

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

*Оценка на риска и поведение при
предтерминно раждане*

ДИСЕРТАЦИЯ

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.

СЪДЪРЖАНИЕ

I. ВЪВЕДЕНИЕ	7
II. ЛИТЕРАТУРЕН ОБЗОР	9
II.1. Честота и значимост на прематуритета	9
II.2. Класификация	12
II.3. Етиопатогенетични хипотези за започване на раждането	12
II.4. Рискови фактори за предтерминно раждане	14
II.4.1. Рискови анамнестични данни	15
II.4.1.1. Предшестващи спонтанни и изкуствени аборти	15
II.4.1.2. Предшестващо предтерминно раждане	16
II.4.1.3. Анамнеза за кървене в ранна бременност	16
II.4.1.4. Фамилна анамнеза за предтерминно раждане на майката	16
II.4.2. Възраст	16
II.4.3. Тегло и промени в теглото по време на бременността	17
II.4.4. Придружаващи заболявания	18
II.4.4.1. Анемични състояния:	18
II.4.4.2. Бъбречни заболявания	18
II.4.4.3. Инфекциозни заболявания	19
II.4.4.3.1. Общи инфекциозни заболявания	19
II.4.4.3.2. Инфекциозни заболявания с локален характер	20
II.4.4.3.3. Възпалителни заболявания на устната кухина:	21
II.4.4.3.4. Параклинични показатели за оценка на възпалителните промени:	22
II.4.4.4. Психични състояния и заболявания	23
II.4.4.5. Стерилитет и АРТ	23
II.4.4.6. Генетични и имунологични фактори:	23
II.4.4.7. Аномалии в прикрепване на плацентата	24
II.4.4.8. Фактори от страна на маточната шийка	25
II.4.4.8.1. Цервикална инсуфициенция	25
II.4.4.8.2. Оперативни интервенции върху маточната шийка	25
II.4.4.9. Заболявания на щитовидната жлеза	26

II.4.5. Фактори на околната среда и начин на живот	26
II.4.5.1. Алкохол и наркотични средства	26
II.4.5.2. Тютюнопушене	26
II.4.5.3. Работа и работна среда	26
II.4.6. Други фактори	27
II.5. Методи за диагноза и определяне на риска от предтерминно раждане.	27
II.5.1. Фетален фибронектин (ФФН)	30
II.5.2. Плацентарен алфа микроглобулин (ПАМГ-1)	32
II.6. Лечение на предтерминното раждане	33
II.6.1. Бета миметични препарати	34
II.6.2. Магнезиев сулфат	36
II.6.3. Инхибитори на простагландиновата синтеза	38
II.6.4. Калциеви антагонисти	39
II.6.5. Окситоцинови антагонисти	42
II.6.6. Прогестеронови препарати	44
II.6.7. Други	45
III. ЦЕЛ И ЗАДАЧИ	47
III .1. Цел	47
III .2. Задачи	47
IV. КЛИНИЧЕН МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ	48
IV.1. Клиничен материал	48
IV.2. Методи	50
IV.2.1. Клинични методи	50
IV.2.2. Апаратни методи	51
IV.2.3. Параклинични методи	52
IV.2.4. Епидемиологични методи	54
IV.3. Методология	544
IV.4. Статистическа обработка на резултатите	57

V. РЕЗУЛТАТИ И ОБСЪЖДАНЕ	59
V.1. Рискови фактори за предтерминно раждане	59
V.1.1. Обща характеристика	59
V.1.1.1. Възрастова характеристика на групите	59
V.1.1.2. Антропометрични показатели	60
V.1.1.3. Срок на бременността	62
V.1.1.4. Поредност на бременността	63
V.1.2. Прогностична стойност на анамнестичните данни	65
V.1.2.1. Предшестващи спонтанни и изкуствени аборти	65
V.1.2.2. Предшестващо предтерминно	66
V.1.2.3. Анамнеза за кървене в ранна бременност	67
V.1.2.4. Фамилна анамнеза за предтерминно раждане на майката	68
V.1.3. Придружаващи заболявания	70
V.1.3.1. Анемични състояния	70
V.1.3.2. Заболявания на щитовидната жлеза	72
V.1.3.3. Стерилитет и АРТ	72
V.1.3.4. Инфекциозни процеси	72
V.1.3.4.1. Локални и общо-инфекциозни процеси	72
V.1.3.4.2. Параклинични показатели за инфекция	73
V.1.3.4.3. С-реактивен протеин (CRP)	75
V.1.3.5. Плацентарна патология	75
V.1.3.6. Анамнеза за прекарани оперативни интервенции на маточната шийка	76
V.1.3.7. Вродени и придобити заболявания на матката	76
V.1.3.8. Други	76
V.1.4. Фактори на околната среда и начин на живот	81
V.1.4.1. Тютюнопушене	81
V.1.4.2. Употреба на алкохол от майката	81
V.1.4.3. Фактори от професионално-трудова среда на майката, свързани с повишен риск от предтерминно раждане	82
V.1.4.4. Професионален статус на майката	82

V.1.4.5. Наблюдение на бременността и своевременност на обхвата в програма „Майчино здравеопазване“ _____	822
V.2. Биохимични маркери за оценка на риска от спонтанно предтерминно раждане	
866	
V.2.1. Фетален фибронектин (ФФН)	86
V.2.1.1. Обща характеристика	86
V.2.1.2. Резултати и обсъждане на данните _____	91
V.2.2. Плацентарен алфа-микроглобулин (ПАМГ-1) _____	100
V.2.2.1. Обща характеристика _____	100100
V.2.2.2. Резултати и обсъждане на данните _____	1055
V.2.3. Обсъждане и сравнителен анализ на теста за ФФН и ПАМГ-1	112
V.3. Определяне ефективността и безопасността на токолитичната терапия с три вида токолитици _____	1155
V.3.1. Обща характеристика на пациентките	117
V.3.1.1. Разпределение по възраст	117
V.3.1.2. Разпределение по гестационна възраст	118
V.3.1.3. Разпределение на пациентките в четирите групи според поредността на бременността	120
V.3.1.4. Средно скъсяване и средно разширение на маточната шийка	122
V.3.2. Резултати- сравнение на ефективността и страничните ефекти	124
V.3.2.1. Начален ефект	124
V.3.2.2. Ефективност на терапията	125
V.3.2.3. Среден болничен престой на пациентките	129
V.3.2.4. Странични ефекти	134
VI. ИЗВОДИ	147
VII. ПРИНОСИ НА ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД	149
VIII. АЛГОРИТЪМ И МОДЕЛ ЗА ПОВЕДЕНИЕ ПРИ ПРЕДТЕРМИННО РАЖДАНЕ	150
IX.ПУБЛИКАЦИИ И УЧАСТИЯ В НАУЧНИ ФОРУМИ, СВЪРЗАНИ С ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД	151

ИЗПОЛЗВАНИ СЪКРАЩЕНИЯ

АРТ	- асистиран репродуктивни технологии
ВПД	- бипариетален диаметър
ДСТ	- детски сърдечни тонове
ДЦП	- детска церебрална парализа
ЗОМ	- запазен околоплоден мехур
ИВК	- интравентрикуларни кръвоизливи
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. Всяка година според СЗО се раждат около 15 млн. недоносени като над 1млн. умират през първата година в резултат на усложнения. Много от преживелите недоносени след това развиват различни неврологични и поведенчески нарушения- говорни, зрителни и слухови проблеми.

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. На термин физиологичната активация на тези пътища се изразява в регулярни маточни контракции, разширение и скъсяване на маточната шийка, ПОМ. Смята се, че предтерминното раждане е резултат на патологичен процес, който активира един или повече компоненти на тези механизми прекалено рано по време на бременността.

Клиничната диагноза е трудна, често несвоевременна, а лечебните мероприятия- неефикасни. В последно време усилията са насочени за откриване на ранни биохимични маркери за прогноза на риска от предтерминно раждане. От тестовете, прилагани в съвременната практика за най-надеждни се смятат феталният фибронектин и плацентарният алфа-микроглобулин. Присъствието им е високоинформативно за риска от преждевременно раждане и необходимостта от последващи интервенции.

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. Токолитичните препарати се различават по цена, специфичност, безопасност, ефикасност и лиценз за употреба. Приложението им съвременното акушерство е основно с цел отлагане на раждането, транспортиране до високо специализирани центрове и завършване на кортикостероидната профилактика.

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 настоящият 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. Получените резултати ще ни дадат възможност за ранна профилактика, своевременна диагноза, намаляване на перинаталната детска и въвеждане в практиката на протокол за поведение.

II . ЛИТЕРАТУРЕН ОБЗОР

II.1. Честота и значимост на прематуритета

Значимостта на преждевременните раждания е голяма, както в индивидуален, така и в обществен-медицински и социален план. На тях се дължи около 80-90 % от неонаталната морбидност и смъртност в света [196]. В България недоносеността е причина за около 60-70% от неонаталната заболяемост и смъртност, като в две трети от случаите става въпрос за нормални, генетично неувредени плодове [2]. Всяка година около 15млн.бевета се раждат недоносени, а около 1млн. от тях умират в резултат на усложнения от недоносеност [82].

Честотата на предтерминните раждания в света остава висока- 11,1% за 2010г [82]. Повече от 60% от предтерминните раждания са в развиващите се страни в Африка и Южна Азия [212]. На 1-во място е Индонезия, на 2-ро място е Пакистан, на 3-то място е Нигерия, на 4-то място е Китай, на 5-то място е Индия, на 6-то е САЩ. От 65 страни с достоверни данни всички без четири- Еквадор, Оман, Шри Ланка и Турция показват повишаваща се честота на предтерминните раждания през последните 20 години. Вероятна причина за това е увеличена майчина възраст и заболяемост, увеличение честотата на репродуктивните техники и промяна в акушерското поведение с повишена честота на цезаровите сечения и съответно необходимостта от по-ранно раждане [105].

В Европа честотата на предтерминните раждания се движи между 5% и 10%. Ниска е честотата(под 6.5%) в Литва, Финландия, Естония, Ирландия, Латвия, Швеция. Висока (над 8.5%) е в Кипър (10.4%), Унгария (8.9%). Около 8% са в Австрия, Германия, Румъния, Чехия, Люксембург, Полша, Белгия [59].

Анализът на честотата на недоносеността е пряко свързана с разликите в дефинирането на раждане и аборт. СЗО определя новородените между 22 г.с. и 28г.с. (500 гр. - 1000 гр.) в развиващите се страни и между 22 г.с. и 26 г.с. за развитите страни, като потенциално жизнеспособни т.е. шанса за живо- и мъртворождане в посочените гестационни срокове е равен. У нас въвеждането на новият стандарт по АГ постави границата между аборт и раждане в 26 г.с. и тегло на плода 800 гр. Плодът се определя като потенциално жизнеспособен, когато отговаря на следните критерии:

а) телесна тегло при раждането 800 и повече грама и/или гестационна възраст 26 и повече гестационни седмици;

б) телесна тегло при раждането под 800 грама и/или гестационна възраст под 26 гестационни седмици - при условие, че плодът е роден жив и е живял поне 3 денонощия.

Предтерминно раждане е раждане на плод с телесна маса до 2499 грама включително и/или гестационна възраст по-малко от 37 навършени гестационни седмици.

Въпреки широкото одобрение на тази дефиниция, практическото и приложение в различни региони на света е повлияно от културни, религиозни и икономически фактори. В много европейски държави, като Португалия Унгария, Австрия, Дания, Испания Германия, Италия, Северна Ирландия, Словакия, Швеция, както и в САЩ всички плодове родени с признаци на живот, независимо от гестационната възраст или теглото при раждане, се изисква да се вписват в регистрите като раждане, а не като аборт. В Република Чехия, Франция, Холандия и Полша границата между аборт и раждане (независимо живо или мъртво) е съобразена с препоръките на СЗО– тегло на плода 500 гр. и 22 навършени г.с.

Основен проблем при недоносените деца е свързано с високата смъртност и заболяемост [198]. Подобрената прогноза и преживяемостта на недоносените новородени в съвременната перинатална медицина е свързан с приложението на КСП и въвеждането на нови реанимационни техники. Независимо от това, заболяемостта остава висока и се дължи на ИВК, перивентрикуларна левкомалация ретинопатия, некротизиращ ентероколит и хронични белодробни заболявания.

Най-честите причини за смъртност при предтерминно родените деца са многоорганна незрялост, респираторен дистрес синдром, сепсис и некротизиращ ентероколит [106] Комбинацията от РДС, ИВК и сепсис е причина за 52% от случаите на смърт в НИО.

При екстремно недоносените деца остава значително висока трайната заболяемост. При 62% (EPIC study) и 63% (EPIBEL study) от дехоспитализираните деца е установена сериозна остатъчна заболяемост - хронична белодробна болест (EPIBEL 44%, срещу 73% и 51% в EPICure и Canadian Neonatal Network (CNN)), трета и четвърта степен ретинопатия на недоносените (14,6%, 17%, 19,9 % за EPICure, CNN и EPIBEL) и тежки интракраниални аномалии (17% в EPICure и EPIBEL и 19,9% в Canadian Neonatal Network (CNN). В нашата страна предтерминното раждане е причина за около 60-70% от

неонаталната заболяемост и смъртност, като в две трети от случаите става въпрос за нормални, генетично неувредени плодове [2]. При недоносените деца съществува и голям риск за отклонения в нервно-психичното развитие, поведенческите и познавателни функции.

Mikkola и сътр. правят проучване на екстремно недоносени деца до 5-годишна възраст [142]. Те установява значителна разлика по отношение на внимание, езикови, сензорно-моторни и паметови функции в сравнение с общата популация. Авторите правят заключение, че само една четвърт от изследваните деца се класифицират като нормални в развитието, а нормална познавателна функция може да се очаква само при 28% от родените в 24 г.с. и в 47% в 25 г.с. На 30 месечна коригирана възраст. Serenius и екип оценяват неврологичното, психомоторното и умственото развитие при 707 деца родени с гранична жизнеспособност по отношение на говорни, езиково и моторно развитие. При 73 от децата са установени леки до умерени нарушения [187]. В последващото проучване друг колектив проследява нервно-психическото развитие на 6 годишна възраст при 241 деца родени с екстремна недоносеност. 204 от тях са посещавали среднообразователни училища, 4 са настанени в специализирани класове към средните училища и само 34 деца са обучавани в специализирани заведения [137]. Почти 41% от децата са показали различен по степен когнитивен дефицит в сравнение с техните съученици родени на термин. 12% са с диагноза детска церебрална парализа. Според авторите тези деца представляват само половината от децата с абнормно неврологично развитие в ранна училищна възраст. Честота на ДЦП сред екстремно прематурните деца в по-късна възраст варира от 16% - 25% и нормална познавателна функция може да се очаква само при 28% от родените в 24 г.с., 47% в 25 г.с.

Прематуритетът е проблем със значителна финансова значимост. Необходими са средства за първоначалното лечение след раждането и последващо третиране на често възникващите хронични заболявания и трайни увреждания. В американско проучване Russel и сътр. правят анализ на стойността на хоспитализация на недоносените и установяват, че за една година разходът е \$5.8 билиона, което е 47% от сумата изразходвана за всички хоспитализирани деца. Средната цена за отглеждане на едно предтерминно новородено е \$15,100 за средно 12.9 дневен престой [182]. При екстремно недоносените тя е още по-висока за (<28 г.с.) средно \$65,600. Цената и продължителността на престой намалява с увеличаване на гестационната възраст. Средното спестяване при

задържане на раждането с две седмици е между \$28,870 и \$64,021 за г.в под 33 г.с. Забавяне на раждане при пациентки под 29 г.с до термин води до спестяване на над\$ 122,000 на случай и над \$206,000 за раждане под 26 г.с

Социалният аспект на недоносеността е не по-малко важен. Той е свързан с ангажиране на член от семейството в отглеждането на едно такова дете, психологическият, емоционален и финансов ефект върху семейството. Налична е потенциална възможност за непълна професионална реализация на тези деца.

II.2. Класификация

Съществуват две класификации на предтерминните раждания според СЗО [212]. Параметрите на тези класификации са показани в следващите две таблици:

Табл. 1 Класификация според етиопатогенезата

Идиопатични	45%
ППОМ	35%
Индицирани по мед.причини (елективни)	15-20%

Табл. 2 Класификация според гестационната възраст

Екстремна незрялост	под 28 г.с.
Средна незрялост	от 28-32г.с.
Късна, лека незрялост	под 32-37г.с.

II.3. Етиопатогенетични хипотези за започване на раждането

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. На термин физиологичната активация на тези пътища се изразява в регулярни маточни контракции, разширение и скъсяване на маточната шийка, ПОМ. Смята се, че предтерминното раждане

е резултат на патологичен процес, който активира един или повече компоненти на тези механизми прекалено рано по време на бременността.

Биохимичният механизъм протича с участието на простагландини, кортикотропин-рилизинг хормон (CRH), стероидни хормони –прогестерон, естрогени и окситоцин [219] Независимо от причината, предтерминното раждане започва с повишена маточна активност или СПОМ. Миометралната активация се характеризира с повишена експресия на свързани с контаркциите протеини и експресия на окситоцинови рецептори. За този процес е характерно променено съотношение прогестерон /естрогени, което води до няколко биохимични процеса, започващи с увеличена секреция на CRH от феталния хипоталамус и плацента, водещи до увеличаване на майчиния и фетален кортизол.

Roger и екип изследват връзката между стойностите на циркулиращия CRH в кръвта, съотношението E3/E2, P/E3, и P/E2 и връзката между E3 и CRH концентрации през последния месец на бременността и предтерминно раждане с участие на 500 жени с едноплодна бременност в периода 2000-2004 [190]. Авторите установяват , че дневната промяна в стойности на CRH била значително по-висока при предтерминно раждане. В късна бременност концентрациите на CRH и E3 били значителни и в положителна взаимовръзка. Съотношението E3/E2 се увеличило, P/E3 намалило, а P/E2 било непроменено в месеца преди раждането. От това авторите правят следното заключение: „Рязкото покачване на CRH в късна бременност е свързано с пик на E3 към началото на раждането. Съществува положителна корелация между тези хормони и честотата на предтерминното раждане”.

Повишеното ниво на циркулиращи естрогени води до повишаване на gap junctions между миометралните клетки и повлиява експресията на ц АМФ, водещо до увеличаване броя на окситоциновите рецептори и съответно до повишена окситоцинова секреция. В същото време- повишената продукция на простагландини стимулира маточния контарктилитет и производство на матриксни маталопротеинази(MMPs), които от своя страна водят до цервикално узряване и децидуална/амниална активация и последващо раждане [200].

Прогестеронът участва също в няколко процеса в регулиране на бременността и спадът на неговото ниво е важно за започване на раждането. Смята се, че това става чрез повлияване на експресията на неговите рецептори. Те са два типа-А и Б. Тип Б предимно се експресират по време на бременността, а тип А предимно по време на раждането. По

време на раждането чувствителността на миометриума към прогестеронови промени се характеризира със сравнително по-висока експресия на тип А рецептори, водещ до функционален спад на прогестеронът, кординирана естрогенна активация и начало на раждането.

Според друга теория се предполага, че окситоцинът също участва в инициацията на раждането, поради факта, че е установено голямо повишение в концентрацията на окситоциновите рецептори към края на бременността [112].

Някои проучвания смятат за основен механизъм за започване на раждането възпалително-инфекциозния. Главният механизъм на ВМИ е асцендентния от долния генитален тракт към амниотичната кухина. По време на раждането провъзпалителни цитокини се увеличават в амниотичната течност (IL-1 alfa,G-CSF,TNF-alfa,IL-6)[176]. Те се синтезират от децидуалните клетки и активираните макрофаги и неутрофили, привлечени на мястото на възпаление [83]. Синтезираните цито и хемокини активират проинфламаторни транскрипционни фактори, които водят до експресия на гени, предизвикващи маточен контрактилитет [86]. Освен това, цитокините иницират синтез на възпалителни медиатори като тромбоцит активиращ фактор (ТАФ), простагландини, левкотриени, азотен оксид. Последващата реакция е активиране на ендогенните протеолитични системи, водещи до промени в колагеновата структура и в компонентите на екстрацелуларния матрикс.

II.4. Рискови фактори за предтерминно раждане

За предтерминното раждане е характерна многофакторната обусловеност, свързана с причини от страна на майката, плода и комбиниране на факторите.

От майчина страна оказват влияние:

- рискови анамнестични данни
- възраст
- тегло
- придружаващи заболявания:
 - общи- ендокринни заболявания, хипертония, анемия, уроинфекции, ОВИ, хепатит, инфекции от система ТОРЧ и др.
 - инфекциозни заболявания с локален характер (хориоамнионит, бактериална вагиноза, херпесни вирусни инфекции и др.)

- аномалии в анатомията на матката(еднорога, двурога, оперативни интервенции върху маточната шийка, миома на матката и др.)

От страна на плода и плацента:

- аномалии в прикрепване на плацентата и кървене в ранните срокове на бременността
 - аномалии в развитието на плода
 - Rh изоимунизация
 - абрупцио на плацентата
 - неправилни предлежания на плода
 - хидрамнион

II.4.1. Рискови анамнестични данни

II.4.1.1.Предшестващи спонтанни и изкуствени аборти

Утежнената анамнеза, свързана с наличие на един или повече спонтанни аборти, особено след 12 г.с., се счита за рисков фактор за последващо предтерминно раждане [221]. Основна роля играят вътрематочната инфекция– известен фактор за идиопатичните раждания с ППОМ и цервикалната травма от механичната дилатация [222]. Асоциацията между предшестващи аборти и вътреутробни инфекции може да е свързана със скрита инфекция на половия тракт. Цервикалната травма от механичната дилатация увеличава риска от възникване на истмико-цервикалната недостатъчност и значително повишава риска от последващо претерминно раждане [189].

Истмико-цервикалната недостатъчност се явява частен етиологичен фактор за предтерминно раждане. Тя се дължи на анатомични, функционални и вродени причини. Анатомичната недостатъчност е свързана с увреждане на истмичния отдел на маточната шийка след изкуствен аборт, след оперативни раждания и оперативни интервенции върху нея. Функционалната недостатъчност е обусловена от непълноценно развитие на маточната мускулатура и невроендокринни причини. В американско проучване на Swingle НМ се установява приблизително еднаква честота на предтерминните раждания независимо дали прекъсването е индуцирано или в резултат на спонтанен аборт [201]. До същия извод стигат и американски учени като установяват по-силна зависимост между цервикалната инсуфициенция и предтерминното раждане под 32 г.с. [93]. Влиянието на този фактор през годините се променя с усъвършенстване на методите за прекъсване на бременността и предварителна медикаментозна подготовка на маточната шийка.

II.4.1.2. Предшестващо предтерминно раждане

Пациентки с предшестващо предтерминно раждане имат 20-30% по-голям риск за повторение. Наличието в анамнезата на едно предтерминно раждане увеличава риска около 4 пъти, а на две 6 пъти [224]. До този извод стигат и други изследователи [104]. Рискът за следващо предтерминно раждане е свързан с гестационната възраст, в която е станало предходното предтерминно раждане като за основен механизъм се предполага рецидивираща инфекция [20].

II.4.1.3. Анамнеза за кървене в ранна бременност

Приблизително 1/4 от пациентките в ранна бременност кървят като половината от кръвотеченията остават с неизяснена етиология и затова не може да се установи пряка връзка с предтерминното раждане. За останалите се смята, че водят до отключване на протеолитична каскада и увреждане на околоплодния мехур. Тромбинът също стимулира появата на маточни съкращения, които могат да преминат в регулярни контракции. Кървенето освен това може да се свърже с инфекции, което от своя страна да доведе до предтерминно раждане. Според Amirkhani епизоди на влагалищно кървене в ранна бременност е свързана с по-висока честота на предтерминно раждане [19,168]. До същия извод стигат и друга група изследователи [130]. Обилното вагинално кървене води до шесткратнократно по-висок риск от предтерминно раждане при жени с по-висока възраст, предшестващ аборт и със съпровождащи гинекологични заболявания и е още по-утежняващ фактор при бременности след асистиранни репродуктивни технологии. Рискът от предтерминно раждане е почти 4 пъти по-висок за екстремна недоносеност (под 28г.с.) и три пъти по-висок за умерено недоносеност (28-32г.с.) [203]. Освен това значение имат характеристиките на кървенето-време на поява, честота, сила и интензитет [188].

II.4.1.4. Фамилна анамнеза за предтерминно раждане на майката

Фамилната анамнеза е неделима част от общата акушерска анамнеза.

Доказано е, че родените пациентки от майки с предтерминно раждане, имат повишен риск самите те да родят по-рано [47].

II.4.2. Възраст

Възрастта под 18 и над 37 години се счита за рисков фактор за предтерминно раждане [205]. Адолесцентният период е преход от детството към зрелостта във физическо и умствено развитие. Бременността в тази възраст се смята за по-рискова. Младите майки по-често страдат от анемия и локални възпалителни заболявания и респективно по-често

раждат предтерминно [24,70]. Честота на предтерминни раждания в тази възраст е по-голяма и тя се увеличава при втора бременност в същата възраст.

Според американска статистика честотата на тинейджърите в САЩ, които раждат е доста по-голяма- 2 пъти и половина повече от Канада, 4 пъти повече от Германия или Норвегия и почти 10 пъти повече от Швейцария. От развитите страни Русия е втората по честота на тинейджърски бременности след САЩ.

Възрастта над 37 години също се смята от някои автори като рисков фактор за предтерминно раждане [38]. Според френски екип [22] независимо, че има категорични данни за връзката между по-високата възраст и предтерминното раждане, абсолютната честота им честота се запазва. Обяснението е с по-добрата грижа и проследяване на тези бременни [38]. Според други източници по-високата възраст на бременните не е рисков фактор [9].

II.4.3. Тегло и промени в теглото по време на бременността

Нарушенията в храненето (недохранване и затлъстяване) при бременните жени се отразява на тяхното здраве и причинява множество проблеми- анемия, кървене, инсулинова резистентност, хипертензивни състояния, IUGR и съответно риск от предтерминно раждане.

Най-важните механизми за влияние върху бременността са:

- абнормен растеж и развитие на плацентата;
- нарушен трансфер на хранителни фактори към плода;
- нарушение на метаболитните процеси, активирането на серия от

физиологични процеси водещи до преждевременно контрахиране на миометриума и съответно до предтерминно раждане.

Според СЗО индексът на телесна маса се определя с понятието Body mass index (ИТМ), който се получава от разделяне на актуалното тегло (в кг) на квадрат и височината (в ръст). За пациентки с наднормено тегло се определят тези с ИТМ между 25 и 29.9, а със затлъстяване над 30.

В голямо мултицентрично проучване на Nan и сътр. се установява статистически достоверна връзка между ниския индекс на телесна маса преди бременността и предтерминно раждане [229].

II.4.4. Придружаващи заболявания

II.4.4.1 Анемични състояния:

Анемията е често срещано състояние по време на бременността. Според СЗО 42 % от бременните жени са с анемия. В зависимост от стойностите на хемоглобиновата концентрация, анемията при бременните се разделя на средна до тежка (Hb под 100g/l), лека (Hb от 119 до 100g/l). Етиологията на анемичните състояния е многофакторна, но железният дефицит е най-често срещана хранителна причина. Дневните нужди от желязо се повишават през бременността от ~1.0 mg/ден през първи триместър на 7.5 ден през втория. Повече от 90% от скандинавските жени в репродуктивна възраст имат прием на желязо под препоръчвания минимум от 15 mg/day. Всред небременните жени в репродуктивна възраст ~40% имат плазмен феритин <30 µg/l, незадоволителен железен статус за бременност. Адекватен железен статус през бременността изисква железен резерв над 500 mg по време на концепция, но само 15-20% от жените имат такъв статус.

Наблюденията показват, че добавката на желязо трябва да започне в ранна бременност с цел превенция на предтерминно раждане [144]. В Европа се препоръчва добавката на ниски дози желязо по време на бременност 30-40 mg железни йони между храненията още от ранна бременност. В други неевропейски страни се препоръчва индивидуална профилактика според концентрациите на феритин.

Редица проучвания показват връзката между анемия и предтерминно раждане и съответно авторите съветват ранната профилактика с железни препарати в начални срокове на бременността (първи триместър) [225]. В голямо проучване в Израел на Tzur и сътр. се прави изследване за установяване дали анемията в първи триместър може да предскаже риска от предтерминно раждане. Проучването включва регистрирани раждания между 2000год. и 2010год. на 33 888 пациентки. Сравнението се прави спрямо перинаталния изход при жените с и без анемия. Те установяват, че жените с анемия са родили значително по-рано [210].

II.4.4.2 Бъбречни заболявания

Възпалителните заболявания на уринарния тракт и бъбреците се считат за фактор с голямо значение за предтерминно раждане [101]. Те са сред най-честите бактериални инфекции при човека. Наличие на бактерии в урината, без симптоми се нарича асимптомна бактериурия и тя е често срещана по време на бременността. Ешерихия коли е най-често срещаният патоген (над 80%), следвана от *Staphylococcus saprophyticus*, *Klebsiella*, *Proteus*.

Бременните пациентки са с повишен риск от асцендентна инфекция на бъбреците в резултат на дилатация на бъбречните легенчета и уретерите. Смята се, че пиелонефритът е с лоша прогноза за бременността и с риск от ППОМ и предтерминно раждане, а скринингът и своевременно лечение би предотвратило инициализация на раждане в ранен срок. Редица проучвания показват връзката и с този процес [185]. Редица страни и организации начело със СЗО препоръчват лечението на асимптомната в резултат на данни за намалена честота на предтерминните раждания при лекувани пациентки. В американско проучване се стига до заключението, че лечението на бактериурията намалява прематуритета с 20% до 50% и намалява смъртността от предтерминно раждане с 55 до 14%. За доказване ролята на бактериурията са анализирани честотите на бактериурията в страни с честота на ПР над 10% според СЗО. Установява се, че тя е глобален феномен със средни стойности от 3% до 35% и те варират според степента на развитие на страните. Например няколко страни в Африка и Азия имат по-високи стойности от САЩ [71].

II.4.4.3 Инфекциозни заболявания

Има изобилие от данни за връзката между инфекции и предтерминно раждане. Инфектирането става по следните пътища:

- Асцендентен път от влагалище към маточна шийка;
- Хематогенна дисеминация през плацентата;
- Инвазивни процедури;
- Ретроградно през маточните тръби.

От всички тези пътища най-чест е асцендентния път на инфектиране [74].

II.4.4.3.1. Общи инфекциозни заболявания

По литературни данни най-честа и най-добре аргументирана причина за предтерминните раждания е инфекцията. Към тази група заболявания спадат вирусни и бактериални инфекции [12].

В много от слабо икономическите страни главна причина за предтерминни раждания от инфекциозните заболявания се пада на HIV инфекцията [166,204].

HIV позитивните жени с повече раждания, симптомна инфекция и без терапия са с по-висок риск от предтерминно раждане [60].

По-високият риск от предтерминно раждане се дължи на промени в общия имунен статус, на самата инфекция с вируса, а от друга на по-висока честота на бактериална

вагиноза, кандидоза и асимптомна бактериурия които от своя страна се считат за основен рисков фактор за предтерминно раждане.

HBsAg и HCV положителен статус също би могъл да повиши риска от предтерминно раждане [129,45].

Сифилисът [53], нелекуваната гонорея [125] и хламидия са свързани с повишена честота на предтерминно раждане.

II.4.4. 3.2. Инфекциозни заболявания с локален характер

Амниотичната кухина се е стерилно пространство. По-малко от 1% от пациентките на термин имат бактериална колонизация на амниотичната кухина [178] Следователно, изолирането на бактерии е патологично състояние. Честотата на микробната инвазия е различна в зависимост от клиниката и гестационната възраст. При пациентки с интактни мембрани и предтерминно раждане честотата на позитивните култури в амниотичната течност е 12.8%.

В 95% от случаите източник на амниалната инфекция е влагалището. Влагалищната микрофлора включва около 30 различни аеробни и анаеробни вида. Най-многобройни и функционално доминиращи са бактериите от рода *Lactobacillus spp.* От тяхното количество и качествена характеристика зависи поддържането на нормалната влагалищна флора и защитните функции на влагалището [179]. Лактобацилите синтезират биоактивни субстанции и едновременно това конкурентно се свързват с епителните клетки, като по този начин сформират бариера, предпазваща мукозата от патогенна колонизация. Основен продукт, който тези бацили синтезират е млечната киселина, осигуряваща ниско влагалищно Ph. Вторият важен продукт е водородния пероксид, който е токсичен за редица каталаза-негативни анаеробни микроорганизми.

Най-силна асоциация между вагиналната инфекция и предтерминно раждане има в случаите, когато нормалната микрофлора е заменена с анаеробни бактерии, най-вече *Gardnerella vaginalis*, *Prevotella spp*, *Mobiluncus spp*, *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma urealiticum* [10]. Откриват се във влагалището при 21-53% от всички бременни. Не всички бременни с микоплазмена колонизация раждат предтерминно, а само тези, при които микроорганизмите достигат маточната кухина.

В голямо проспективно проучване на 3262 едноплодни бременности на Svarc и екип се получава положителна връзка между бактериална вагиноза, установена преди 20 г.с., и предтерминно раждане [202]. През 2007 година в проучване на български екип се

изследва вагинален секрет при 66 пациентки, разделени в две групи –с клиника на предтерминно раждане и нормално раждане. В първата при пет пациентки (14.3%) е установена *Ur. urealiticum* в комбинация с други патогени, докато във втората група се установява само при две (6.5%). Резултатите показват вероятна връзка между изолирането на тези микроорганизми и риска от предтреминно раждане [10]. Наличието на колонизация с Група В стрептококи на влагалището също увеличават риска от предтерминно раждане [167,4]. Естественият източник на стрептококи група В е гастро-интестиналния тракт на жената. Колонизацията на влагалището най-често е безсимптомна. Честота на носителството в женската популация е средно 14% [167].

В проучване на български екип (Мъсева. и сътр) за асимптомната инфекция на група Б стрептококи при бременни пациентки се установява малко по-ниска честота 6.2% при всички бременни пациентки и 16% в селектирана група [11].Предтерминното раждане е свързано и с абнормна вагинална флора като *Eschrichia coli*, GBS, *Staphylococcus aureus* .

Някои проспективни проучвания не успяват да покажат връзката между предтерминно раждане и вагинални или цервикални инфекции [159].

Независимо от различната флора, интраутеринната инфекция се манифестира под формата на хориоамнионит- възпаление на хорион, амнион и плацента и е най-честата клинична изява [177].

II.4.4. 3.3. Възпалителни заболявания на устната кухина

През последното десетилетие множество епидемиологични проучвания показват връзката между предтерминно раждане и периодонтита [109]. Периодонтитните заболявания са преваляращо възпалителни и инфекциозни заболявания на венца и поддържащите зъба структури, причинявани от устен биофилм, съдържащ над 300 различни вида бактерии.

Интересно е, че бременните жени имат повече гингивални джобове, дължащи се повече на възпаление и оток, отколкото на загуба на тъкан. Тези джобове изчезват след раждането. Хормонални фактори по време на бременността оказват влияние върху възпалението и растежа на селективни микроорганизми

Имунологични и генетични особености на плода и майката са едни от потенциалните механизми, свързващи периодонтитните заболявания и предтерминното раждане. Многобройни проучвания са анализирали фетални и майчини антитела насочени

срещу орални патогени през бременността. Наличието на IgM е свързано с повишен риск от по-ранно раждане. Генетичната предизпозиция също е важна.

Счита се, че профилактиката и превенцията на периодонтитите е много важна по време на бременността и редица проучвания доказват това [25].

В проучване на “Harvard School of Dental Medicine” [171] се доказва 34% намален риск от предтерминно раждане при жени, на които е приложена дори една единствена процедура от почистване на периодонтитни плаки с ултразвук и по този начин “The American Dental Association” показва значимостта на оралната хигиена за протичане на бременността. Други автори смятат че влиянието на този фактор не е толкова голямо [18].

II.4.4. 3.4 Параклинични показатели за оценка на възпалителните промени:

При оценка данните за инфекция неизменна част заема изследването на бялата кръвна картина. По време на бременност броят на левкоцитите се повишава физиологично главно за сметка на повишен брой гранулоцити, а по време на раждането за сметка на неутрофили и моноцити [227]. В европейските страни, включително и в нашата за горна граница се приема 15×10^9 [26]. В други проучвания [14] посочваните нормални стойности са малко по-високи и с тенденция за повишаване в по-голяма гестационна седмица:

- първи триместър $5,7-13,6 \times 10^9$
- втори триместър $5,6-13,6 \times 10^9$
- трети триместър $5,9-16,9 \times 10^9$

Множество натрупани данни показват ролята на имунните клетки за започане на раждането чрез синтез на про-инфламаторни фактори [150]. Ето защо изследването на броя на левкоцитите и тяхната динамика е основен елемент в алгоритъма за диагноза и лечение предтерминното раждане.

Друг показател за възпаление е С-реактивния протеин (CRP). Той е майчин системен възпалителен белтък, считан в литературата като потенциален маркер за предтерминно раждане [32,102]. В проспективно проучване Hvilson и сътр. изследват майчиния серумен CRP във втори триместър (14–18 г.с.) и връзката с предтерминно раждане при асимптомни пациентки [95]. Те установяват повишен риск при пациентките с повишени стойности на този параметър. Halder и сътр. установяват два пъти повишен риск от спонтанно предтерминно раждане при повишени стойности във втори триместър [16].

II.4.4. 4. Психично състояние и заболявания .

Проучвания в последните години показват, че антенаталните депресивни симптоми, тревожните състояния и безпокойството увеличават риска от предтерминно раждане. Mancuso и сътр. правят проучване за асоциацията между стрес, безпокойство и повишени стойности на кортикотропин рилизинг хормон (CRH) и риск от предтерминно раждане и установяват положителна зависимост между тях [52,135].

Straub и сътр. провеждат голямо кохортно проучване, обхващащо 14175 жени между 24-28г.с. Пациентките били оценявани по Edinburgh Postnatal Depression Scale. Открива се позитивна връзка относно бременни с депресивни симптоми и повишен риск за по-ранно раждане. Тези резултати са потвърдени и от други автори [114,97,76,183].

II.4.4. 5. Стерилитет и АРТ

Анамнезата за стерилитет и прекарани асистирани репродуктивни техники се смятат сравнително силен предиктор на предтерминното раждане. Причините за това са неизвестни,смята се че това са самите ин-витро процедури и фактори от страна на майката,високите дози хормонални препарати за стимулация на овулацията,повишена честота на многоплодната бременност,по-висока възраст на пациентките, по-ранно родоразрешение поради страх от компликации на бременността. Установено е, че 10% от бременните след АРТ раждат предтерминно в сравнение с 6.8% от тези с нормално заченатите бременности [27,197].

II.4.4.6. Генетични и имунологични фактори:

В последно време все повече се отчита влиянието на генетични и имунологични фактори за предтерминно раждане. Установено е, че 20% от жените родили предтерминно, имат вероятност да родят отново предтерминно със същия партньор. Смяната на партньора намалява с една трета риска. Предполага се, че взаимодействието между гените и между гени– околна среда предизвикват специфични патофизиологични механизми за предтерминно раждане. Най-голямо внимание се отделя на генетични вариации в про- и антиинфламаторни гени за цитокини и съответните им рецептори. Голям брой проучвания дават връзка между амниохориалната инфекция и предтерминното раждане, включвайки каскада от събития с участие на цитокини като тумор-некротизиращ фактор- α (*TNF- α*). През 2010г Mingbin Liang и сътр. намират асоциация на комбиниран майчино-фетален *TNF- α* Gene G308A генотип с предтерминно раждане. В проучване през 2013 г Harmon QE и екип разглеждат ДНК на 1646 пациентки. Те установяват шест гена, свързани с

предтерминно раждане: интерлевкин 12A(IL12A); колони-стимулиращ фактор 2 (CSF2); интерферон γ рецептор 2 (IFNGR2); килър-клетъчен рецепторен имуноглобулин, (KIR3DL2); интерлевкин 4 (IL4); интерлевкин 13 (IL13)[86].

През 2012год. Brou. и сътр изследват зависимостта на концентрацията на биомаркери в майчината и фетална плазма и в амниотичната течност между Афро-американски и Евроамерикански пациентки с и без спонтанно предтерминно раждане(контроли) и тяхната връзка с различни патофизиологични пътища за инициализация на предтерминно раждане [35]. Те установяват разлика в концентрацията на биомаркерите между контролите и случаите и расова разлика в профила на биомаркерите.

В друго проучване се изследва единични нуклеотидни полиморфизми на цитокини и цитокин- свързани гени и концентрацията им в амниотична течност. Установява се връзка между тях и спонтанното предтерминно раждане [88,140,218].

Установена е зависимост между майчиния и феталния генен полиморфизъм за интерлевкин-1 рецепторен антагонист, смятан за естествен компетитивен инхибитор на интерлевкин-1 и риска за предтерминно раждане [42].

Към тази група принадлежи тромбофилията, която се дефинира като тенденция към повишена съсирваемост във венозните или артериални съдове. Тя може да бъде вродена или придобита. Вродената тромбофилия се причинява от генетични фактори и е фамилна. Дължи се най често на дефекти в синтеза на противосъсирващи фактори- антитромбин III, протеин С или S, или на генетични дефекти, отключващи свръхпродукция на факторите на кръвосъсирван. Най-честата клинична проява на придобитата тромбофилия е антифосфолипидният синдром- автоимунно нарушение, протичащо с формиране на автоантитела насочени към фосфолипидните съставки на клетъчната стена в т.ч. и в клетките на хорионните въси и плацентата. Той може да бъде проява на самостоятелно имунологично нарушение или на вторично нарушение, в съчетание с други автоимунни заболявания– тиродит на Хашимото, болест на Базедов, захарен диабет, лупус еритематодес и др. Смята се, че голяма част от автоимунните състояния се свързват с повишена честота на предтерминни раждания [73, 230]. Според други изследователи няма подобна връзка.

II.4.4. 7. Аномалии в мястото на прикрепване на плацентата

При 1 на 200/400 бременности се наблюдава прикрепване на неправилно място на плацентата, при което тя се разполага в долен утеринен сегмент. Това се среща по-често при пациентки с аномалии на матката, много предишни бременности, многоплодна бременност, интервенции върху матката (всички считани като рисков фактор за предтерминно раждане). Основен симптом е кървене което понякога е последвано от начало на раждане обикновено във втори триместър.

Честотата на предтерминно раждане е значително по-голяма при наличие на плацента превия [172,228]. През 2011г Фишман и екип правят проучване за идентифициране на риска от предтерминно раждане при ултразвуково диагностициране на плацента превия при 113 едноплодни бременности. 54 пациентки (48%) раждат на термин, а 59 (52%) предтерминно. 51 (45%) от тях са имали кървене преди раждане около 31 г.с (29-33 weeks) и среден интервал от 20 дни между началното кървене и последващо раждане (11-33 дни). Антенаталното кървене преди 34 г.с. има положителна предиктивна стойност от 88% риск за предтерминно раждане. От получените резултати е видно, че плацента превия, асоциирана с кървене е силен предиктор на предтерминно раждане [63,58].

II.4.4.8. Фактори от страна на маточната шийка

II.4.4.8.1. Цервикална инсуфициенция

Цервикалната недостатъчност се дефинира според Американското дружество по акушерство и гинекология като невъзможност маточната шийка да задържи бременност във втори триместър при липса на маточни контракции. Независимо, че честотата ѝ е ниска 0.1% до 2% от всички бременности тя причинява около 10% от всички предтерминни раждания [207].

II.4.4.8.2. Оперативни интервенции върху маточната шийка

Оперативните интервенции върху маточната шийка са всеизвестен фактор, влияещ върху износване на бременността [34]. Прогнозата зависи от обема и дължината на отстранената тъкан. С усъвършенстване на оперативната техника честотата на усложненията намаляват. Влиянието на този фактор е още по-голямо при бременност след ин-витро процедури [169].

II.4.4. 9. Заболявания на щитовидната жлеза

TSH или Тиреоид-стимулиращият хормон се произвеждат от хипофизата и са отговорни за регулиране на количеството на тиреоидните хормони. Наличието на нарушение в секрецията на щитовидната жлеза (хипо- или хипертиреозидизъм) се отразява на бременността. Стойности на TSH между 0.45 mIU и 4.5 mIU/l се считат за нормални и показват еутиреоидно състояние. Проучванията показват, че нормални стойности на TSH по време на бременността трябва да са по-ниски от 2.5 mIU/l [184]. Рискът от аборт и предтермино раждане се увеличава при по-високи от тези стойности [92].

Stagnaro-Green и колектив проучват връзката между хипотиреоидизма /автоимунни тиреоидити/ и предтерминно раждане като събират всички публикации в PubMed. Те също стигат до извода, пациентки с тези заболявания са с повишен риск от предтерминно раждане [195]. Наличието на антитела допълнително влошава ситуацията (3 пъти увеличен риск от неуспешна бременност) [110].

II.4.5. Фактори на околната среда и начин на живот

II.4.5.1. Алкохол и наркотични средства

Алкохолният прием е свързан с повишен риск от екстремно недоносени деца [191]. Това е така дори в случаите когато приемът е намален и спрял в по-късните срокове на бременността и рискът е доза-зависим.

II.4.5.2. Тютюнопушене

Механизмът за действие на този фактор за предтерминно раждане е неясен. Има повече от 3000 химични вещества в цигарения дим и биологичния ефект на повечето от тях е неясен. Знае се, че никотинът и въглеродния диоксид са мощни вазоконстриктори, предизвикват плацентарно увреждане и намален утероплацентарен кръвоток, което от своя страна води до предтерминно раждане [99]. Пасивното и активно тютюнопушене на бременните жени е свързано с повишен риск от предтерминно раждане и е доза-зависимо от броя на пушачите и броя на цигарите.

II.4.5.3. Работа и работна среда:

Според проучване на Катц (САЩ) работата като цяло не повишава риска от усложнения по време на бременност. Работата обаче, която е стресова физически и психически, увеличава риска от аборт, предтерминно раждане, раждане на деца с ниско тегло и прееклампсия. Жени с усложнения по време на първата бременност трябва да се съветват да намалят обема на работа, а тези със стресова работа трябва да се следят

стриктно и при поява на признаци на изоставане в растежа или за предтерминно раждане, да се елиминират съответните фактори. Променливото работно време и нощните смени са свързани с майчино-хормонално промени, възникващи от нарушен циркаден ритъм и биха могли да доведат до усложнения по време на бременността. В 22 епидемиологични проучвания в Германия, където 30% жените в репродуктивна възраст работят на смени, е търсена връзка между работен график на смени и нощен труд и аборт, предтерминно раждане и тегло на новородените. Не била установена връзка с изхода на бременността, но някои от проучванията показват връзка с фиксираната нощна работа и късни аборти и предтерминни раждания.

II.4.6. Други фактори

- Ниски плазмени нива на фолиева киселина предконцепционно са свързани с повишен риск от предтерминно раждане. В проучване на Буковски и сътр. с включени 34 4880 ниско рискови едноплодни бременности, след елиминиране на всички влияещи други фактори, било установено намаление със 70 % на риска от предтерминно раждане между 20 и 28 г.с. при прием на фолиева киселина. Рискът намалявал пропорционално с увеличаване продължителността на приема [36].
- Разглеждана е зависимостта на риска от предтерминно раждане и пола на плода. Децата от мъжки пол са по-уязвими и за тях са по-характерни неврологични и моторни нарушения, в резултат от раждане в ранен срок [122].
- Къс интервал между ражданията –интервал под 6 месеца е свързан с 2 пъти повишен риск за ранно раждане [190]. Едно от обясненията е, че на матката и е необходимо време за възстановяване от предишната бременност.

II.5. Методи за диагноза и определяне на риска от предтерминно раждане.

За оценка на риска и диагноза на предтерминното раждане в акушерството се използват следните методи:

- скорови системи за прогноза на риска от предтерминно раждане
- регистриране на повишена маточна активност и маточни контракции
- ултразвуково измерване на дължината на маточната шийка
- биомаркери
- лабораторни тестове

Традиционните методи за идентифициране на риска от предтерминно раждане са акушерска анамнеза и клиничните симптоми. В практиката диагнозата на раждането се

поставя с регистриране на регулярни маточни контракции или промяна на цервикалния статус. Различават се два типа преждевременно раждане:

1) заплашващо преждевременно раждане- характеризира се с единични или нерегулярни маточни контракции и липса на промяна в цервикалния статус.

2) декларирано преждевременно раждане- характеризира се с маточни контракции повече от една на 10 минути и промяна в цервикалния статус.

- Определянето на риска спрямо маточните контракции е трудно. Бременните жени усещат само 15% от регистрираните кардиотокографски контракции [108], а контракциите на Braxton-Hicks са чести при некомплицирани бременности и са с ниска специфичност и чувствителност. В повечето съобщения само при 30-40% от хоспитализираните жени със симптоми на предтерминно раждане, раждат по-рано, което показва ниска позитивна предиктивна стойност на клиничната диагноза, базирана на наличието на маточни контракции [126]. За определяне на цервикалния статус се използва гинекологичен преглед с оценка на статуса по Bishop score- комплексно определяне на дължина, разширение, консистенция, позиция на маточна шийка, позиция на претлежача част с оценка на всеки показател от 0-3 точки (Bishop 1964). Прогнозирането на предтерминното раждане с този метод е с голяма специфичност, икономически изгодно и с голяма негативно предиктивна стойност при асимптомни бременни жени, но има ниска чувствителност и малка положителна предиктивна стойност [96].

- В съвременното акушерство все по-голямо разпространение има ултразвуковото измерване на различни параметри на маточната шийка с цел прогнозиране на риска от предтерминно раждане.

Методиката на измерване на параметри на маточната шийка се основава на факта, че ранното установяване на промени при трансвагинално изследване, е свързано с повишен риск от предтерминно раждане. Изследват се дължина и ширина на маточната шийка, наличие на фунелизация, позиция.

Най-общо- колкото по-къса е маточната шийка, толкова по-висок е риска от по-ранно раждане. Нещо повече- при пациентки с дълга маточна шийка (>3.0 cm), спонтанно предтерминно раждане е малко вероятно и трябва да се избягват агресивни интервенции. Обратно, при пациентки с къса маточна шийка, има висок риск от раждане и може да се обсъди прилагане на насочени действия (КСП и трансфер до център за специализирана

неонатална грижа [22,215]. Приблизително 50% от пациентките с маточна шийка под 15мм раждат предтерминно [87].

Двадесет процента от високо-рискните пациентки с едно или две предтерминни раждания имат при тарнсвагинално измерване маточна шийка с дължина под 25мм [56]. Всред пациентките с къса шийка и предшестващо предтерминно раждане 37.5% раждат преди 35г.с. Обратно, пациентки с маточна шийка над 25мм имат честота на предтерминно раждане само 10.6%. В сравнение с теста за фетален фибронектин или Bishop score, дължината на маточната шийка има най-голяма чувствителност (39%), специфичност 92.5% и отрицателна предиктивна стойност 98%. Дължина на маточната шийка 25мм и по-малко има чувствителност, специфичност, позитивна предиктивна стойност и негативна предиктивна стойност съответно 76%, 68%, 20%, и 96%, за идентифициране на риска от предтерминно раждане [139].

Измерване на дължината на маточната шийка при симптомни пациентки може да установи значителна част от тези които ще родят до една седмица [192].

Обратно- скъсяване на маточната шийка 23 -28 г.с в отсъствие на симптоми за предтерминно раждане рядко е свързано с раждане в рамките на две седмици и проследяването на тези пациентки може да доведе до избягване на ранна хоспитализация и прилагане на КСП по-близко до раждането [145].

В резултат на няколко проучвания се стига до извода, че при пациентки с анамнеза за предшестващо предтерминно раждане или прекъсване на бременността във втори триместър, е необходима по-голяма дължина на маточната шийка в сравнение с пациентките без анамнеза [193]. Други автори не намират връзка между броя на предшестващи предтерминни раждания и дължината на маточната шийка [226].

През 2001г. Owen и съвт. правят сляпо проучване от март 1997год. до ноември 1997год. в девет медицински центъра в САЩ на 183 пациентки с едноплодна бременност и предишно предтерминно раждане преди 32г.с. Сертифицирани ултразвукови специалисти извършват 590 ендовагинални ехографии на две седмичен интервал. Авторите установяват, че дължина на маточната шийка под 25мм при първия преглед е свързана с релативен риск от предтерминно раждане- 3.3, чувствителност- 19%, специфичност - 98% и положителна предиктивна стойност- 5%. Дължина на маточната шийка под 25 мм увеличава 4.5 пъти риска от по-ранно раждане, а серийните изследвания между 16-23.6 г.с. подобряват предиктивната стойност [162].

В скринингово проучване на Гресо и сътр. се измерва маточната шийка в периода 11-13г.с. при пациентки с едноплодна бременност, едновременно с майчини антропометрични, расови и възрастови характеристики. Включени са 9 974 пациентки и се идентифицира предтерминно раждане в 54.8% от случаите [7,75]. Освен дължината на маточната шийка, предиктивна стойност има и наличието на дилатирана вътрешен отвор на цервикалния канал(funneling), както и динамичните промени в дължината на цервикса.

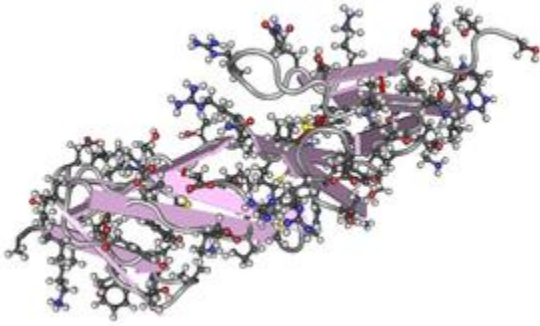
Феноменът „фанелинг” на маточната шийка е с доказана предиктивна стойност за предтерминно раждане както при пациентки със симптоми [143] така и при асимптомни жени [135].

Друг ехографски маркер свързан с риск от предтерминно раждане е наличие на свободен хиперехогенен материал в блиост до маточната шийка т. нар. ‘sludge’ феномен ,считан като независим рисков фактор за предтерминно раждане,хистологично доказан хориоамнионит и микробна инвазия на амниотичната кухина на пациентки с риск за предтерминно раждане и СПОМ [120].

В последно време усилията са насочени за откриване на ранни биохимични маркери за прогноза на риска от предтерминно раждане.

II.5.1. Фетален фибронектин (ФФН)

Фибронектините представляват група от гликопротеини, които образуват "молекулно лепило"- матриксни адхезивни молекули и са необходими при взаимодействията на клетка с клетка, при адхезиите на клетките към различни повърхности - колаген, фибрин и други. Откриват се като разтворим димер в плазмата и като неразтворим мултимер в тъканите. Молекулното им тегло е около 440 000 D. Съставени са от две почти идентични полипептидни вериги, свързани с един или два дисулфидни моста. Въглехидратите са около 4,4-5,8 % от молекулата им и са комплекс от олигозахариди. Свързват се с N-ацетил-гликозидна връзка към аспаргина на протеинната му част.



Фиг 1. Молекула на фетален фибронектин

Синтезът на фибронектина се извършва от ендотелната клетка, хепатоцитите и фибробластите.

Фибронектинът бива два вида- тъканен и плазмен. Тъканният фибронектин е разтворим при определено ниво на рН на средата. Той участва в изграждането на базалните мембрани и се открива по повърхността на клетките, които го синтезират /хепатоцити, ендотелни, фибробласти, ембрионални, мезенхимни, гладкомускулни, мезангиални клетки и подоцити/. В зрелите тъкани служи като адхезивен материал върху клетките и между клетките /извънклетъчни субстанции като базални мембрани, мезенгиален матрикс, колагенни влакна/. Свойството на фибронектина да играе ролята на свързващ компонент, се определя от наличието на специфични места за прикрепването на матриксните протеини /колаген, фибрин, хепарин и протеогликани/ и към клетките със специфични рецептори- интегрини. Тези рецептори са трансмембранни гликопротеини. Техните интрацелуларни зони взаимодействат с елементи на цитоскелета. Повечето интегрини свързват матриксните протеини чрез специфичната аминокиселинна верига аргинин-глицин-аспаргин (RGD), играеща ключова роля в клетъчното прикрепване към екстрацелуларния матрикс. Фибронектинът притежава рецептори за хепарин, колаген, фибрин и различни видове клетки.

Първоначалното отлагане на фибронектин се осъществява през ембрионалното развитие на организма, когато се формира "примитивен" матрикс, който по-късно се замества от окончателен, органоспецифичен матрикс." Недиференциран" матрикс се наблюдава и в ранните стадии на зарастването на раните.

Наличието на фетален фибронектин във влагалището на бременната жена до 22 г.с. е нормално. При една нормално протичаща бременност между 22 г.с. и 35 г.с. не би

трябвало да се открива фетален фибронектин в цервико-вагиналната секреция. Присъствието му е високоинформативен биологичен маркер за риск от преждевременно раждане [33,84]. При теста се използва моноклонално антитяло FDC-6, което специфично разпознава III-CS участъка от феталната изоформа на фибронектина. Съгласно информацията на компанията ,производител на теста,липсата на фетален фибронектин при жени без симптоми дава 99% сигурност, че в следващите 10-14 дни няма да започне преждевременно раждане. Счита се,че само 1% от жените с негативен резултат между 22 г.с. и 24 г.с. ще родят преди 28 г.с. При бременни жени с признаци за започващо раждане и позитивен тест има 40% риск да родят преждевременно. При бременни жени без признаци за започващо раждане и позитивен тест между 22 г.с. и 24 г.с. има 60 пъти по-голяма вероятност да родят в следващите 4 седмици.

Положителната стойност на резултата при симптомни пациентки би ни дало възможност да преценим необходимостта от хоспитализация и лечение. Това намалява ненужните интервенции и има добър финансов ефект.

Голямата значимост обаче на феталният фибронектин е неговата висока негативна предиктивна стойност, което би намалило ненужните интервенции и възможността на пациентките да се върнат към нормален начин на живот,особено при при асимптомни пациентки с висок риск от по-ранно раждане.

II.5.2. Плацентарен алфа микроглобулин (ПАМГ-1)

Понастоящем, Американския колеж по акушерство и гинекология (ACOG), посочва в най-новия си Практически бюлетин за поведение при преждевременно раждане, че много от тестовете за идентифициране на жените в риск от преждевременно раждане са били предложени и оценени, но само ултразвуковото изследване и тестването с фетален фибронектин са показали полза. Ултразвуковото изследване за определяне на дължината на маточната шийка, тестването с фетален фибронектин, или комбинация от двете може да бъде от полза при определяне кои жени са изложени на висок риск от преждевременно раждане. От друга страна обаче, тяхната клинична полезност може да се дължи основно на тяхната способност да идентифицират жени, които е най-малко вероятно да родят (т.е. тяхната негативна предиктивна стойност). Поради това е налице спешна необходимост от тест с висока положителна предиктивна стойност, за да се предскаже точно непосредствено раждане и да се даде възможност за предприемане на подходящи мерки. Един такъв тест би могъл да бъде тест на основата на плацентарен алфа микроглобулин -1

(PAMG -1). Това е протеин, откриван във високи концентрации в амниотичната течност, но в много ниски концентрации в цервико - вагиналният секрет. Той е обект на проучване на много изследователи и в крайна сметка е разработен тест (с търговското име PartoSure).

Тестът е приложен върху 101 бременни пациентки с признаци на предтерминно раждане в екип на Nikolova. В тази група тестът има 97.4%- 93.6% негативна предиктивна стойност и 78.3% и 87.0% позитивна предиктивна стойност за раждане ≤ 7 и ≤ 14 дни [156]. Във второ проучване на същия екип върху 203 пациентки се прави сравнение на теста със стандартни методи [157]. Авторите стигат до заключението, че ПАМГ-1 е най-добър самостоятелен предиктор в сравнение с дължината на маточната шийка (CL) и феталния фибронектин (fFN). В подкрепа на това становище има и други [50]. Испанското дружество по Акушерство и гинекология (SEGO) в последния си доклад през 2014 г. за поведение при предтерминно раждане препоръчва неговото приложение при пациентки с по-малка дължина на маточната шийка.

II.6. Лечение на предтерминното раждане

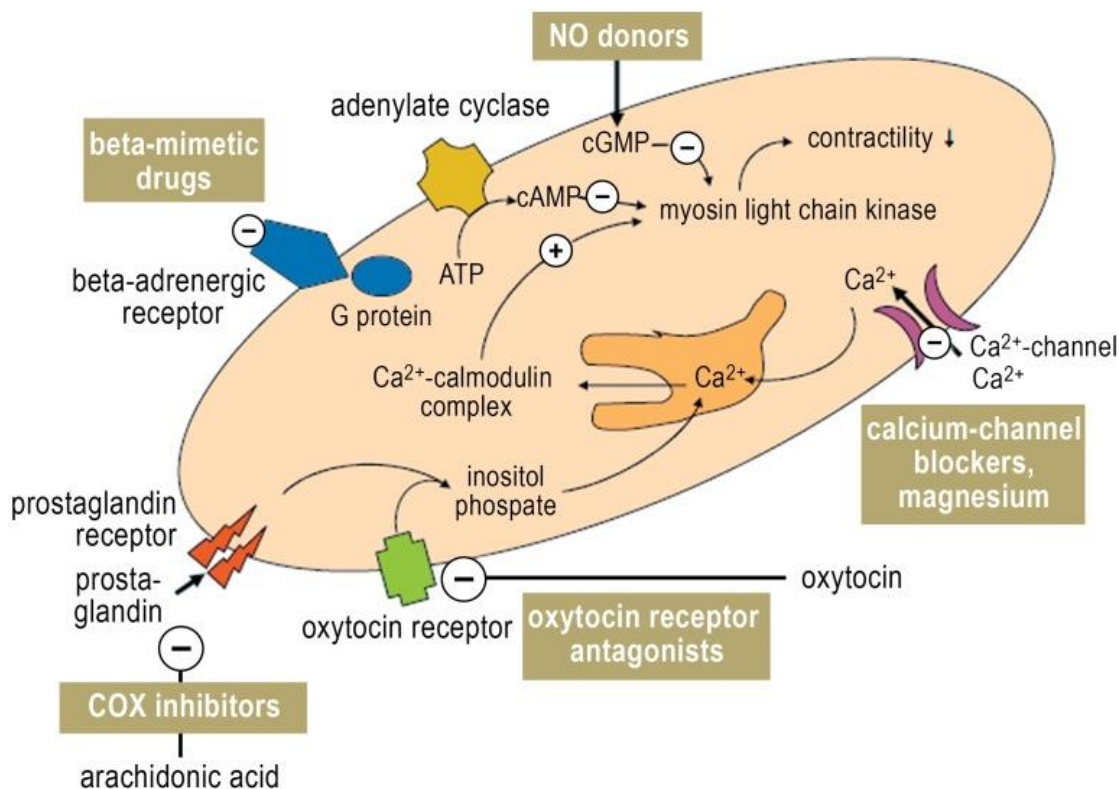
Поведението при заплашващо предтерминно раждане се определя от гестационния срок на бременността, състоянието на майката и плода, характера и силата на маточните контракции, целостта на околоплодния мехур, състоянието на маточната шийка, наличие и тежестта на инфекциозни и други усложнения.

С най-голям ефект са следните дейности:

- 1) постелен режим
- 2) психотерапия
- 3) седативни средства
- 4) спазмолитици
- 5) токолитици

В днешно време най-голямо внимание в лечението на предтерминното раждане се отделя 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. Токолитичните препарати се различават по цена, специфичност, безопасност, ефикасност и лиценз за употреба. В зависимост от механизма на действие се различават няколко групи фармакологични

средства за токолиза: бета-2 миметици,магнезиеви препарати, калциеви антагонисти, НСПВ и антагонистите на окситоциновите рецептори.



Фиг. 2 Механизъм на действие на токолитичните препарати

II.6.1. Бета миметични препарати

През 1967 г. Ландс и сътр. установяват наличие на два вида рецептори: бета-1 рецептори, които осъществяват медиацията на сърдечната дейност и мобилизират мастните киселини и бета-2 рецептори, които осъществяват медиацията на гладкомускулните органи. От тогава датира идеята за приложението на бета 2 -блокери , които селективно имат ефект върху матката. Те са получени чрез модифициране структуратата на епинефрина.

Бета-миметиците проявяват токолитичен ефект– намаляват тонуса, амплитудата, времетраенето и честотата на мускулното съкращение. Приложението им започва с венозно въвеждане на препаратите посредством трайна капкова инфузия. След трайно спиране на контракциите, но не по-рано от 24часа, се преминава към перорален прием. Действието им е напълно обратимо, преминава спонтанно за 90 минути и се простира върху гладката мускулатура.

Представители на тази група са: Gynipral, Partusisten, Ritodrin, Terbutalin, Fenoterol, Salbutamol. От бета-миметичните препарати в света най-използвани са два препарата: Ritodrin и Terbutalin. В нашата страна от тази група се използва Gynipral , който е високо селективен бета-2 адренергичен агонист с минимален ефект на бета-1 рецепторите. Неговият ефект е пет към едно селективност в сравнение с подобните токолитици. При приложение на бета-миметиците се регистрират странични ефекти [91], които по мнение на автори са свързани с наличие на бета2 рецептори не само в матката, но и в други органи (сърце, бял дроб, кръвоносни съдове). Най-честите нежелани странични ефекти при майката са:

- Кардиопулмонални:

Върху сърцето упражнява хроно-, дромо- и инотропен ефект, разширяват коронарните и периферни кръвоносни съдове и с това предизвиква хипотония. При предозиране възникват тахикардия, аритмия, функционална коронарна недостатъчност, повишава се кислородната консумация, главоболие, диспнея, повръщане, тремор. Майчиният пулс е показател за концентрацията на токолитика в кръвта.

- Метаболитни: стимулират гликонеогенезата и липолизата като предизвикват метаболитна ацидоза, увеличават кръвната захар, пирувата, свободните мастни киселини. Тези промени са преходни, но при продължително приемане, могат да предизвикат в плода промени, подобни на диабетна фетопатия. Съществува мнение, че пероралното приемане на бета агонисти може да доведе до развитие на захарен диабет. Като страничен ефект при плода се наблюдава тахикардия, хипергликемия, хиперинсулинемия. При новородените също може да има тахикардия, хипогликемия, хипокалциемия, хипербилирубинемия, хипотония, ИВК.

Индикации за спиране на токолизата са майчина тахикардия над 120 уд/мин, фетална тахикардия над 160 уд/мин, палпитации и болка зад гръдната кост, белодробен оток, хориоамнионит, хипокалиемия, вагинално кървене.

Контраиндикации за употреба на бетамиметиците са: симптоматични сърдечно-съдови заболявания, ритъмни нарушения, хипертиреоидизъм, неконтролиран диабет, хориоамнионит, прееклампсия, остра анемия, глаукома.

В последните години са проведени множество изследвания, доказващи, че приемането им статистически достоверно способства за удължаване на бременността повече от 48 часа [153]. Това време е достатъчно за провеждане на кортикостероидна

профилактика на плода и транспорт на бременната в специализирани центрове, където може да бъде оказана помощ на недоносените деца.

В голямо проучване на Anotayanonh, включващо 1332 жени има значително намаление на родили жени до 48 час след токолиза с бета -2 агонист, но няма разлика в броя раждания до 37 г.с. [21].

Наблюдава се значително увеличение на страничните ефекти в резултат на лечение повече от 7 дни- болка зад гръдната кост, задух, тахикардия, палпитации, тремор, главоболие, гадене, повръщане. Не се наблюдава повлияване на неонаталната смърт, РДС и НЕК [21].

На противоположно мнение са Dodd и сътр. Авторите провели 8 рандомизирани проучвания и стигнали до извода, че пероралното приемане на бета адреномиметици не води до достоверно удължаване на бременността в сравнение с плацебо групите [51].

II.6.2. Магнезиев сулфат

Магнезиевият сулфат е приложен като токолитик още преди 50 години [211]. Магнезиевият катион е четвъртия по концентрация катийон в човешкия организъм след натрия, калия и калция и втория интрацелуларен йон след натрия. Той се локализира предимно в костите и миоцитите, в техните ядра, микрозомни и митохондрии. Нормалните серумни нива на магнезия са 0.75– 0.95 mmol/ и те намаляват по време на бременността [211]. Смята се че магнезия намалява маточния контрактилитет чрез конкуриране с калциевия йон [119] и блокиране на калциевия интрацелуларен инфлукс. Ин витро магнезиевият сулфат намалява маточните контракции чрез концентрации 2–3 mmol (4 – 6 mEq/L), но в действителност по-високи нива 4 –10 mmol (8 –16 mEq/L) са необходими за инхибиране на маточната активност [66].

Магнезиевият сулфат е един от най-популярните токолитици в България, Русия и доскоро в САЩ. За интравенозно лечение в нашата страна се употребява препаратът Cormagnesin 400, съдържащ 2000 милиграма Magnesium sulphate. Прилага се в начална доза 4-6 g и.в. за 20 минути, последвана от поддържаща доза 1-4 g/h, в зависимост от наличие на контракции и бъбречната функция. Препоръчва се лечението да е за 48 часа до завършване на кортикостероидната профилактика, т.к. съществуват малко данни за ползата от продължителна терапия с този медикамент.

При висока дозировка на препарата може да настъпи забавяне на сърдечния ритъм (брадикардия), понижаване на кръвното налягане, смущения в проводимостта и

разширения на периферните кръвоносни съдове. Едно твърде бързо инжектиране може да предизвика временно повръщане, гадене, главоболие, топли вълни, световъртеж и състояния на неспокойствие. При лекостепенна токсичност и наличие на нормална ренална функция, приложението на магнезиевият сулфат трябва да се преустанови докато станат нормални серумните му стойности.

Препаратът не следва да се прилага при мускулна слабост (миастения гравис), забавен сърдечен ритъм (изразена брадикардия), образуване на камъни в бъбреците (магнезиево-калциево-амониево фосфатна литиаза), смущения в провеждането на импулсите в сърцето (AV-блок) и тежки нарушения на бъбречната функция (креатининов клирънс под 20 ml/min). В последните години се появиха данни за липса на статистически значим ефект от приложението му за удължаване на бременността. Към това се добавя и дискусията относно безопасността на препарата за плода, поради съществуването на съобщения за повишена честота от вътречерепни кръвоизливи и повишена смъртност при децата.

В тази връзка през 2006 излиза и препоръка на Williams Obstetrics (2006)-приемането на Магнезиев сулфат при по-дълга необходимост от задържаща терапия крие риск за плода от неонатални усложнения, и трябва да се използва внимателно и не като първо средство на избор.

Една от най-значимата публикация е 2002 год от Crowther и екип [46], в която са включени публикувани и непубликувани данни от 23 проучвания върху 2000 бременни пациентки. Авторите заключават че „няма наличие на клинично значим токолитичен ефект на магнезиевия сулфат върху броя родили предтерминно жени до 48 час“ както и подобрене на неонаталния период.

В метаанализ през 2002 г върху 881 пациентки същият екип изследва ефекта на магнезиев сулфат при предтерминно раждане. Авторите отново не установяват полза при неговото приложение за намаляване на предтерминното раждане преди 37г.с и показват повишен риск от странични ефекти при новороденото, включващи неврологични и метаболитни ефекти при приложение. При серумна концентрация 9 mg/dL, има висок риск от респираторна депресия и изчезване на мускулни рефлексии [37]. През 2004 г Koontz и сътр. публикуват интересен доклад на два случая след лечение с магнезиев сулфат. Едната пациентка е 25 годишна 33г.с., която получавала магнезиев сулфат, последвана от нифедипин и получила двустранна контрактура на горни крайници. Серумното ниво на

двувалентния калциев йон било 5.4 mg/dL. Втората пациентка е 35 годишна в 26 г.с. на токолиза с магнезиев сулфат, който бил спрял поради белодробен оток. Двадесет часа по-късно получава двустранни контрактури на горни крайници. Тотално серумно ниво на Ca²⁺ било 5.9 m/dL. Симптомите отзвучават след индукция с калциев глюконат [117,151].

Подобен извод правят и Berkman и сътр обобщавайки 18 рандомизирани проучвания [29].

Според Mittendorf , високата доза MgSO₄ може да бъде токсична за новородените, свързано с мозъчните лезии. Те установяват, че високите серумни нива на магнезиеви йони, съответно и в кръвта на плода, към времето на раждане е свързано с повишен риск от интравентрикуларни кръвоизливи. Експозицията на 50 г и повече магнезии при токолиза е свързано с развитие на васкулопатия и лезии в таламуса и базалните ганглии [141].

През 2013 FDA излиза с препоръки против продължителната употреба на магнезиев сулфат повече от 5-7 дни при бременни пациентки поради риск от ниски калциеви нива и проблеми в костната система при развиващия се плод, остеопения и фрактури. По тази причина се променя неговата категория от А на Д, което означава че има наличие на риск за плода и потенциалното му приложение може да бъде оправдано само в ограничени ситуации(приложение при прееклампсия и еклампсия) [62]. Предупреждението е базирано на 18 доклада за скелетни аномалии при деца, чийто майки са получавали магнезиев сулфат за лечение на предетерминно раждане. Освен с риск за плода, токолитичната терапия е свързана с нарушение на майчината хомеостаза, хипокалциемия и остеопороза.

II.6.3. Инхибитори на простагландиновата синтеза

Ефектите на тези препарати се дължи на инхибиране синтеза на простагландини и намаляване на концентрацията им в периферната кръв и съответно намаляване на маточния контрактилитет. Първите резултати за ефекта на индометацина са публикувани в 1974 година от Zuckerman и екип. Авторите наблюдават отлагане на предтерминното раждане повече от 7 дни в осемдесет процента от пациентките с признаци на предтерминно раждане. Още през 80-те години на миналия век В.М. Сидельниковой разработва схема за приложение на индометацин при риск от предтерминно раждане, (изявено с повишен маточен тонус). Ефективността достигнала 72% и зависела от срока на бременността, както и на промяна в цервикалния статус. Когато маточната шийка е много

скъсена или изгладена, индометацинът е по-малко ефективен от бета-миметиците. В случаите, когато има повишен маточен тонус, а маточната шийка запазена, ефективността на индометацина не отстъпва на бета -миметиците. В тази връзка има и други скорошни изследвания [154], [128].

От групата на НСПВ препарати най-често използвани са Indomethacin и Ibuprofen супозитории. Индометацинът е подходящ токолитик при ранни предтерминни раждания(под 30г.с) и пациентки с полихидрамнион. Началната препоръчвана доза е 100 мг, последвана от 50 мг по на 6 часа.

При приложение на НСПВ медикаменти се наблюдават малко майчини странични ефекти, изразяващи се в главоболие, виене на свят, гадене и повръщане, по-продължително вагинално и гастроинтестинално кървене. Странични ефекти на тези препарати са най-вече за плода, особено когато лечението продължава повече от седем дни. НСПВ преминават плацентарната бариера и може да предизвика олигохидрамнион поради намаление на реналния кръвоток и инхибиране на антидиуретичния хормон от простагландините. Именно поради този механизъм, някои автори го препоръчват за лечение на хидрамнион. Ако се появи олигохидрамнион (свързано с намаляване диурезата на плода), той се възстановява след спиране на лечението, но са докладвани персистиращи фетална анурия, ренални лезии и фетална смърт. Индометацинът може да предизвика ранно затваряне на дуктус артериосус.

Независимо, че простагландините играят ключова роля в патогенезата на предтерминното раждане, окончателния въпрос за целесъобразността на използването му по време на бременността все още не е решена.

Контраиндикации: При пациенти, при които нестероидни противовъзпалителни средства предизвикват астматичен пристъп, уртикария или хрема, при наличие на пептична язва на стомаха и дванадесетопръстника и/или данни за язва или стомашно-чревни кръвоизливи в миналото, сърдечна недостатъчност, чернодробна и бъбречна недостатъчност.

II.6.4. Калциеви антагонисти

Съкратителната способност на миометриума е пряко свързана със съдържанието на свободния калций в цитоплазмата на клетките: намалението на концентрацията му води до намаляване на маточната активност. Калциевите антагонисти, благодарение на множество механизми, влияят върху навлизането на калциевите йони в клетката посредством канали,

намиращи се в клетъчната мемрана. Тази група препарати е разработена за лечение на хипертензивни състояния, а по-късно приложена в акушерската практика през 80-те години.

Основен и най-често използван представител е Nifedipin, който има добър токолитичен ефект и дава възможност за удължаване на бременността. Препаратът се прилага за лечение на високо кръвно налягане и сърдечни заболявания поради способността да инхибира контрактилитета на гладката мускулатура чрез намаляване на калциевия инфлукс.

Съществуват няколко схеми на лечение с този препарат. Най-често предлаганата схема е 10-20 мг начална доза с последваща доза от 10 мг през 30 минути до обща доза 160 мг.

Страничните ефекти:

- Най-чести са майчина тахикардия, хипотония, палпитации, зачервяване, главоболие, замаяване, гадене, повръщане. Необходимо е стриктно следене на пулс и кръвно налягане.

- За плода- тахикардия, регистрирана кардиотокографски.

Контраиндикации за употреба са алергия към препарата, хипотония, чернодробни заболявания, е дновременен приложение с бета-миметици и магнезиев сулфат, приложение на други антихипертензивни препарати.

В множество многоцентрови рандомизирани проучвания е доказано, че Nifedipin е доста по-ефективен препарат при риск от предтерминно раждане в сравнение с бета-миметиците и с много по малко странични реакции при майката и плода [57].

2003год King и екип публикуват данни, след анализ на 12 рандомизирани контролирани проучвания на 1029 пациентки. Те прилагат токолиза при пациентки между 20-36 г.с. с приложение на калцеви антагонисти и установяват намаление броя на жените, родили до 7 дни след начало на лечението (основно преди 34 г.с.). При по-малък брой жени се е наложило прекъсване на лечението поради странични ефекти. Наблюдава се по-малка честота на РДС, НЕК, ИВК и неонатална жълтеница. Те правят заключението, че калциевите антагонисти са много по-ефикасни като токолитици и са с по-малко странични ефекти [115].

В проучване в нашата страна от Николов и екип се получават същите резултати, дори при приложение на много по-ниска дозировка на Нифидипин таблетна форма [13].

Подобна схема се прилага и от френски изследователи Веккари и сътр. Те включват 59 пациентки и получават успех при 84% от тях, който е отчетен със запазване на бременността до 7 дни [28].

В метаанализ на Conde-Agudelo и екип се изследва ефективността и безопасността на нифедипина като токолитик. Те обобщават 26 проучвания на 2179 жени и установяват, че приложението му значително намалява риска от предтерминно раждане с 7 дни след началото преди 34 г.с., съответно РДС, некротизиращи ентероколит, ИВК, неонаталното интензивно лечение в сравнение с бета-2 агонистите и магнезиев сулфат със сравнително по-малко странични ефекти [44].

Paratsonis и сътр. от „Free University Hospital“ Амстердам изследват дозовият режим и фармакокинетиката на нифедипина за постигане на маточна релаксация. Жените с предтерминно раждане били на следният прием -10мг нифедипин таблетки (Adalat, Bayer AG) перорално всеки 15 минути до 40 mg първия час и след това по 1 таблетка 20 мг с бавно освобождаване (Adalat retard, Bayer AG) за 90 минути. Плазмените нива на препарата се изследвали през регулярно време първите 4 часа след началото на токолизата. При всички пациентки бил постигнат токолитичен ефект. Нямаło странични хемодинамични ефекти преди и по време на токолизата [146].

Marin и екип правят интересно проучване за необходимостта от корекция на дозата на нифедипин в зависимост от индекса на телесната маса. Те установяват липса на корелация, т.е липсва необходимост от корекция на дозировката с цел намаляване на страничните ефекти в зависимост от теглото на бременната и гестационната възраст [136].

Независимо от описаните предимства на калциевите антагонисти, съществуват публикации, описващи връзката им с възникване на инфаркт на миокарда при токолиза. По тази причина те не трябва да се прилагат при пациентки с вътрематочна инфекция, многоплодна бременност, хипертония, вродени и придобити заболявания на сърдечно-съдовата система както и да се съчетават с други токолитици .

Препаратът трябва да се използва изолирано, т.к. съвместната му употреба с магнезиев сулфат би могла да бъде потенциално опасна поради усилване на нервно-мускулната блокада и да имат неблагоприятно въздействие върху сърдечната дейност. Във връзка с това, че Нифедипинът има добър токолитичен ефект, лесен е за прием, има минимални странични ефекти върху майката и плода, в много клинични центрове е средство на първи избор като токолитик.

II.6.5. Окситоцинови антагонисти

Бързата токолиза се явява основна задача в терапията на предтерминното раждане. Препарат ново поколение е Atosiban (търговско наименование Tractocil или Antocin)-синтетичен пептид, който се явява конкурентен антагонист на окситоцина и блокира окситоциновите рецептори в матката, най-вероятно в децидуата и амниона. През 1954 американски биохимик Vincent du Vigneaud открива октапептид с хормонална активност. Ендогенният окситоцин се секретира от задния дял на хипофизата. Той има основна роля за възбуждане на маточните контракции и за започване на раждането. Атосибанът инхибира окситоцин-медираното освобождаване на инозитол трифосфат от клетъчната мембрана на миометралните клетки. Като резултат се намалява освобождаването на интрацелуларния складиран калций и намален инфлукс на Ca^{2+} от екстрацелуларното пространство. Доказан е неговия паракринен ефект върху ендометриалните рецептори за отделяне на простагландини (PGE и PGF от децидуата). Първоначално в литературата се описва препарат, блокиращ окситоциновите рецептори [17]. През 2000 г. след широкомащабно поучване препаратът е разработен от шведската фирма Ferring Pharmaceuticals и започва производството му. Атосибанът е разработен като интраназален спрей, но в болнична обстановка се използва само в интравенозна инфузия. Началният ефект на релаксация на матката е бърз и маточните контракции намаляват значително след 10 минути до стабилно състояние на маточна релаксация.

Сранични ефекти: стомашно-чревни, хипергликемия, световъртеж, тахикардия, хипотензия, реакция в мястото на инжектиране, маточна атония.

Контраиндикации: ИУРП, маточни кръвотечения, изискващи спешно родоразрешение, тежки прееклампсии, мъртъв плод, вътрематочна инфекция, предлежаща плацента, абрупцио на плацентата, срок на бременността под 24г.с. и над 33г.с., ППОМ след 30 г.с., и други състояния на майката и плода, изискващи родоразрешение, алергични реакции към препарата.

През октомври 2013г Nadar и сътр. правят интересно проучване като изследват ефекта на Atosiban върху маточната активност при пациентки с предтерминно раждане. Те изследват 21 жени преди и по време на лечение с препарата и резултатите ги оценяват с маточен монитор. Авторите установяват намаление на миометрална активност в хода на лечението [78].

В рандомизирано многоцентрово двойно-сляпо плацебо –контролирано проучване на Valenzuela се изследва ефекта на Atosiban при 513 пациентки. Авторите показват, че атосибан се явява ефективен препарат за терапия на предтерминно раждане: продължителната инфузия с атосибан (30 мкг/мин) позволили удължаване на бременността средно с 32,6 дни срещу 27,6 дни при прием на плацебо [214]. Подобно голямо проучване правят и екип на Romero, в което процентът на пациентките които запазват бременността и нямат нужда от друга токолиза за 24 часа и 48 часа, е значително по-голям от контролната група, наблюдава се и удължаване на бременността до 7 дни при пациентки след 28 г.с без данни за странични реакции [180].

Проведени са множество проучвания, в които се сравнява ефекта на Atosiban и бета-адреномиметиците. В тях се доказва, че токолитичният им ефект е съпоставим, както и че страничните ефекти при окситоциновите антагонисти при майката и плода се срещали по-рядко. В проучване на немски колектив Nonnenmacher A. и сътр. с основна задача да се сравни ефикасността на Atosiban и Fenoterol. Съобщават се следните резултати: пропорцията на жените, неродили до 48ч е съответно 86.3% с атосибан и 79.6% при фенотерол. До 7 дни –съответно 78.4% и 66.7%. Инцидентите от майчини кардиоваскуларни инциденти са ниски за Atosiban (4% срещу 78% за фенотерол), а случаи с фетална тахикардия съответно 2% и 22%. Заключение е, че двата препарата са сравними като клиничен ефект, като Atosiban е свързан с много по-ниски рискове за майката и плода [158].

Kashanian и екип правят сравнително проучване между Atosiban и Nifedipin за ефекта от остра токолиза при предтерминно раждане и безопасността при приложението им. В рандомизирано контролирано проучване са включени 80 бременни жени между 26 и 34 гестационна седмица, разделени по равно в две групи. Те са сравнени според ефективността на медикамента за 48 часа и 7 дни и безопасността. Установява се, че няма статистическа разлика между двете групи. Atosiban бил ефективен при 82.5% от случаите, а Nifedipin при 75% за отлагане на раждането до 48 часа и съответно при 75% и 65% за забавяне на раждането със 7 дни. Страничните ефекти при майките с Atosiban били 17.5%, а в групата с Nifedipin 40%, което има статистическа разлика ($p=0.027$). Периодът между лечението и раждането е 29.03 ± 16.12 дни в групата на Atosiban и 22.85 ± 13.9 дни в групата на Nifedipin е без статистическа разлика ($p=0.79$) [107].

В последните години окситоциновите антагонисти се смятат за медикаменти на пръв избор за токолиза [149]. Ограничението им в приложението в нашата страна е свързано с високата цена на препарата и липса във връзка с това на клиничен опит.

II.6.6. Прогестеронови препарати

Голямо внимание се отделя на прогестерона върху съхранение на бременността. Известно е, че той е необходим за трансформация на ендометриума в децидуална тъкан и подготовка за имплантация на ембриона, способства за растежа и васкуларизацията на миометриума, намалява неговия тонус и възбудимост. Предполага се, че съществува прогестерон блокиращ фактор, който обезпечава имунологичната толерантност на майката към развиващия се ембрион и локалната хемостаза в ендометриума. Освен това прогестеронът има висока антиестрогенна активност, умерен антиандрогенен и отчасти антиминералкортикоиден ефект. В резултат на множество изследвания става ясна ролята на прогестерона в поддържане на тонуса на миометриума, а именно релаксиращ ефект. Смята се, че раждането започва след рязко снижаване на нивата на прогестерона. Нивата на прогестерона спадат преди началото на раждането, поради което се счита, че това е пусковия механизъм за раждането. В експериментални проучвания с животни Vivat и сътр, 1993 доказва значително намаление на прогестерона в кръвта при започване на раждането. При човека раждането започва без да има системно спадане на прогестерон, а той остава повишен през раждането в кръвта и амниотичната течност и се допуска, че ефектът се дължи на намалена чувствителност на рецепторите към прогестерона. По мнение на J. Challis (2000) количеството на прогестерона не се понижава, а остава високо даже по време на раждането [39].

През 80-90 год. на миналия век са проведени много проучвания и е доказан токолитичния ефект на прогестерона. Според изследователите недостатъчния му синтез в плацентата води до непълно блокиране на адренорецепторите и на окситоциновия ефект на простагландин F2-алфа в резултат на което се увеличава съкратителната активност на матката.

През 2003 г. Meis в голямо многоцентрово проучване показва че всекидневното инжектиране на 250 мг 17alfa hydroxypregesterone от 16-20 г.с. до 37 г.с. позволява значително да се снижи честотата на предтерминни раждания в групи с висок риск - до 36,3 % в сравнение с групи с плацебо - 54, 9 %; (родили до 35 г.с.- до 20,6 %), (в плацебо

групата — 30,7 %) до 11,4 % (в плацебо групата- 19,6 %). Важно е да се отбележи че във всяка група повечето жени са с анамнеза за предтерминно раждане до 31 г.с. [138].

Включени били 2425 жени и 3187 новородени. При пациентки с история за предтерминно раждане приложението на прогестерон било свързано със значително намаление на предтерминното раждане преди 34 г.с., но нямало статистическа разлика в перинаталната смъртност.

Независимо от добрите резултати, интравенозния път на приложение на медикамента бил болезнен и неудобен. В тази връзка бил изобретен препарат- натурален прогестерон в таблетна форма. По химична структура той е идентичен на ендогенния прогестерон,което обуславя биологичното му действие и метаболитен ефект. Тази микронизирана форма обезпечава оптимална бионаличност като ефекта е основно не толкова на прякото му действие, а по скоро на получените метаболити, оказващи токолитичен ефект. Този ефект се дължи на инхибиране свързването на окситоцина с рецепторите на матката, както и на свързването с рецептори за серотонин, ацетилхолин и простагландини (метаболити с анксиолитичен ефект). В последно време вагиналното приложение на прогестеронови препарати се препоръчва при високо рискови пациентки за предтерминно раждане и се смята, че би имало добър ефект върху честотата им [160].

II.6.7. Други

От оперативните методи за превенция на предтерминно раждане през последните педесет години се прилага цервикалния серкляж. Резултатите от рандомизираните проучвания не показват значим ефект от тази техника, но това най-вероятно се дължи на субоптималната селекция на пациентките основно базирана на акушерската анамнеза. По-ефективен начин за идентификация на рисковите групи е ултразвуково измерване на цервикалната дължина. В мултицентрично проучване на пациентки с къса маточна шийка,идентифицирани 22-24 г.с. направения серкляж по Широдкар намалява честотата на ранните предтерминни раждания.

Drassinower и екип правят проучване за ефекта на цервикалния серкляж върху скъсяване на маточната шийка,ретроспективно върху пациентки с анамнеза за предтерминно раждане и серийни измервания на маточната шийка. Под внимание се взимат демографски фактори и акушерска анамнеза. Честотата на цервикално скъсяване била сравнявана в две групи-с и без серкляж. От всички 414 пациентки 32.4% (n = 134) били със серкляж. Не се установява никаква разлика в скъсяването на маточната шийка в

двете групи, като честотата при пациентки с анамнеза и с ултразвукови данни за къса маточна шийка били подобни [54].

III. ЦЕЛ И ЗАДАЧИ

III.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.

III.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

IV. КЛИНИЧЕН МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ

IV.1. Клиничен материал

Настоящото проучване има проспективен характер според използваната методика за събиране на данните и проследяване на пациентките. 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 2015г., 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

Критериите за изключване на пациентки от изследването са:

- бременни с тежки придружаващи заболявания (предхождащи или свързани с бременността)
 - преждевременно пукнат околоплоден мехур
 - мъртъв плод
- 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 26г.с. до 36г.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

Честотата на придружаващите фактори и наблюдаваните усложнения е по-голяма от общата популация, т.к. в болница „Майчин дом“ са концентрирани по-високо рискови бременни.

- 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 (симтомна)**- 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 -3см). 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 26г.с. до 36г.с. Десет от пациентките отпаднаха поради изгубен контакт в хода на бременността, две от тях отказаха започнатото лечение. Останалите 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 „Cormagnesin“
- 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 контаркции, разширение от 2-4 см, скъсяване над 50%.

IV.2. Методи

За определяне на рисковите фактори, оценка и проследяване на родовия процес, състояние на бременната и плода, са използвани три групи методи:

1. Клинични методи
2. Апаратни методи
3. Параклинични методи
4. Епидемиологични методи

IV.2.1. Клинични методи

- Клинично състояние на пациентката

Субективното усещане на пациентките за стягане на корема и болка е отбелязано и проследено, като е добавена обективна преценка на лекуващия лекар чрез оглед, проследяване на дихателна активност, пулс, мимика и изражение на лицето на пациентката.

- Акушерски статус и акушерско изследване

С цел определяне на акушерския статус е прилаган класически гинекологичен преглед с оглед и бимануална палпация при постъпване на пациентките и в хода на лечението. За да избегнем субективния фактор и индивидуалните различия в клиничната преценка, прегледът е повторен в някои от случаите от наблюдаващия лекар.

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 Табл. 3 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 преждеременно започналото раждане и ефективността от приложената токолитична терапия.

Табл. 3 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	сакрализирана	сакрализирана	полуцентрирана	центрирана
консистенция	твърда	твърда	размекчена	мека

IV.2.2. Апаратни методи

- Образна диагностика-ултразвуков метод

Приложен е при всички пациентки за определяне гестационния възраст, за измерване на BPD, FL в мм (по биометрични показатели); за уточняване положението на плацентата и степента и на зрялост; за определяне количеството на околоплодна течност.

Чрез вагинална ехография е определена дължината на маточната шийка и наличие на разширение и фунеобразен феномен. По отношение на липса на фетални аномалии сме използвали данни от протокол за фетална морфология, проведен от сертифицирани специалисти и резултати от инвазивни манипулации. Използвани са апарати Kranzbuhler(Germany), Medison Kranzbuhler (Germany), Medison, General Electric Aloka 1700

- Кардиотокография

На всички пациентки е извършвано кардиотокографско мониториране за оценка сърдечната дейност на плода и маточната активност със скорост на движение на хартията 1 см./мин. Отчитани са брой, честотата, продължителността и интензитет на маточните контракции, както и основна сърдечна честота на плода, нейната вариабилност, реактивност и периодичните промени на детските сърдечни тонове. Използвани са апарати Hewlett Packard 8040 A, Hewlett Packard 8080 (USA), Sonicaid(UK), Philips Avalon FM 20

- Антропометрия

При хоспитализацията са измерени ръста в сантиметри и теглото на родилките в килограми. Използван е медицински кантар с механично определяне на теглото и сантиметър. Данните за изходното тегло са получени от анамнезата.

- Кръвно налягане и пулс

Общото състояние на родилките се оцени, чрез изследване на виталните показатели – дишане, цвят на кожата, измерване на пулс и кръвно налягане. Кръвното налягане се измери с механичен сфингоманометър в mmHg.

IV.2.3. Параклинични методи

На всички пациентки са изследвани кръвни показатели, урина и микробиология, като пробите са изпращани в лицензирани лаборатории на СБАЛАГ „Майчин дом” (клинична и микробиологична). Данните от инвазивните процедури са от специализираната лаборатория на Катедра клинична генетика

- **Лабораторни изследвания**

От лабораторните изследвания използвахме пълна кръвна картина с акцент върху левкоцити, СУЕ, С-реактивен протеин (CRP), биохимия, урина

- **Микробиологично изследване**

Микробиологичните изследвания на влагалищен секрет и урина провеждахме чрез стандартни методики

- **Биохимични тестове**

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

Представява лентови тест на основата на моноклонално антитяло FDC-6, което специфично разпознава III-CS участъка от феталната изоформа на фибронектина. Тестът има следните компоненти:

- Апликатор
- Епруветка с буфер
- Индикаторна лента



Фиг.3. 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 използва моноклонални антитела достатъчно чувствителни да открият 4 pg/μl от PAMG-1 в цервико-вагинален секрет. Тестът има следните компоненти:

- Апликатор
- Епруветка с буфер
- Индикаторна лента



Фиг. 4. Компоненти на PartoSure Test

IV.2.4. Епидемиологични методи

- Информационен метод: първичната медико-социологическата информация е взета от документите (лист „История на заболяването“) на хоспитализираните пациентки
- Анкетен метод- за целите на проучването е разработен въпросник с 12 въпроса относно следните основни области:
 - Социално-икономическо положение на майката: професия и работна среда, прием на алкохол и тютюнопушене (3 въпроса);
 - Анамнестични данни за протичане на предходна бременност (2 въпроса);
 - Здравно състояние на майката по време на бременността и ползвани здравни услуги (2 въпроса);
 - Данни за протичане на настоящата бременност– кървене по време на бременността, наличие на субективно усещане за маточни контракции (2 въпроса).
 - Своевременност на обхвата в програмата „Майчино здравеопазване-преценката се прави по отношение срока на първична регистрация по програмата Майчино здравеопазване, брой посещения и брой допълнителни прегледи и изследвания на майката, извън програмата (3 въпроса).

IV.3. Методология

Всички бременни са информирани относно приложението на диагностичните методи– гинекологичен преглед, ултразвуково изследване, тест за микробиологично

изследване. По отношение на теста за фетален фибронектин и плацентарен алфа-микроглобулин е изготвено подробно описание на метода, начина на приложение и очакваната диагностична стойност според получените до момента световни резултати. На пациентките с токолитична терапия подробно е обяснен очаквания ефект и възможността за поява на странични ефекти и е взето тяхното съгласие.

- 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 взема 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 човешкия плацентарен-алфа-микроглобулин-1 пациентките отново са разделени в две групи според наличието на симптоми за предтерминно раждане.

За анализа, проба от цервико-вагиналният секрет, взета чрез вагинален тампон, се екстрахира в разтвор. Присъствието на PAMG-1 антитела след това се открива чрез поставяне на лента (изделие с латерално придвижване) в контейнера с разтвора. Пробата се придвижва от абсорбиращия участък към нитроцелулозната мембрана, преминавайки през реактивна зона, съдържаща моноклонални анти-PAMG-1 антитела, конюгирани към златни частици. Комплексът антиген-антитяло се придвижва към тестовия участък, където е пресрещнат от второ анти-PAMG-1 антитяло. Това води до появяване на тест линията. Несвързаните антиген-антитяло комплекси продължават движението си по лентата и се срещат с второ антитяло. Следва появата на линията за вътрешна контрола.

Тестът се провежда в следната последователност:

1. С апликатор се взема проба от вагиналният секрет на заден влагалищен свод

2. Върхът на апликатора се поставя в контейнер с буферна среда и се разбърква около оста му за 30 секунди
3. В буфера се поставя индикаторната лента и се инкубира
4. Тест лентата се изважда от контейнера, ако двете линии се виждат отчетливо в тест региона или след 5 минути
5. Тестът е позитивен при поява на две червени линии
6. Тестът е негативен при една червена контролна линия
7. Тестът е невалиден, ако няма червени линии.

За оценка прогностичната стойност на двата теста се изчисли броят на родилите пациентки в симптомна и асимптомна група до 48 часа, 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. Извършен е ултразвуково изследване за определяне на гестационната възраст, количество на околоплодна течност. Взети са лабораторни изследвания. Чрез кардиотокографски метод са оценени маточните контракции и ДСТ на плода. Оценена е честотата, продължителността и интензитета на маточните контракции. При определяне на влиянието на токолизата върху състоянието на плода сме отчели– ОСЧ на плода; наличие на промени в ДСТ и мониторинг запис. Стойностите на пулса и кръвното налягане са проследявани през първите 2 часа на 30 минутен интервал, а по-късно на 6 часа през първите 48 часа от терапията.
- 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 5мг 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 Нехорrenaline (Gynipral) 5мкг/мл. 10амп. в 500мл 0,9% NaCl в комбинация с една ампула Изоптин (верапамилон хидрохлорид) в дозировка от 0,3 мкг/мин за 48 часа. След това се премина към таблетна форма от 0.5мг на 6 часа.
- Токолизата с магнезиев препарат започнахме с венозна инфузия на Cormagnesin 400 2 амп. в 500мл 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 амп в 500мл 0,9% NaCl) .

- Ефективността на терапията е определена в зависимост от броя пациентки със запазена бременност до 48час, 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.

IV.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 на количествени променливи-средна стойност /Mean/, стандартно отклонение /Std Deviation/ минимум, максимум.
2. Честотен анализ на качествени променливи, който включва абсолютни честоти, относителни честоти (в проценти), кумулативни относителни честоти (в проценти).
3. Графични изображения.

B. Методи за проверка на хипотези

1. Параметрични методи

1.1. Т-тест на Student за проверка на хипотези за различие между средните аритметични на две независими извадки (Independent Samples T-test)

2. Непараметрични методи

2.1. Методи на Колмогоров-Смирнов (Kolmogorov-Smirnov) и Шапиро-Уилк (Shapiro-Wilk) за проверка на нормалност на разпределение на количествена променлива

2.2. Метод на Ман-Уйтни (Mann-Witney) - сравняване на две стойности в групи на една количествена променлива, когато разпределението не е нормално

2.3 Метод на Хи-квадрат (Chi-squaretest) за проверка на хипотези за наличие на връзка между категорийни променливи. Кръстосана χ^2 таблица. Показва свързаността

между две качествени променливи, без да показва характера и посоката на връзката. За определяне наличието на връзка между тестваните променливи се използват критериите:

- Fisher's Exact Test.
- Pearson Chi-Square Test.
- Likelihood Ratio Chi-Square Test.

Чрез горепосочените критерии се проверява хипотезата за несвързаност на променливите. За критичното ниво на значимост е използвана стойността 0.05. Като показател за силата на връзката (когато е налична) при качествен фактор и качествен резултат е използван коефициента на Крамер.

В. Регресионен анализ

Логистичен регресионен анализ-връзка между бинарна (дихотомна) зависима променлива и множество количествени и качествени променливи (рискови фактори).

Г. Други методи

1. Изчисляване на чувствителност и специфичност на тестове.
2. Roc –анализ

V. РЕЗУЛТАТИ И ОБСЪЖДАНЕ

V.1. Рискови фактори за предтерминно раждане

В нашето изследване с цел откриване на рисковите фактори и причина за предтерминното раждане са включени общо 370 бременни жени с клиника на предтерминно раждане и 365 пациентки в контролна група.

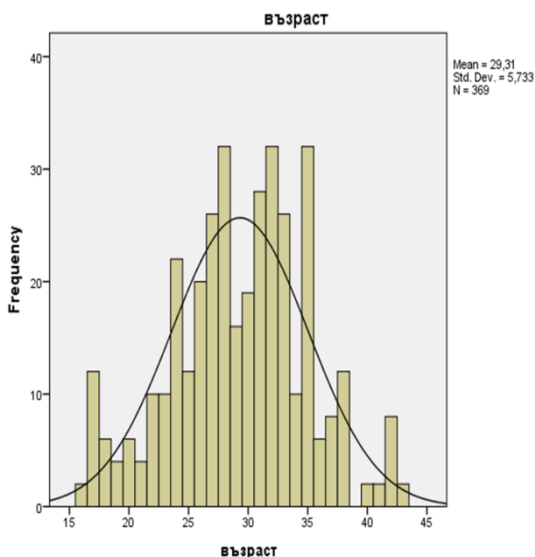
V.1.1. Обща характеристика

V.1.1.1. Възрастова характеристика на групите

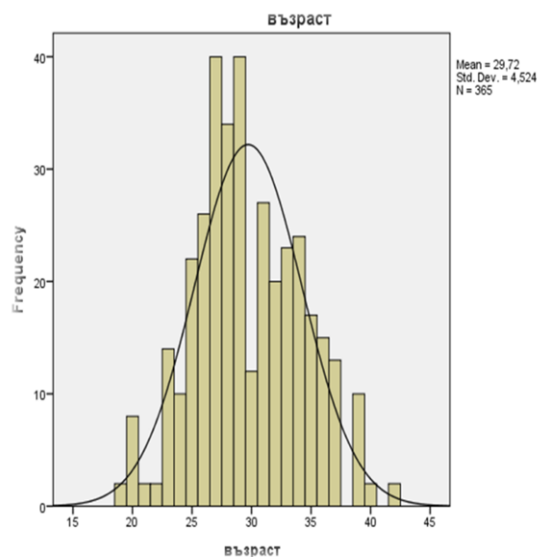
Възрастовото разпределение в двете групи е със средни стойности, показани в Табл. 4. Средната възраст пациентките в двете групи е 29,51. За предтерминната група средната възраст е 29,31 години, а в контролната е 29,72 години. При анализа на възрастовото разпределение бихме могли да кажем, че то е хомогенно и няма разлика в двете групи ($p > 0.05$). Получените резултати отговарят на възрастовата характеристика на раждащите в Майчин дом.

Табл. 4 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



Фиг.5 Възрастово разпределение в група с ПР



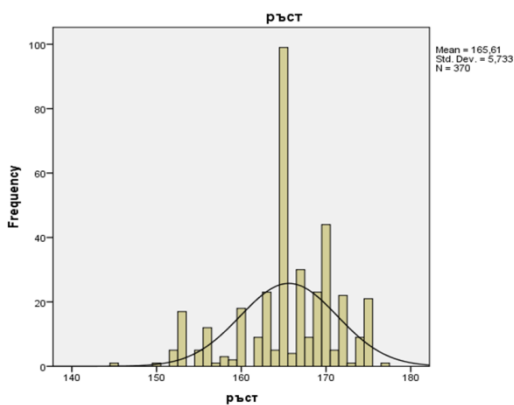
Фиг.6 Възрастово разпределение в група с НР

V.1.1.2. Антропометрични показатели

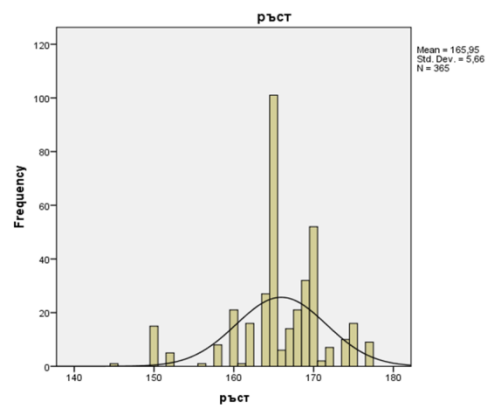
Намерените средни стойности на ръста на всички пациентки са 165,78 см. За първата група съответно 156,61см и 165,95см за втората. При сравнение се вижда, че между двете групи няма статистическа разлика по този показател ($p > 0.05$) (Табл. 5).

Табл. 5 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



Фиг.7 *Разпределение по ръст на пациентките в група ПР*



Фиг. 8 *Разпределение по ръст на пациентките в група НР*

Средното тегло за всички бременни в началото на бременността е 59.22кг, а стойностите са от 41 до 125кг. На таблица 3 са представени резултатите по отношение на този показател.

Табл.6 *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.

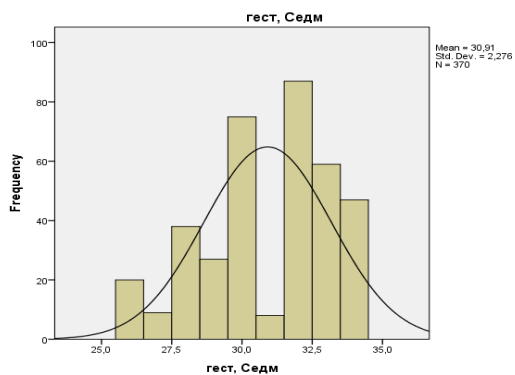
По-точен показател за влиянието на теглото, посочван в литературата, е средното наддаване на килограми в хода на бременността [81]. В Табл.7 сме представили получените резултати, от които е видно, че съществува статистическа разлика по отношение на този показател в двете групи ($p < 0.05$). При пациентките с предтерминно раждане има значително по-малко наддаване на килограми, отколкото в контролната група.

Табл.7 Средно наддаване на килограми на гестационна седмица, стандартно отклонение в двете групи

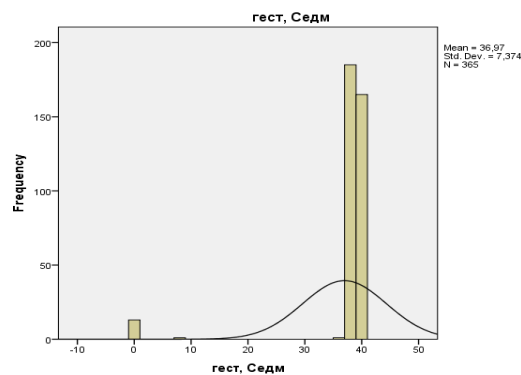
Средно наддаване на килограми на седмица (кг)			
Групи	Брой пациентки	Средна/Mean /	Стандартно отклонение/SD/
Група ПР	370	0.277	0.71
Група НР	365	0.316	0.28
Общо	735	0.296	0.20

V.1.1.3. Срок на бременността

Пациентките от групата на предтерминно раждане са в периода от 26г.с. до 34г.с., а в групата на термин 37-40г.с. Средната гестационна седмица в предтерминната група е 30,91г.с., а в терминанта 36,97г.с. На **Error! Reference source not found.** и **Error! Reference source not found.** е представено разпределението в различните срокове на бременността в предтерминната група.



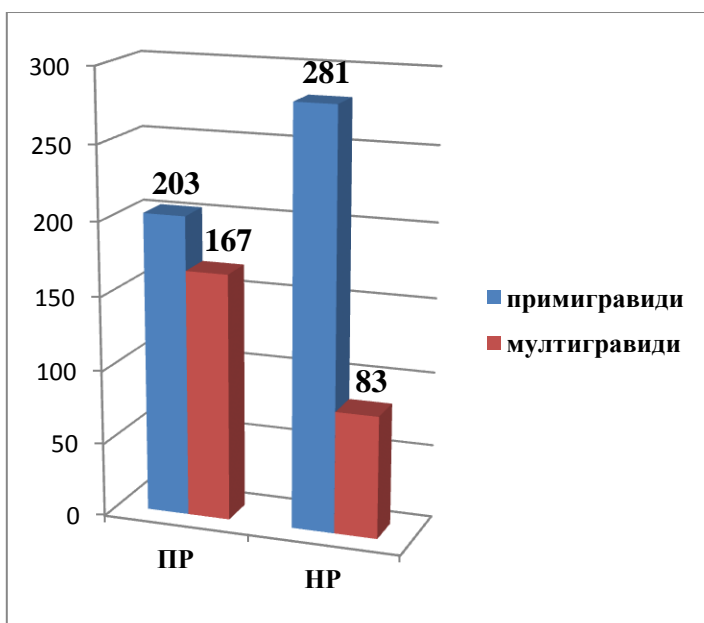
Фиг.9 Честота на пациентките според



Фиг.10 Честота на пациентките според

V.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). Разликите в този показател може да се обясни с анамнезата за по-голям брой репродуктивни неблагоприятия в миналото в първата група (**Error! Reference source not found.**).



Фиг.10 Разпределение на пациентките според поредност на бременностите

Обсъждане

Получените резултати по отношение общите характеристики на бременните по някои показатели се различават от описаните в литературата.

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 18год. и над 40год. [65,31] в нашето проучване не се потвърждава. Това, което прави впечатление е по-големият брой на пациентките от предтерминната група във възрастта 30-35 год. Според френски екип [220] независимо, че има категорични данни за връзката на по-високата възраст и предтерминното раждане, абсолютната им честота се

запазва. Обяснението е с по-добрата грижа и проследяване на тези бременни [38]. Според български екип, работил по подобна тема, възрастта не е рисков фактор за спонтанно предтерминно раждане [9]. В друго проучване за зависимостта между възрастта на пациентките и изхода на бременността се посочва, че по-високата възраст е рисков фактор за спонтанни и елективни предтерминни раждания (Даков). Разликата в данните според нас е поради изключване в нашето 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 [208].

Ниското теглото на бременната и малкото наддаване на килограми по време на бременността се смята, че има значение като рисков фактор за ПТР [103]. Препоръчва се тези пациентки да имат по-добър хранителен режим с цел намаляване на риска. 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 0,277кг. в сравнение с пациентките от контролната група- 0,316кг. Получените резултати доказват необходимостта от прецизиране на хранителния режим на бременните с включване на разнообразна и богата храна. Тази препоръка се потвърждава от значителен брой публикации от други автори [23,90].

На базата на получените от нас резултати и литературната справка, можем да заключим, че:

1) Не се намира зависимост между възрастта над 40год. и под 18 год, както и между ръстът на пациентките и риска за спонтанно предтерминно раждане.

2) Малкото наддаване на килограми по време на бременността е рисков фактор за по-ранно раждане.

V.1.2. Прогностична стойност на анамнестичните данни

V.1.2.1. Предшестващи спонтанни и изкуствени аборти

В проведено проучване сме анализирали връзката между честотата на спонтанните аборти и предтерминните раждания. От получените резултати прави впечатление, че 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 (**Error! Reference source not found.**). 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 (Фигура 12,13).

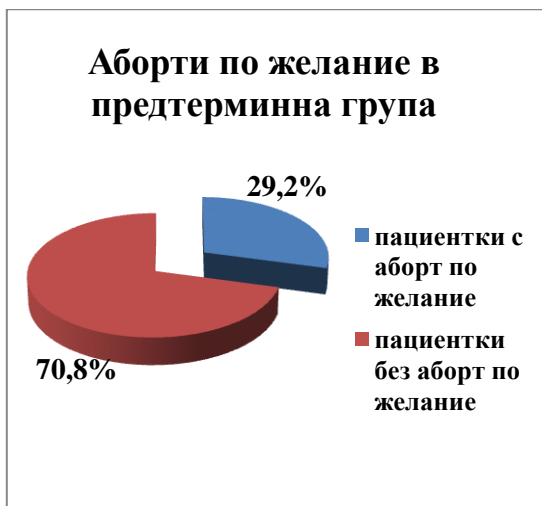


Фиг.11 Честота на пациентките със СА в предтерминната група

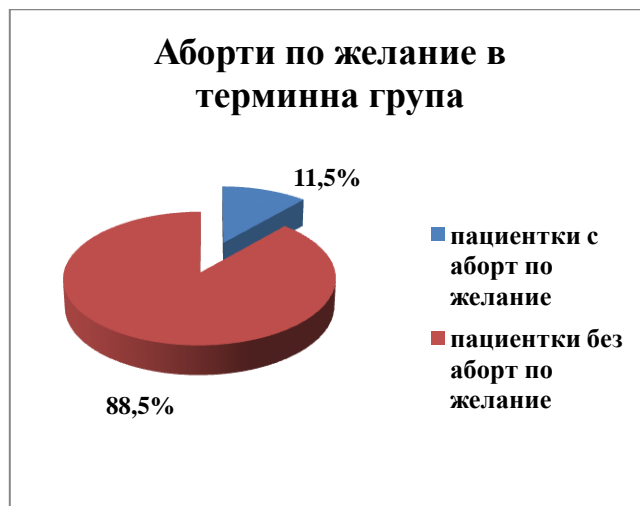


Фиг.12 Честота на пациентките със СА в терминна група

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 (**Error! Reference source not found.** и **Error! Reference source not found.**).



Фиг.13 Честота на пациентките с анамнеза за аборти по желание в предтерминна група



Фиг.14 Честота на пациентките с анамнеза за аборти по желание в терминна група

При сравнение на тези данни можем да кажем, че съществува статистически значима разлика по отношение на анамнезата за прекарани аборти и влиянието на този фактор е много силно върху честотата на предтерминните раждания ($p < 0.05$).

V.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. (Фигура 16 и Фигура 17). В първата група имаме пациентки с анамнеза за две и повече предтерминни раждания при 2.1% от пациентките, докато в контролната група няхаме нито една.



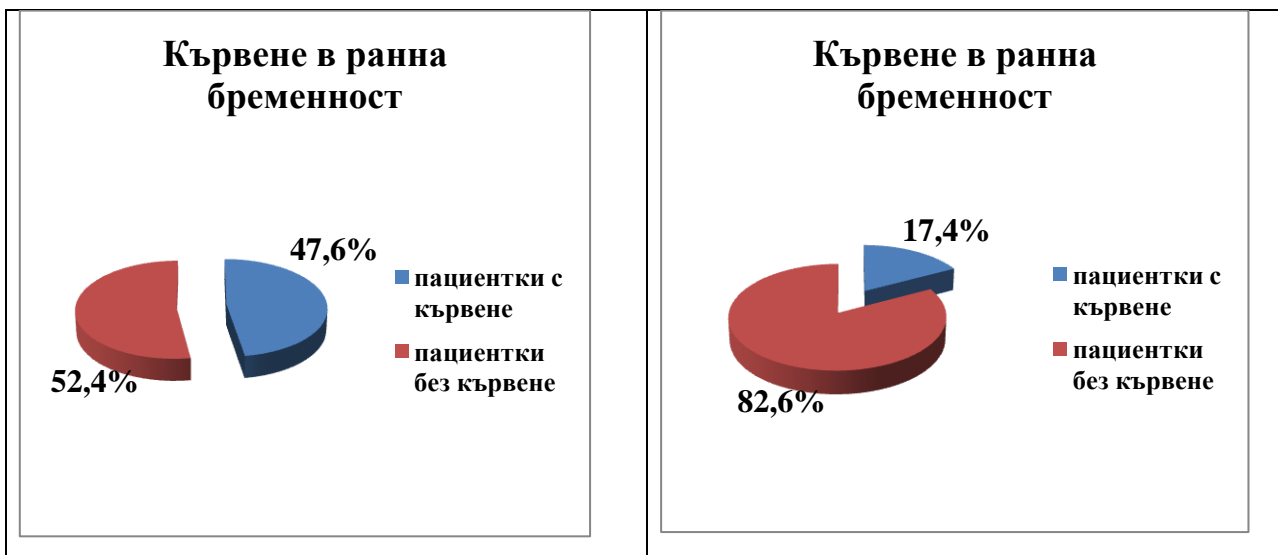
Фиг.15 Честота на пациентките с анамнеза за предтерминно раждане в предтерминна група



Фиг.16 Честота на пациентките с анамнеза за предтерминно раждане в терминна група

V.1.2.3. Анамнеза за кървене в ранна бременност

Анамнезата за кървене в настоящата бременност е силен предиктор за предтерминно раждане [168]. При 47,6% (n=176) от пациентките с предтреминно раждане установихме анамнеза за кървене по време на бременността, а при 11,2% (n=42) наличие на двукратни епизоди на кървене (Фиг.17). Съществува зависимост между количеството на кървенето и риска от предтерминно раждане. 86 жени съобщават за обилно вагинално кървене, а при 69 броя за оскъдно. В контролната група имаме кървене в първо тримесечие при два пъти по-малко пациентки -17,4% (n=63) .



Фиг.17 Честота на пациентките с анамнеза за кървене в предтерминна и терминна група

При сравнение на двете групи бихме могли да кажем, че съществува силна корелация между епизодите на кървене в ранна бременност и последващия риск от предтерминно раждане ($p < 0.05$).

V.1.2.4. Фамилна анамнеза за предтерминно раждане на майката

От групата на предтерминно раждащите пациентки 12.1% ($n=43$) съобщават за фамилна анамнеза за раждане в по-ранен срок. Тази честота не е пълна поради липса на информация при част от пациентките за начина на протичане на бременността при роднините и затова не може да се оцени връзката на този показател. При втората група този показател не беше отразен т.к. по-голяма част от пациентките не можеха да отговорят на този въпрос. Ето защо, не бихме могли да отговорим еднозначно дали има връзка между този показател и по-ранното раждане.

Обсъждане

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 [222]. 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 [6,9].

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 [221]. Високата честота при предтерминните пациентки в нашата извадка е резултат от особеностите в селекцията. Това са бременните от Патологични клиники на „Майчин дом“, в които 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 [50]. Наличието в анамнезата на едно предтерминно раждане увеличава риска около 4 пъти, а на две - 6 пъти. В нашите групи има 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 срока, толкова е по-висок риска. 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 [218].

Изводи:

1. Анамнезата за спонтанни аборти и аборти по желание е рисков фактор за спонтанно предтерминно раждане.

2. Наличието на кървене по време на настоящата бременност е силен предиктор за по-ранно раждане. Съществува зависимост между количеството на кървенето и гестационния срок, в което е станало и степента на риска.

V.1.3. Придружаващи заболявания

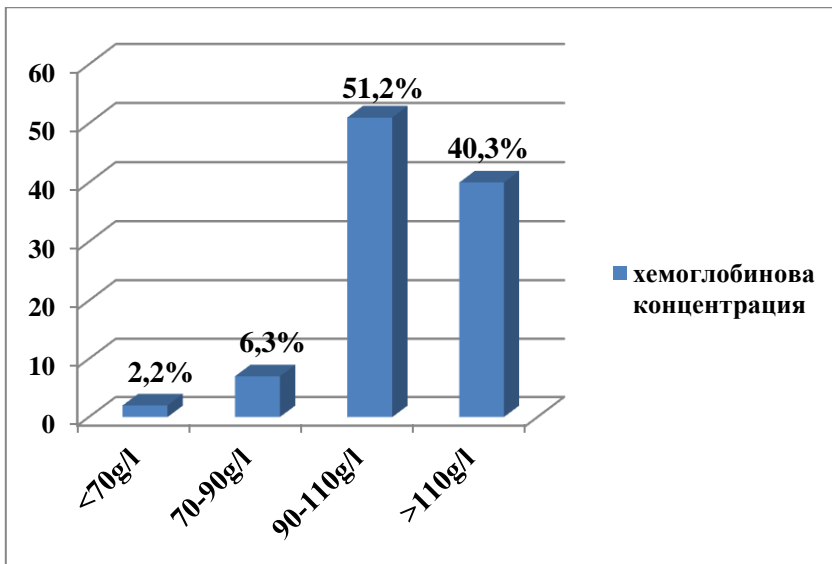
V.1.3.1. Анемични състояния

Съществува зависимост между анемичните състояния по време на бременност и повишен риск от предтерминно раждане. Белег за това състояние са стойностите на хемоглобина (Hb), хематокрита (Ht) и броя на еритроцитите. В групата на предтерминните пациентките средната стойност на концентрацията на хемоглобина е 107g/l, а в терминната 120g/l. Най-ниската стойност на хемоглобина в първата група е 70 g/l, а най-високата 131g/l. В терминната група стойностите са съответно 90g/l и 153g/l. На Табл.8 са показани средните стойности на хемоглобина в двете групи.

Табл.8 Средни стойности на концентрацията на хемоглобин в двете групи

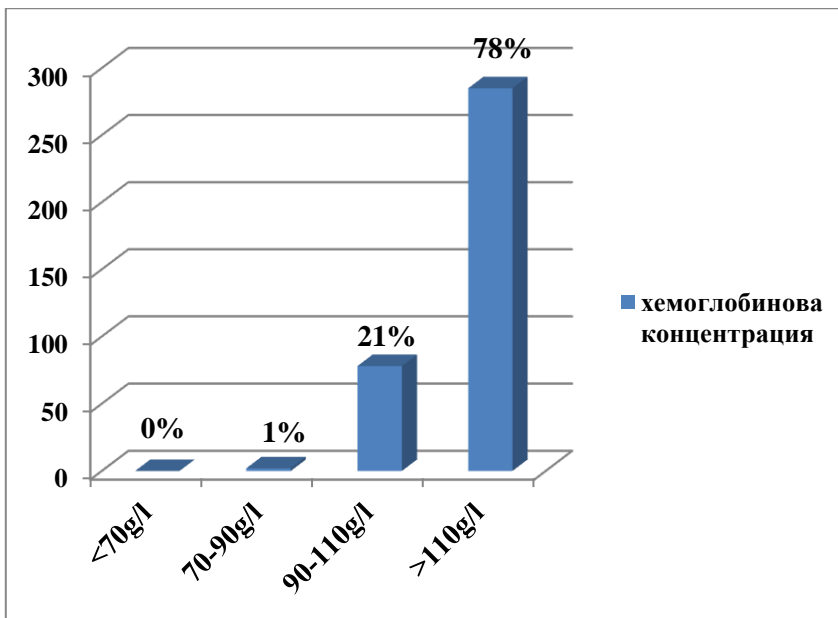
Стойности на хемоглобин (g/l)					
Групи	Брой пациентки	Средна /Mean/	Стандартно отклонение/SD/	Минимум	Максимум
Група ПР	370	107.82	10.82	70	131
Група НР	365	120.99	11.03	90	153
Общо	735	114.36	12.75	70	153

При повече от половината пациентки от предтерминната група стойностите на хемоглибиновата концентрация е под 110g/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 (Фиг.18). При останалите пациентки са регистрирани нормални стойности на хемоглобина.



Фиг.18 *Разпределение на пациентките според хемоглобиновата концентрация в предтерминна група*

В контролната група лек анемичен синдром се установи при 21% (n=78) пациентки, което съвпада с съобщаваната честота на това състояние в света при бременност. Само при 1% (n=2) пациентки има умерена анемия и при нито една тежка (Фиг. 20). Това, което прави впечатление е, че по-голям брой от установените по-ниски стойности са в по-малки гестационни срокове, когато влиянието на този фактор се счита за по-значимо.



Фиг. 19 *Разпределение на пациентките според хемоглобиновата концентрация в терминна група*

V.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. Резултатите са статистически значими ($p<0.05$) и показват почти три пъти по-голяма честота на това заболяване при предтерминните пациентки.

V.1.3.3. Стерилитет и АРТ

Стерилитетът като утежняващ бременността фактор е сравнително висок процент в нашата извадка, което е свързано с по-високата възраст на пациентките, съответно по-голяма честота на ин-витро процедури при тях. Последното е обословено от концентрирането на високо-рискови пациентки в нашата болница. 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). Това е доста по-ниска честота от съобщаваната в литературата, най-вероятно поради повишената честота на елективните цезарови сечения в нашата болница при този контингент пациентки.

V.1.3.4. Инфекциозни процеси

Инфекциите и последващият възпалителен отговор се смятат за главна причина за предтерминно раждане.

V.1.3.4.1. Локални и общи инфекциозни процеси

Един от основните симптоми на локалните възпалителни промени е наличието на влагалищно течение с променена характеристика и съответно изолиране на патогенни микроорганизми. При събиране на анамнезата от пациентките установихме, че субективното усещане за засилено вагинално течение, е много различно и не може да е критерии при оценка на този параметър. 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.

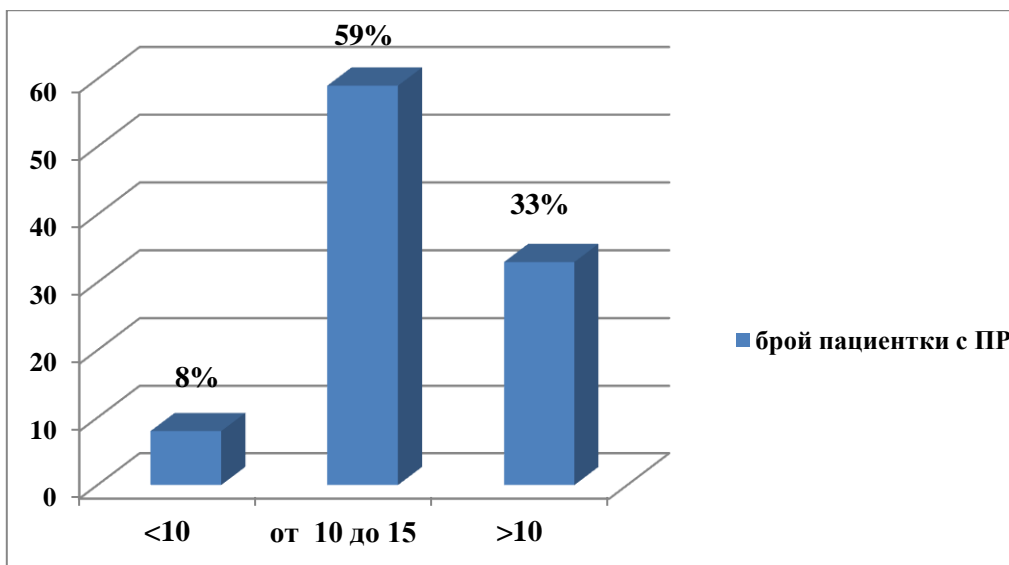
V.1.3.4.2. Параклинични показатели за инфекция

Изследването на кръвната картина е неизменна част от проследяване на бременността. По време на бременност броят на левкоцитите се повишава физиологично, основно за сметка на гранулоцитите. За горна граница сме възприели стойността, приета за норма в Европейските страни ($15 \times 10^9 /l$). Взимането на кръв при нашите пациентки е направено непосредствено при постъпването. 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 9).

Табл. 9 Средни стойности на начални левкоцити в двете групи

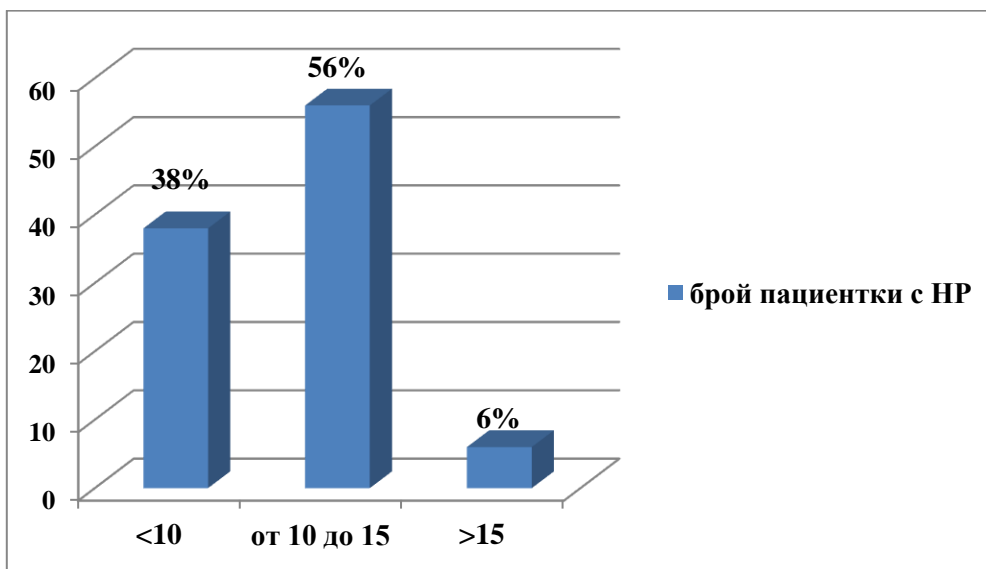
Брой изходни (начални) левкоцити ($Leu \times 10^9 /l$)			
Групи	Брой пациентки	Средна /Mean/	Стандартно отклонение/SD/
Предтерминна група	370	13.66	2.91
Терминна група	365	10.77	3.03

В предтерминната група с най-голям процент са пациентките с брой левкоцити между $10-15 \times 10^9 / l$. Те са 59% от всички пациентки ($n=218$). Сравнително голям процент са и пациентките с брой над $15 \times 10^9 / l$ -33% ($n=121$). Минимален брой пациентки – само 8% ($n=29$) са с стойности под $10 \times 10^9 / l$ (Фиг. 20)



Фиг. 20 Разпределение на предтерминните пациентки според броя на левкоцитите

В терминната група с най-голям процент са отново пациентки с брой на левкоцитите между $10-15 \times 10^9 / l$ -56% ($n=205$). Броят на пациентките с брой на левкоцитите над $15 \times 10^9 / l$ е пет пъти по-малък-6% ($n=23$)(Фиг.22)



Фиг.21 Разпределение на терминните пациентки според броя на левкоцитите

V.1.3.4.3. C-реактивен протеин (CRP)

C-реактивният протеин в акушерската практика от остро-фазовите белтъци е най-използван като маркер за инфекция. Извън бременност в състояние на здраво се измерват стойности на CRP средно 580ng/ml. Към края на бременността физиологично се наблюдава повишаване на концентрацията му. Като гранични стойности в литературата се посочват от 5 mg/l до 7-10mg/l. В нашата страна за горна граница се приема количество CRP \leq 5 mg/l в майчина плазма(серум). На Табл.10 са представени средните стойности на този показател при нашите пациентки.

Табл.10 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.

V.1.3.5. Плацентарна патология

При анализиране на рисковите фактори ни направи впечатление, че при значителна част от хоспитализираните пациентки с предтерминно раждане има анамнеза за плацентарна патология (абрупцио на плацентата/плацента превия). При 7,0% ($n=26$) пациентки има наличие на ниско прикрепена плацента, съпроводена с кървене и маточни контракции. Това е доста висок процент, имайки предвид общата честота на пациентки с ниско разположена плацента (1 на 200 случая). Прави впечатление, че независимо от приложената терапия, крайният резултат е по-ранно раждане, преди навършване на 37 г.с.

В терминната група анамнезата за плацентарна патология в ранните срокове е значително по-малка 1,1% (n=4бр).

V.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 при 5,4% (n=20) след конизация или LLETZ. В контролната група те са 2,7% (n=10). Разликата е статистически значима ($p < 0.05$) и данните съвпадат със съобщаваната висока честота в света [194].

V.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%).

V.1.3.8. Други

Повишеното артериално налягане, особено при обезитетни пациентки в литературата, се смята за фактор, повишаващ честотата на по-ранното раждане. В нашите групи влияние не успяхме да анализираме влиянието на този фактор поради изключване на голяма част от пациентките с различна форма на хипертония при първоначалния подбор. Процентът в първата група е 1,1% (n=4), а във втората 1,5% (n=6).

Останалите придружаващи заболявания (лупус еритематодес, вродена тромбофилия, ревматоиден артрит, малки сърдечни аномалии) са почти еднакви, съответно при 12 пациентки в първата група (3%) и при 10 от втората (2.7%).

Обсъждане

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. Разпределението е представено на Фигура 23 и 24.



Фиг.23 Честота на придружаващите заболявания в предтерминна група



Фиг.24 Честота на придружаващите заболявания в терминна група

По отношение на анемичните състояния по време на бременност се счита, че те имат роля за повишения риск от предтерминно раждане [173]. Според класификацията на СЗО анемията при бременност се диагностицира при стойност на хемоглобина под 110g/l. Различават се три форми на анемия в зависимост от хемоглобиновите концентрации :лека анемия (110-90g/l), умерена анемия (90-70g/l) и тежка (под 70g/l) (248). Няма единно мнение относно коя форма на анемия повишава риска от предтерминно раждане. Според едни автори само тежката форма на анемия (Hb под 70g/l), докато според други дори и леката форма на анемия води до по-ранно раждане. Според нашето проучване в предтерминната група честотата на леката анемия е повече от два пъти по-висока. При умерената анемия разликата е още по-голяма– пет пъти по-висока честота в предтерминната група. В голям процент от пациентките регистрираните стойности се дължат на желязо-дефицитна анемия, която е най-често срещания тип по време на бременност. Това ни дава основание да смятаме, че ранната профилактика с железни препарати от първи триместър, е задължително условие за добър изход на бременността.

По отношение следващата причина, считана в литературата като водеща за предтерминните раждания- локални и общи инфекциозни процеси, установихме също статистически значима разлика в двете групи($p<0.05$).

Влагалищната екосистема има важно значение за изхода на бременността. Нарушеното равновесие между бактериалните видове е смятано за една от основните причини за асцендентна вътрематочна инфекция, а впоследствие за каскада от процеси водещи до по-ранно раждане. Подобни резултати получава и други екипи, включително и български [111,8].

Съвременното становище относно влагалищните патогени, предизвикващи ПР е наличие на повече от един микроорганизъм, т.е. смесена аеробно-анаеробна флора. Разисква се връзката на намаленото количество млечно-кисели бактерии и намалени защитни функции на влагалищната биоценоза [5]. В нашите групи влагалищният секрет беше изследван с рутинни методи при приемане на пациентките. При статистическа оценка на резултатите сме класифицирали изолираните бактерии в зависимост от критериите за патогенност-количество и вид на микроорганизмите, количество на млечно-киселите бактерии, брой на левкоцитите във влагалищното съдържимо. По отношение локалните възпалителни процеси интересното е ,че само половината от тях пациентките с

изолирана патология съобщаваха за симптоми и имаха клиника. В тази връзка бихме могли да направим препоръка за серийни МБИ, независимо от съобщаваните симптоми.

Към групата на възпалителните процеси причисляваме възпалителните заболявания на уринарния тракт. От придружаващите бъбречни заболявания с най-голяма честота са пиелонефритите, цистите и нефролитиазата, а основен белег е асимптомната бактериурия. В групата на ПР те са шест пъти с по-голяма честота, което показва силна корелация на този фактор и по-ранното раждане. В българско проучване на болница на екип от УБ „Майчин дом“ се потвърждава тази по-висока честота [1]. Своевременното откриване и лечение на уроинфекциите е съществен момент в профилактиката на предтерминните раждания. Получените резултати съвпадат със съобщаваните данни относно влиянието на уроинфекциите и асимптомната бактериурия върху честотата на ПР [209].

По отношение параклиничните белези за инфекция за по-предиктивен смятаме CRP отколкото броят на левкоцитите. По отношение среден брой на левкоцитите и в двете групи е най-голям процентът на пациентки с брой между $10-15 \times 10^9$. Броят на пациентките обаче с брой на левкоцитите над 15×10^9 е пет пъти по-голям в предтерминната група. При разпитване на пациентките по-голяма част от тях (и в двете групи) съобщават за нормални стойности на белите кръвни клетки по време на бременността и липса на проведено антибиотично лечение.

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.

През последните години са събрани доста данни за съществената роля на завишените нива на С-реактивния протеин срокове на бременността и връзката му с предтерминно раждане [40]. Освен диагностичното му значение някои автори изследват нивата му в по-ранна бременност с цел прогнозиране на по-ранно раждане [170]. В проучване на Halder и екип се установява, че повишените му стойност в ранна бременност повишава риска два пъти от предтерминно раждане [16].

От другите заболявания прави впечатление високият процент на пациентките със стерилитет и съответно АРТ. Това също съвпада със световните данни по този въпрос [163].

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.

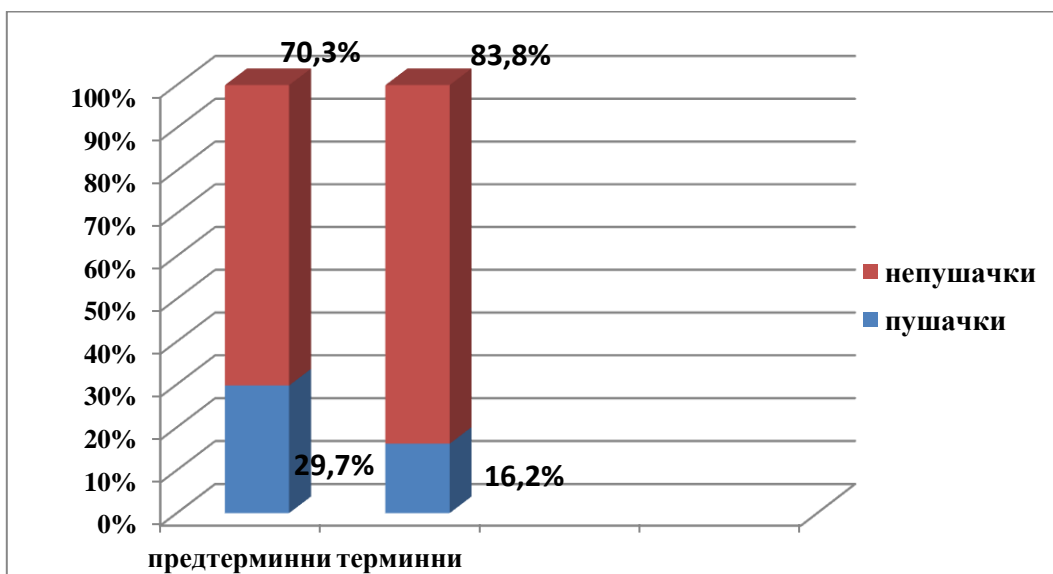
Изводи:

- 1. Придружаващите заболявания имат основна роля върху честотата на ПР.**
- 2. С най-голяма значимост са анемичните състояния и инфекциозните процеси(локални и общо-инфекциозни).**
- 3. От параклиничните белези за инфекция стойностите на CRP са значително по-информативно доказателство от броя на левкоцитите и предхожда клиничната изява на възпалителните промени.**
- 4. Повечето от придружавашите заболявания са достъпни за профилактика и предотвратима причина за ПР.**

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

V.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 ($p<0.05$) (Фиг 25).



Фиг.22 Честота на пациентките с тютюнопушене по време на бременността

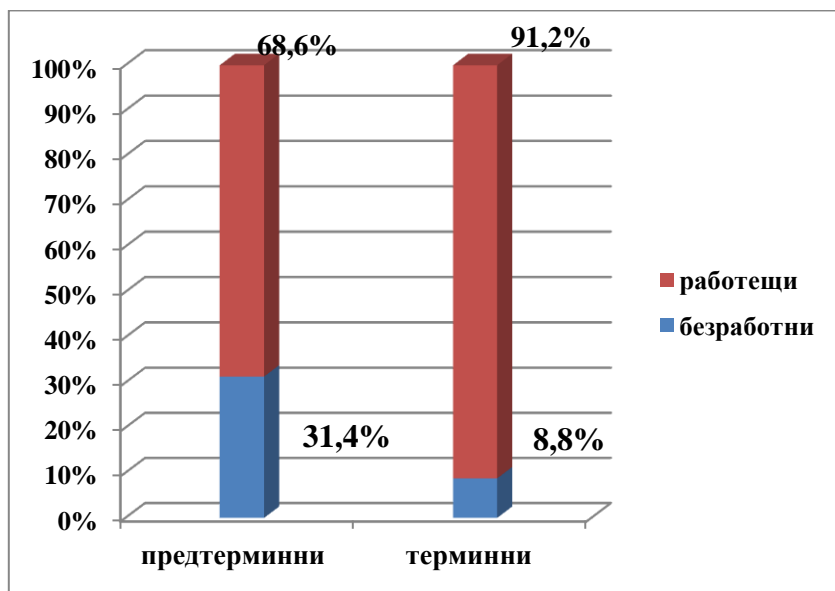
V.1.4. 2. Употреба на алкохол от майката

Резултатите от проучвания в света показват, че употребата на алкохол по време на бременността е рисков фактор за раждане на недоносено дете. Процентът на предтерминните майки, употребявали алкохол е 5.9% и е незначително по-голям от терминната група 6.6%. Този фактор не може да бъде анализиран достоверно, поради различната интерпретация на зададения въпрос от пациентките по отношение количество и честота на прием на алкохол. Много от пациентките нямат точен спомен за прием на алкохол в ранните срокове на бременността.

V.1.4. 3. Фактори от професионално-трудова среда на майката, свързани с повишен риск от предтерминно раждане

V.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).



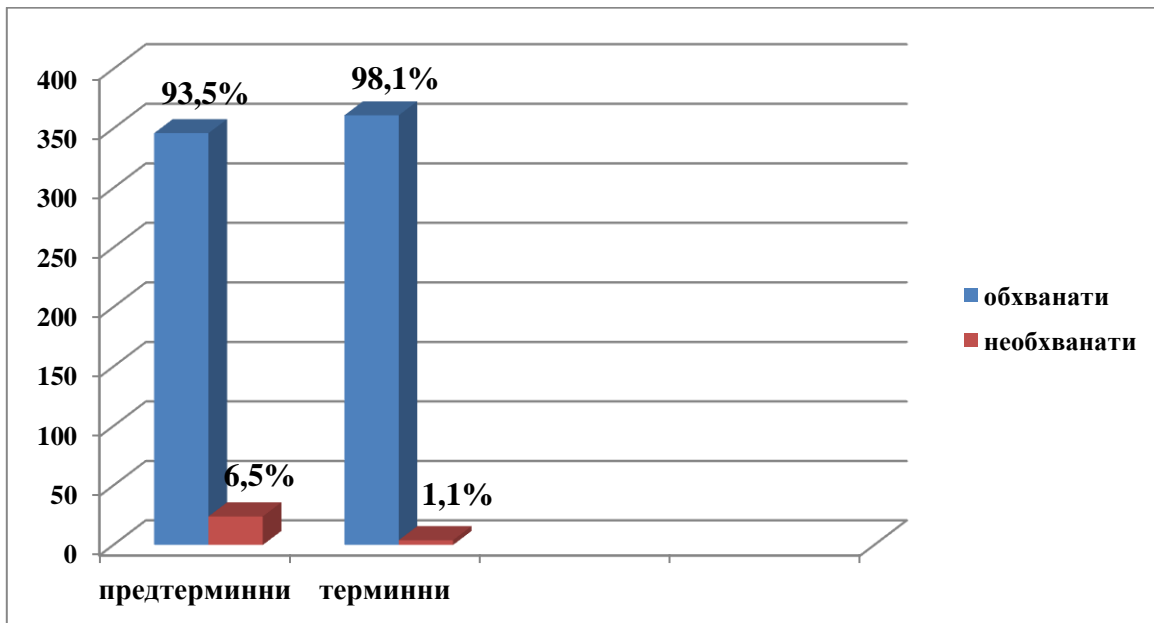
Фиг.26 Разпределение на бременните според трудовия им статус

По отношение на професионалната реализация се установява по-голям брой бременни в предтерминната група, които са упражнявали тежка работа с продължително стоеене прави (продавач, готвач) по време на бременността.

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

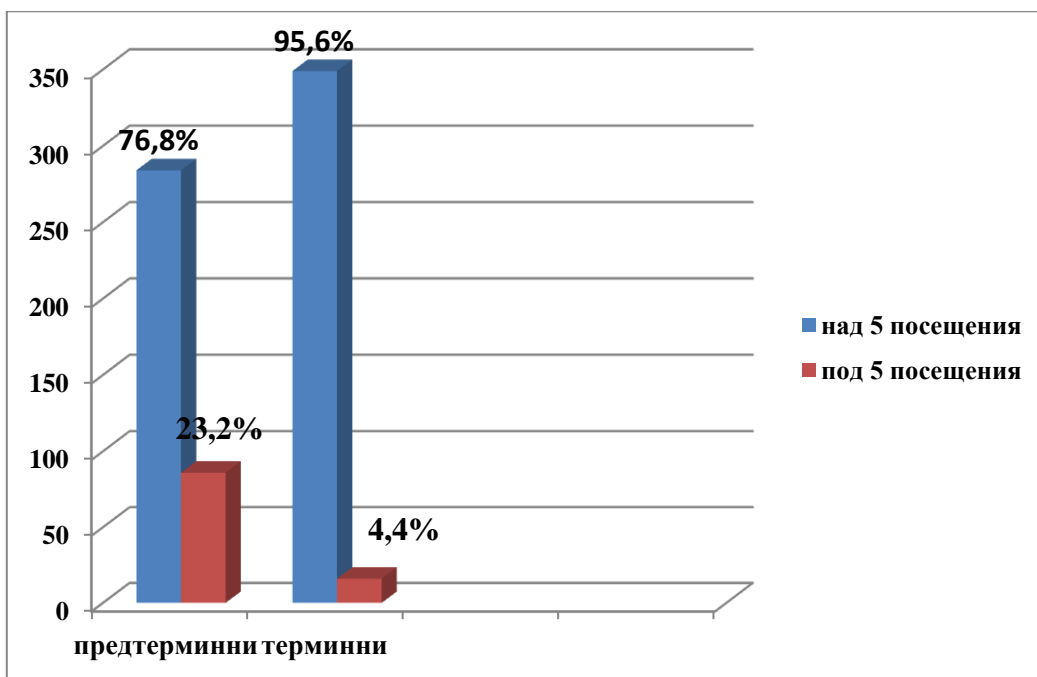
Установява се значима разлика по отношение на своевременността на обхвата на майките с антенатални грижи. Наблюдава се по-късна регистрация на бременността при майките, родили недоносено. 93,5% (n=345) от майките на недоносените деца са обхванати своевременно, докато при доносените делът е по-висок – 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) (Фиг.).

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).



Фиг. 27 Разпределение на пациентките според обхванатостта от програма „Майчино здравеопазване“ в двете групи

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 ($n=16/4,4\%$)(Фигура 23).



Фиг. 28 Разпределение на пациентките според броя посещения по програма „Майчино здравеопазване“ в двете групи

Установява се значителна разлика между делът на майките с доносени деца (85,5%), които са направили допълнителни изследвания по време на бременността в сравнение с делът на жените, родили недоносено дете (24,5%). Прави впечатление, че пациентките, които са стриктно проследявани (при поява на оплаквания или по преценка на наблюдаващия лекар) по отношение на вагиналната инфекция, делът на предтерминно родените деца е сигнификатно по-малък.

При разговор с пациентките, те споделят, че голяма част от субективните оплакванията са свързани с негативни емоционални преживявания- в семейството или в професионалната среда. В последно време в световната литература се обръща голямо внимание на психосоциалните фактори и има категорични данни относно влиянието им върху изхода на бременността. Проучванията показват, че депресивните и негативни емоции , както и липсата на позитивни водят до по-ранно раждане [69,152].

Обсъждане

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 [116,146]. 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. Тези данни се доближават до подобни в нашата страна, направени от български екип [3].

Изводи:

1. Пациентките, които са пушили по време на бременността, са с повишен риск от по-ранно раждане.

2. По-добрата грижа за бременните от ранен срок води до по-добра прогноза на изхода на бременността.

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

V.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

- симптомна 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 -3см)

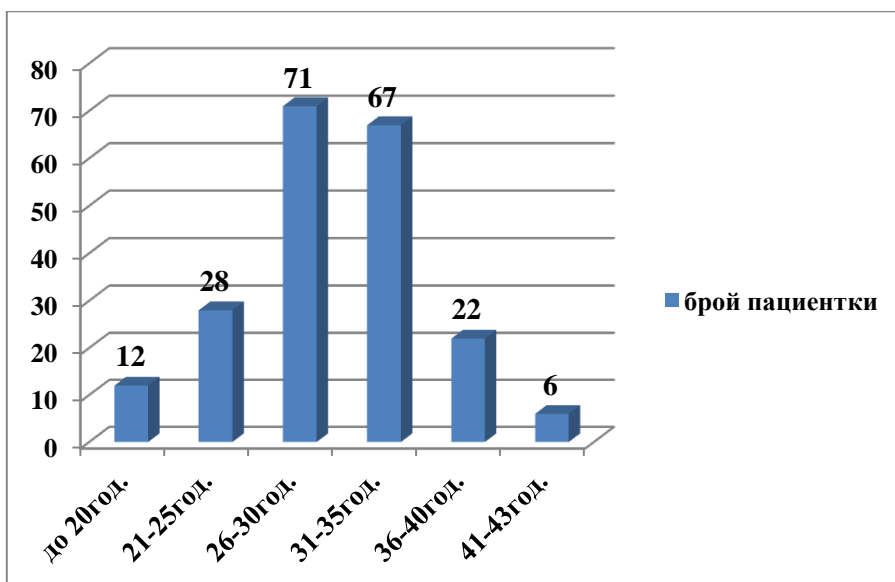
- асимптомна група- пациентки без признаци на предтерминно раждане с анамнестични данни за предтерминно раждане или с повишен риск(комбинация от рисков фактори и дължина на маточната шийка)

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

V.2.1.1. Обща характеристика

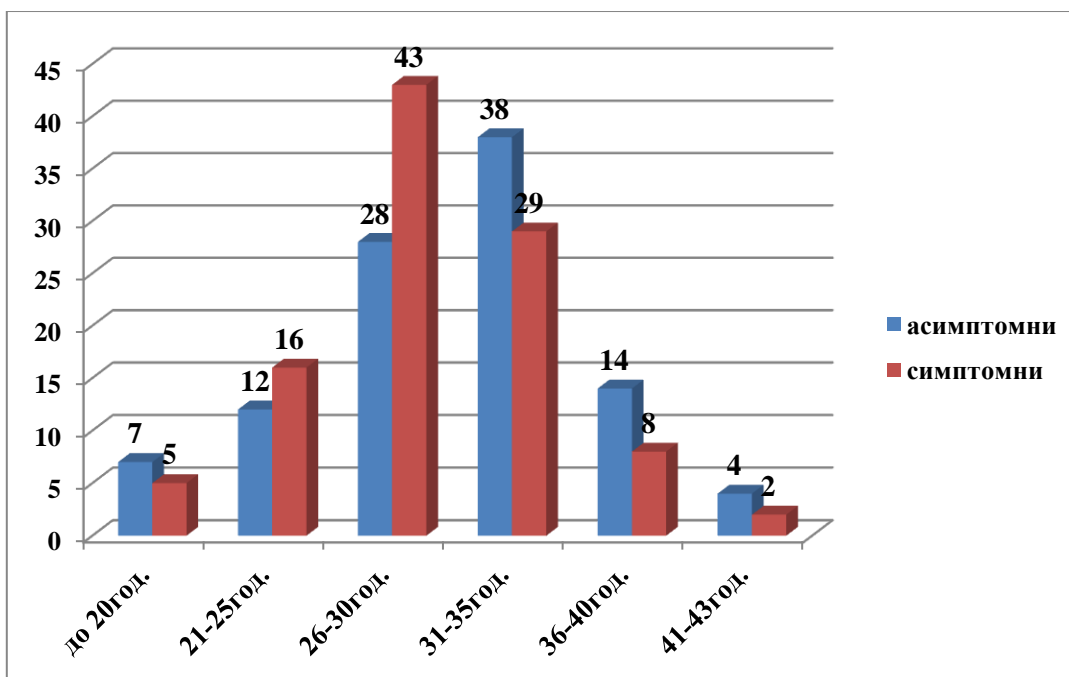
✓ Разпределение по възраст

Средната възраст на пациентките с приложен тест е 29.2 год., като минималната възраст е 16 год., а максималната 43 год. Средната стойност на групата жени, които имат симптоматика за преждевременно раждане е 28.6 год., а на асимптомната група е 30.2 год. При анализа на резултатите по възрастови групи можем да кажем, че е висок процентът в основната възрастова група 26– 30 год., както и процентът на жените, забременели след 30 години(**Error! Reference source not found.**).



Фиг.29 Разпределение на пациентките с приложен тест за ФФН в отделните възрастови групи

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%) (**Error! Reference source not found.**).



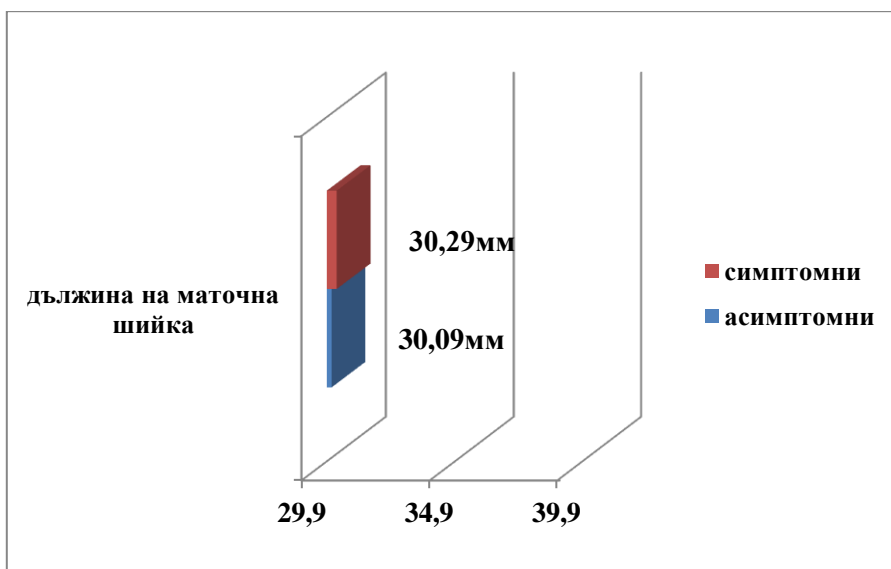
Фиг. 30 Разпределение на пациентките с приложен тест за ФФН в отделните възрастови групи според наличие на симптоматика

✓ **Разпределение по гестационна седмица**

Общата средна гестационна възраст на пациентките е 30,71 г.с. Средната гестационна възраст на пациентките в симптомната група е 29,69 г.с., а на асимптомната група е 30,57г.с., т.е 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. Това се дължи на факта, че независимо от промяната в цервикалния статус в първата група, във втората имаме голям брой пациентки с ултарзвукОВО установена по-малка дължина на маточната шийка, определяна като рисков фактор за предтерминно раждане. (**Error! Reference source not found.**).



Фиг.31 Средна дължина на маточната шийка (мм) при пациентки с приложен тест за ФФН в двете групи

✓ *Анамнеза за кървене в ранна бременност*

При 33 пациентки от групата с клинична картина има анамнеза за кървене в ранна бременност (32%), като по-голяма част от тях са с позитивен тест за фибронектин. В групата на асимптомните пациентки този фактор е с по-висока честота- 37% (Фигура 32 и Фигура 33).



Фиг. 32 Честота на пациентките с приложен тест за ФФН и кървене в ранен срок на бременността в симптомна група



Фиг.33 Честота на пациентките с приложен тест за ФФН и кървене в ранен срок на бременността в асимптомна група

Придружаващи заболявания

Най-честите придружаващи заболявания (считани за рискови фактори) при изследваните пациентки са с разпределение, представено на Фигура 34. От придружаващите заболявания с най-голяма честота се срещат анемичният синдром и локалните инфекции. И в двете групи процентът на пациентките с анемия е висок – 63% при клинично изявените и 67% при асимптомните. По отношение на инфекциозните причини, те също са висок процент като в тази група сме включили локални и общоинфекциозни процеси (38.8% за първата група и 51,2% за втората). В групата на асимптомните пациентки честотата на всички останали придружаващите заболявания е по-голяма поради спецификата в подбора им. Разпредението на заболяванията съвпада с предполагаемите рискови фактори за предтерминно раждане, известни в литературата до момента (**Error! Reference source not found.**).



Фиг.34 Честота на придружаващите заболявания при пациентки с приложен тест за ФФН в симптомна група

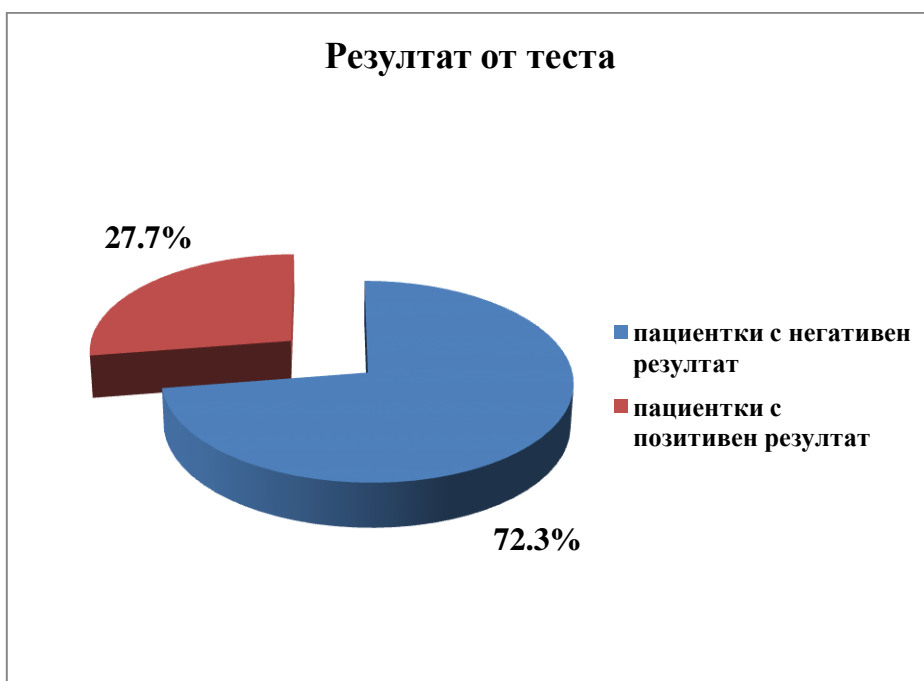


Фиг. 35 Честота на придружаващите заболявания при пациентки с приложен тест за ФФН в асимптомна група

При анализиране на общите характеристики възраст и гестационна седмица, може да се каже, че между двете групи няма разлика по тези показатели. Разлика намираме в честотата на придружаващите заболявания. Тя е логично по-голяма в асимптомната група, в която сме се старали да включим по-високо рискови за предтерминно раждане пациентки.

V.2.1.2. Резултати и обсъждане на данните

- ✓ От всички 204 бременни пациентки (две отпаднаха от първоначалния брой поради несъдействие), включени в проучването 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 (Фиг. 24).

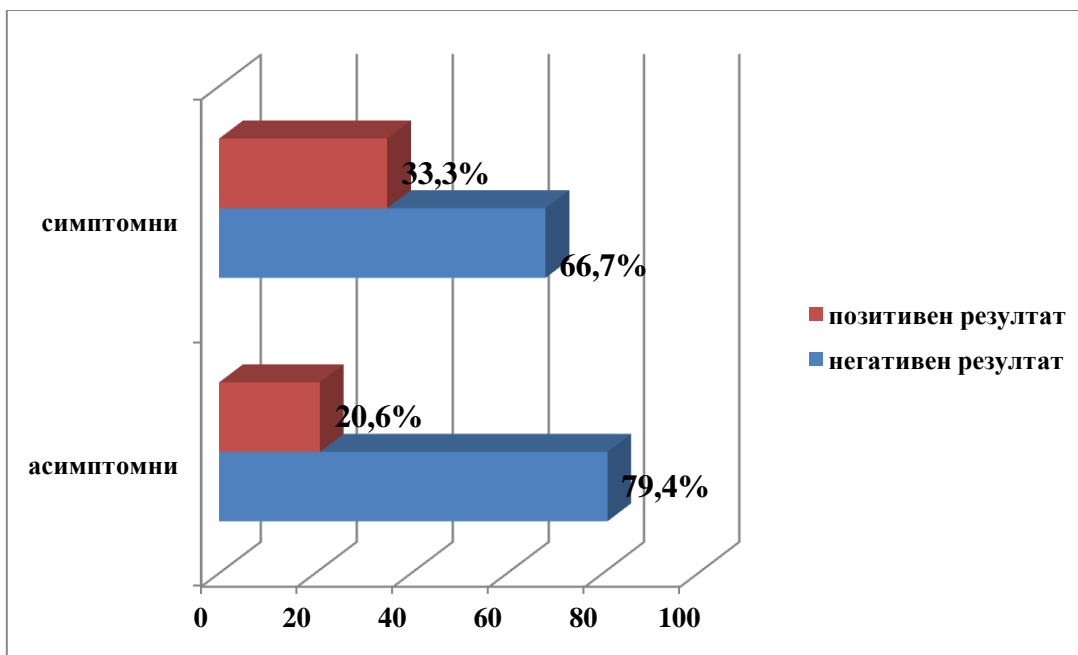


Фиг. 24 Честота на пациентките с приложен тест за ФФН в зависимост от резултата

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

Процентът на положителни и отрицателни резултати е доста различен в двете групи в зависимост от наличието или отсъствието на симптоми за преждевременно раждане.

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) (Фиг. 37).



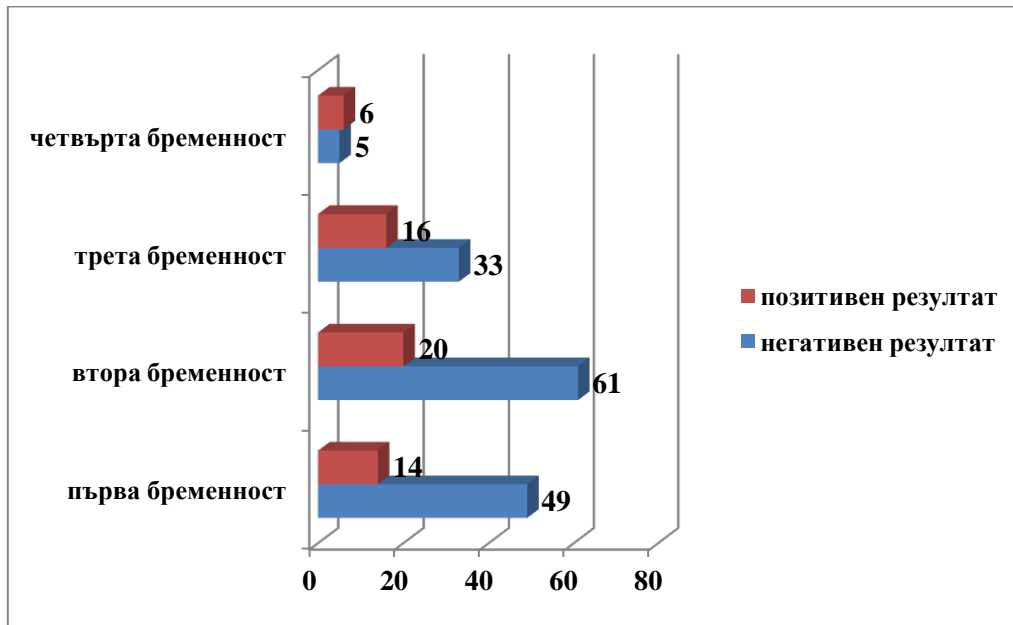
Фиг. 37 Честота на пациентките според резултата от теста за ФФН в двете групи

✓ Поредност на бременността и резултат от теста за ФФН

Според поредността на бременностите и резултата от теста също установяваме известни разлики. При пациентките с негативен резултат имаме най-високи проценти на първи бременности, докато при позитивните пациентки броят на поредните бременности е по-голям. (Табл.11, **Error! Reference source not found.**)

Табл. 11 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%

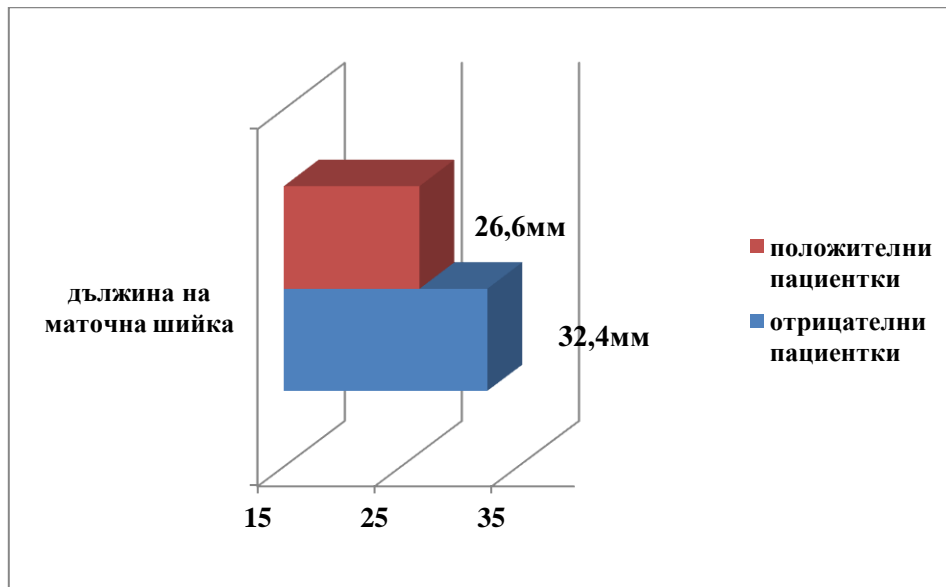


Фиг.38 Разпределение на пациентките според поредността на бременността и резултат от теста за ФФН

Прави впечатление и в двете групи високият процент на прекарани аборти по желание, смятан от нашите проучвания като важен анамнестичен фактор за повишен риск от предтерминно раждане, 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**

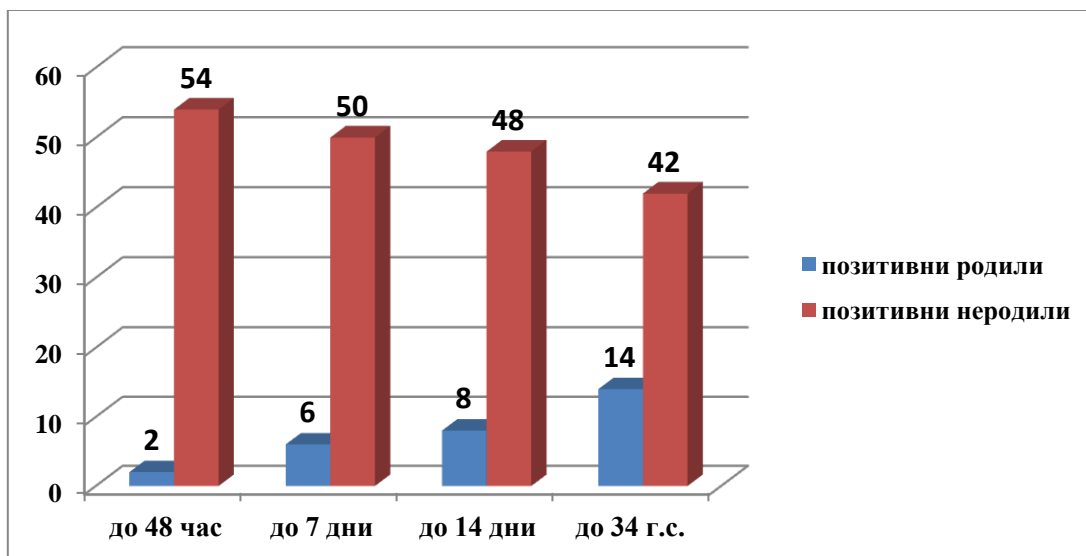
При сравнение на средната дължина на маточната шийка в зависимост от резултата от теста, установихме съществена разлика между двете групи ($p < 0.05$). Средната дължина при положителните пациентки е по-малка- 26,6мм, в сравнение с отрицателните-32,4мм (Error! Reference source not found.)



Фигура 39. Дължина на маточната шийка според резултата от теста за ФФН

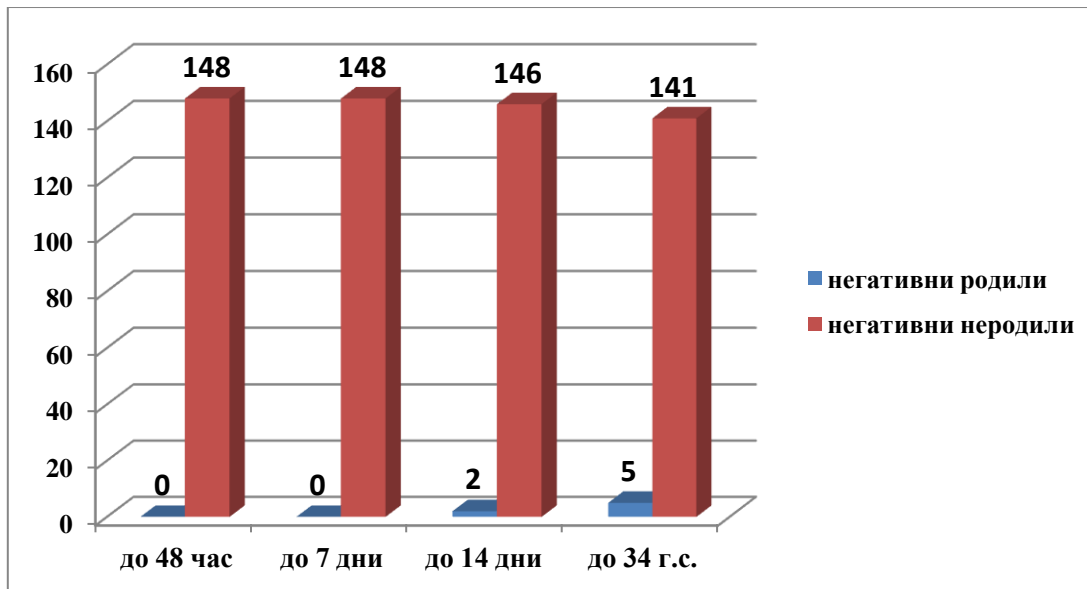
✓ **Честота на родилите пациентки в зависимост от резултата от теста**

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 (Фиг.40).



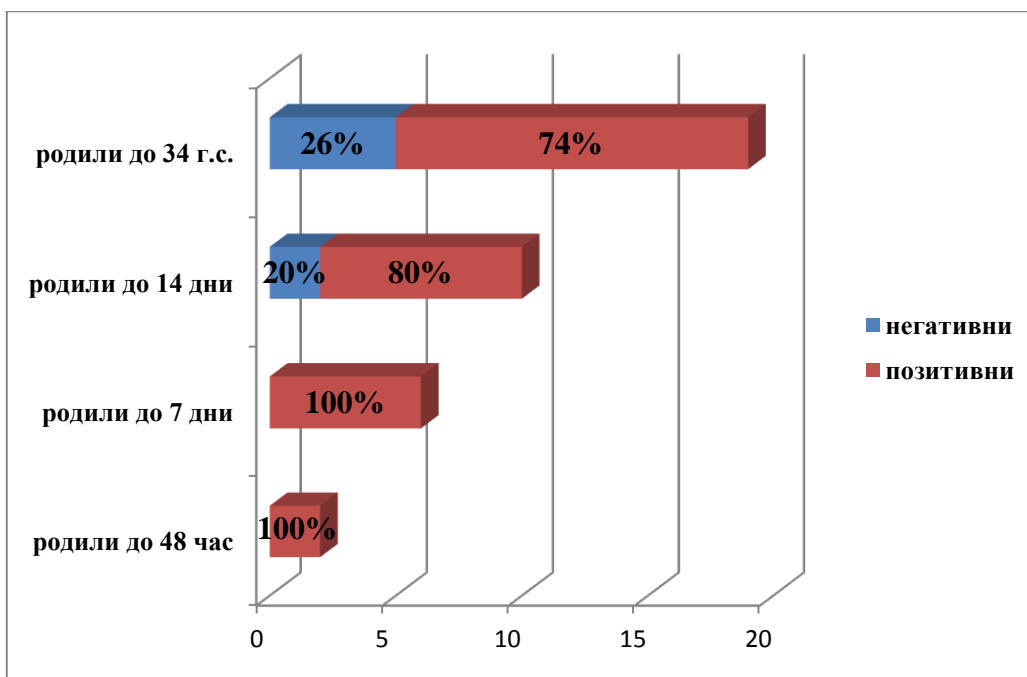
Фиг. 40 Честота на пациентките с положителен резултат за ффн, родили до 48 ч, 7 дни, 14 дни и до 34 г.с.

По отношение на отрицателните резултати се наблюдаваше следното разпределение: от всички 148 пациентки до 48 час и 7ден не се наблюдаваше раждане. До 14 ден имаме раждане при 2 пациентки (1%), а до 34 г.с. при 3% (n=5)(Фиг. 41).



Фиг.25 Честота на пациентките с отрицателен резултат за ффн, родили до 48ч, 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.42 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 34г.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 процент 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 12.

Табл.12 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%
	симптомни	41.67%	60%	78.57%			
	асимптомни	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%
	симптомни	100%	99.33%	66.67%			
	асимптомни	100%	99.23%	98.56%			

Обсъждане

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 [61] като получените стойности са близки до други такива в света [127]. Едновременно с това намалява ненужните интервенции и има добър финансов ефект [48]. 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 [206]. Този показател ни дава възможност да прилагаме теста с цел точна оценка на необходимостта от хоспитализация и болничен престой [67,41].. Независимо от наличието на клиника, при отрицателна стойност 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

[231].Комбинирането на ултразвуково измерване на маточната шийка и тест за фетален фибронектин подобрява диагностичната стойност на теста [89]. В последно време се правят и проучвания, в които се сравнява диагностичната стойност на теста от 18 до 21г.с. с резултатите от 22 до 27 г.с. Смята се, че тестът има подобна предиктивна стойност, което би дало възможност за още по-ранна диагноза на ПР [90].

Като недостатък на теста считаме изискването за липса на полови контакти в рамките на 48часа преди провеждането му, т.к се увеличават фалшиво положителните резултати [133].

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 [15,6].

Наблюдават се известни разлики с други проучвания по отношение специфичността на теста, но те са в сравними граници.

Изводи:

- 1. Жените с клинични симптоми имат по-висок процент на позитивните тестове**
- 2. Има наличие на висока корелация между броят на абортите и положителния резултат от теста**
- 3. Тестът има висока чувствителност и специфичност**
- 4. Тестът за ФФН има отлична негативна предиктивна стойност**
- 5. Резултатите от теста са високо-информативни по отношение поведението при пациентки с повишен риск от ПР, независимо от наличието на симптоми.**

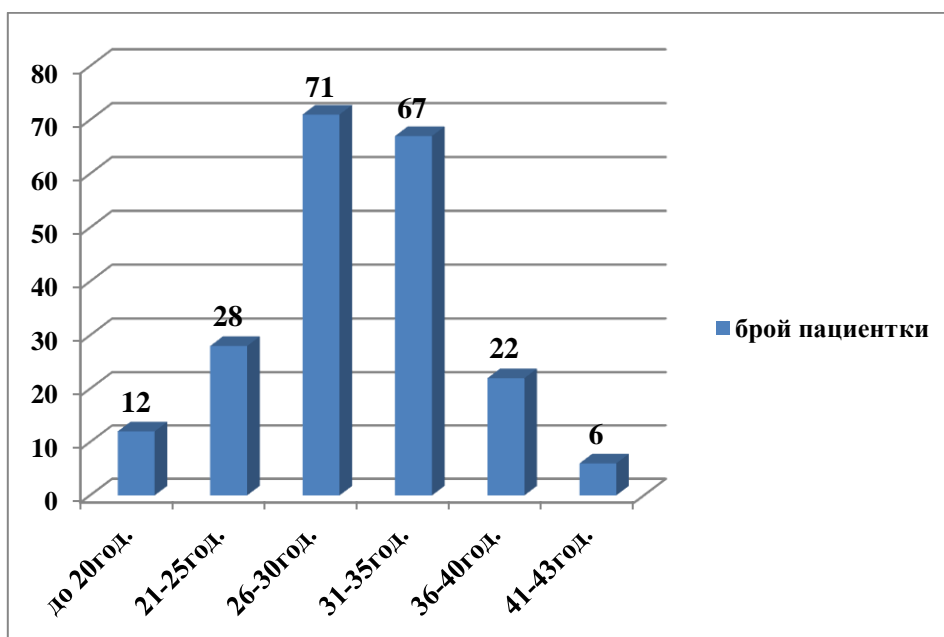
V.2.2. Плацентарен алфа микроглобулин-1 (ПАМГ-1)

С цел да се определи риска от предтерминно раждане, чрез прилагане на тест за ПАМГ-1, са включени 125 бременни пациентки. Те отново са разделени в две групи като критериите са същите както при първия тест. От пациентките отпаднаха от проучването 5 поради липса на обратна връзка.

V.2.2.1 Обща характеристика

✓ Разпределение по възраст

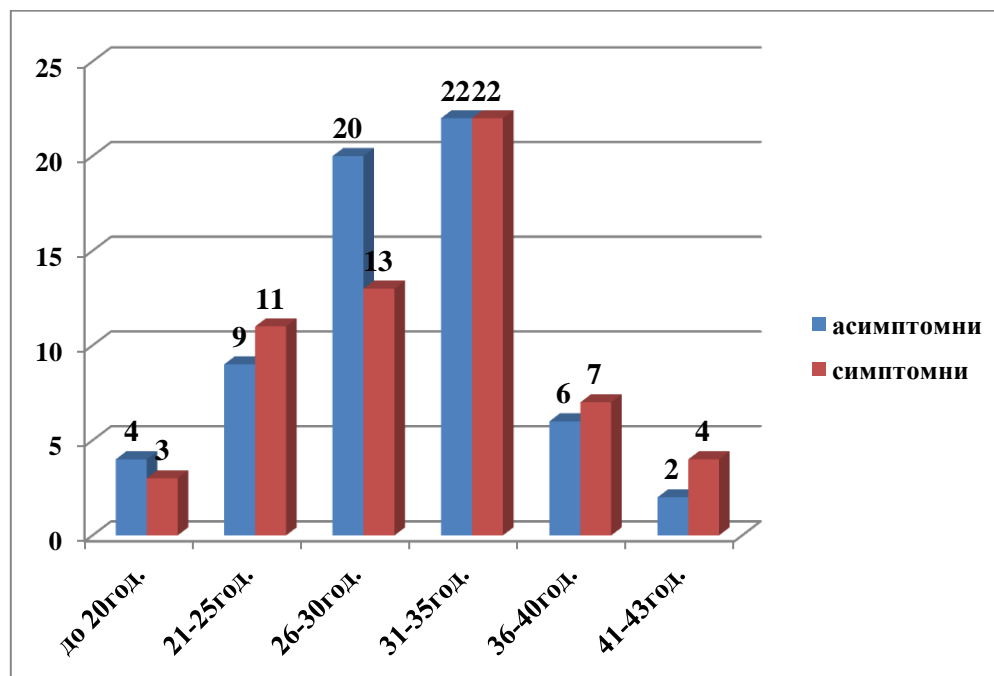
Средната възраст на пациентките с приложен тест за ПАМГ-1 е 29,4 год., като минималната възраст е 16 г., а максималната 43г. Средната възраст на групата жени, които имат симптоматика за преждевременно раждане е 28,43год., а на асимптомната група е 30.08г. (**Error! Reference source not found.**)



Фиг. 43 Разпределение на пациентките с приложен тест за ПАМГ-1 в отделните възрастови групи

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 26-30год.

В зависимост от наличието на симптоматика имаме разпределение, представено на **Error! Reference source not found.** Най-голям брой бременни в двете групи по са представителките във възрастта 31-35 години. За разлика от първия тест във възрастта 26-30 г. 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. 44 Разпределение на пациентките с приложен тест за ПАМГ-1 в отделните възрастови групи според наличие на симптоматика

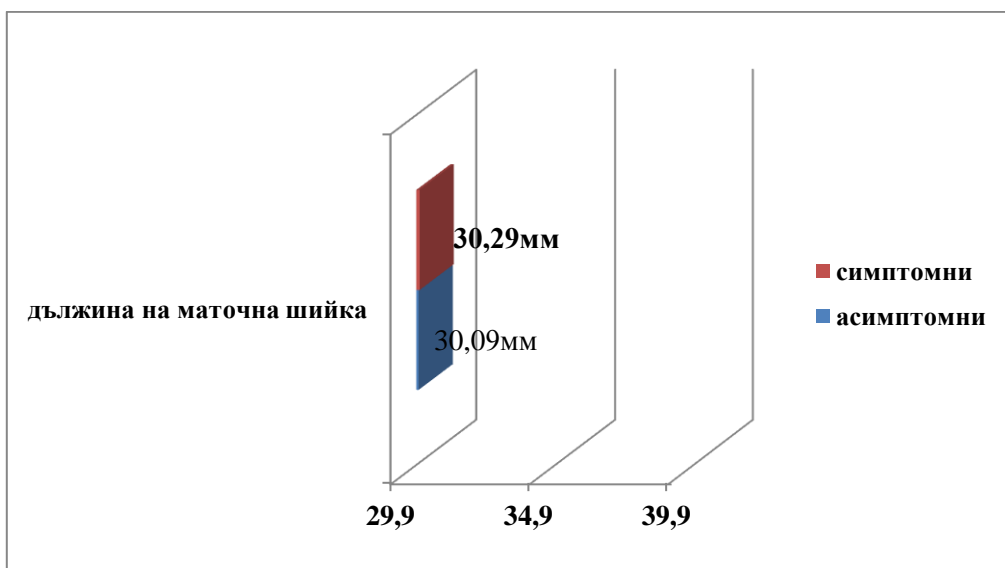
✓ *Разпределение по гестационна седмица*

Средната гестационна възраст на пациентките в двете групи е 29.88 г.с. На пациентките в симптомната група тя е 29.80г.с., а на асимптомната група е 30.02 г.с., т.е. няма разлика в този показател ($p>0.05$) (**Error! Reference source not found.**).

✓ *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. В първата група тя е 30.03 мм., а

във втората- 29.98 мм. Минималната дължина е 15 мм, а максималната е 42 мм (Фигура 45).



Фиг. 45 Средна дължина на маточната шийка (мм) при пациентки с приложен тест за ПАМГ-1 в двете групи

✓ **Анамнеза за кървене в ранна бременност**

При пациентките от групата с клинична картина има висок процент на жени с анамнеза за кървене в ранна бременност (43%), като по-голяма част от тях съответно са с позитивен тест за ПАМГ-1. В групата на асимптомните пациентки този фактор е също с висока честота (48%) (Фигура 46 и Фигура 47).



Фиг. 46 Честота на пациентките с приложен тест за ПАМГ-1 и кървене в ранен срок на бременността в симптомна група



Фиг.47 Честота на пациентките с приложен тест за ПАМГ-1 и кървене в ранен срок на бременността в асимптомна група

✓ *Придружаващи заболявания*

Придружаващите заболявания в изследваните пациентки с приложен тест за ПАМГ-1 са с почти същото разпределение, както в групата на фибронектина. Процентното разпределение на придружаващите заболявания се запазва, но има известна разлика в честотата. Най-голям процент отново са пациентки с анемичен синдром (30,8% за симптомна и 34,2% за асимптомна група) и инфекции (17,5% за първата и 24,2% за втората) (Фиг. 8 и Фигура 49).



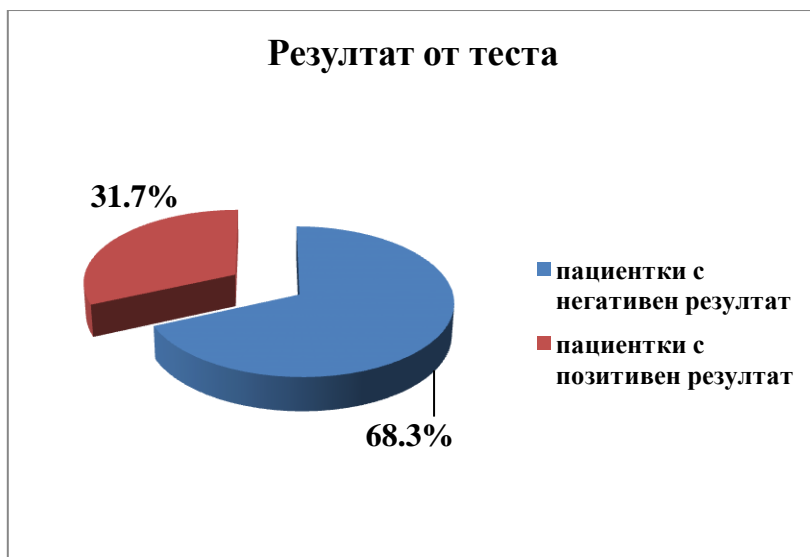
Фиг. 48 Честота на придружаващите заболявания при пациентки с приложен тест за ПАМГ-1 в симптомна група



Фиг. 49 Честота на придружаващите заболявания при пациентки с приложен тест за ПАМГ-1 в асимптомна група

V.2.2.2. Резултати и обсъждане на данните

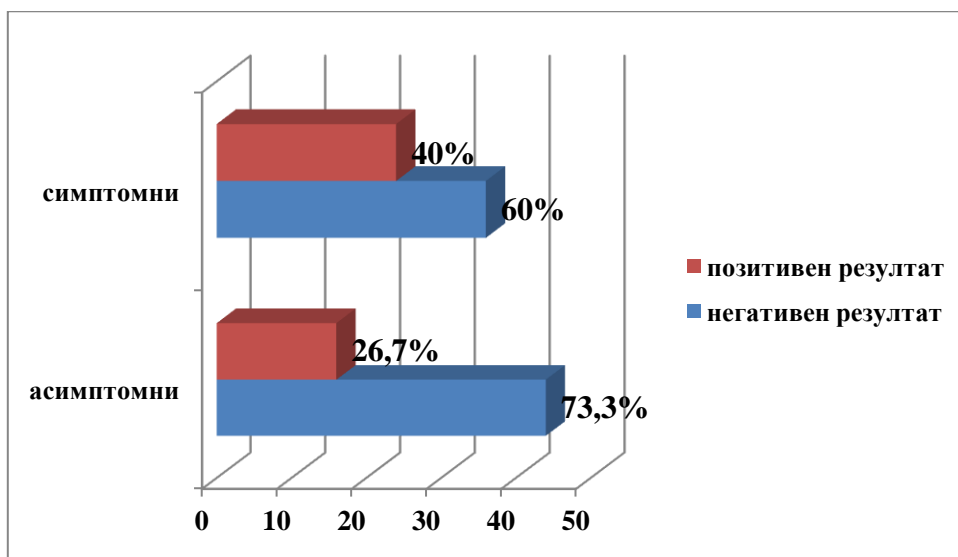
От всички 120 броя пациентки с приложен тест за ПАМГ-1 при 31,7% (n=38) имаме положителен резултат, а при 68% (n=82) отрицателен (Фигура 50).



Фиг. 50 Честота на пациентките с приложен тест за ПАМГ-1 в зависимост от резултата

✓ Резултат от теста в зависимост от наличие на симптоматика

И тук подобно на първия тест има различия в зависимост от наличието или отсъствие на клиника на преждевременно раждане. 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 51).



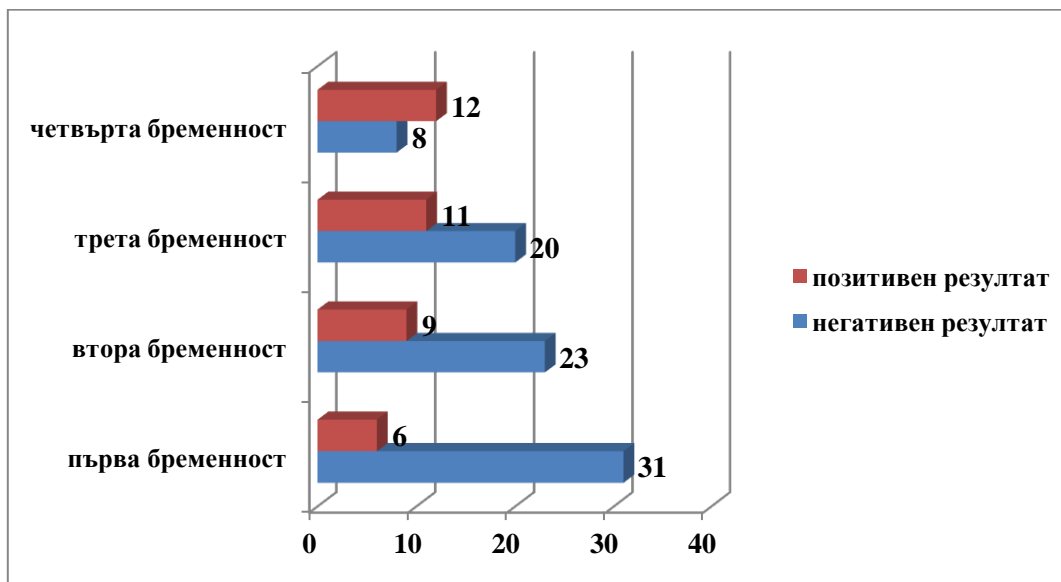
Фиг. 51 Честота на пациентките според резултата от теста за ПАМГ-1 в двете групи

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

Според поредността на бременностите установяваме същите закономерности, както при теста с фетален фибронектин. 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 13 и Фигура 52).

Таблица 13. Разпределение на пациентките според поредността 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%

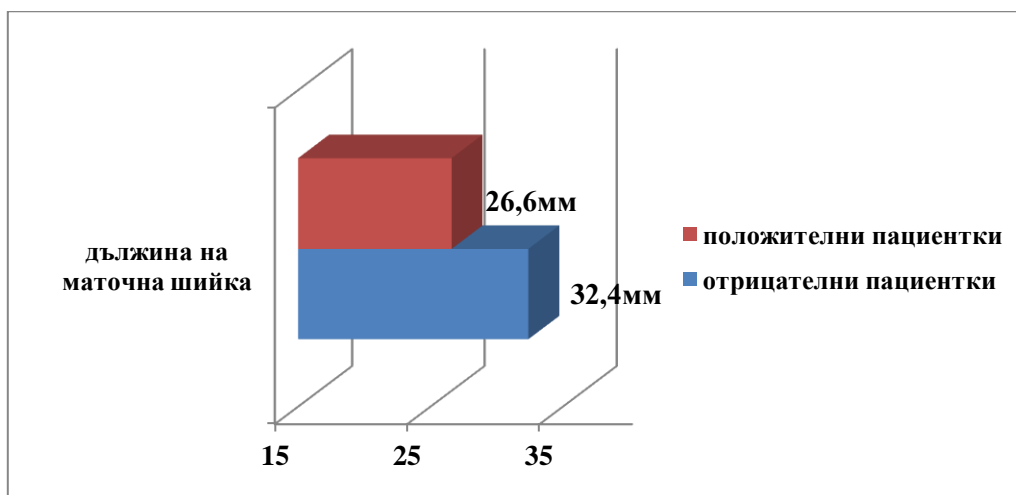


Фиг. 52 Разпределение на пациентките според поредността на бременността и резултат от теста за ПАМГ-1

И тук 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**

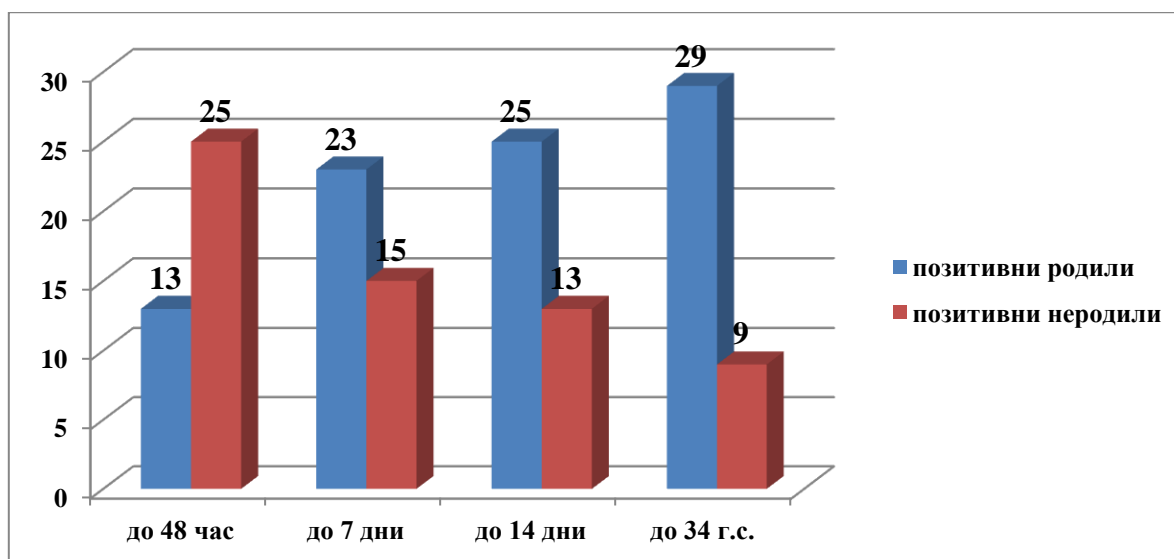
При анализ на този показател установяваме съществена разлика в средната дължина на маточната шийка и резултата от теста ($p < 0.001$). Пациентките с положителни резултати имат по-голяма дължина на маточната шийка (53).



Фиг. 53 Дължина на маточната шийка според резултата от теста за ПАМГ-1

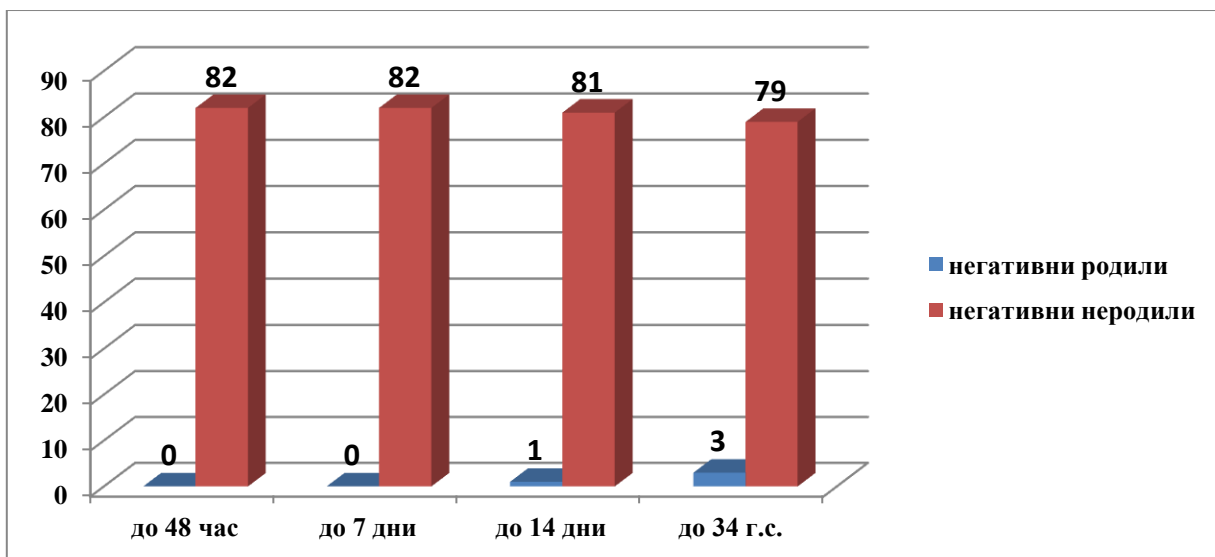
✓ **Честота на родилите пациентки в зависимост от резултата от теста**

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 54 е представено графично това разпределение.



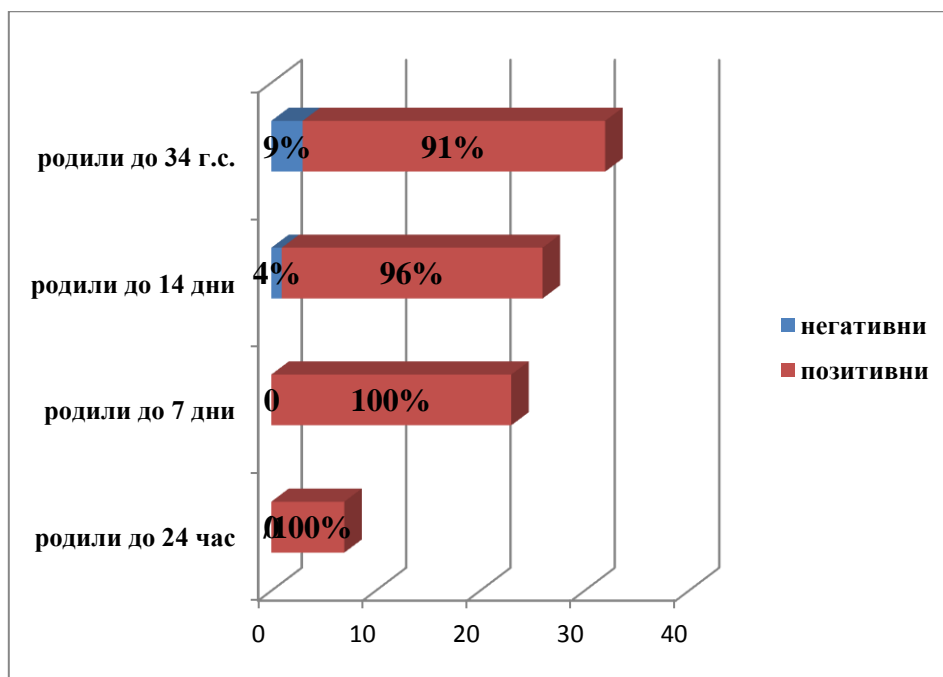
Фиг. 54 Честота на пациентките с положителен резултат за ПАМГ-1, родили до 48ч, 7дни, 14 дни и до 34 г.с.

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 54)



Фиг.54 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



Фиг.55 Честота на родилите пациентки в зависимост от резултата на теста за ПАМГ-1

✓ **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-1**

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 отново е отлична-100%. С времето се наблюдава минимално намаление (96,15%- до 14 ден и 87,88% до 34г.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 34г.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 14.

Табл. 14 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%	48.65%	59.76%
	симптомни	62.86%	66.67%	77.14%	до	до	до
	асимптомни	33.33%	60%	66.67%	75.96%	80.37%	88.56%
Негативна предиктивна стойност	общо	100%	98.78%	96.12%	95.60%	93.39% до	87.98%
	симптомни	100%	98.78%	70%	до 100.00%	99.97%	до 98.66%
	асимптомни	100%	100%	98.61%			

Изводи и обсъждане

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 [157].

Изводи:

- 1. Жените с клинични симптоми имат по-висок процент на позитивните тестове**
- 2. Има наличие на висока корелация между броят на абортите и положителния резултат от теста**
- 3. Тестът има висока чувствителност и специфичност**
- 4. Тестът за ПАМГ-1 има отлична негативна предиктивна стойност**
- 5. Тестът за ПАМГ-1 има много добра позитивна предиктивна стойност**

V.2.3. Обсъждане и сравнителен анализ на теста за ФФН и ПАМГ-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 (Таблица15).

Табл. 15 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%

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.

Изводи:

1. При пациентки с положителен резултат броят на поредните бременности е по-голям, а анамнезата за прекаран аборт е фактор с голяма значимост за позитивиране на теста
2. Пациентките с клинична картина са с по-голям процент на положителни тестове
3. Двата теста са с висока чувствителност и специфичност
4. Негативната предиктивна стойност е съпоставима при двата теста
5. Позитивната предиктивна стойност е значително по-добра за ПАМГ-1

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

С цел оценка ефикасността и безопасността при приложение на три групи токолитични медикаменти са изследвани 364 бременни пациентки, разпределени в групите на случаен принцип според постъпването в отделението. Десет от тях отпаднаха (една поради неразпознат при започване на терапията СПОМ, една поради отказ на пациентката в хода на лечението, две поради включване на друг токолитик от лекуващите лекари, седем поради изгубен контакт в хода на бременността). Всички жени са информирани по отношение очаквания резултат при приложение на терапията и евентуалните странични ефекти.

Бременните жени са разделени в четири основни групи според типа на приложения меидкамент:

1) **Група 1** -пациентки, при които е приложен медикамента .Nifedipin Техният брой е 85. Препаратът се приложи по следната схема: начална доза 10 мг п.о., след което по 10мг на 6 часа първите 24 часа. След 48 час се премина на 5мг п.о. на 8 часа. През първият час кръвното налягане беше следено през 15 минути, след което по 4 пъти дневно. Индикациите за спиране на токолизата бяха майчина тахикардия над 120 уд/мин, персистираща фетална тахикардия над 170уд/мин, силно изразени субективни оплаквания.

2) **Група 2**-пациентки, при които е приложен медикамента Хексопреналин (Gynipral) ампули от 5 мкг/ мл с Изокор (Isocor) ампули от 2,5мг/мл). За установяване ефекта на Гиппрал са изследвани 87 пациентки. Токолизата започнахме с и.в. инфузия на Gynipral 10 амп с Isocor 1ампула в разтвор на рингер от 500мл. 12-14 к/мин. Венозното приложение продължава до поява на по-изразени странични ефекти или до 48 часа, след което се преминава на таблетна форма (Gynipral 0.5мг с Isoptin таблетки от 40 мг на 6 часа).

3) **Група 3** –пациентки ,при които е приложен медикамента Магнезиев сулфат (Cormagnesin 400 -403,8мг/10мл) . Изследвани са 102 пациентки. Токолизата започнахме с Cormagnesin 400 (2 ампули в 500мл разтвор на 0,9% NaCl с дебит максимално 18-20 к/мин).

4) **Група 4**- контролна (плацебо група). Тази група е от 80 пациентки. Това са жени с маточни контракции и малка промяна в цервикалния статус, отказали

хопитализация или приети пациентки, при които бе взето решение да не се започва токолитична терапия.

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 контаркции,разширение от 2см до 4 см, скъсяване на маточната шийка над 50%.

Оценката по ИПР дава възможност за прецизиране на симптомите и степента на родовия процес. Всички показатели, включени в индекса, са достъпни и лесни за осъществяване. При изследване на показателите по отделно, не би могло да се получи точна представа за състоянието на пациентката и напредването на раждането. Коплексният анализ на скъсяване и разширение на маточната шийка и характеристика на маточните контракции ни позволява обективна преценка.

Критериите за включване в проведеното изследване са следните:

- едноплодна бременност
- гестационен срок от 26г.с. до 36 г.с.
- ЗОМ
- наличие на симптоми за предтерминно раждане с промени в цервикалния статус- ИПР от 1 до 15
- липса на противопоказания за токолиза
- съгласие на пациентката

Критериите за изключване:

- пациентки в активна фаза на ражадане (диалтация над 4см)
- абрупцио на плацентата
- интарутеринна ретардация на плода
- ПОМ
- сериозни заболявания при майката(ССЗ,диабет,бронхиална астма,пreekлампися,бъбречни,чернодробни заболявания)

- данни за хориоамнионит
- фебрилитет
- данни за вродени аномалии на плода
- данни за фетално страдание

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 36г.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. Изчислени са болничния престой и срокът на удължаване на бременността. Анализирана е зависимостта между гестационната възраст и ефекта на токолитика. Стриктно са следени кръвно налягане и сърдечна честота на майката. Маточните контракции и сърдечната дейност на плода са регистрирани кардиотокографски.

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. Обективната преценка на водещия раждането се извършваше чрез проследяване на пулс, дихателна активност, положение на пациентката в леглото по време на контракция, мимика и изражение на лицето, палпаторно чрез оценка на маточната контракция през коремната стена. За получаване субективна оценка помолихме да определят степента на болката, като изберат едно число от 0 до 3, като 0 е няма болка, 1 – слаба, търпима болка; 2 – силна болка. Въпросите зададохме преди токолизата и в хода на лечението.

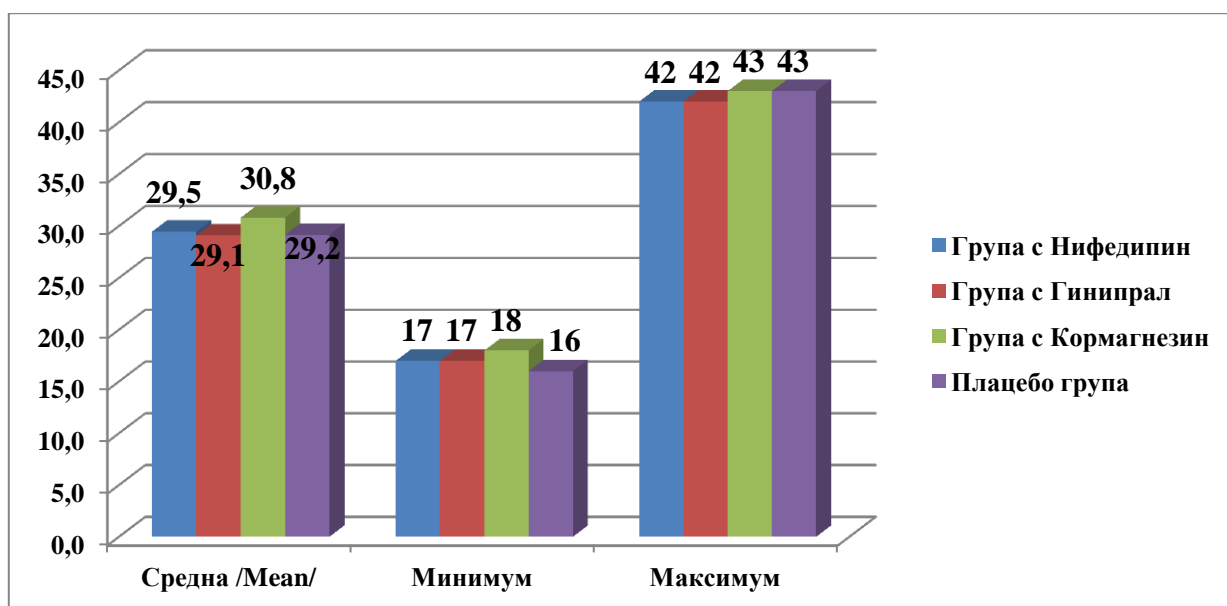
V.3.1. Обща характеристика на пациентките

V.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, показани на Табл.16 и фигура 56 .

Табл.16 Средна възраст на пациентките от четирите групи

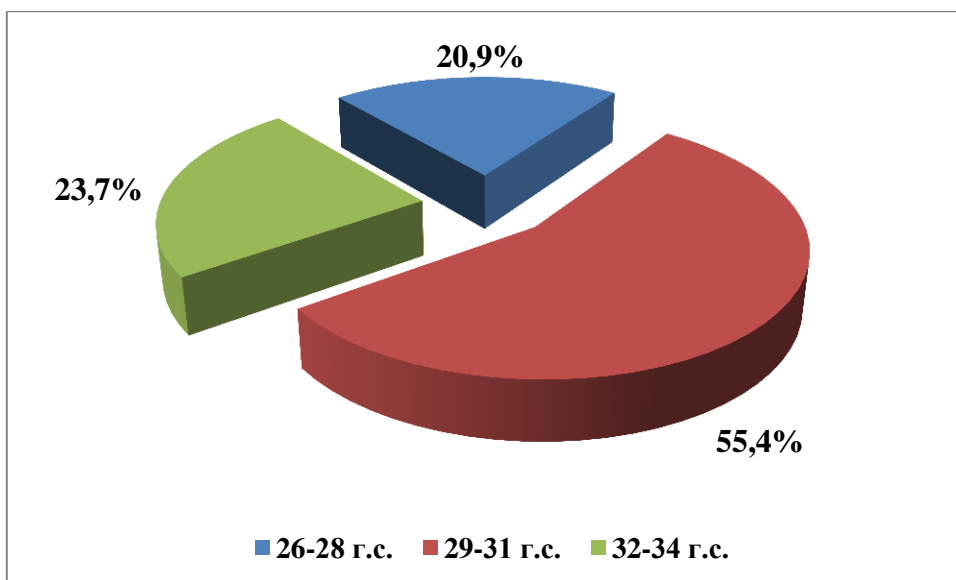
Възраст на бременната (години)					
Групи	Брой пациентки	Средна /Mean/	Стандартно отклонение/SD/	Минимум	Максимум
Група с Nifedipin	81	29.5	5.2	17	42
Група с Gynipral	87	29.1	5.8	17	42
Група с Cormagnesin	102	29.8	7.5	18	43
Плацебо група	80	29.2	6.7	16	43
Общо	350	29.9	6.4	16	43



Фиг.56 Средна възраст на пациентките от четирите групи

V.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 31.1г.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. Процентното разпределение в трите групи е представено на Фигура 57.



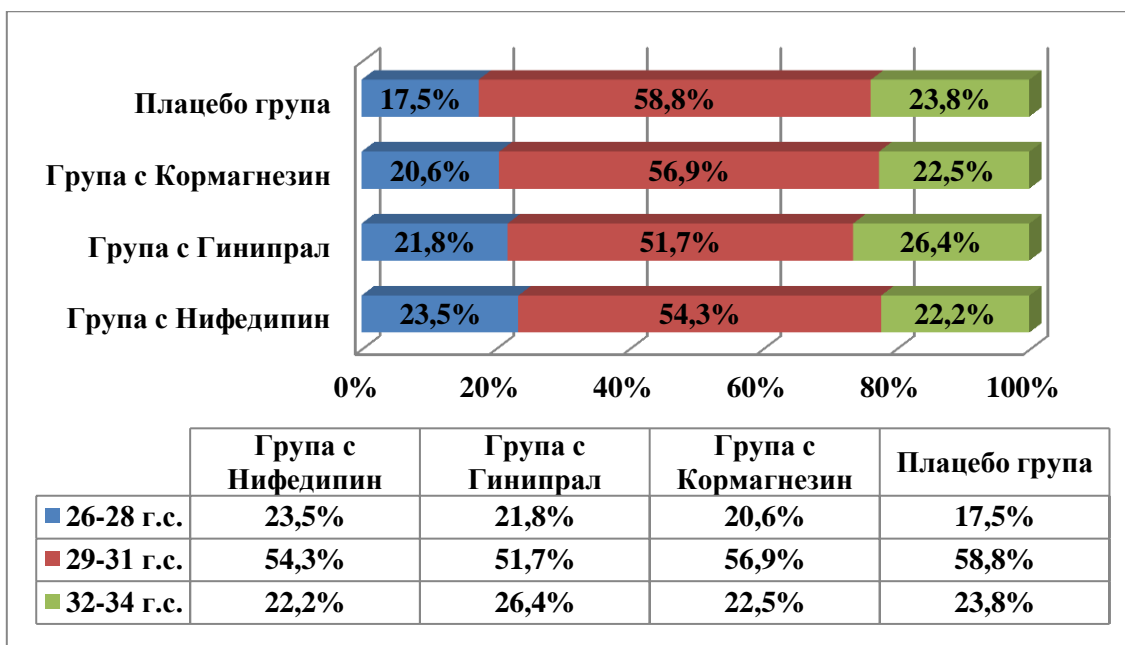
Фиг.57 Разпределение на бременните според гестационната възраст

Най-голям е дялът на пациентките в групата 29-31 г.с., където попадат 194 жени или 55.4% от включените в изследването. 83 или 23.7% от пациентките в групата на предтерминно раждане са в периода от 32 г.с. до 34 г.с., а тези в периода от 26 г.с. до 28 г.с. са 73 или 20.9% от общия брой.

В таблица 17 и на фигура 58 е показано разпределението на бременните според гестационната възраст в отделните групи

Табл.17 Разпределение на бременните според гестационната възраст в отделните групи

	Брой пациентки според гестационната възраст		
	26-28 г.с.	29-31 г.с.	32-34 г.с.
Група с Nifedipin	19	44	18
Група с Gynipral	19	45	23
Група с Cormagnesin	21	58	23
Плацебо група	14	47	19
Общо	73	194	83



Фиг.58 Разпределение на бременните според гестационната възраст в отделните групи

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 29г.с.-31г.с.. Имайки предвид, че пациентките са подбрани на свободен принцип по този показател, явно този срок на бременността е най-рисков по отношение на по-ранно раждане.

V.3.1.3. Разпределение на пациентките в четирите групи според поредността на бременността

Според поредността на бременността пациентките са разделени на четири подгрупи

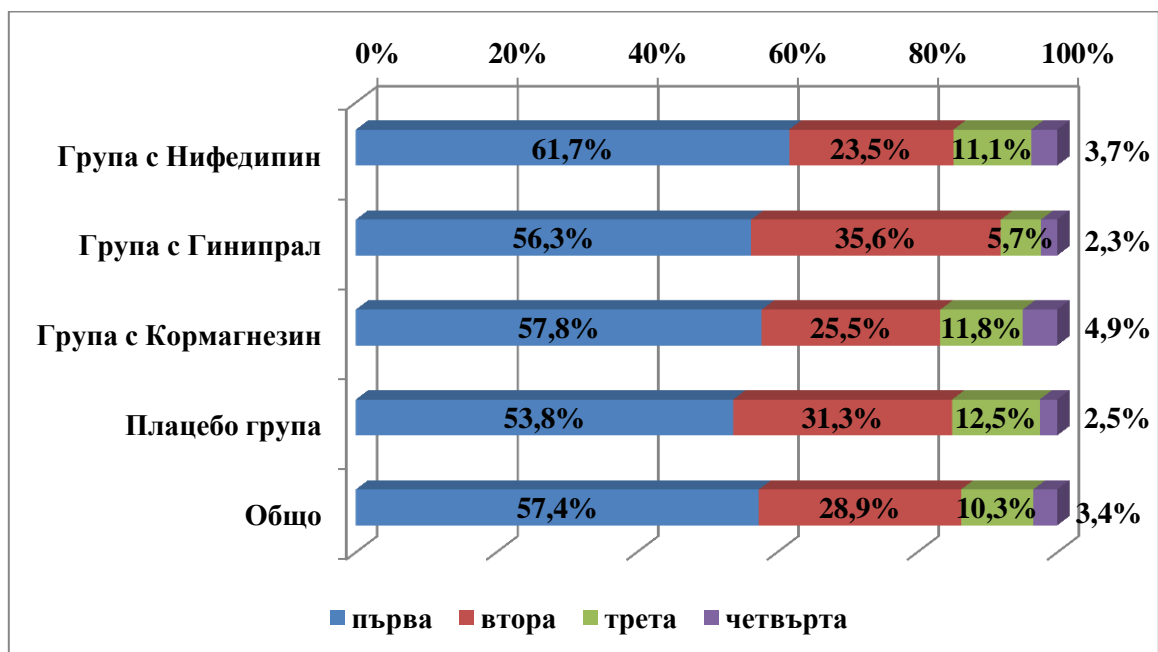
- 1) с първа бременност
- 2) с втора бременност
- 3) с трета бременност
- 4) с повече от три бременности

В общата съвкупност, най-голям е броят на пациентките с първа бременност (201). Пациентките, чиято настояща бременност е втора по ред са 101, а тези с трета и четвърта са съответно 36 и 12броя(Табл.18,Фиг. 59)

Табл.18 Разпределение на пациентките според критерия „поредност на бременността”

	Брой пациентки според поредността на настоящата бременност			
	първа	втора	трета	четвърта
Група с Nifedipin	50	19	9	3
Група с Gynipral	49	31	5	2
Група с Cormagnesin	59	26	12	5
Плацебо група	43	25	10	2
Общо	201	101	36	12

Разпределението на пациентките по критерия „поредност на бременността” в отделните групи е подобно на това в общата съвкупност, т.е., относителните дялове на пациентките с една и съща поредност на бременността в отделните групи се движат в тесни граници около стойността на съответния показател, валиден за общата група. Честотата на пациентките с различен брой бременности е представена на Фиг.59.



Фиг.59 Структура на пациентките по групи според поредността 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.

V.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 1-4см. 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 2,18см, като то също е почти еднакво в четирите групи.

Табл.19 Средни стойности на скъсяването и разширението на маточната шийка в четирите групи

	Групи	Средна /Mean/	Стандартно отклонение/SD/	Минимум	Максимум
на 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
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 приложението на медикамент ($p > 0.05$).

Табл.20 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

Обсъждане:

Според някои автори високата възраст (над 40 год) се смята за рисков фактор за спонтанно предтерминно раждане [124]. Според други [126] този показател не е рисков. При анализирани 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

първораждащите са с повишен риск за по-ранно раждане, докато многображдалите и с много бременности жени са с нисък риск [117].

Изводи

- 1) Възрастта не оказва влияние върху ефекта от токолизата**
- 2) Най-голям процент са жените с първи бременности (54%-61%). Разпределението на пациентките по критерия „поредност на бременността” в отделните групи е подобно на това в общата съвкупност**
- 3) По отношение показателите разширение и скъсяване на маточната шийка няма разлика в групите според приложения медикамент. Липсата на разлика по общите критерии ни позволява по-точна интерпретация на получените резултати**

V.3.2. Резултати- сравнение на ефективността и странични ефекти

V.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. Този критерий е определян според характеристиката на маточните контракции и субективното усещане на пациентките за болка.

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 разликата 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 120минута при повече от половината има повлияване на контракциите. Действието на токолитикът се проявява постепенно в зависимост от продължителността 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 21 са представени средните стойности на началния ефект в четирите групи.

Табл. 21 Средни стойности на времето за начален ефект в четирите групи

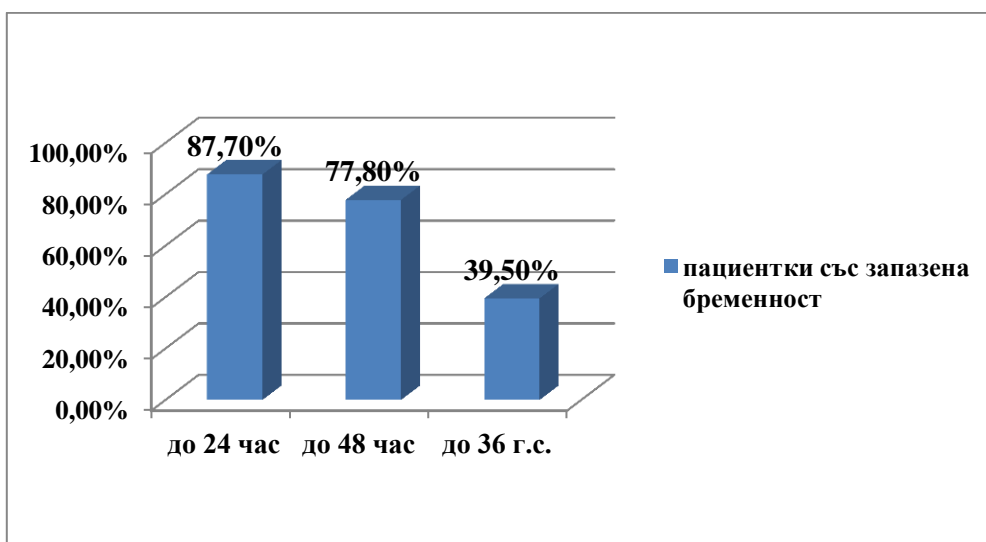
Средно време на начален ефект (мин)					
Групи	Брой пациентки	Средна /Mean/	Стандартно отклонение/SD/	Минимум	Максимум
Група с Nifedipin	81	41.84	10.40	20	65
Група с Gynipral	87	68.19	28.70	30	125
Група с CorMg	102	142.31	56.06	40	320
Плацебо група	80	-	-	-	-
Общо	350	76.58	52.15	20	320

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.

V.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.

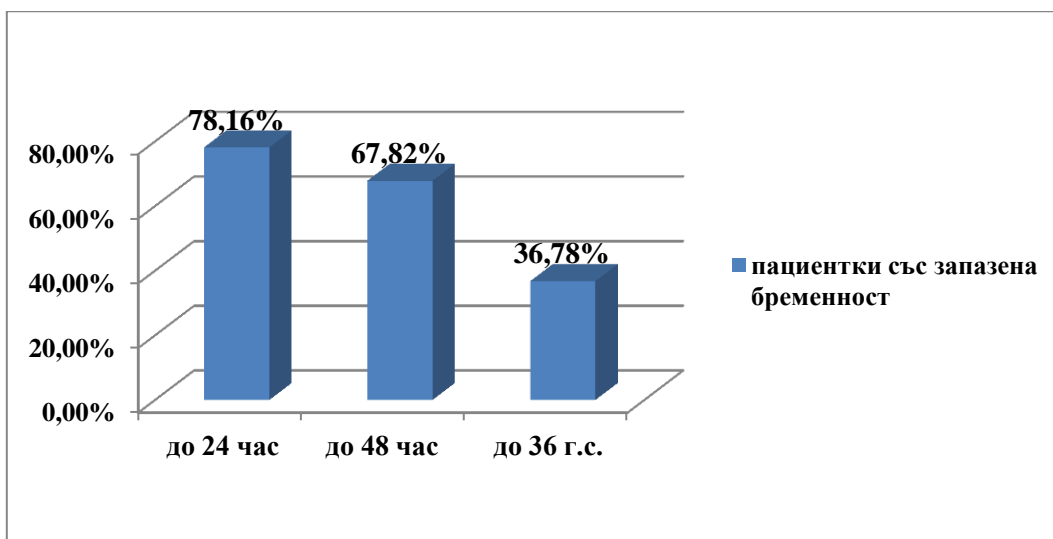
В групата с нерегулярни маточни контракции и малка стойност на индекса на преждевременно раждане (група А) се наблюдава 98% успех на токолизата с nifedipin. Това, което прави впечатление е, че Нифедипинът влияе едновременно върху честотата, продължителността и върху интензитета на маточните контракции. На фиг. 60 е представен изхода от бременността в тази група.



Фиг.60 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 (Табл. 22).

- 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 36г.с., т.е. има пълен успех на токолизата (Фиг. 61).

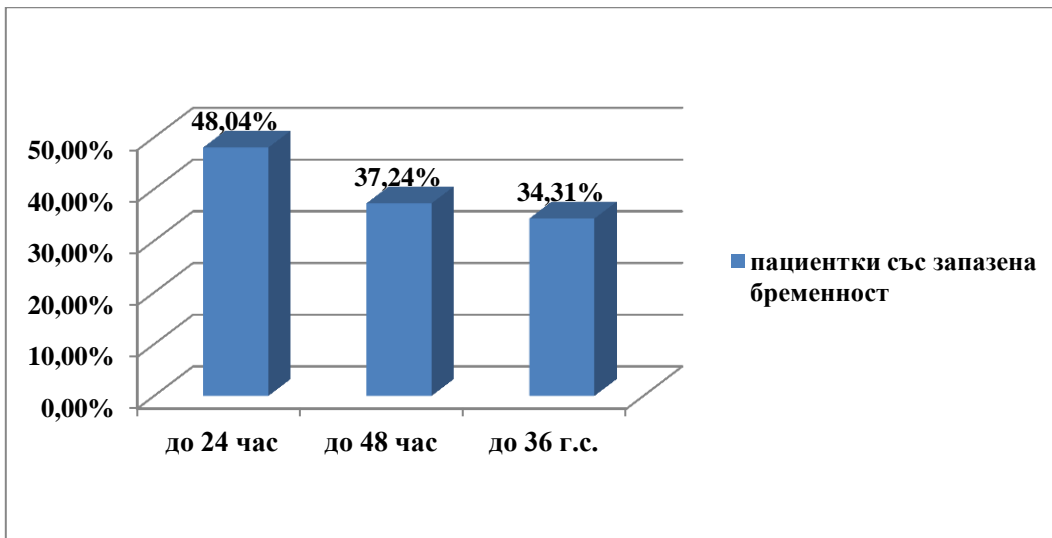


Фиг.61 Разпределение на пациентките според изхода от бременността в групата на Gynipral (до 24ч, до 48 ч и до 36г.с.)

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

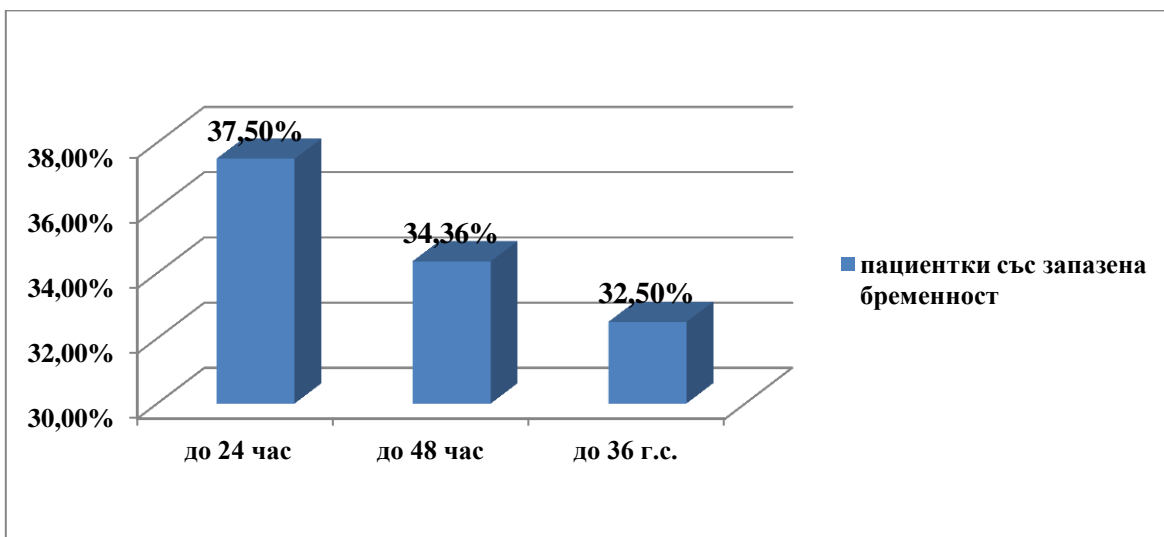
Анализът на динамичните промени на маточните контракции показва, че влиянието на Gynipral е по-силно изразено върху интензитета на маточните контракции отколкото върху тяхната честота и продължителност. Най-голям брой пациентки с неуспешна токолиза (52.9%) също са в по-ранните гестационни седмици (Таблица 22).

- От всички 102 пациентки, включени в проучването с Cormagnesin, 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 Кормагнезин има в срок на бременността 29-31г.с. (Табл.22).



Фиг.62 Разпределение на пациентките според изхода от бременността в групата на Cormagnesin (до 24ч,до 48 ч и след 36г.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. (Фиг. 63).

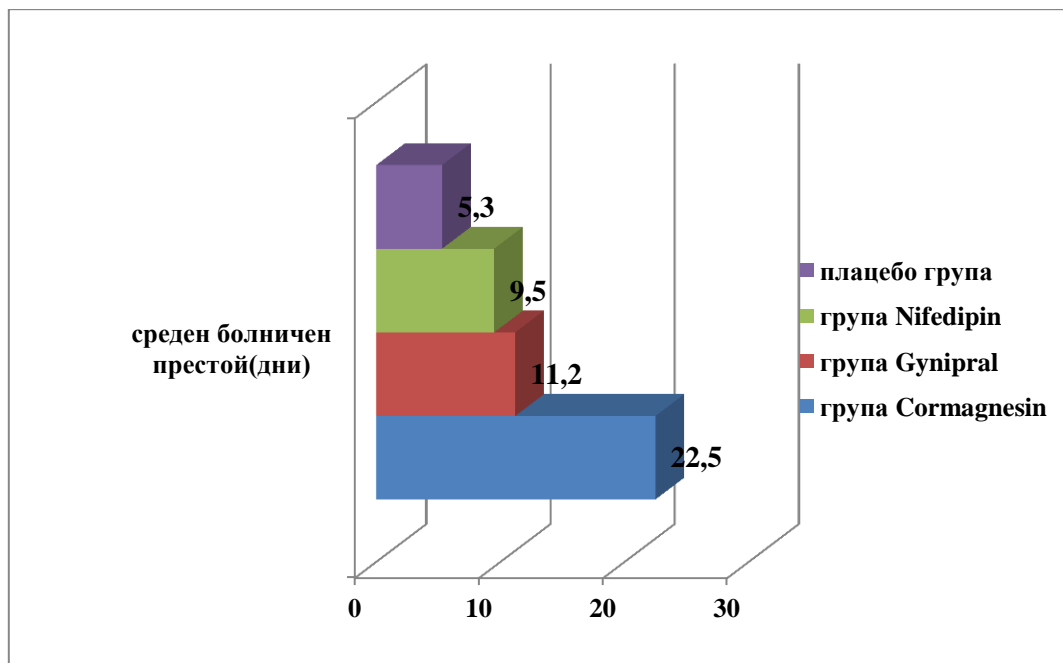


Фиг.63 Разпределение на пациентките според изхода от бременността в плацебо групата (до 24ч,до 48 ч и до 36г.с.)

V.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 ± 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.

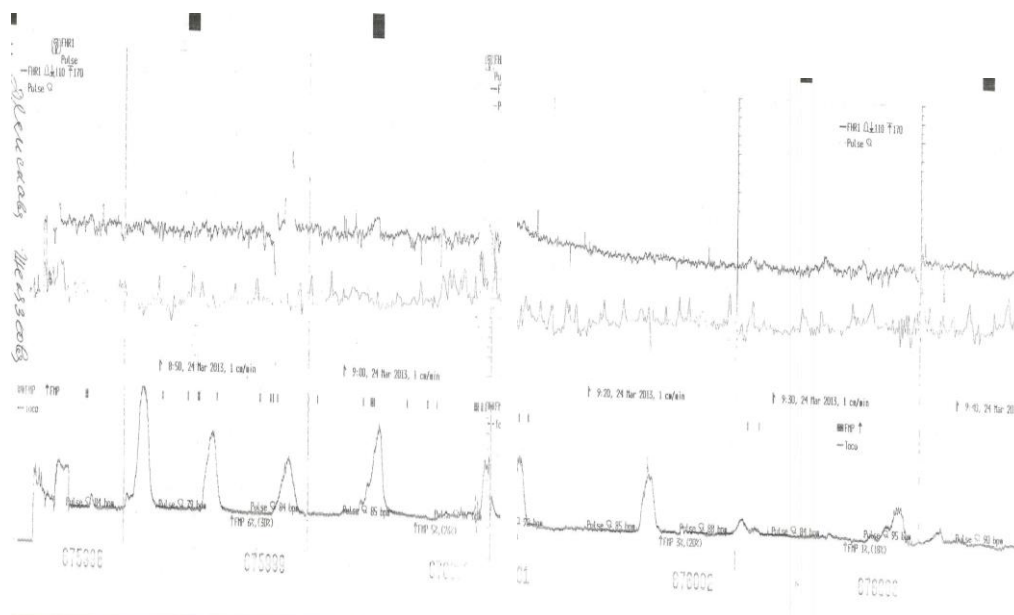
При анализ на данните се вжда, че има статистическа разлика между четирите групи пациентки по отношение на този показател ($p < 0.05$). На Фиг.65 е представено това разпределение.



Фиг.65 Разпределение на пациентките според среден болничен престой в четирите групи

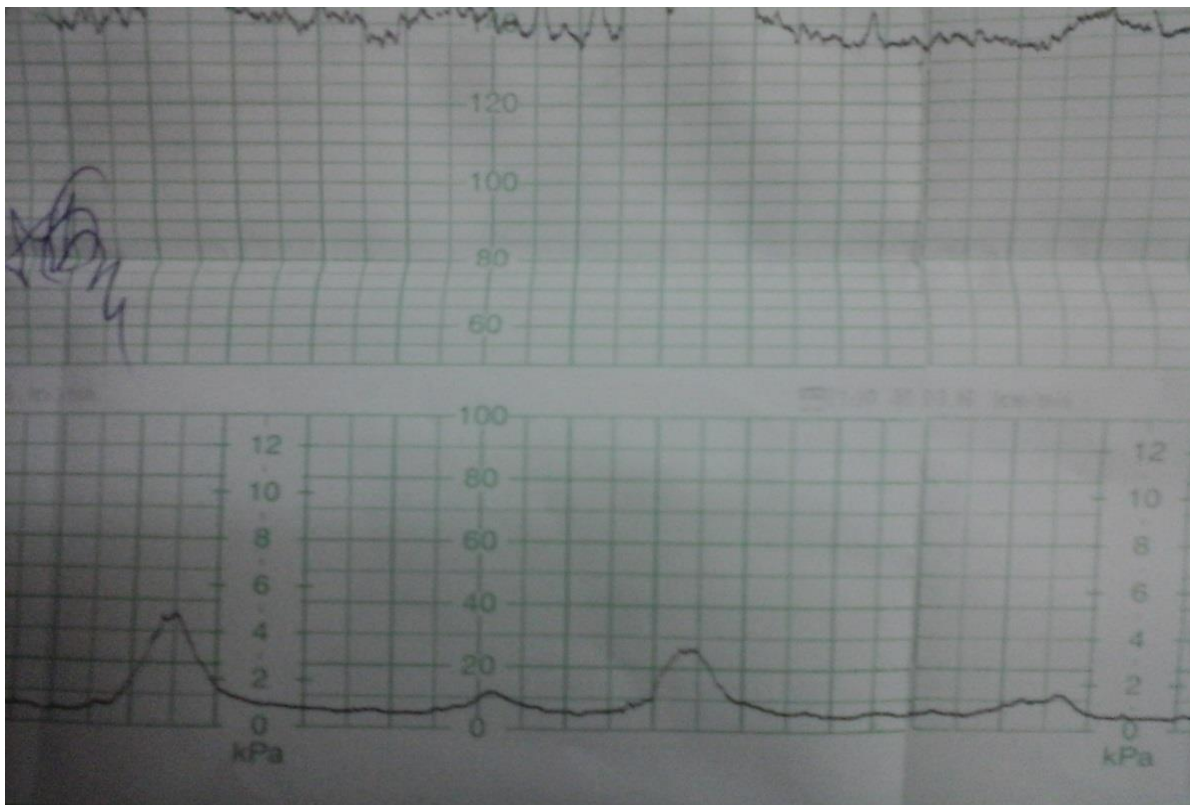
Обсъждане

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 Comagnesin. 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. Тези промени биха могли да се видят много добре на кардиотокографските записи (фиг.66).



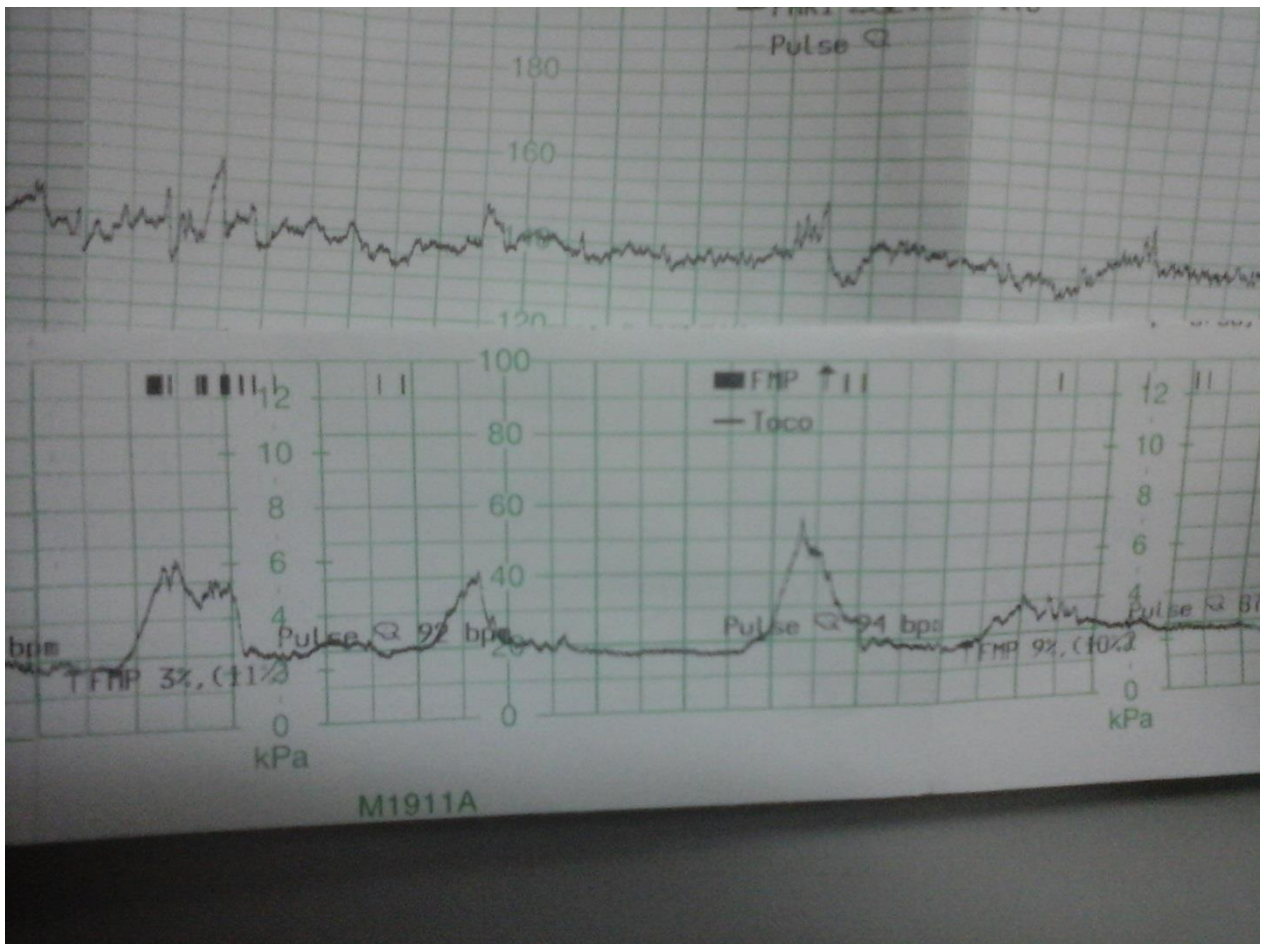
Фиг. 66 Ефект на Nifedipin върху маточни контракции

При пациентките с Gupiral до 60 минути от приложението има ефект с повлияване на маточните контракции при половината от тях (Фиг 67).



Фиг. 67 Ефект на Gupiral върху маточни контракции

В групата на Cormagnesin до 60 минута имаме само при 5,5% от пациентките повлияване и то основно на субективните оплаквания(Фиг 68).



Фиг 68 Ефект на Cormagnesin върху маточни контракции

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 съвпада с подобни проучвания в света по тази тема [175,64]. Според едно от най-новите проучвания през 2016 г., ефективността на nifedipin е съпоставима с най-добрия токолитик за момента – Atosiban [217].

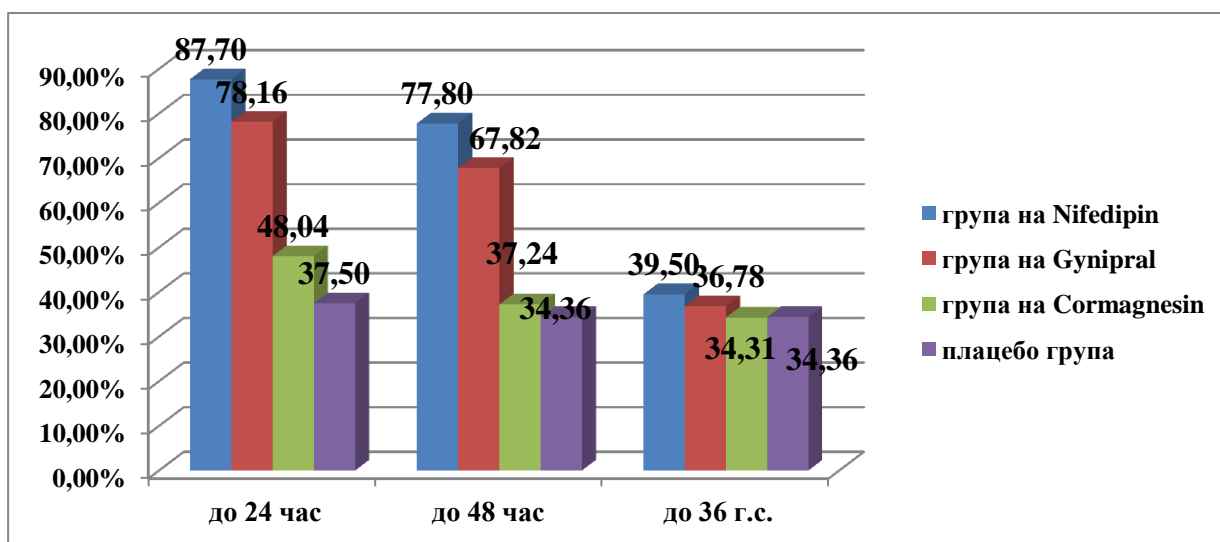
При сравнение на първа и трета група - почти два пъти повече са родилите пациентки в трета група (с 39,3% повече). Този резултат е по-различен от друго подобно на Roshan Nikbakht и екип, които имат съпоставим резултат при двете групи токолитици [155].

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 2007г., най-голямото проучване за сравнение на ефекта на Nifedipin и Cormagnesin, включващо 196 пациентки с предтерминно раждане, се получават подобни резултати [77,131]. По отношение неефективността на Кормагнезинът в последните години също има доста натрупани данни, независимо от широкото му приложение у нас [30,80].

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 (Фиг.64).

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 [85,131]. Тези резултати важат в още по-голяма сила по отношение честотата на екстремно недоносените новородени [147].



Фиг.69 Разпределение на пациентките според изхода от бременността в четирите групи (до 24ч, до 48ч и до 36г.с.)

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 26-28г.с.(Табл.22).

Табл. 21 Разпределение на пациентките с неуспешна токолиза по гестационна възраст

	Групи според гестационната възраст		
	26-28 г.с.	29-31 г.с.	32-34 г.с.
Група с Nifedipin	60.0%	40.0%	0.0%
Група с Gynipral	52.9%	47.1%	0.0%
Група с Cormagnesin	24.3%	67.6%	8.1%
Общо	37.5%	57.8%	4.7%

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 14дни и с 2,7дни по-кратък), а най-кратък в контролната група (17,2 дни по-малко от група на Cormagnesin).

Изводи

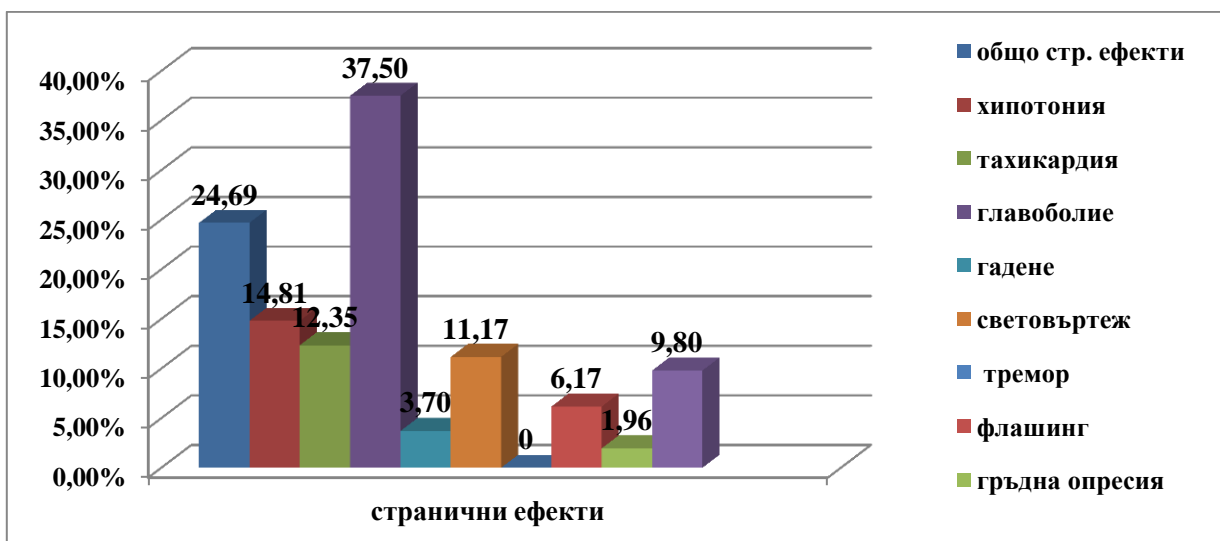
1. Началният ефект при токолизата е най-кратък в групата на Nifedipin
2. Най-ефективен по отношение запазване на бременността до 24^{-тия} и 48^{-мия} час от лечението е Nifedipin, следван от Gynipral и на последно място- Cormagnesin.
3. При сравнение на резултатите до 36 г.с. стигаме до извода, че независимо от приложената терапия, крайният брой пациентки със запазена бременност намалява и разликата между групите се изравнява.
4. Основният акцент трябва да е върху острата токолиза с цел завършване на КСП. Продължителната терапия не води подобряване на прогнозата по отношение изхода на бременността

V.3.2.4 .Странични ефекти

Страничните ефекти, както отбелязахме по-горе са отчетени според субективните оплаквания на пациентките.

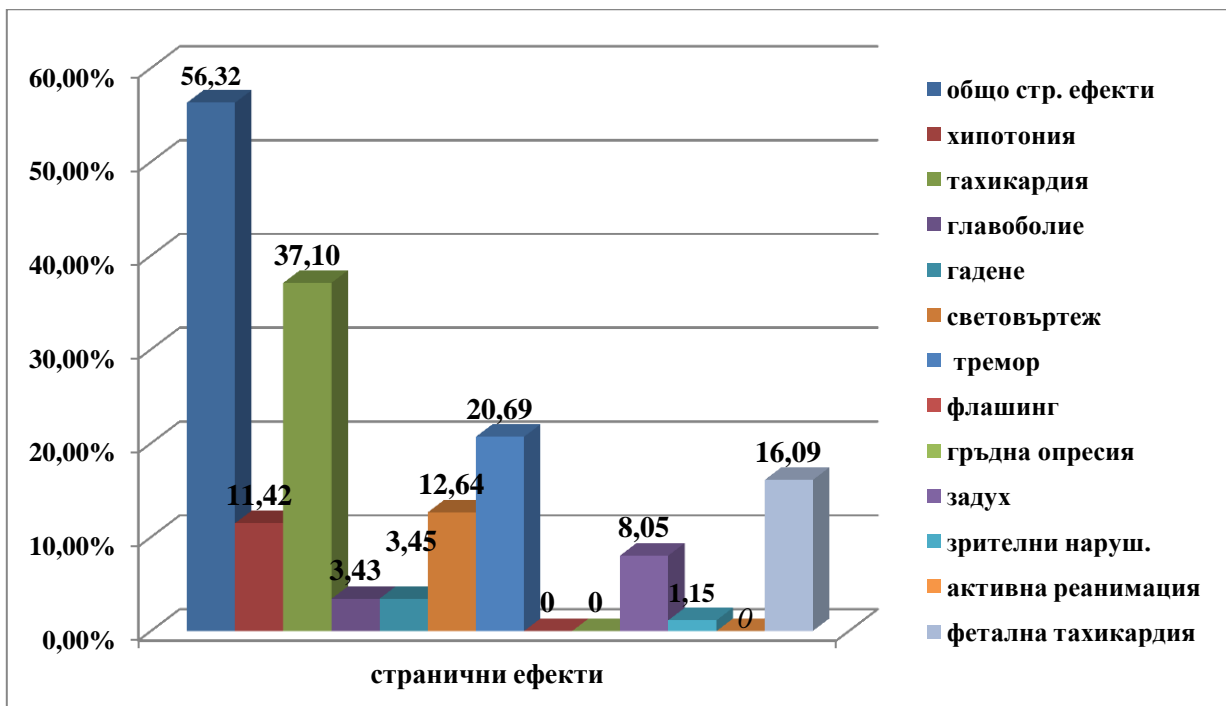
В групата на Nifedipin честотата на регистрираните оплаквания е 24,69% (n=20). Най-чести са хипотония при 14,81% (n=12), майчина тахикардия при 12,35% (n=10) и фетална тахикардия 12,35% (n=10). Останалите най-характерни оплаквания са световъртеж 11.11% (n=9), главоболие 8.64% (n=7), флашинг 6.17% (n=5) 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).



Фиг. 70 Честота на страничните ефекти в групата на Nifedipin

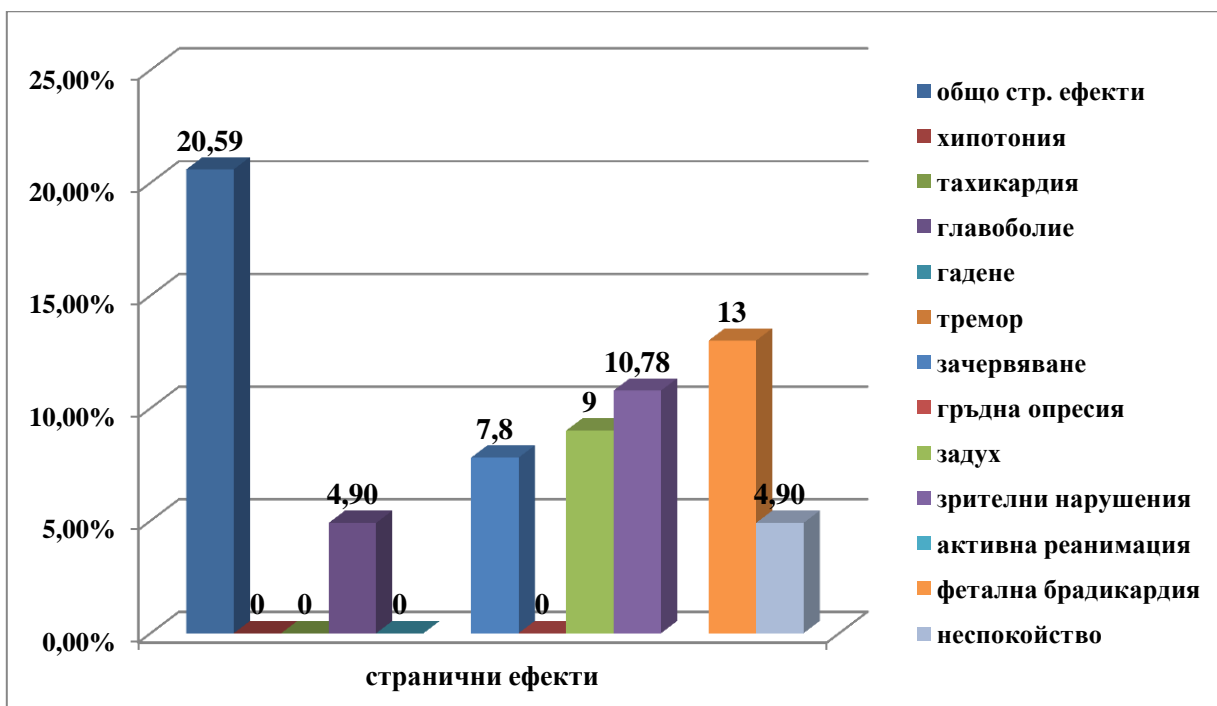
- В групата на Gynipral установихме, че при 56,32% (n=49) от пациентките се проявиха странични ефекти, което е значително по-висок процент, в сравнение с честотата им в първата група. При жените, които получават гинипрал е отчетено наличието на странични ефекти- хипотония 11,49 % (n=10), тахикардия 37,10 % (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) (Фиг. 71).



Фиг. 71 Честота на страничните ефекти в групата на Gynipral

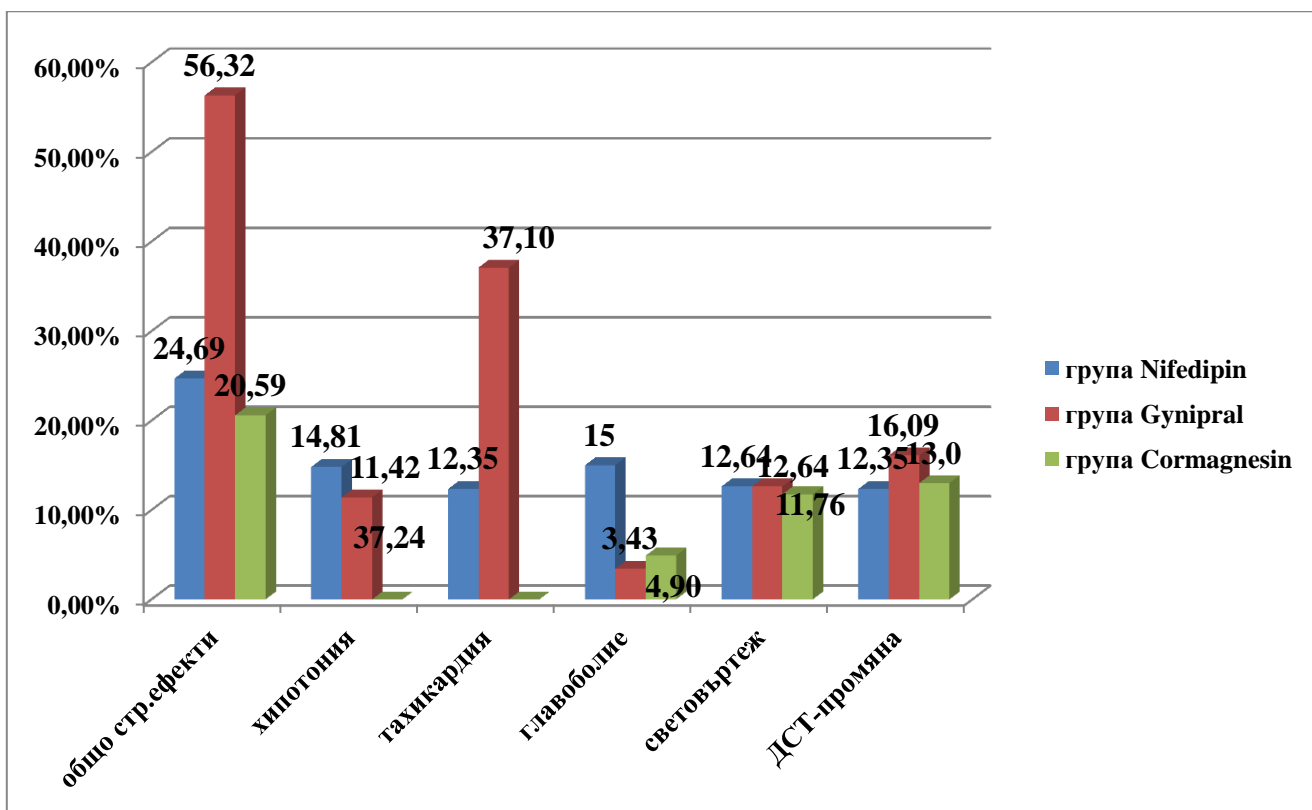
- Честотата на регистрираните оплаквания в групата на Cormagnesin е 20.59 % (n=21). Най-честите оплаквания са от зачервяване и топли вълни- 7,84% (n=8), главоболие- 4,90 % (n=5), неспокойство- 4,90 % (n=5), гадене -4,90%(n=5), световъртеж - 11,76% (n=12), замъглено виждане- 10,78% (n=11), фетална брадикардия при 9,12% (n=13), задух 8,05%(n=9), гадене 4.90% (n=5).(Фиг. 72).

Не бяха отчетени сериозни странични ефекти и необходимост от реанимация.



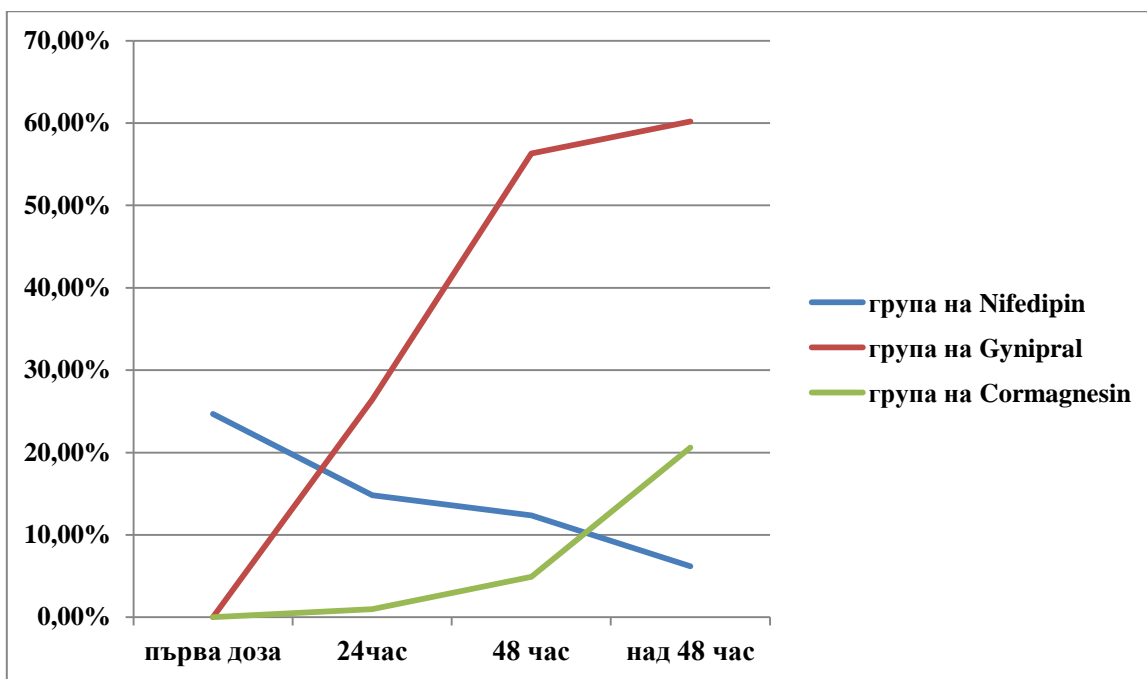
Фиг. 72 Честота на страничните ефекти в групата на Cormagnesin

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 $\frac{1}{4}$ 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 Gynipral 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 фиг 73 е представена общо честотата на най-срещаните оплаквания.



Фиг. 73 Честота на страничните ефекти в трите групи

При анализиране на оплакванията ни направи впечатление, че в групата на Nifedipin, те се изявяваха най-често след прием на втората таблетка. Честотата им рязко намалява на половина до 24 час (14,81%). След 48 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 (Фиг. 74).



Фиг. 74 Динамика на оплакванията в трите групи

✓ Средно диастолично кръвно налягане

Средното диастолично налягане характеризира част от промените, които настъпват в ССС при приложение на медикаментите. Неговата стойност по-точно корелира с влиянието и страничните ефекти на трите медикамента върху ССС в сравнение със систолното кръвно налягане. В зависимост от механизма на действие промените са различни в трите групи.

- На таблица 23 сме представили средното, минималното и максималното диастолично кръвно налягане при пациентките в групата с Nifedipin съответно на 1-ви час, 24-ти час и 48-ми час след началото на токолизата. Както се вижда от таблицата, средното диастоличното налягане 60 минути след началото на токолизата е $59,44 \pm 6,17$ mmHg, на 24 час $68,83 \pm 4,95$ mmHg, а на 48 час - $70,12 \pm 5,24$ mmHg. При 24,69 % (n=20) от пациентките има регистрирана хипотония (стойности на кр. налягане под 80/50mmH), 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 минути 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 [216].

Табл.23 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
24час	68,83	60	80	4,95
48час	70,93	60	80	5,24

- При лечение с Gynipral се наблюдават много по-малки промени в диастолното налягане. Средните стойности на диастолното кръвно налягане в тази група пациентки на 60- та минута са $61,03 \pm 4,32$ mmHg, на 24 час $69,25 \pm 4,67$ mmHg, а на 48 час $70,93 \pm 5,16$ mmHg. 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. На таблица 24 са представени средните стойности на кръвното налягане на 1-и, 24-и и 48-ми час от токолизата с Gynipral.

Табл. 24 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
24час	69,25	60	80	4,67
48час	70,12	60	80	5,16

- В групата на Cormagnesin по отношение на диастолното кръвно налягане се наблюдаваха по-малко промени. Средните диастолни стойности на 1-ви час на кръвното налягане бяха: 62,45 ±4,86 mmHg, на 24 час 65.39±4.60 mmHg, а на 48 час са 63.59±3.18 mmHg. Този показател остана стабилен в хода на лечението и не беше необходимо допълнителна корекция в дозата или добавяне на друг медикамент (Таблица 25).

Табл. 25 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
24час	65,39	60	80	4,60
48час	63,59	55	70	3,18

- В плацебо групата средните диастолни стойности на 1-ия час на кръвното налягане бяха $63,56 \pm 5,80$ mmHg, на 24 час съответно $66,13 \pm 5,09$ mmHg, а на 48-ми час- $64,71 \pm 4,24$ mmHg. Обяснимо няма разлика във времето при тези стойности и те се доближават в най-голяма степен до стойностите в групата на Cormagnesin (Таблица 26).

Табл.26 Средно, минимално, максимално диастолно кръвно налягане (в mmHg) и стандартно отклонение - 1, 24 и 48 часа в плацебо- група

Диастолно кръвно налягане в групата в плацебо група /mmHg/					
Време от началото на токолизата	Средно /Mean/	Минимално	Максимално	Стандартно отклонение/SD/	
60 минута	63,56	50	80	5,80	
24час	66,13	60	80	5,09	
48час	64,71	60	80	4,24	

✓ *Средна сърдечна честота*

- В групата на Nifedipin средната сърдечна честота на 60 минута е 83, 68 уд/мин (минимална 68, максимална 135, стандартно отклонение 17,42 или $83,68 \pm 17,42$ уд/мин). 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 флукутации в сърдечната честота, но с не по-високи стойности от 135 уд/мин. На 24 час средната сърдечна честота беше $75,67 \pm 5,58$ уд/мин.

Табл. 27 Средна, минимална, максимална сърдечна честота(уд/мин) и стандартно отклонение – 60мин и 24ч,след началото на токолизата с Nifedipin

Сърдечна честота на пациентките в групата с Nifedipin (уд/мин)					
Време от началото на токолизата	от на	Средно /Mean/	Минимално	Максимално	Стандартно отклонение/SD/
60 минута		83,68	68	135	17,42
24час		75,67	68	85	5,58

- 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 (Таблица 28).

Табл. 28 Средна, минимална, максимална сърдечна честота и стандартно отклонение, при пациентки на токолиза с Gynipral на 1-ви и 24-ти час след началото

Сърдечна честота на пациентките в групата с Gynipral(уд/мин)					
Време от началото на токолизата	от на	Средно /Mean/	Минимално	Максимално	Стандартно отклонение/SD/
60 минута		66	70	115	8,83
24час		78,91	70	112	6,42

- В групата на Cormagnesin не бяха отчетени съществени разлики в сърдечната честота на майките след започване на инфузията. Средната сърдечна честота се движеше на 60 минута в рамките на $69,60 \pm 2,05$ уд/мин,а на 24 час- $69,75 \pm 2,77$ уд/мин. При 11,76 % (n=12) от пациентките регистрирахме понижаване на основната сърдечна честота и съответно с това фетална брадиакрдия (Таблица 29).

Табл.29 Сърдечна честота - минимална, максимална, средна и стандартно отклонение на 60-та мин и 24-ти час след началото на токолиза с Cormagnesin- уд/мин

Сърдечна честота на пациентките в групата с Cormagnesin(уд/мин)					
Време от началото на токолизата	от на	Средно /Mean/	Минимално	Максимално	Стандартно отклонение/SD/
60 минута		69,60	66	77	2,05
24час		69,75	56	75	2,77

В третата група средната сърдечна честота на майките на 60 минута се движеше в рамките на $69,5 \pm 2,06$ уд/мин, а на 24 час- $69,61 \pm 2,40$ уд/мин.

Табл.30 Сърдечна честота - минимална, максимална, средна и стандартно отклонение на 60-та минута и 24-ти час в плацебо група

Сърдечна честота на пациентките в плацебо група(уд/мин)					
Време от началото на токолизата	от на	Средно /Mean/	Минимално	Максимално	Стандартно отклонение/SD/
60 минута		69,50	66	77	2,06
24час		69,61	64	74	2,40

✓ **Сърдечна честота на плода**

Анализът на наблюдаваните промени в основната сърдечна честота (ОСЧ) на плода бяха съобразени с по-високите референтни стойности в малките гестационно срокове (в по-ниските гестационни срокове ОСЧ е по-висока). При недоносеният плод е характерно едно превалиране на симпатикуса над вагуса, което се изразява с нормално за тези гестационни седмици увеличаване на ОСЧ. Това явление е нормално и физиологично, ако няма прибавена патология от страна на майката и 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 мониторийния запис е съобразена с приема на медикамента и гестационната възраст.
- В групата на Gynipral основната сърдечна честота(ОСЧ) се движеше от 120-180уд/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 Cormagnesin 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 брадикардия.
- ✓ 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.
- ✓

Обсъждане

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 [121]. Това усложнение се наблюдава при агресивна токолиза и силна хидратация. В света има регистрирани и случаи на майчина смърт.

Двойно по-малко са в останалите две групи-около ¼ от пациентките. В тази връзка е препоръката за употреба на Nifedipin на френски екип, който установява много ниска честота на страничните ефекти [43].

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 Gynipral и брадикардия в групата на Cormagnesin.

В литературата се срещат съобщения за опасността от костни фрактури при дълга инфузия на Кормагнесин. Hung и сътр. през 2005 изследват продължителната инфузия с

магнезиев сулфат, хипокалциемията и риска от остеопороза чрез магнитен резонанс на костите и костната плътност. Този доклад показва положителна връзка и препоръка за избягване на продължителна токолиза, особено в съчетание с „режим на легло [94]. При нашите пациентки не сме наблюдавали подобни оплаквания поради липса на продължително проследяване.

При отбелязване на оплакванията от страна на пациентките прави впечатление, че субективните оплаквания не винаги кореспондират с данните, получени от апаратните методи. Например, степента на установената учестената сърдечна дейност и хипотония не се усещаше от пациентките и не налагаше допълнително лечение. По-голяма част от пациентките бяха склонни да се продължи максимално възможно токолизата с оглед по-добра перспектива на бременността.

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 час. В останалите две групи честотата нараства право пропорционално на продължителността на инфузията. в групата на Гинипрал след 48 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 [55].

Изводи

- 1. Честотата на регистрираните странични ефекти е най-голяма в групата на Gynipral.**
- 2. Честотата на страничните ефекти с времето намалява в групата на Nifedipin и се увеличава в групата на Gynipral и Cormagnesin.**

VI. ИЗВОДИ

1. Анамнестичните фактори и придружаващите заболявания влияят върху честотата на ПР

- 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 правопрпорционална зависимост с честотата на позитивни тестове
- 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 ДИСЕРТАЦИОННИЯТ 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

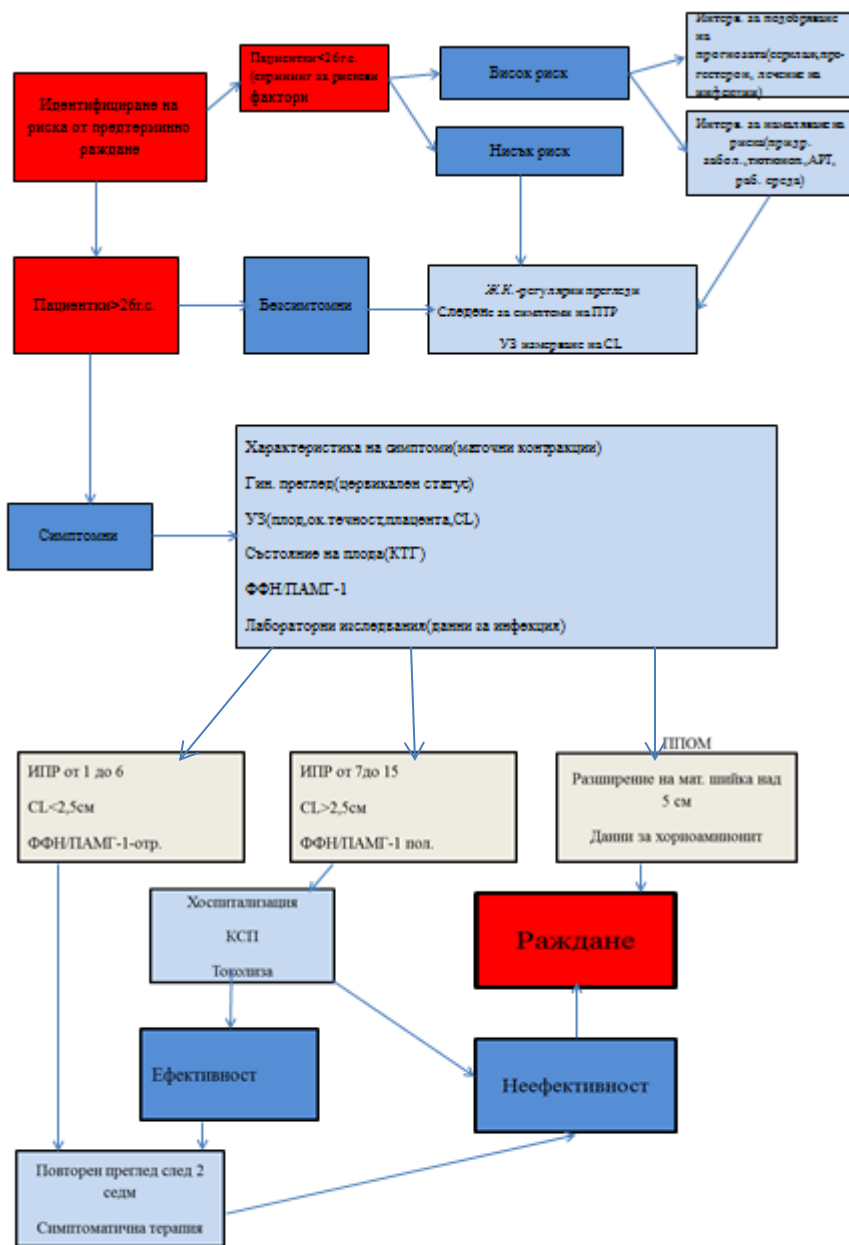
Потвърдителни приноси:

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

Научно-практически приноси:

8. 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 бременни пациентки с повишен риск от предтерминно раждане/поведение



VIII. ПУБЛИКАЦИИ, СВЪРЗАНИ С ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД.

Карамишева В. , Съвременни принципи и методи за токолиза 2010, Акушерство и Гинекология“ 2010;49 (10):53-54

Карамишева 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.

Карамишева 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.

Карамишева 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.

Карамишева 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

Налбански Б., Е. Павлова, В. Карамишева. Nutri-mag - право на избор за магнезиева токолиза, “ Акушерство и Гинекология“ 2009, 48(2): 12-15

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'Acad'emie bulgare des Sciences) 2016, 69 (5):659-664

IX .КНИГОПИС

- 1.Алексиева Д., Б. Маринов, В. Карамишева, Б. Слънчева, Е. Шопова.Уроинфекциите по време на бременност и честота в ранния неонатален период (2007-2009). „Акушерство и Гинекология“. 2009;48(2):23-5.
2. Иванов С., Предтерминно раждане и недоносен плод– предизвикателства пред акушеро-гинекологичната практика. Health. Bg, 2013(5): 12-15.
3. Камбурова М., Христова И. Фактори от семейно-битовата среда на майката, свързани с раждането на недоносено дете (под печат).
4. Ковачев С. Има ли зависимост между вагиналната колонизация със стрептококи група В и преждевременните раждания? „Акушерство и Гинекология“. 2003;42 (2):3-5.
5. Ковачев С. Вагинална екосистема. „Акушерство и Гинекология”, 2011; 50 (3): 41-50 4.
6. Колев Н., Е. Ковачев, С. Иванов, Я. Корновски, К. Цветков, М. Ангелова, А. Цонев, Е. Исмаил. Съвременни методи за диагностика на преждевременното раждане. „Акушерство и Гинекология”, 2013;52(2):5-11.
7. Малинова М. Клинично поведение при къса шийка. Акушерство и Гинекология, 2013; 52(1):41-8.
8. Михова, М., Ст. Иванов, А. Николов, Ив. Митов, Д. Йорданов, В.Узунова, Е.Шопова - Цервико-вагиналните инфекции като рисков фактор за предтерминното раждане . Сп. „Акушерство и Гинекология .2007;46(9):27-31.
9. Мъсева А. Диагностициране на инфекцията като причина за предтерминното раждане и определяне степента на нейното 2011.Докторска дисертация. МУ-МФ, София
10. Мъсева, А.,А. Димитров.,А Николов. Участие на гениталните микоплазми: Ureaplasma urealyticum и Mycoplasma hominis в процесите на предтерминното раждане.Акуш.и гинекол.,2007.46(4):12-14.
11. Мъсева, А., А. Димитров, Е. Шопова, А. Николов, Б. Маринов, Ан. Дуковски, Т. Гарнизов - Профилактика на неонатален сепсис причинен от група В-стрептококи – бърз метод за откриване на носителство и практическата му употреба .Акуш. и гинекол., 2006;45(3):36-9.
12. Николов А. Превенция на ДЦП през бременността и по време на раждането“; Health Bg; 2012;6;(44-45)

13. Николов А., Марков Д., Димитров А., Иванов Ст., Дяволов В. Лечение на преждевременното раждане с калциеви антагонисти – Нифедипин. . Сп. „Акушерство и Гинекология. 2007;46(9):18-22.
14. Abbassi-Ghanavati M., LG. Greer ., FG. Cunningham ., Pregnancy and laboratory studies: a reference table for clinicians. *Obstet Gynecol.*2009;114(6):1326-31.
15. Abbott D.S., SK. Radford , PT. Seed , RM Tribe , A. Shennan .Evaluation o.f a quantitative fetal fibronectin test for spontaneous preterm birth in symptomatic women*Am J Obstet Gynecol.* 2013;208(2):122.
16. Ajay H., A. Rachana , S. Saroj , A. Sudesh.Predictive significance of C reactive protein in spontaneous preterm delivery: a prospective cohort study 2013.;2(1): 47-51.
17. Akerlund M., T. Bossmar , R. Brouard ,A. Kostrzewska , T.Laudanski ,A. Lemancewicz , C.Serradeil-Le Gal , M.Steinwall . .Receptor binding of oxytocin and vasopressin antagonists and inhibitory effects on isolated myometrium from preterm and term pregnant women.*Br J Obstet Gynaecol.* 1999;106(10):1047-53.
18. Ali TB, KZ.Abidin ..Relationship of periodontal disease to pre-term low birth weight infants in a selected population--a prospective study.*Community Dent Health.*2012; 29(1):100-5.
19. Amirkhani Z, M. Akhlaghdoust ,M. Abedian , GR Salehi , N.Zarbati , M.Mogharehaded , S. Arefian , M. Jafarabadi .Maternal and perinatal outcomes in pregnant women with first trimester vaginal bleeding.*J Family Reprod Health.* 2013.7(2):57-61.
20. Ananth CV,D. Getahun , MR Peltier , HM Salihu , AM Vintzileos .*Am J Obstet Gynecol.* Recurrence of spontaneous versus medically indicated preterm birth.*Am J Obstet Gynecol.* 2006 ; 195(3):643-50.
21. Anotayanonth S,NV Subhedar , P. Garner , JP Neilson , S. Harigopal ..Betamimetics for inhibiting preterm labour.2004.*Cochrane Database Syst Rev.* 2004;18;(4).
22. Arisoy R.,Transvaginal sonographic evaluation of the cervix in asymptomatic singleton pregnancy and management options in short cervix.2012;10.1155.
23. Asvanarunat E.,Outcomes of gestational weight gain outside the Institute of Medicine Guidelines.*J Med Assoc Thai.* 2014 ;97(11):1119-25.
24. Ayuba I., Outcome of Teenage Pregnancy in the Niger Delta of Nigeria.*Ethiopian Journal of Health Sciences.* 2012;22(1):45-50.

25. Baig SA, N. Khan , T. Baqai , A. Fatima , SA Karim , S. Aziz . Preterm birth and its associated risk factors. A study at tertiary care hospitals of Karachi, Pakistan. *J Pak Med Assoc.*,2013;414-8.
26. Balloch AJ1, MN Cauchi .,Reference ranges for haematology parameters in pregnancy derived from patient populations *Issue Clinical & Laboratory Haematology.*1993;15(1): 7–14.
27. Ban Frangez H, S. Korosec , I Verdenik , V. Kotar , U. Kladnik , E. Vrtacnik Bokal .Preterm delivery risk factors in singletons born after in vitro fertilization procedures. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.*2014;176:183-6.
28. Bekkari Y., J. Lucas ,T. Beillat , A. Chéret , M. Dreyfus . Tocolysis with nifedipine: its use in current practice. *Gynecol Obstet Fertil.*2005;33(7-8):483-7.
29. Berkman ND1, JM Thorp , K.N. Lohr , TS Carey , K.E. Hartmann , N.I. Gavin , V. Hasselblad , A.E. Idicula Management of preterm labor. *Technology Assessment.*2000.(18):1-6.
30. Berkman N.D., J.M. Thorp , K.N. Lohr , T.S. Carey , K.E. Hartmann , N.I. Gavin , V. Hasselblad , AE Idicula .Tocolytic treatment for the management of preterm labor: a review of the evidence. *Am J Obstet Gynecol.*2003.188:1648–59.
31. Biro M.A., M.A.Davey ,M. Carolan, M.A. Kealy Advanced maternal age and obstetric morbidity for women giving birth in Victoria, Australia: A population-based study. *Obstet Gynaecol.* 2012;52(3):229-34
32. Borna S, M. Mirzamoradi , A. Abdollahi , F. Milani , P.Pouransari.Applying Maternal Serum and Amniotic Fluid CRP Concentrations, and Cervical Length to Predict Preterm Delivery. *J Family Reprod Health.* 2013;7(1):1-5.
33. Boots AB1, L. Sanchez-Ramos L2, D.M.Bowers , A.M. Kaunitz 2, J.Zamora , P. Schlattmann The short-term prediction of preterm birth: a systematic review and diagnostic metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol.*2013. *Am J Obstet Gynecol.* 2014;210(1):54.
34. Brie C, M.Turck , A. Cheret , R. Morello , G. Benoist , M. Dreyfus. Case-control study of obstetrical outcomes of conisation, Case-control study of obstetrical outcomes of conisation. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris).* 2015;2016 ;45(2):192-7.
35. Brou L, L.M. Almlı , B.D. Pearce , G. Bhat , C.O. Drobek , S.Fortunato, R.Menon .Dysregulated biomarkers induce distinct pathways in preterm birth. *BJOG.* 2012;119(4):458-73.

36. Bukowski R, F.D. Malone , F.T. Porter, D.A. Nyberg , C.H. Comstock , G.D. Hankins , K. Eddleman , S.G. Gross , L. Dugoff, S.D. Craigo , I.E. Timor-Tritsch , S.R. Carr , H.M. Wolfe , M.E. D'Alton Preconceptional folate supplementation and the risk of spontaneous preterm birth: a cohort study. *PLoS Med.* 2009;5; 6(5).
37. Caritis S. "Adverse effects of tocolytic therapy," *British Journal of Obstetrics and Gynaecology.* 2005;12(1). 74–78.
38. Carolan MC, M.A. Davey , M. Biro , M. Kealy . Very advanced maternal age and morbidity in Victoria, Australia: a population based study. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2013;13:80
39. Challis JRG, S.G. Matthews , W. Gibb , S.J. Lye . Endocrine and paracrine regulation of birth at term and preterm. *Endocr Rev.* 2000;21(5):514-50.
40. Chan RL., Biochemical Markers of Spontaneous Preterm Birth in Asymptomatic Women. *Biomed Res Int.* 2014;164081.
41. Chandiramani M., G.C. Di Renzo, E. Gottschalk , H. Helmer , W. Henrich , I. Hoesli , B. Mol , J.E. Norman , S. Robson , S. Thornton , A. Shennan . Fetal fibronectin as a predictor of spontaneous preterm birth: a European perspective. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2011;24(2):330-6
42. Chaves JH , A. Babayan , Cde M. Bezerra , I.M. Linhares , S.S. Witkin. Maternal and neonatal interleukin-1 receptor antagonist genotype and pregnancy outcome in a population with a high rate of pre-term birth. *Am J Reprod Immunol.* 2008;60(4):312-7.
43. Clouqueur E., S. Gautier, P. Vaast , C. Coulon , P. Deruelle , D. Subtil , V. Debarge . Adverse effects of calcium channels blockers used as tocolytic treatment. *J Gynecol Obstet Biol Reprod.* 2015;44(4):341-56.
44. Conde-Agudelo A., R. Romero , J.P. Kusanovic. Nifedipine in the management of preterm labor: a systematic review and metaanalysis. *Am J Obstet Gyneco.* 2011. 204(2):134.
45. Connell LE, H.M. Salihu , J.L. Salemi , E.M. August , H. Weldeselasse , A.K. Mbah . Maternal hepatitis B and hepatitis C carrier status and perinatal outcomes. 2011; 31(8):1163-70.
46. Crowther C.A., J. Brown , C.J. McKinlay , P. Middleton . Magnesium sulphate for preventing preterm birth in threatened preterm labour. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2002; 8:CD001060.
47. Derakhshi B., N. Esmailnasab , E. Ghaderi , S. Hemmatpour . Risk factor of preterm labor in the west of Iran: a case-control study. *Iran J Public Health.* 2014;43(4):499-50

48. Deshpande SN. , A.D. van Asselt , F. Tomini , N. Armstrong N, Allen A, Noake C, Khan K, Severens JL, Kleijnen J, Westwood ME.. Rapid fetal fibronectin testing to predict preterm birth in women with symptoms of premature labour: a systematic review and cost analysis. *Health Technol Assess.* 2013; 17(40):1-138.
49. Deutchman M., A.Tubay , D.Turok__First Trimester Bleeding. *Am Fam Physician.* 2009.79(11):985-992.
50. Di Renzo G.C., I. Giardina , A. Rosati , G. Clerici , M. Torricelli , F. Petraglia .Maternal risk factors for preterm birth: a country-based population analysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2011;159(2):342-6.
51. Dodd JM., C.A. Crowther, P. Middleton_. Oral betamimetics for maintenance therapy after threatened preterm labour. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012 ;12:CD003927
52. Dole N., D.A. Savitz , I. Hertz-Picciotto , A.M. Siega-Riz , M.J. McMahon , P. Buekens Maternal stress and preterm birth. *Am J Epidemiol.* 2003;157(1):14-24.
53. Donders G. , J. Desmyter , D.H. De Wet , F.A. Van Assche_. The association of gonorrhoea and syphilis with premature birth and low birthweight. *Genitourin Med.* 1993;69(2): 98–101.
54. Drassinower D., J. Vink , C. Pessel, K. Vani , S.G. Brubaker , N. Zork , C.V. Ananth The effect of cervical cerclage on the rate of cervical shortening. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2015;46(6):718-2.
55. Driul L., A.P. Londero , A. Adorati-Menegato , E. Vogrig , S. Bertozzi , G. Fachechi , L. Forzano , G. Cacciaguerra , E. Perin, A. Miceli , D. Marchesoni_. Therapy side-effects and predictive factors for preterm delivery in patients undergoing tocolysis with atosiban or ritodrine for threatened preterm labour. *J Obstet Gynaecol.* 2014 ;34(8):684-9.
56. Durnwald CP., H. Walker , J.C. Lundy , J.D. Iams_ Rates of recurrent preterm birth by obstetrical history and cervical length. *Am J Obstet Gynecol.* 2005;193(2):1170-4.
57. Economy KE., A.Z. Abuhamad. Calcium channel blockers as tocolytics. *Semin Perinatol.* 2001;5(5):264-71.
58. Erez O., L. Novack, V. Klaitman, I. Erez-Weiss, R. Beer-Weisel , D. Dukler , M. Mazor . Early preterm delivery due to placenta previa is an independent risk factor for a subsequent spontaneous preterm birth. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2012 ;12:82
59. European Perinatal Health ,Health and Care of Pregnant Women and Babies in Europe in 2010, 2013;150-153

60. Ezechi OC, A.N. David, C.V. Gab-Okafor , H. Ohwodo , D.A. Oladele , O.O. Kalejaiye , P.M. Ezeobi , T.A. Gbajabiamila , R.A. Adu , B. Oke , Z.A. Musa, S.O. Ekama , O. Ilesanmi , O. Odubela , E.O. Somefun , E.C. Herbertson , D.I. Onwujekwe , I. A. Ujah_. Incidence of and socio-biologic risk factors for spontaneous preterm. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2012 ;9;12:93.
61. Farag AH., M.M. Mohammed , M.I. Ellaithy, H.A. Salama . Blind vaginal fetal fibronectin swab for prediction of preterm birth *J Obstet Gynaecol Res*. 2015.41(7):1009-17.
62. FDA Drug Safety Communication: FDA Recommends Against Prolonged Use of Magnesium Sulfate to Stop Pre-term Labor Due to Bone Changes in Exposed Babies
63. Fishman SG., S.T. Chasen , B. Maheshwari . Risk factors for preterm delivery with placenta previa. *J Perinat Med*. 2011;40(1):39-42
64. Flenady V. , A.M. Wojcieszek , D.N. Papatsonis, O.M. Stock , L. Murray , L.A. Jardine , B. Carbonne . Calcium channel blockers for inhibiting preterm labour and birth *Cochrane Database Syst Rev*. 2014 .6:CD002255.
65. Fleming N., N. Ng , C. Osborne , S. Biederman , A.S. Yasseen , Dy J, R. Rennicks White , M. Walker_ Adolescent pregnancy outcomes in the province of Ontario: a cohort study. *J Obstet Gynaecol Can*. 2013;35(3):234-45.
66. Fomin VP., S.G. Gibbs , R. Vanam , A. Morimiya , W.W. Hurd Effect of magnesium sulfate on contractile force and intracellular calcium concentration in pregnant human myometrium. *Am J Obstet Gynecol*. 2006;194:1384–90.
67. Foster C., Shennan AH. Fetal fibronectin as a biomarker of preterm labor: a review of the literature and advances in its clinical use. *Biomark Med*. 2014; 8(4):471-84
68. Fox NS., D.H. Saltzman , A. Fishman , C.K. Klauser, S. Gupta , A. Rebarber Gestational age at cervical length and fetal fibronectin assessment and the incidence of spontaneous preterm birth in twins. *J Ultrasound Med*. 2015;34(6):977-84.
69. Fransson E., A. Ortenstrand , A. Hjelmstedt . Antenatal depressive symptoms and preterm birth: a prospective study of a swedish national sample. *Birth* 2011; 38:10–16.
70. Gibbs, C.M., A. Wendt , S. Peters , C.J. Hogue_. The impact of early age at first childbirth on maternal and infant health. *Paediatric Perinat Epidemiol*. 2012;26(1):259-84
71. Gilbert NM. , V.P. O'Brien , S. Hultgren , G. Macones G, W.G. Lewis , A.L. Lewis , Urinary Tract Infection as a Preventable Cause of Pregnancy Complications: Opportunities,

- Challenges, and a Global Call to Action. *Global Advances in Health and Medicine*. 2013;2(5):59-69.
72. Ginsberg NA, Miller E, Gerber S, Dungan JS, Shulman LP. Does a History-Indicated Cerclage Affect Gestational Age at Delivery in Women with Evidence of Recurrent Cervical Insufficiency? *J Reprod Med*. 2015;60(9-10):389-91.
 73. Gleicher N., Does the immune system induce labor? Lessons from preterm deliveries in women with autoimmune diseases. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2010;39(3): :194-206.
 74. Goldenberg RL., J.C. Hauth JC, W.W. Andrews_. Intrauterine infection and preterm delivery. *N Engl J Med*. 2000; 342(20):1500-7
 75. Greco E., R. Gupta , A. Syngelaki, L.C. Poon , K.H. Nicolaides First-trimester screening for spontaneous preterm delivery with maternal characteristics and cervical length. *Fetal Diagn Ther* 2012;31:154–161
 76. Grigoriadis S., E.H. VonderPorten , L. Mamisashvili , G. Tomlinson, C.L. Dennis , G. Koren , M. Steiner , P. Mousmanis , A. Cheung, K Radford , J. Martinovic , L.E. Ross_The impact of maternal depression during pregnancy on perinatal outcomes: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Psychiatry*. 2013.74(4):321-41
 77. Haas D., D.M. Caldwell , P.Kirkpatrick , J.J. McIntosh , N.J.Welton_. Tocolytic therapy for preterm delivery: systematic review and network meta-analysis. *BMJ* 2012;345:6226.
 78. Hadar E. , N Melamed , A. Aviram, O.Raban , L.Saltzer , L. HirschL, Y. Yogev_. Effect of an oxytocin receptor antagonist (atosiban) on uterine electrical activity. *Am J Obstet Gynecol*. 2013;209(4):1-7.
 79. Hall DG., H.S. McGaughey , E.L. Corey, W.N. Thornton. The effects of magnesium therapy on the duration of labor. 1959;78:27–32.
 80. Han S., C.A.Crowther , V. Moore .Magnesium maintenance therapy for preventing preterm birth after threatened preterm labour. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013; (7):940
 81. Han Z. ,O. Lutsiv , S. Mulla , A. Rosen , J. Beyene , S.D.McDonald_, Low gestational weight gain and the risk of preterm birth and low birthweight: a systematic review and meta-analyses. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2011;90(9):935-54
 82. Hannah Blencowe , S. Cousens , D. Chou , M. Oestergaard , L. Say , A.B. Moller , M. Kinney , J. Lawn .Born Too Soon: The global epidemiology of 15million preterm births. *Reproductive Health* 2013. 10(1).1-30.

83. Hamilton S. , Y. Oomomian, G. Stephen , O. Shynlova , C.L. Tower , A. Garrod , S.J. Lye , R.L.Jones RL., Macrophages infiltrate the human and rat decidua during term and preterm labor: evidence that decidual inflammation precedes labor.Mol Hum Reprod. 2015 ; 21(4): 309–312
84. Hepburn CM., M. Booth . Fetal fibronectin testing in Ontario: successful government-sector collaboration to achieve high-quality and sustainable system change. Healthc Q_ 2011;14 (3):90-4.
85. Haram K., J.H. Mortensen , J.C. Morrison . Tocolysis for acute preterm labor: does anything work.J Matern Fetal Neonatal Med. 2015;28(4):371-8.
86. Harmon QE, S.M. Engel,A.F. Olshan , T. Moran , A.M. Stuebe , J. Luo , M.C. Wu, C.L. Avery .Am J Epidemiol. Association of polymorphisms in natural killer cell-related genes with preterm birth. 2013 ;178(8):1208-18
87. Hassan SS, R. Romero , S.M. Berry , K. Dang , S.C. Blackwell , M.C. Treadwell , H.M. Wolfe . Patients with an ultrasonographic cervical length < or =15 mm have nearly a 50% risk of early spontaneous preterm delivery. Am J Obstet Gynecol. 2000 ;182(6):1458-67
88. Heinzmann A., B. Mailaparambil , N. Mingirulli , M. Krueger. Association of interleukin-13/-4 and toll-like receptor 10 with preterm births.Neonatology. 2009;96(3):175-81.
- 89.Hermans FJ., M.M Bruijn , J.Y. Vis , F.F. Wilms , M.A. Oudijk , M.M. Porath_ Risk stratification with cervical length and fetal fibronectin in women with threatened preterm labor before 34 weeks and not delivering within 7 days.Acta Obstet Gynecol Scand. 2015;94(7):715-21
- 90.Hezelgrave NL., D.S. Abbott , S.K. Radford , P.T. Seed , J.C. Girling , J. Filmer , R.M. Tribe , A.H. Shennan . Quantitative Fetal Fibronectin at 18 Weeks of Gestation to Predict Preterm Birth in Asymptomatic High-Risk Women.Obstet Gynecol. 2016.127(2):255-63..
91. Hill W.C.Risks and complications of tocolysis.Clin Obstet Gynecol.38(4):725-45.
- 92.Hirsch D., S. Levy , V. Nadler , V. Kopel , B. Shainberg , Y. Toledano . Pregnancy outcomes in women with severe hypothyroidism.Eur J Endocrinol. 2013.169(3):313-20.
93. Hua W. , Z. Wei , F. Ling , Y. Song , M. Jian-Rong , W. Ping ., Effects of Maternal Cervical Incompetence on Morbidity and Mortality of Preterm Neonates with Birth weight Less than 2000g.Iranian Journal of Pediatrics 2014, 24(6):759-76
- 94.Hung JW., M.Y. Tsai , B.Y Yang , J.F. Chen . Maternal osteoporosis after prolonged magnesium sulfate tocolysis therapy: a case report.Arch Phys Med Rehabil.2005.86(1):146-9

95. Hvilsum GB., P. Thorsen , B. Jeune , L.S. Bakketeig C-reactive protein: a serological marker for preterm delivery? *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2002;81(5):424-9
96. Iams JD., R.L. Goldenberg , B.M. Mercer , A.H. Moawad , P.J. Meis , A.F. Das , S.N. Caritis The preterm prediction study: can low-risk women destined for spontaneous preterm birth be identified? *Am J Obstet Gynecol.* 2001 ;184(4):652-5.
97. Ibanez G., M.A. Charles , A. Forhan , G. Magnin , O. Thiebaugeorges , M. Kaminski , M.J. Saurel-Cubizolles Depression and anxiety in women during pregnancy and neonatal outcome: data from the EDEN mother-child cohort. *2012.Early Hum Dev.* 2012 .88(8):643.
98. Imdad A., M.Y. Yakoob , Z.A. Bhutta_ The effect of folic acid, protein energy and multiple micronutrient supplements in pregnancy on stillbirths. *BMC Public Health.* BMC Public Health. 2011;11(3):3-4.
99. Ion R., A.K. Wills , A.L. Bernal_. Environmental Tobacco Smoke Exposure in Pregnancy is Associated With Earlier Delivery and Reduced Birth Weight. *Reprod Sci.* 2015;109(9):1852-62.
100. Jafari-Dehkordi E, A. Adibi , M. Sirus . Reference range of the weekly uterine cervical length at 8 to 38 weeks of gestation in the center of Iran. *Adv Biomed Res.* 2015;4:115.
101. Jain V., V. Das , A. Agarwal , A. Pandey . Asymptomatic bacteriuria and obstetric outcome following treatment in early versus late pregnancy in north Indian women. *Indian J Med Res.* 2013;137(4):753-8.
102. Jarek B. , R. Akolekar R, W. Ventura , A. Syngelaki , K.H. Nicolaidis . Prediction of spontaneous preterm delivery from maternal factors, obstetric history and placental perfusion and function at 11–13 weeks *Prenat Diagn* 2011. 31: 75–83.
103. Jariyapitaksakul , Y. Tannirandorn_ C. The occurrence of small for gestational age infants and perinatal and maternal outcomes in normal and poor maternal weight gain singleton pregnancies. *J Med Assoc Thai.* 2013;96(3):259-65.
104. Jelliffe-Pawlowski LL., R.J. Baer , Y.J. Blumenfeld , K.K. Ryckman , H.M. O'Brodivich , J.B. Gould . Maternal characteristics and mid-pregnancy serum biomarkers as risk factors for subtypes of preterm birth. *BJOG.* 2015.122(11):1484-93.
105. Joyce A. Martin, E. Brady , Hamilton, J.K. Michelle , M.H.S. Osterman. *National Vital Statistics Reports*, 2015;64(1).
106. Kalimba E.M., D E Ballot. Survival of extremely low-birth-weight infants. *South African Medical Journal.* 2013. 7(1). 13-16

107. Kashanian M., A.R. Akbarian , M. Soltanzadeh .Atosiban and nifedipin for the treatment of preterm labor.Int J Gynaecol Obstet. 2005;91(1):10-4.
108. Katz M., P.J. Gill , R.B. Newman Detection of preterm labor by ambulatory monitoring of uterine activity for the management of oral tocolysis.Am J Obstet Gynecol. 1986;154(6):1253-6.
109. Khader YS., Q. Ta'ani Periodontal diseases and the risk of preterm birth and low birth weight: a meta-analysis.J Periodontol. J Periodontol. 2005;76(2):161-5.
- 110.Karakosta P., D. Alegakis , V. Georgiou , T. Roumeliotaki , E. Fthenou, M. Vassilaki , D. Boumpas , E. Castanas, M. Kogevas , L. Chatzi L Thyroid dysfunction and autoantibodies in early pregnancy are associated with increased risk of gestational diabetes and adverse birth outcomes.J Clin Endocrinol Metab. 2012 ;97(12):4464-72.
- 111.Kataoka S., T. Yamada, K. Chou , R. Nishida , M. Morikawa , M. Minami , H. Yamada , N. Sakuragi , H. Minakami . Association between preterm birth and vaginal colonization by mycoplasmas in early pregnancy. J Clin Microbiol. 2006 ;44(1):51-5.
112. Kim J, et al. "Sequence Variants in Oxytocin Pathway Genes and Preterm Birth: A Candidate Gene Association Study." BMC Medical Genetic 2013,:(14)70-77
113. Kim R.S., S. Gupta , J. Lam-Rachlin , D.H. Saltzman , A. Rebarber , N.S. Fox Fetal fibronectin, cervical length, and the risk of preterm birth in patients with an ultrasound or physical exam indicated cervical cerclage.J Matern Fetal Neonatal Med. 2016. 26:1-4.
114. Kim DR., L.E. Sockol, M.D. Sammel , C. Kelly C, M. Moseley , C.N. Epperson Elevated risk of adverse obstetric outcomes in pregnant women with depression.Arch Womens Ment Health. 2013;16(6):475-82.
115. King JF., V.J. Flenady , D.N. Papatsonis , G.A. Dekker , B. Carbonne. Calcium channel blockers for inhibiting preterm labour.2003.
116. Ko TJ., L.Y. Tsai ,L.C. Chu , S.J. Yeh , C. Leung , C.Y. Chen , H.C. Chou , P. Tsao Parental smoking during pregnancy and its association with low birth weight, small for gestational age, and preterm birth offspring: a birth cohort study.Pediatr Neonatol. 2014;55(1):20-7
117. Koontz SL., S.A. Friedman , M.L. Schwartz .Symptomatic hypocalcemia after tocolytic therapy with magnesium sulfate and nifedipine.Am J Obstet Gynecol.2004;190(6):1773-6.
118. Kozuki N.The associations of parity and maternal age with small-for-gestational-age, preterm, and neonatal and infant mortality: a meta-analysis.BMC Public Health.2013.13(3):1471-2458

119. Kumar D., P.A. Zourlas , A.C. Barnes. In vitro and in vivo effects of magnesium sulfate on human uterine contractility. *Am J Obstet Gynecol.* 1963; 86:1036–40.
120. Kusanovic JP., J. Espinoza , R. Romero, L.F. Gonçalves . Clinical significance of the presence of amniotic fluid 'sludge' in asymptomatic patients at high risk for spontaneous preterm delivery. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2007;30: 706–714.
121. Lamont RF. The pathophysiology of pulmonary oedema with the use of beta-agonists. *BJOG* 2000;107:439-44.
122. Linsell L., , R. Malouf , J. Morris , J.J. Kurinczuk , N. Marlow_ Prognostic Factors for Poor Cognitive Development in Children Born Very Preterm or With Very Low Birth Weight: A Systematic Review. *JAMA Pediatr.* 2015;12:1-11
123. Lee SM, R. Romero , J.W. Park , S.M. Kim , C.W. Park, S.J. Korzeniewski , T. Chaiworapongsa , B.H. Yoon . Intra-amniotic inflammation in patients with a positive Amnisure test in preterm labor and intact membranes. *Am J Obstet Gynecol.* 2011; 204(1): 1690-8.
124. Lisonkova S., P.A. Janssen , S.B. Sheps , S.K. Lee , L. Dahlgren_. The effect of maternal age on adverse birth outcomes: does parity matter? *J Obstet Gynaecol Can.* 32(6):541-8.
125. Liu B., C.L. Roberts , M. Clarke, L. Jorm , J. Hunt , J. Ward . Chlamydia and gonorrhoea infections and the risk of adverse obstetric outcomes: a retrospective cohort study. *Sex Transm Infect.* 2013.;89(8):672-8
126. Lockwood CJ. The diagnosis of preterm labor and the prediction of preterm delivery. *Clin Obstet Gynecol.* 1995 ;38(4):675-87.
127. López Farfán JA., H.B. Sánchez Tovar , R. Gutiérrez de Anda Mdel , C. Gámez Guevara . Fetal fibronectin and cervical length as early predictors of preterm labor. *Ginecol Obstet Mex.* 2011;79(6):337-43.
128. Loudon JA., K.M. Groom , P.R. Bennett . Prostaglandin inhibitors in preterm labour. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2003;17(5):731-44.
129. Lu Y., Y. Chen , X. Xiao , X. Liang X, Li J, S. Huang , X. Chen , B. Hoicher . Impact of maternal hepatitis B surface antigen carrier status on preterm delivery in southern China. *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao.* 2012;32(9):1369-72.
130. Lucovnik M., N. Tul , I. Verdenik , I. Blickstein . Perinatal outcomes in singleton and twin pregnancies following first-trimester bleeding. *J Perinatol.* 2014;34(9):673-6.

131. Lyell DJ1, K. Pullen , L. Campbell , S. Ching , M.L. Druzin , U. Chitkara , D. Burrs , A.B. Caughey , Y.Y. El-Sayed .Magnesium Sulfate Compared With Nifedipine for Acute Tocolysis of Preterm.The American College of Obstetricians and Gynecologists.2007;110(1):61-67.
132. Macejko AM,A.J. Schaeffer .,Asymptomatic Bacteriuria and Symptomatic Urinary Tract Infections During Pregnancy.Urologic Clinics of North America. 2007;34(1):35-42.
133. McLaren JS., N.L. Hezelgrave , H. Ayubi , P.T. Seed , A.H.Shennan Prediction of spontaneous preterm birth using quantitative fetal fibronectin after recent sexual intercourse.Am J Obstet Gynecol. 2015;212(1):8
134. Mancuso RA., R.A. Mancuso,C.D. Schetter, C.M. Rini , S.C. Roesch ,C.J. Hobel.Maternal prenatal anxiety and corticotropin-releasing hormone associated with timing of delivery.Psychosom Med.2004;66(5):762-9.
135. Mancuso MS., J.M. Szychowski , J. Owen , G. Hankins , J.D. Iams , J.S.Sheffield Cervical funneling: effect on gestational length and ultrasound-indicated cerclage in high-risk women.Am J Obstet Gynecol. 2010;203(3):259
136. Marin TZ., R. Meier , F. Kraehenmann, T. Burkhardt , R.N. Zimmermann Nifedipine serum levels in pregnant women undergoing tocolysis with nifedipine.2007.J Obstet Gynaecol. 2007;27(3):260-3.
137. Marlow N., D. Wolke , M.A. Bracewell , M. Samara Neurologic and developmental disability at six years of age after extremely preterm birth, N Engl J Med. 2005;352(1):9-19.
138. Meis PJ., M. Klebanoff , E. Thom , M.P. Dombrowski , Prevention of recurrent preterm delivery by 17 alpha-hydroxyprogesterone caproate.N Engl J Med. 2003;348(24):2379-85.
139. Mella MT., V. Berghella. Prediction of preterm birth: cervical sonograph.Semin Perinatal.2009;33:317–324
140. Menon R., S.J. Fortunato, D.R. Edwards , S.M. Williams Association of genetic variants, ethnicity and preterm birth with amniotic fluid cytokine concentrations.Ann Hum Genet.2010;74(2):165-83.
141. Mittendorf R., Brain lesions in newborns exposed to high-dose magnesium sulfate during preterm labor.J Perinatol.26(1):57-63
142. Mikkola K., N. Ritari , V. Tommiska , T. Salokorpi , L. Lehtonen , O. Tammela , L. Pääkkönen , P. Olsen , M. Korkman , Neurodevelopmental outcome at 5 years of age of a

- national cohort of extremely low birth weight infants who were born in 1996-1997. *Pediatrics*. 2005; 116(6):1391-400.
143. Miller ES., As , O. Dammann , K.S. Lee . Association between sonographic cervical appearance and preterm delivery after a history-indicated cerclage. *J Ultrasound Med*. 2014;33(12):2181-6.
144. Milman N: Oral iron prophylaxis in pregnancy: not too little and not too much! *J Pregnancy* 2012;2012:51434.
145. Mirza FG., M. House , S.D. Craigo , A.C. Urato . The patient with asymptomatic shortened cervix at 23 to 28 weeks: is delivery imminent? *Am J Perinatol*. 2010;27(1):37-40
146. Miyake Y. , K. Tanaka , M. Arakawa. Active and passive maternal smoking during pregnancy and birth outcomes: the Kyushu Okinawa maternal and child health study. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2013;13:157
147. Miyazaki C., R.G. Moreno, E. Ota , T. Swa , O.T. Oladapo , R. Mori . Tocolysis for inhibiting preterm birth in extremely preterm birth, multiple gestations and in growth-restricted fetuses: a systematic review and meta-analysis. *Reprod Health*. 2016;13(1):4
148. Najat Nakishbandy BM, S.A Barawi . Level of C - reactive protein as an indicator for prognosis of premature uterine contractions. *J Prenat Med*. 2014;8(1-2):25-30.
149. Nanetti L., F. Raffaelli , A. Giulietti , G. Sforza , S. Raffaele Giannubilo , A. Ciavattini , A.L. Tranquilli , L. Mazzanti , Vignini Oxytocin, its antagonist Atosiban, and preterm labor: a role for placental nitric oxide. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2015 ;28(5):611-6.
150. Nardhy G., Derek StLouis, A. Marcus, N. Elly Sanchez-Rodriguez, Marcia Arenas-Hernandez Immune cells in term and preterm labor. *Cellular and Molecular Immunology* 2014;(11) 571–581
151. Nassar A.H., Salti I., Makarem , Usta I.M... Marked hypocalcemia after tocolytic magnesium sulphate therapy. *Am J Perinatol*. 2007;24(8):481-2.
152. Neggers Y., R. Goldenberg , S. Cliver , J. Hauth . The relationship between psychosocial profile, health practices, and pregnancy outcomes. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2006;85(3):277-85
153. Neilson JP., H.M. West , T. Dowswell Betamimetics for inhibiting preterm labour *Cochrane Database Syst Rev*. 2014 . (5) 2:CD004352
154. Nielsen GL., H.T. Sorensen , H. Larsen, L. Pedersen . Taking NSAIDs during pregnancy. *BMJ* 2001;322(7281):266-70.

155. Nikbakht R., M. Taheri Moghadam M, H.Ghane'ee Nifedipine compared to magnesium sulfate for treating preterm labor: A randomized clinical trial. *Iran J Reprod Med.* 2014; 12(2): 145–150.
156. Nikolova T., O. Bayev , N.Nikolova , G.C.Di Renzo .Evaluation of a novel placental alpha microglobulin-1 (PAMG-1) test to predict spontaneous preterm delivery. *J Perinat Med.* 42(4):473-7
157. Nikolova T. O. Bayev , N.Nikolova , G.C.Di Renzo , Comparison of a novel test for placental alpha microglobulin-1 with fetal fibronectin and cervical length measurement for the prediction of imminent spontaneous preterm delivery in patients with threatened preterm labor. *J Perinat Med.* 2015; 43(4):395-402.
158. Nonnenmacher A., H.Hopp , J. Dudenhausen . Effectiveness and safety of atosiban vs. pulsatile administration of fenoterol in the treatment of preterm labour. *Z Geburtshilfe Neonatol.*2013(5):201-6.
159. Nygren P., Fu R, M. Freeman , C. Bougatsos , M. Klebanoff , JME.Guise_Evidence on the benefits and harms of screening and treating pregnant women who are asymptomatic for bacterial vaginosis: an update review for the U.S. Preventive Services Task Ann Intern Med. 2008;148(3):220-33.
160. O'Brien JM., D.F. Lewis_. Prevention of preterm birth with vaginal progesterone or 17-alpha-hydroxyprogesterone caproate: a critical examination of efficacy and safety. *Am J Obstet Gynecol.* 2016 ;214(1):45-56.
161. Oh KJ, K.H. Park , E.H. Jeong , S.Y. Lee ,A. Ryu,S.N. Kim .The change in cervical length over time as a predictor of preterm delivery in asymptomatic women with twin pregnancies who have a normal mid-trimester cervical length.2011.31:318-323
162. Owen J., N. Yost , V.Berghella , E.Thom ,M. Swain , G.A.Dildy , M.Miodovnik, O. Langer Mid-trimester .Endovaginal sonography in women at high risk for spontaneous preterm birth. *JAMA.*2001;86(11):1340-8
163. Pandey S.,A. Shetty , M. Hamilton , S.Bhattacharya, A.Maheshwari . Obstetric and perinatal outcomes in singleton pregnancies resulting from IVF/ICSI: a systematic review and meta-analysis *Hum Reprod Update.* 2012.18(5):485-503.
164. Papatsonis DN. Bos JM, van Geijn HP, Lok CA, Dekker GA.,Nifedipine pharmacokinetics and plasma levels in the management of preterm labor. *Am J Ther.* 2007 ;14(4):346-50.

165. Pabuccu EG, R. Pabuccu ,O. Evliyaoglu Ozdegirmenci , A. Bostancı Durmus , M. Keskin . Combined progesterone (IM + V) versus vaginal progesterone for luteal support in cleavage-stage embryo transfer cycles of good prognosis patients. *Gynecol Endocrinol.* 2016 ; 6:1-4
166. Parikh L. Timofeev J1, Singh J1, Sullivan S2, Huang CC3, Landy HJ4, Driggers RW¹. Racial Disparities in Maternal and Neonatal Outcomes in HIV-1 Positive Mothers. *Am J Perinatol.* 2014.31(6):513-20.
167. Petersen KB., H.K. Johansen , S.Rosthøj , L. Krebs , A. Pinborg , M. Hedegaard .Increasing prevalence of group B streptococcal infection among pregnant women. *Dan Med J.* 2014.;61(9)
166. Petra De Sutter, J. Bontinck , V. Schutysers , J. Van der Elst , J. Gerris, M. Dhont First-trimester bleeding and pregnancy outcome in singletons after assisted reproduction. *Human Reproduction Hum Reprod.* 2006 ;21(7):1907-11.
168. Petriglia G., I. Palaia ,A. Musella , C. Marchetti , M. Antonilli , R. Brunelli , R. Ostuni , P. Benedetti Panici. Threatened abortion and late-pregnancy complications: a case-control study and review of literature. *Minerva Ginecol.* 2015;67(6):491-7.
169. Pinborg A., G. Ortoft, A. Loft , S.C. Rasmussen , H.J. Ingerslev . Cervical conization doubles the risk of preterm and very preterm birth in assisted reproductive technology twin pregnancies. *Hum Reprod.* 2015;30(1):197-204.
170. Pitiphat W., Joshipura KJ, Gillman MW, Williams PL, Douglass CW, Rich-Edwards JW. Maternal periodontitis and adverse pregnancy outcomes. *Community Dent Oral Epidemiol.* 2008;36(1):3-11.
171. Pitiphat W., W. Matthew ,. Gillman, J. Kaumudi., Joshipura, L. Paige ,. Williams, W. Chester Douglass, W. Janet , Rich-Edwards Plasma C-Reactive Protein in Early Pregnancy and Preterm Delivery. *Am J Epidemiol.* 2005;162(11): 1108–1113.
172. Räisänen S., M. Gissler ,J. Saari , M. Kramer , S. Heinonen . Contribution of risk factors to extremely, very and moderately preterm births - register-based analysis of 1,390,742 singleton births. *PLoS One.* 2013;8(4):e60660
173. Ren A. Low , J. Wang , RW. Ye , Li S, J.M. Liu , Z. Li . First-trimester hemoglobin and low birth weight, preterm birth and small for gestational age newborns. *Int J Gynaecol Obstet.* 2007; 98(2):124-8
174. Renzo Di, I. Giardina, A. Rosati , G. Clerici , M. Torricelli , F. Petraglia. Maternal risk factors for preterm birth: a country-based population analysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2011;159(2):342-6.

175. Richard G., Calcium channel blockers are effective as first line for tocolysis in the management of preterm labour. *Evid Based Med* 2014;19:214
176. Rinaldi S., S.F. Rinaldi,*, A.G. Rossi, P.T.K. Saunders, J.E. Norman. Immune cells and preterm labour: do invariant NKT cells hold the key? *Mol Hum Reprod*. 2015; 21(4): 309–31
177. Robert G., * G R. Polglase, S.B. Hooper, M. Jane Black, T.J. M. Moss The Consequences of Chorioamnionitis: Preterm Birth and Effects on Development. *Journal of Pregnancy*. 2013: 41283
178. Romero R, Brody DT, Oyarzun E, et al. Infection and labor. III. Interleukin-1: a signal for the onset of parturition. *Am J Obstet Gynecol*. 1989;160:117
179. Romero R., S. Sonia , Hassan, G. Pawel , Adi L Tarca , W. Douglas , Fadrosch , J. Bieda, P Chaemsaitong ,M. Jezid , T. Chaiworapongsa, J. Ravelet. The vaginal microbiota of pregnant women who subsequently have spontaneous preterm labor *Microbiome* 2014, 2:18
180. Romero R., B.M. Sibai , L. Sanchez-Ramos , G.J. Valenzuela, J.C. Veille ,B. Tabor, K.G. Perry ,M. Varner , T.M. Goodwin , R. Lane , J. Smith , G. Shangold , G.W. Creasy . An oxytocin receptor antagonist (atosiban) in the treatment of preterm labor: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial with tocolytic rescue. *Am J Obstet Gynecol*. 2000;182(5):1173-83.
181. Rosa MI., P.D. Pires , L.R. Medeiros , M. I. Edelweiss , J. Martínez-Mesa . Periodontal disease treatment and risk of preterm birth: a systematic review and meta-analysis. *Cad Saude Publica*. 2012;28(10):1823-33.
182. Russell RB., N.S. Green , C.A. Steiner , S. Meikle , J.L. Howse , K. Poschman , T. Dias , L. Potetz , M.J. Davidoff , K. Damus , J.R. Petrini_ Cost of hospitalization for preterm and low birth weight infants in the United States. *Pediatrics*. 2007 ;120(1):1-9.
183. Sanchez SE., Puente GC, Atencio G, Qiu C, Yanez D, Gelaye B, Williams MA. Risk of spontaneous preterm birth in relation to maternal depressive, anxiety, and stress symptoms. *J Reprod Med*. 2013;58(1-2):25-33.
184. Santiago P. , M. Berrio, P. Olmedo et al., “Reference values for thyroid hormones in the population of pregnant women in jaen (Spain),” *Endocrinologia y Nutricion*. 2011; 58(2): 62–67.
185. Schnarr J.,F. Smaill Asymptomatic bacteriuria and symptomatic urinary tract infections in pregnancy. *Eur J Clin Invest*. 2008;38(2):50-7
186. Scholl T., Iron status during pregnancy: setting the stage for mother. *Am J Clin Nutr*. 2005;81(5):1218-1222.

187. Serenius F., K. Källén , M. Blennow , U. Ewald, V. Fellman, G. Holmström , E. Lindberg. Neurodevelopmental Outcome in Extremely Preterm Infants at 2.5 Years After Active Perinatal Care in Sweden JAMA. 2013; 309(17):1810-1820
188. Sharami SH., R. Faraji Darkhaneh , Z.Zahiri , F.Milani ,M. Asgharnia , M.Shakiba , Z. Didar The relationship between vaginal bleeding in the first and second trimester of pregnancy and preterm labor.Iran J Reprod Med. 2013 ;11(5):385-90.
189. Shah P.S. , J. Zao ; Induced termination of pregnancy and low birthweight and preterm birth: a systematic review and meta-analyses.BJOG. 2009 ;116(11):1425-42.
190. Smith R., J.I. Smith , X. Shen , P.J. Engel , M.E. Bowman , S.A. McGrath , A.M. Bisits , P. McElduff, W.B. Giles , D.W. Smith .Patterns of plasma corticotropin-releasing hormone, progesterone, estradiol, and estriol change and the onset of human labor.J Clin Endocrinol Metab. 2009;94(6):2066-74.
191. Sokol RJ., J.J. Janisse , J.M. Louis , B.N. Bailey, J. Ager , S.W.Jacobson , J.L.Jacobson_ .Extreme prematurity: an alcohol-related birth effect.Alcohol Clin Exp Res.2007; ;31(6):1031-7.
192. Sotiriadis A., S. Papatheodorou , A.Kavvadias , G. Makrydimas . Transvaginal cervical length measurement for prediction of preterm birth in women with threatened preterm labor: a meta-analysis.Ultrasound Obstet Gynecol.2010;35(1):54-64.
193. Souka A.P., I.Papastefanou, V. Michalitsi, K. Salambasis, C Chrelias, G. Salamalekis, D Kassanos, A predictive model of short cervix at 20-24 weeks using first-trimester cervical length measurement and maternal history. | J Ultrasound Med 2011; 30:997–1002
194. Sozen H., A. Namazov , S. Cakir , Y. Akdemir , D. Vatansever , A.Karateke ¹.Pregnancy outcomes after cold knife conization related to excised cone dimensions. A retrospective cohort study.J Reprod Med. 2014 ;59(1-2):81-6.
195. Stagnaro-Green A.Screening pregnant women for overt thyroid disease.JAMA. 2015;313(6):565-6.
196. Stacy, B. et al. The worldwide incidence of preterm birth: a systematic review of maternal mortality and morbidity. *Bulletin of the World Health Organization*, 2010;88:31-38.
197. Stojnic J., N. Radunovic , K. Jeremic , B.K.Kotlica , M.Mitrovic , I. Tulic .Perinatal outcome of singleton pregnancies following in vitro fertilizationClin Exp Obstet Gynecol. 2013;40(2):277-83.

198. Stoll B ,N.I. Hansen , E.F.Bell, S. Shankaran , A. Laptook et al. Neonatal outcomes of extremely preterm infants from the NICHD Neonatal Research Network.*Pediatrics*.2010;126:443–456.
199. Sukchaya K., Phupong V.. A comparative study of positive rate of placental alpha-microglobulin-1 test in pre-term pregnant women with and without uterine contraction. *J Obstet Gynaecol*. 2013;33(6):566-8.
200. Sunnil K.,G. Kotni , J. Sruti , S. K. Kota, ... Endocrinology of parturition.,*Indian J Endocrinol Metab*. 2013;17(1): 50–59.
201. Swingle HM.,T.T. Colaizy , M.B. Zimmerman , F.H. Morriss_., Abortion and the risk of subsequent systematic review with meta-analyses.*J Reprod Med*.2009.54(2):95-108.
202. Svare JA., H. Schmidt , B.B. Hansen , G. Lose . Bacterial vaginosis in a cohort of Danish pregnant women: prevalence and relationship with preterm delivery, low birthweight and perinatal infections.*BJOG*.2006;13(12):1419-25.
203. Szymusik I., P.Bartnik , K. Wypych , H.Kolaczkowska , K. Kosinska-Kaczynska , M. Wielgos_. The association of first trimester bleeding with preterm delivery.*J Perinat Med*. 2015;43(5):525-9.
204. Townsend CL.,P.A.Tooney , M.L.Newell , M. Cortina-Borja . Antiretroviral therapy in pregnancy: balancing the risk of preterm delivery with prevention of mother-to-child HIV transmission.*Antivir Ther*. 2010;15(5):775-83.
205. Traisrisilp K., , J.Jaiprom , S. Luewan , T. Tongsong_. Pregnancy outcomes among mothers aged 15 years or less.*J Obstet Gynaecol Res*. 2015;41(11):1726-31.
206. Ting HS., P.S. Chin , G.S. Yeo , K. Kwek_. Comparison of bedside test kits for prediction of preterm delivery: phosphorylated insulin-like growth factor binding protein-1 (pIGFBP-1) test and fetal fibronectin test.*Ann Acad Med Singapore*. 2007;36(6):399-402
207. Tucker CM., K. Berrien , M.K. Menard 4, A.H. Herring , J. Daniels , D.L. Rowley , C.T. Halpern Predicting Preterm Birth Among Women Screened by North Carolina's Pregnancy Medical Home Program.*Matern Child Health J*. 2015 ;19(11):2438-52
208. Tudela F., S. Gupta , A. Rebarber , D.H. Saltzman , C.K. Klausner , N.S. Fox_ The association between maternal height and pregnancy outcomes in twin gestations.*J Matern Fetal Neonatal Med*. 2016;26:1-4.

209. Tugrul S., O. Oral , P. Kumru , D. Köse , A. Alkan , G. Yildirim. Evaluation and importance of asymptomatic bacteriuria in pregnancy.2008;Clin Exp Obstet Gynecol.32(4):237-40.
210. Tzur T., A.Y. Weintraub , R. Sergienko , E. Sheiner. Can anemia in the first trimester predict obstetrical complications later in pregnancy? J Matern Fetal Neonatal Med. 2012;2454-7.
211. Weissberg N., G. Schwartz , O. Shemesh , B.A. Brooks , N. Algur , U. Eylath , A.S. Abraham_. Serum and mononuclear cell potassium,magnesium, sodium and calcium in pregnancy and labour and their relation to uterine muscle contraction.Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2009;145(1):53-6.
212. Wen SW., G. Smith , Q. Yang , M. Walker. Epidemiology of preterm birth and neonatal outcome.Semin Fetal Neonatal Med.2004;9(6):429-35.
213. Weissberg N., G. Schwartz , O. Shemesh , B.A. Brooks , N. Algur , U. Eylath , A.S. Abraham_. Serum and mononuclear cell potassium,magnesium, sodium and calcium in pregnancy and labour and their relation to uterine muscle contraction.Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2009;145(1):53-6.
- 214.Valenzuela GJ., L. Sanchez-Ramos , R. Romero , H.M. Silver , W.D. Koltun ,L. Millar , J. Hobbins , W. Rayburn , G. Shangold , J. Wang , J. Smith , Creasy GW.Maintenance treatment of preterm labor with the oxytocin antagonist atosiban. Am J Obstet Gynecol.2000;182(5):1184-90.
- 215.Van der Ven, Patient's Preferences for Management Options in Relation to Preterm birth, J Health Med Informat.2015; 6:189
- 216.Van Veen A., M.J. Pelinck , M.G. van Pampus , J.J. Erwich . Severe hypotension and fetal death due to tocolysis with Nifedipine.BJOG.2004;112(4)509-510.
217. Van Vliet EO., E. Schuit , K.Y. Heida , B.C. Opmeer , M. Kok , W. Gyselaers , M.M.Porath Nifedipine versus atosiban for threatened preterm birth (APOSTEL III): a multicentre, randomised controlled trial.Lancet. 2016; 3;14:93.
218. Velez Edwards D.R. , DD Baird , R. Hasan , D.A. Savitz , K.E. Hartmann ., First-trimester bleeding characteristics associate with increased risk of preterm birth: data from a prospective pregnancy cohort.Hum Reprod. 2012.;27(1): 54–60.
219. Ventolini G. Activation of simultaneous pathways in the initiation of parturition in humans. OA Medical Hypothesis 2013 ;1(2);1-11.

220. Vincent-Rohfritsch A., C. Le Ray ,O. Anselem ,D. Cabrol, F. Goffinet . Pregnancy in women aged 43 years or older: maternal and perinatal risks.J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris). 2012;41(5):468-75.
221. Voigt M. , D. Olbertz , C. Fusch , D. Krafczyk , V. Briese , K.T. Schneider . The influence of previous pregnancy terminations, miscarriages and still-births on the incidence of babies with low birth weight and premature births as well as a somatic classification of newborns.Z Geburtshilfe Neonatol. 2008;212(1):5-1.
222. Voigt M. ,W. Henrich , M. Zygmunt , K. Friese , S. Straube , V. Briese . Is induced abortion a risk factor in subsequent pregnancy?J Perinat Med. 2009;37(2).
223. Voigt M , V. Briese , V. Pietzner, S. Kirchengast , K.T. Schneider , S. Straube , G. Jorch . Evaluation of maternal parameters as risk factors for premature birth (individual and combined effects).Z Geburtshilfe Neonatol. 2009;213(4):138-46.
224. Yamashita M., S. Hayashi S, M. Endo , K. Okuno , O. Fukui , K. Mimura , Y. Tachibana ,K. Ishii , N. Mitsuda , T. Kimura .Incidence and risk factors for recurrent spontaneous preterm birth: A retrospective cohort study in Japan.J Obstet Gynaecol Res. 2015 ;41(11):1708-14.
225. Yi SW., Y.J. Han , H. Ohr_ . Anemia before pregnancy and risk of preterm birth, low birth weight and small-for-gestational-age birth in Korean women.Eur J Clin Nutr.2013;7(4):337-42.
226. Yost NP., J. Owen , V. Berghella , C. Macpherson , M. Swain , G.A. Dildy , M. Miodovnik, O. Langer , B. Sibai .Number and gestational age of prior preterm births does not modify the predictive value of a short cervix.2004;191(1):241-6.
227. Yuan F. Jordan , I.B. McInnes , M.M.Harnett, J.E. Norman ., M.Leukocytes are primed in peripheral blood for activation during term and preterm labour.Mol Hum Reprod. 2009; 15(11): 713–724.
228. Zhang YP., Z. Yun-Ping ; L. Xiao-Hong, G. Su-Hong Risk factors for preterm birth in five Maternal and Child Health hospitals in Beijing.PLoS One.2012;7(12).
229. Zhen Han, M. Sohail ,B. Joseph , L. Grace , D. Sarah. Maternal underweight and the risk of preterm birth and low birth weight: a systematic review and meta-analyses.Int. J. Epidemiol. 2011; 40 (1): 65-1.
230. Žigon P., K Pirkmajer, M. Tomšič, T. Kveder,B. Borut , S. Sodin Šemrl, S. HuInik, A. AmbroDi Anti-Phosphatidylserine/Prothrombin Antibodies Are Associated with Adverse Pregnancy Outcomes.J Immunol Res. 2015;1-8.

231. Zhou MX., J. Zhou , Y. Bao , CY.Q.hen , C. Cai. Evaluation of the ability of cervical length and fetal fibronectin measurement to predict preterm delivery in asymptomatic women with risk factors. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2015;28(2):153-7.