedipin майчина тахикардия се наблюдава при 24,69% (n=20) от случаите през първите 60 минути от терапията и продължава до 12 часа. Терапията продължи с флукуации в сърдечната честота, но с не по-високи стойности от 135 уд/мин.

- В групата на Gynipral средната сърдечна честота на 60 минута от приложението се движеше в рамките на $79,11 \pm 8,84$ уд/мин. На 24 час те беше средно $78,92 \pm 6,42$ уд/мин. и се запазваше в такива граници до края на токолизата.
- В групата на Cormagnésin не бяха отчетени съществени разлики в сърдечната честота на майките след започване на инфузията.

✓ **Сърдечна честота на плода**

- В групата на Nifedipin основната сърдечна честота на плода беше в интервал 130-185 уд/мин. При 12,35% от пациентките е регистрирана фетална тахикардия, която се появява успоредно с майчината на 60-та и 90-та минута след началната доза. При всички бременни пациентки интерпретацията на мониторинния запис е съобразена с приема на медикамента и гестационната възраст
- В групата на Gynipral основната сърдечна честота (ОСЧ) се движеше от 120-180 уд/мин. В два случая беше над 185 уд/мин. Фетална тахикардия се наблюдава при 16,09% от случаите. Регистрираните промени в ОСЧ по време на токолизата говорят за известно въздействие върху сърдечно-съдовата система на плода
- В групата на Cormagnésin ОСЧ се движеше основно в нормални граници – от 120-160 уд/мин. При 11,76 % (n=12) от пациентките регистрирахме понижаване на основната сърдечна честота и съответно с това фетална брадиаркдия

- ✓ Останалите странични ефекти се наблюдават в много по-малка степен. Само при една пациентка се наложи по-активна ренимация поради по-силно изразени и комбинирани симптоми на задух, тахипнея, тахикардия и флашинг.

V. АНАЛИЗ И ОБСЪЖДАНЕ НА РЕЗУЛТАТИТЕ

V.1. Рискови фактори за предтерминно раждане

V.1.1. Обща характеристика

При анализа на възрастовото разпределение бихме могли да кажем, че то е хомогенно. Сочените в литературата данни за висок риск от по-ранно раждане при пациентки под 18 год. и над 40 год. в нашето проучване не се потвърждава. Това, което прави впечатление е по-големият брой на пациентките от предтерминната група във възрастта 30-35 год. Разликата в данните според нас е поради изключване в наше-

то проучване на пациентки със сериозни придружаващи заболявания и усложнения на бременността, изискващи планирано по-ранно раждане.

В получените резултати от изследване на ръста при предтерминната изследвана група и контролната група не установяваме статистически значима зависимост на ръста от изхода на бременността. Тези резултати не се различават от съобщените данни от световните проучвания по този въпрос.

Изследване на теглото на пациентките преди бременността в изследваната и контролната група не показва статистически значима разлика. Средното изследвано тегло и в двете групи е в границите на нормалното тегло и крайният изход на бременността не показва зависимост от него.

Установява се, обаче значима разлика по отношение средно наддаване на килограми на седмица в двете групи. В изследваната група завършили с предтерминно раждане установяваме по-малко средно наддаване на килограми 0,277 кг в сравнение с пациентките от контролната група – 0,316 кг.

V.1.2. Прогностична стойност на анамнестичните данни

Въз основа на получените резултати по отношение на миналата анамнеза можем да кажем, че репродуктивни неудачи са относително висок риск за предтерминно раждане. С най-голяма значимост са аборти по желания – един или два, което съвпада със световната тенденция. Намерена е статистически достоверна разлика между терминната и предтерминната група при оценка на този показател, което показва наличие на пряка връзка с ПР при наблюдаваните от нас жени ($p < 0.05$). Получената честота е по-висока в сравнение с посочваната в световната литература. Разликата в резултатите са породени от по-лошата превенция на бременността и от различните методи, използвани за прекъсване у нас, които са по-травматични и повишават риска от увреждане на маточната шийка (основен фактор за истмико-цервикална недостатъчност). Получените данни съвпадат с подобни проучвания в нашата страна, което показва наличието на национални особености.

При сравнение честотата на спонтанните аборти в двете групи може да се каже, че отново има статистическа разлика между тях ($p < 0.05$). В световната литература анамнезата за спонтанни аборти се счита за рисков фактор за по-ранно раждане. Високата честота при предтерминните пациентки в нашата извадка е резултат от особеностите в селекцията. Това са бременните от Патологични клиники на „Майчин дом“, в който са концентрирани случаи често с голям брой репродуктивни неудачи.

Анамнезата за ПТР безспорно е рисков фактор за настъпване му в настоящата бременност. По литературни данни пациентките с

предшестващо предтерминно раждане имат 20-30% по-голям риск от повторение. Наличието в анамнезата на едно предтерминно раждане увеличава риска около 4 пъти, а на две – 6 пъти. В нашите групи при имаше достоверна разлика по отношение на анамнеза за предтерминно раждане, като в контролната група то е почти два пъти по-малко.

Наличието на кървене по време на настоящата бременност в първата половина на бременността също е силен предиктор на по-ранно раждане. Установява се връзка между количеството и епизодите на кървене и честотата на ПР. В двете групи установихме статистическа разлика по отношение гестационният срок, в който е станало кървенето и риска – колкото по-ранен е срокът, толкова е по-висок рискът. Редица автори смятат, че този процес предизвиква възпалителни и дегенеративни промени в плодните придатъци и активиране на процесите на раждане. В подкрепа на това са и множество проучвания за патогенезата на предтерминното раждане, а именно възпалително-инфекциозния механизъм.

V.1.3. Придружаващи заболявания

В групата на пациентките с предтерминно раждане честотата на придружаващите заболявания е по-висока. При анализ на заболяванията се вижда, че с най-голяма честота са анемичните състояния, следвани от локалните инфекциозни процеси (вагиналните инфекции) и бъбречните заболявания. С голяма честота е и предхождащият стерилитет и съответно АРТ.

По отношение параклиничните белези за инфекция за по-предиктивен смятаме CRP отколкото броят на левкоцитите. При сравнение на средните стойности на CRP се вижда се, че в групата на термин стойността е почти пет пъти по-ниска, т.е.разликата е статистически значима ($p < 0.05$). Това показва, че изследването на този маркер е значително по-информативно доказателство за инфекция от броя на левкоцитите и предхожда клиничната изява на възпалителните промени, докато повишените левкоцити са късен белег за инфекция.

От останалите фактори със статистическа значимост са заболяванията на щитовидната жлеза, плацентарната патология и оперативните интервенции върху маточната шийка. Тези фактори са с по-малка честота, но от друга страна са предотвратимите и достъпни за профилактика.

V.1.4. Фактори на околната среда и начин на живот:

От факторите на околната среда с най-голямо значение са тютюнопушенето и приемът на алкохол. Смята се, че влиянието им е доза-зависимо и започва още от ранните срокове на бременността. Предполага се, че то е една от значимите и предотвратими причини за предтерминно раждане. В нашето проучване два пъти повече е броят на пушачките

в предтерминанта група. По отношение на вторият показател не можем да направим заключение за неговото влияние поради непълната анамнеза.

При анализиране на обхванатостта по програма „Майчино здравеопазване“ се намира статистическа разлика в зависимост от началото на обхват, брой посещения и допълнителни прегледи в двете групи, като в предтерминната те са по-малко.

V.2. Биохимични маркери за оценка на риска от спонтанно предтерминно раждане

V.2.1. Фетален фибронектин(ФФН)

При анализиране на получените резултати от провеждане на теста за ФФН се вижда, че повече от пациентките са с отрицателен резултат (2/3).

Процентът на положителни и отрицателни резултати е доста различен в двете групи в зависимост от наличието или отсъствие на симптоми за преждевременно раждане. Жените с клинични симптоми имат по-висок процент на позитивните тестове. При пациентките с негативен резултат имаме най-високи проценти на първи бременности, докато при позитивните пациентки броят на поредните бременности е по-голям. Висок е процентът на прекараните аборти по желание в групата с позитивни тестове. Това показва наличие на висока корелация между броя на абортите и положителния резултат от теста, т.е. повечето аборти водят до по-висок процент на положителните резултати от ФФН теста или до по – голям риск от преждевременно раждане ($p < 0.05$).

При анализ на чувствителността и специфичността на теста, се вижда, че те са с много добри стойности до 7-ми ден. До 14 ден от провеждане на теста се наблюдава спад в тези показатели, което е логично. При нашите пациентки чувствителността отново е с висок процент на сигурност при получаване на положителни резултати. Специфичността, независимо, че е с по-нисък процент също ни дава висока прогностична стойност. По отношение

Положителната стойност на резултата при симптомни пациентки би ни дало възможност да преценим необходимостта от хоспитализация и лечение като получените стойности са близки до други такива в света. Едновременно с това намалява ненужните интервенции и има добър финансов ефект. Голямата значимост обаче, на феталният фибронектин е неговата висока негативна предиктивна стойност, която е най-добра до седем дни от провеждане на теста, но се запазва висока и след това. Този показател ни дава възможност да прилагаме теста с цел точна оценка на необходимостта от хоспитализация и болничен престой. Независимо от наличието на клиника, при отрицателна стой-

ност на теста, вероятността от раждане е много ниска и бихме могли да преоценим поведението при тези пациентки. Друг положителен момент е възможността тестът да се прилага при асимптомни пациентки с висок риск от по-ранно раждане. Това дава възможност за включването им в програми за нанаяване на риска и провеждане на профилактични мероприятия. Комбинирането на ултразвуково измерване на маточната шийка и тест за фетален фибронектин подобрява диагностичната стойност на теста. Като недостатък на теста считаме изискването за липса на полови контакти в рамките на 48 часа преди провеждането му, т.к се увеличават фалшиво положителните резултати.

По отношение на позитивната предиктивна стойност е необходимо да се търси друг тест, т.к. тя е много ниска и е голяма честотата на фалшиво положителните резултати. Това съвпада с получените у нас и в света резултати. Наблюдават се известни разлики с други проучвания по отношение специфичността на теста, но те са в сравними граници.

V.2.2. Плацентарен алфа микроглобулин-1 (ПAMГ-1)

При анализиране на общите характеристики възраст и гестационна седмица, може да се каже, че резултатите в двете групи са сравними. Висок е отново процентът на прекараните аборти по желание. Разликата е в честотата на придружаващите заболявания, която като процентно съотношение се запазва.

Приблизително около 2/3 от пациентките са с отрицателен резултат.

Отново жените с клинични симптоми имат по-висок процент на позитивните тестове. При анализиране на резултатите се вижда, че и вторият тест е висока чувствителност и специфичност, което съвпада с други подобни в света и доказва ефективността от използване на биохимичните маркери относно прогнозата за раждане.

Тестът е високо информативен по отношение на по-ранно раждане, както при положителните, така и при отрицателните пациентки. Негативната предиктивна стойност е 96,12%. Това, което прави впечатление е резултатът по отношение раждането при позитивните пациентки. Вероятността да се случи това при позитивен резултат е впечатляващо висока 76,32%. Получените данни са съпоставими със световните с малки различия и са първите в България .

V.2.3. Обсъждане и сравнителен анализ на теста за ФФН и ПAMГ-1

При сравнение на двата теста по отношение на общият показател възраст може да се каже, че има припокриване на резултатите. В двете

групи с най-голям процент са представителките на групата 31-35 години, следвани от пациентките във възрастта 26-30 год. От асимптомните бременни в групата на ФФН най-голям брой са представителките на групата 31-35 години (36.9%), докато в групата с клинична симптоматика се наблюдават по-високи проценти на пациентките във възрастта 26-30 г. (41.7%). За разлика от първия тест, при ПАМГ-1 във възрастта 26-30 г. се наблюдават по-високи проценти на пациентките в асимптомната група, а в останалите възрастови групи няма разлика в броя пациентки според този признак.

Според поредността на бременностите установяваме връзка между положителните стойности от двата теста. същите закономерности, както при теста с фетален фибронектин. При позитивните пациентки броят на поредните бременности е по-голям, а анамнезата за прекаран аборт е фактор с голяма значимост за позитивиране на теста. При пациентките с негативен резултат имаме най-високи проценти на първи бременности.

Установява се и зависимост между анамнезата за кървене в ранна бременност и положителни стойности на тестовете. Наблюдава се и връзка между честотата на придружаващите заболявания и резултата от теста. Наличието им е свързано с по-висок процент на положителни резултати. Влиянието на тези фактори е едно и също в двете групи, независимо от вида на теста.

Друга зависимост, която се установява е по отношение наличието или отсъствие на клиника на преждевременно раждане. В групата с клинична картина броят на пациентките с положителен тест е по-голям.

При положителните пациентки средният интервал на настъпване на раждане е двойно по-малък от отрицателните и е съпоставим при двата теста като предиктивната стойност на теста по-голяма за по-къс интервал от време (7-14 дни).

По отношение показателите чувствителност и специфичност можем да кажем, че и при двата теста те са с високи стойности. Същото можем да кажем и по отношение на негативната предиктивна стойност – тя е отлична. Резултатът ни дава правото да кажем, че при отрицателна стойност на теста няма риск пациентките да родят по-рано до 7 дни от провеждане на теста и минимален за по-дълъг период.

Разликата се явява по отношение позитивната предиктивна стойност, която е значително по-добра при теста за ПАМГ-1.

При сравняване на нашите данни с международни можем да кажем, че откриваните разлики по отношение на тези показатели не променят крайното ни мнение, а именно, че и двата теста са информативни по отношение вероятността да настъпи раждане. Рутинното им приложение би могло да ни бъде полезно в приемане или отхвърляне на диагнозата предтерминно раждане, намаляване на ненужните хоспитализации и да подобри финансовите резултати.

V.3. Определяне ефективността и безопасността на токолитичната терапия с три вида токолитици

V.3.1. Обща характеристика на пациентките

Според някои автори високата възраст (над 40 год.) се смята за рисков фактор за спонтанно предтерминно раждане. Според други, този показател не е рисков. При анализиране на разглежданите общи показатели се вижда, че общата средната възраст на пациентките е 29.9 год. В нашите извадка средната възраст на пациентките и разпределението е подобно в четирите групи.

По отношение срока на бременността, данните показват, че разликите при вътрегруповото разпределение на пациентките по гестационна възраст са незначителни ($p > 0.05$), т.е. структурата на отделните групи по критерия „гестационна възраст“ не се различава съществено от структурата на общата съвкупност.

При анализ на поредността на бременността се вижда, че с най-голям процент са жените с първи бременности (54%-61%). Това може би се дължи на факта, че тези пациентки са много по-предпазливи и търсят лекарска помощ по-рано и по-често. Според редица автори първораждателите са с повишен риск за по-ранно раждане, докато многоораждателите и с много бременности жени са с нисък риск.

V.3.2. Сравнение на ефективността

При сравнение ефекта на трите групи токолитични препарати единият от критериите е началото на действие на медикамента. Най-рано на 20-та минута той се проявява в групата на Nifedipin, следваща е групата на Gynipral и най-накрая в групата на Cormagnesin. Времето за начало на действие в първата група е 1,6 пъти по-малко от втората и три пъти и половина по-кратко от третата. До 60-та минута от приложението на Нифедипин при всички пациентки се наблюдава дори минимален ефект. При пациентките с Gynipral до 60 минути от приложението има ефект с повлияване на маточните контракции при половината от тях. В групата на Cormagnesin до 60 минута имаме само при 5,5% от пациентките повлияване и то основно на субективните оплаквания.

Вторият критерий е броят на пациентките със запазена бременност. При сравнение на четирите групи се вижда, че най-голям процент запазени бременности до 24-тия час от лечението са в групата на Nifedipin. Разликата между него и Gynipral до 24-тия час е статистически значима – 9,98 % ($p < 0.05$) и резултатът съпада с подобни проучвания в света по тази тема. Според едно от най-новите проучвания през 2016 г., ефективността на Nifedipin е съпоставима с най-добрия токолитик за момента – Atosiban.

При сравнение на първа и трета група- почти два пъти повече са родилите пациентки в трета група (с 39,3% повече). До 48-мия час тази разлика се запазва в същата зависимост в трите групи. Това, което прави впечатление е, че между групата на Cormagnesin и контролната разликата е минимална – 2,88%. При сравнение на Групата на Nifedipin и Cormagnesin се вижда ,че разликата в броя на задържаните бременности е още по-голяма. В проучване по темата в PubMed от 1980 до 2007 г., най-голямото проучване за сравнение на ефекта на Nifedipin и Cormagnesin, включвашо 196 пациентки с предтерминно раждане, се получават подобни резултати. По отношение неефективността на Кормагнезинът в последните години също има доста натрупани данни, независимо от широкото му приложение у нас.

При сравнение на резултатите до 36 г.с. стигаме до извода, че независимо от приложената терапия, крайният брой пациентки със запазена бременност намалява и разликата между групите се изравнява. Това показва, че основен ефект трябва да се търси при ранната токолиза, докато последващата терапия не е с доказан ефект.

При разглеждане на литературата по този въпрос има редица данни за липсата на разлика по отношение на крайният ефект от токолизата и честотата на предтерминните раждания. Тези резултати важат в още по-голяма сила по отношение честотата на екстремно недоносените новородени.

При анализ на срока на бременността и ефекта от токолизата се вижда, че Nifedipin и Gynipral са по-ефективни в по-късните срокове на бременността, докато Cormagnesin в по-ранните 26-28 г.с.

Получените от нас резултати по отношение средният болничен престой показват, че той е най-дълъг в групата на Cormagnesin, следван от групата на Gynipral (с 11,3 дни по-кратък) и Nifedipin (съответно с 14 дни и с 2,7 дни по-кратък), а най-кратък в контролната група (17,2 дни по-малко от група на Cormagnesin).

V.3.3. Странични ефекти

При сравнение на страничните ефекти в четирите групи се вижда, че най-голяма честота има в групата на Gynipral – повече от половината от пациентките. Независимо от регистрираната висока честота на странични ефекти от токолизата с Гинипрал, не сме наблюдавали белодробен оток, едно от съобщаваните в литературата усложнения при лечение с бета-миметици. Това усложнение се наблюдава при агресивна токолиза и силна хидратация. Двойно по-малко са в останалите две групи-около $\frac{1}{4}$ от пациентките. В тази връзка е препоръката за употреба на Nifedipin на френски екип, който установява много ниска честота на страничните ефекти.

Най-чести обяснимо са оплаквания, свързани със сърдечно-съдовата система-тахикардия и хипотония. Съответно на това са регистрираните промени в сърдечната дейност на плода – участване при групата на Nifedipin и Gynipral и брадикардия в групата на Cormagnesin.

В литературата се срещат съобщения за опасността от костни фрактури при дълга инфузия на Кормагнезин. При нашите пациентки не сме наблюдавали подобни оплаквания поради липса на по-дългосрочно проследяване. При отчитане на страничните ефекти от приложението на Нифедипин, това, което прави впечатление е, че те се появяват в началото на терапията, намаляват няколко часа след първия прием и обикновено рядко се появяват след 48-мия час. В останалите две групи честотата нараства право пропорционално на продължителността на инфузията. В групата на Гинипрал след 48-мия час има рязко увеличаване честотата на регистрираните оплаквания, което налага преминаване към друго лечение. По тази причина не се препоръчва продължителна терапия с бета агонисти, а само за остра токолиза.

VI. ИЗВОДИ

1. Анамнестичните фактори и придружаващите заболявания влияят върху честотата на предтерминните раждания

- с най-голяма значимост са анемичните състояния и инфекциозните процеси (локални и общо-инфекциозни)
- от параклиничните белези за инфекция стойностите на CRP са значително по-информативно доказателство от броя на левкоцитите и предхождат клиничната изява на възпалителните промени
- анамнезата за спонтанни аборти и аборти по желание е рисков фактор за спонтанно предтерминно раждане
- наличието на кървене по време на настоящата бременност е силен предиктор на по-ранно раждане, като съществува зависимост между количеството на кървенето и гестационния срок, в което е станало
- малкото наддаване на килограми по време на бременността е рисков фактор за по-ранно раждане

2. Резултатите от теста за ФФН са високо-информативни по отношение риска от предтерминно раждане

- жените с клинични симптоми имат по-висок процент на позитивните тестове
- има наличие на висока корелация между броят на абортите и положителния резултат от теста
- тестът има висока чувствителност и специфичност
- тестът за ФФН има отлична негативна предиктивна стойност

3. Тестът за ПАМГ-1 е с отлична позитивна и негативна предиктивна стойност относно риска за по-ранно раждане

- тестът има висока чувствителност и специфичност
- по отношение поредността на бременностите се установява пра-

- от всички пациентки с отрицателен резултат за ПАМГ-1 до 24 часа и 7 дни не се наблюдава раждане

4. Двата теста са с отлична негативна предиктивна стойност, но позитивната предиктивна стойност на ПАМГ-1 е многократно по-висока

5 Най-ефективен по отношение запазване на бременността до 24-тия и 48-мия час от лечението е Nifedipin, следван от Gynipral и на последно място-Cormagnesin

- началният ефект на трите токолитични препарат е най-кратък в групата на Нифедипин.
- ефектът на Нифедипин и Гинипрал се проявява независимо от ИПР. В групата на Кормагнезин ефектът е само при пациентки с нисък ИПР и препаратът е неефективен при напреднало раждане
- продължителната терапия не води до голяма разлика по отношение изхода на бременност

6. Честотата на регистрираните странични ефекти е най-голяма в групата на Гинипрал

VII. ПРИНОСИ НА ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД

Научно-теоритични приноси:

1. За пръв път у нас е проведено проспективно проучване за оценка на риска от предтерминно раждане чрез биохимичен тест за ПАМГ-1
2. В дисертационния труд е оценена диагностичната стойност на феталния фибронектин като маркер за предтерминно раждане
3. Сравнена е диагностичната стойност на двата теста в зависимост от наличието на клинична симптоматика
4. За пръв път е изследван и сравнен ефекта от токолитичната терапия с три групи медикаменти. Оценена е безопасността и честотата на регистрираните странични ефекти

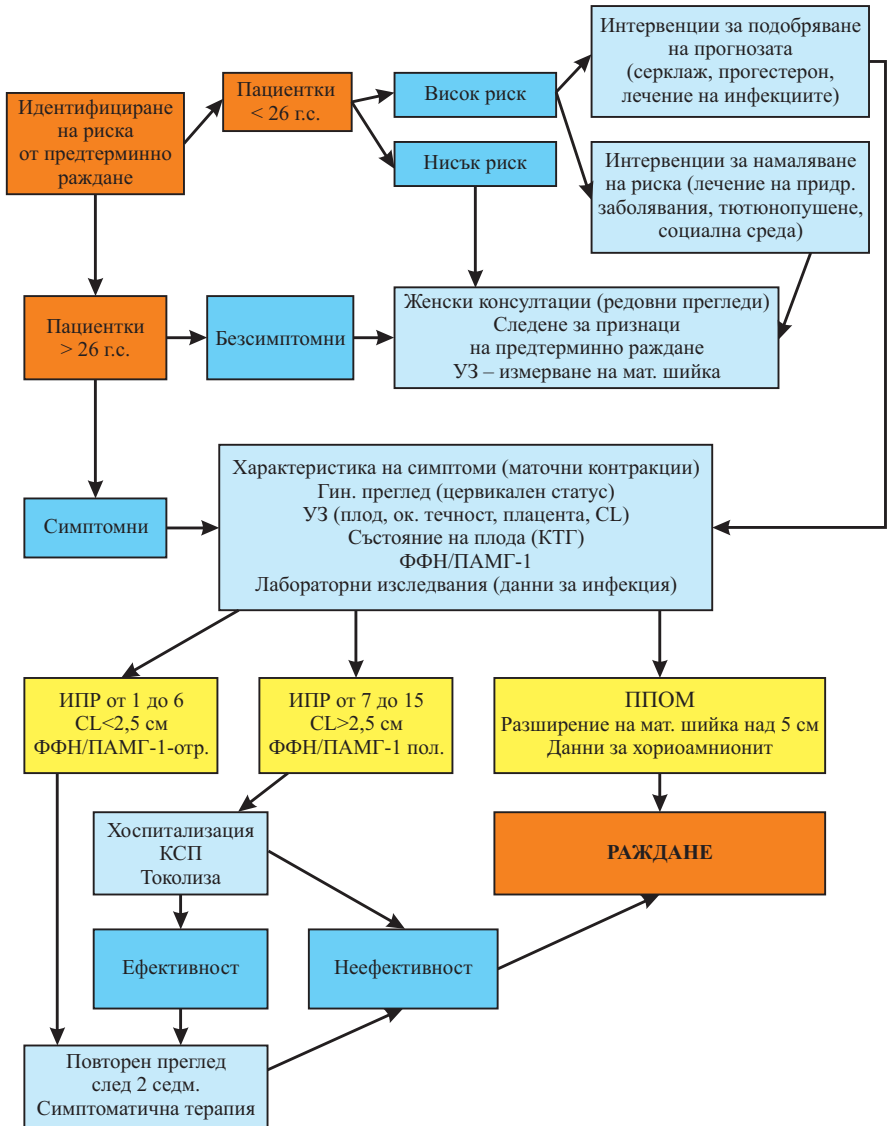
Потвърдителни приноси:

5. В дисертационния труд е направен цялостен анализ на влиянието на рисковите фактори за предтерминно раждане
6. Проучена е в значителен обем литература относно приложение на биохимични тестове за предтерминно раждане и е потвърдена стойността на ПАМГ-1 и ФНН като ранни и високоинформативни маркери за по-ранно раждане

Научно-практически приноси:

7. Създаден е алгоритъм за ранно откриване на бременни пациентки с повишен риск от предтерминно раждане и е предложен модел за поведение

VIII. АЛГОРИТЪМ ЗА РАННО ОТКРИВАНЕ НА БРЕМЕНИ ПАЦИЕНТКИ С ПОВИШЕН РИСК ОТ ПРЕДТЕРМИННО РАЖДАНЕ/ПОВЕДЕНИЕ



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

ПУБЛИКАЦИИ

1. **Карамешева В.** Съвременни принципи и методи за токолиза 2010, „Акушерство и Гинекология“ 2010;49 (10):53-54.
2. **Карамешева В.**, Ст. Иванов, А. Начев, Б. Маринов, Д. Йорданова, С. Башева. Предтерминно раждане – честота и етиологични фактори 2013 „Акушерство и Гинекология“, 2013; 52(2):11-14.
3. **Карамешева В.**, Ст. Иванов, А. Начев, Б. Маринов, Д. Йорданова, А. Мъсева. ХИВ-инфекция по време на бременност и риск от предтерминно раждане, „Акушерство и Гинекология“, 2013, 52,(2):21-24.
4. **Карамешева В.**, Ст. Иванов, А. Николов, Д. Йорданова, Г. Димитров, А. Начев. Оценка на риска от преждевременно раждане с тест за фетален фибронектин „Акушерство и Гинекология“, 2015, 54(1):3-6.
5. **Карамешева В.**, Ст. Иванов, А. Начев, Б. Маринов, Д. Йорданова, Л. Иванова. Биохимичният тест за плацентарен алфа микроглобулин-1 – определяне на риска от спонтанно предтерминно раждане. „Акушерство и Гинекология“, 2015, 54 (1):52-59.
6. Налбански Б., Е. Павлова, **В. Карамешева.** Nutri-mag – право на избор за магнезиева токолиза, „Акушерство и Гинекология“ 2009, 48(2): 12-15.
7. **Karamisheva V.**, S. Ivanov, A. Nachev. Comparison of two rapid strip tests based on fFN and PAMG-1 for the prediction of imminent spontaneous preterm delivery, „Доклади на Българската академия на науките“ (Comptes rendus de l'Académie bulgare des Sciences) 2016, 69 (5):659-664.

УЧАСТИЯ В КОНФЕРЕНЦИИ И КОНГРЕСИ С ПРЕЗЕНТАЦИИ ВЪВ ВРЪЗКА С ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД

XXVIII Национална акушерска конференция, Слънчев бряг, хотел „Планета“, 25-27.06., 2009 г.

1. Алексиева Д., Б. Маринов, **В. Кармишева**, Б. Слънчева, Е. Шопова, Уроинфекции, бременност и заболяемост в ранен неонатален период за 2007-2008.

XXXII Национална акушерска конференция, хотел „Марина Кейп“, Ахелой, 27-29.06.2013 г.

2. **Кармишева В.**, Ст. Иванов, Д. Йорданова, А. Начев, Ст. Башева Предтерминно раждане – рискови фактори и възможности за превенция.

3. **Кармишева В.**, Ст. Иванов, Д. Йорданова, А. Начев, Ст. Башева, А. Мъсева. ХИВ инфекция при бременни пациентки като рисков фактор за предтерминно раждане.

4. Йорданова Д., А. Николов, **В. Кармишева**. Желязо-дефицитна анемия по време на бременност и раждане – честота и рискови фактори.

XXXII национална акушерска конференция, х. „Новотел“, Пловдив, 13-16.03.2014 г.

5. **Кармишева В.**, Ст. Иванов, А. Николов, Д. Йорданова, Г. Димитров, А. Начев. Определяне на риска от предтерминно раждане – роля на феталния фибронектин при симптомни пациентки.

8. **Кармишева В.**, Ст. Иванов, Д. Йорданова, Б. Маринов, Г. Димитров, А. Начев. Токолиза с Нифедипин: приложение в съвременната практика.

9. Дуковски Ан., А. Мъсева, **В. Кармишева** и сътр. СПИН, бременност и раждане – петгодишен опит.

XXXIV Национална акушерска конференция, XII Национална конференция на акушерките, х. „Роял Парк“, Елените, 18-20.06.2015 г.

10. **Кармишева В.** Нов метод за диагностика на предтерминното раждане чрез биохимичния маркер плацентарния алфа микроглобулин-1 (PAMG-1).