

МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ – ПЛЕВЕН
КАТЕДРА "АКУШЕРСКИ ГРИЖИ"

Д-р Иван Динев Иванов

Скрининг на предтерминно раждане

Автореферат

*на дисертация за присъждане на образователна и научна степен
"Доктор"*

Професионално направление: медицина

Научна специалност: Акушерство и гинекология (03.01.45)

Научен ръководител:
Доц. д-р Надежда Хинкова, д.м.н.

Рецензенти:
Доц. Д-р Таня Тимева д.м.н.
Проф. д-р Стефан Иванов д.м.н.

Плевен, 2019 г.

СЪДЪРЖАНИЕ

I. ВЪВЕДЕНИЕ	5
II. ЦЕЛ И ЗАДАЧИ	6
II.1. ЦЕЛ	6
II.2. ЗАДАЧИ	6
III. МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ	6
III.1. КЛИНИЧЕН МАТЕРИАЛ И МЕТОДИНА ИЗСЛЕДВАН	6
III.1.1. КЛИНИЧЕН МАТЕРИАЛ	6
III.1.2. МЕТОДИ ЗА СКРИНИНГ НА ПТР	7
III.1.3. АКУШЕРСКА АНАМНЕЗА	8
III.1.4. ОЦЕНКА НА ВЛАГАЛИЩНАТА МИКРОФЛОРА	8
III.1.5. ЕХОГРАФСКА ОЦЕНКА НА МАТОЧНАТА ШИЙКА	9
III.1.6. БИОХИМИЧНИ МАРКЕРИ	18
III.1.7. МЕТОДИ ЗА ПОВЛИЯВАНЕ НА РИСКА	23
III.2. СТАТИСТИЧЕСКА ОБРАБОТКА НА РЕЗУЛТАТИТЕ	27
IV. СОБСТВЕНИ РЕЗУЛТАТИ	29
IV.1. ОПИСАТЕЛНА СТАТИСТИКА НА ИЗСЛЕДВАНИТЕ ПОКАЗАТЕЛИ	29
IV.2. ДЕМОГРАФСКИ ХАРАКТЕРИСТИКИ	31
IV.2.1. ВЪЗРАСТОВА ХАРАКТЕРИСТИКА	31
IV.2.2. ЕТНИЧЕСКА И РАСОВА ХАРАКТЕРИСТИКА	34
IV.3. АНТРОПОМЕТРИЧНИ ПОКАЗАТЕЛИ	34
IV.4. РИСКОВИ ФАКТОРИ	36
IV.4.1. ПРЕДХОЖДАЩО ПТР	37
IV.4.2. БРЕМЕННОСТ СЛЕД АРТ	38
IV.4.3. БРЕМЕННОСТ СЛЕД ПРЕКАРАНА КОНИЗАЦИЯ НА МАТОЧНАТА ШИЙКА	41
IV.4.4. ПУШЕНЕ ПРИ БРЕМЕННИТЕ	42
IV.4.5. МНОГОПЛОДНА БРЕМЕННОСТ	44
IV.4.6. АКУШЕРСКА ПАТОЛОГИЯ	46
IV.4.7. ПРИДРУЖАВАЩИ ЗАБОЛЯВАНИЯ	48
IV.5. МИКРОБИОЛОГИЧНА ОЦЕНКА НА ВЛАГАЛИЩНАТА МИКРОФЛОРА ЗА БАКТЕРИАЛНА ВАГИНОЗА	49
IV.6. ДЪЛЖИНА НА МАТОЧНАТА ШИЙКА В 20-24Г.С	53
IV.7. ТЕСТ ЗА ФФН В ЦЕРВИКО-ВАГИНАЛЕН СЕКРЕТ	56
IV.8. БРЕМЕННИ СЪС СИМПТОМИ НА ЗАПЛАШВАЩО ПРЕДТЕРМИННО РАЖДАНЕ	61
IV.9. ИНТЕРВЕНЦИИ ЗА ПОВЛИЯВАНЕ НА РИСКА ОТ ПТР	63
IV.10. НАЧИН НА РАЖДАНЕ	67

V.ОБСЪЖДАНЕ	69
V.1. ФАКТОРИ ЗА ВЪЗНИКВАНЕ НА ПТР	69
V.2. ОЦЕНКА НА ИНДИВИДУАЛНИЯ РИСК ЗА ПТР	71
V.3. КОМБИНИРАН СКРИНИНГ ЗА ПТР	78
V.4. ПРЕДЛОЖЕНИЕ ЗА ПОПУЛАЦИОНЕН СКРИНИНГ ЗА ПТР	82
VI. ЗАКЛЮЧЕНИЕ	86
VII. ИЗВОДИ	88
VIII. ПРИНОС	90

ИЗПОЛЗВАНИ СЪКРАЩЕНИЯ

- АРТ – асистиран репродуктивни технологии
- АКТХ – адрено-кортикотропен хормон
- БВ – бактериална вагиноза
- г.с.- гестационна седмица
- ДМШ – дължина на маточната шийка
- ДЦП – детска церебрална парализа
- ИТМ – индекс на телесна маса
- МШ- маточна шийка
- ППРОМ – предтерминна прелборна руптура на околоплодния мехур
- ПТР – предтерминно раждане
- СЗО – Световна здравна организация
- ТВУЗ- трансвагинален ултразвук
- ФФН – фетален фибронектин
- BMI – body mass index
- CRL – crun rump length
- DR – detection rate
- HAART - highly active antiretroviral therapy
- HIV – human immunodeficiency virus
- LBW – low birth weight
- LLETZ – large loop excision of the transformation zone
- OR – odds ratio
- RR – relative risk
- Sp – standard error of the percent

I. ВЪВЕДЕНИЕ

Предтерминното раждане(ПТР) е проблем в световен мащаб със социална значимост, произтичаща от факта, че ПТР е водеща причина за перинатални усложнения и перинатална и неонатална детска смъртност и за изразходване на ресурси в здравеопазването. Преждевременно родените деца са с повишен риск от усложнения, хронична инвалидизация и смъртност. В световен мащаб по данни на СЗО годишно се раждат 15 милиона недоносени деца и тази цифра се увеличава. Усложненията на предтерминното раждане са водеща причина за смъртност при децата под 5 години като 1 млн. умират през първата година от живота си в резултат на усложнения.

Честотата на ПТР варира между 5-18% в световен мащаб и не намалява през последните години въпреки развитието на медицинската наука. Една от водещите причини за това е невъзможността за адекватно дефиниране на групата бременни с висок риск от ПТР по време на рутинните пренатални грижи.

ПТР е един твърде хетерогенен синдром, при който множество фактори се намесват на различни нива в патогенезата на инициирането на раждането в един твърде ранен срок на бременността с краен резултат раждане преди навършена 37г.с. Разнообразния характер на различните рискови фактори и неизяснения био-молекулярен механизъм на инициране на раждането правят трудно изработването на стандартен унифициран ефективен скрининг за достатъчно точно дефиниране на бременните с висок риск от ПТР. Неадекватното дефиниране на бременните с висок риск от ПТР пречатства първичната и вторична профилактика и съответно прави диагностичните и лечебни мероприятия неефективни и ненавременни.

В настоящата дисертационен труд се проучва и анализират рисковите фактори за ПТР за да се изработят достоверна и приложима в ежедневните пренатални грижи методика за скрининг на ПТР, с цел търсене и намиране на ефективни средства за повлияване на рисковите бременни за намаляне на честотата на ПТР и усложненията от него.

II. ЦЕЛ И ЗАДАЧИ

II.1. Цел

Да разработим и приложим в ежедневните антенатални грижи съвременен скринингов подход, даващ възможности за правилно събиране и анализ на епидемиологичните данни за оценка на наличните към момента методи за дефиниране на групи на риск за предтерминно раждане.

II.2. Задачи

За постигането на целта си поставихме следните задачи:

1. Да се анализират рисковите фактори за ПТР на базата на масов скрининг при неселектирани бременни.
2. Да се установи предиктивността на рисковите фактори за оценка на риска от ПТР.
3. Да установи способността на комбинацията от анамнеза за предхождащо предтерминно раждане, измерване на дължината на маточната шийка в 20-24г.с.и оценка на влагалищната микрофлора в първи триместър на бременността да установи рискът от спонтанно предтерминно раждане.
4. Да се обработят статистически и да се анализират получените резултати.
5. Да се предложи достъпен масов скрининг за установяване на рисковата група бременни по време на рутинните антенатални грижи.

III.1. КЛИНИЧЕН МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ НА ИЗСЛЕДВАНЕ

III.1.1. Клиничен материал

Това е проспективно обсервационно проучване на 334 неселектирани бременни проведено в периода от Януари 2013 и Май 2018 година.

По време на регистрацията на бременността и рутинните антенатални визити при всички бременни дали съгласие за участие в проучването се осъществи:

- Интервю за рискови фактори.
- проведе се оценка на влагалищната микрофлора в първи триместър на бременността.
- Трансвагинална ехографска оценка на маточната шийка във втори триместър на бременността(20-24г.с.).

Резултатите бяха стратифицирани по следните показатели:

- Високо и ниско рискови бременни.
- Едноплодна и многоплодна бременност.
- Асимптомни и симптоматични бременни.
- Начин на раждане – нормално вагинално раждане и цезарово сечение.

Оцененият изход е раждане преди 37г.с. и е допълнително стратифициран на екстремно(< 28г.с.), ранно (28–30г.с.), умерено (31–33г.с.) и леко степенно (34–36г.с.) предтерминно раждане.

Критерии за изключване от проучването:

- Мъртъв плод

Гестационната възраст беше определяна по първи ден на последната редовна менструация и потвърждавана, респ. коригирана според продължителността на менструалния цикъл, дата на ембриотрансфер и CRL в първи триместър на бременността.

III.1.2. Методи за скрининг на ПТР

1. Анамнеза
2. Характеристики на майката.
3. Микробиологичен скрининг за бактериална вагиноза до 12г.с..
4. Трансвагинална ехографска оценка на дължина на маточната шийка в 20 – 24 гестационна седмица.
5. Фетален фибронектин в цервико-вагинален секрет в 22 – 24 гестационна седмица на селектирани бременни.

III.1.3. Акушерска анамнеза

Данните са събирани чрез анкета и са вписвани в анкетна карта.

Рискът от ПТР се увеличава с възрастта на бременната и намаля с нарастването на височината и. Тъй като изследваната група е етнически и расово относително хомогенна, тези фактори не са включени като такива, модифициращи риска.

Документирани са:

1. Антропометрични данни – ръст и тегло при регистрацията на бременността до 12г.с.
2. Паритета и информация за изхода на предходни бременности.
3. Възраст – под 18 и над 35 години.
4. Спонтанна бременност или бременност след АРТ
5. Конизация на маточната шийка
6. Тютюнопушене

III.1.4. Оценка на влагалищната микрофлора

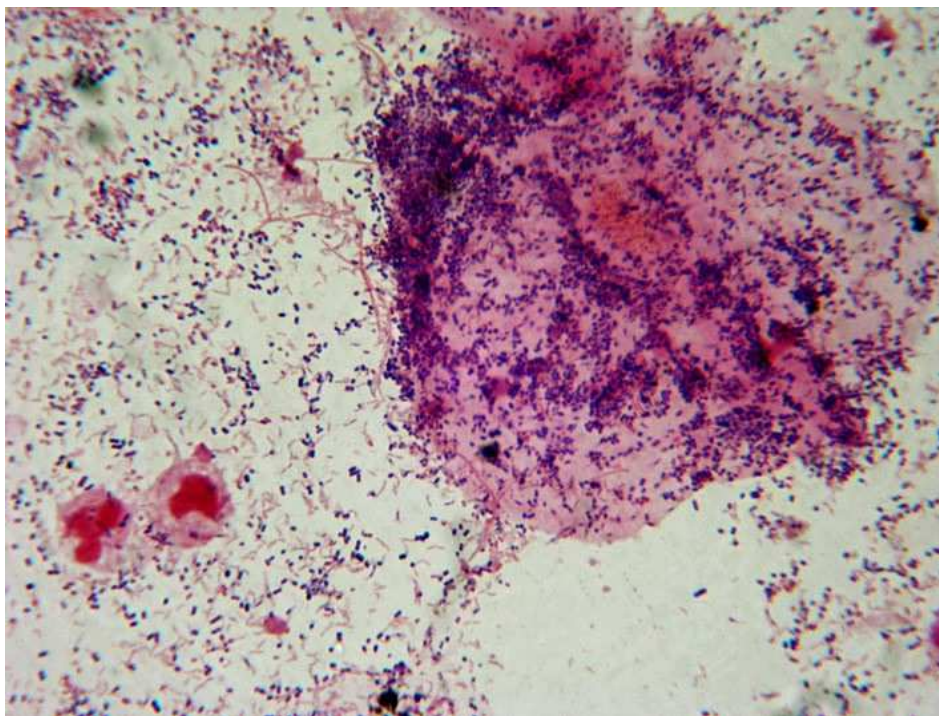
На всички бременни при регистрацията им е предложено и на далите съгласие е направено микробиологично изследване на влагалищен секрет. При гинекологично изследване със спекулум с два стерилни тампона се взе материал от задният влагалищен форникс. Материалът от единият стерилен тампон бе нанесен на предметно стъкло за оцветяване по Грам, а другият бе поставен в контейнер с транспортна среда за културелно изследване. Материалите се доставяха до 24 часа в една и съща микробиологична лаборатория преминала рутинни процедури за одит.

Препарат по Грам

Критерии на Nugent за бактериална вагиноза:

- Липса или единични лактобацили, преобладават Грам-отрицателни, Грам-вариабилни кокобацили – (*Gardnerella/Bacteroides*) или извити пръчки (*Mobiluncus*)
- *Atopobium vaginae*.

- "Clue" cells.



Фигура. 1. Бактериална вагиноза – препарат по Gram.

III.1.5. Ехографска оценка на маточната шийка

Трансвагинална ехографска оценка на маточната шийка беше предлагана и проведена на всички бременни по време на рутинния ехографски преглед за аномалии във втори триместърна бременността (20-24гс). Оценката на маточната шийка и измерването на дължината и бяха извършвани по стандартна методика на Фондацията по фетална медицина от сертифициран за целта ехографист с апарат Aloka Prosoud Alpha 7 с вагинална сонда (5-7 MHz).

Измерването на дължината на маточната шийка е основна част от оценката на риска за ПТР. Във втори триместър измерването и е полезен метод, който е предиктивен за вероятността от ПТР при асимптомни бременни. При бременни със симптоми на заплашващо ПТР трансвагиналното измерване на дължината на маточната шийка е полезно за разграничаване на „фалшиво“ и „истинско“ спонтанно ПТР. В допълнение

има доказателства за ролята на измерването на дължината на маточната шийка в първи триместър на бременността до 13+6г.с. като предиктор за ПТР.

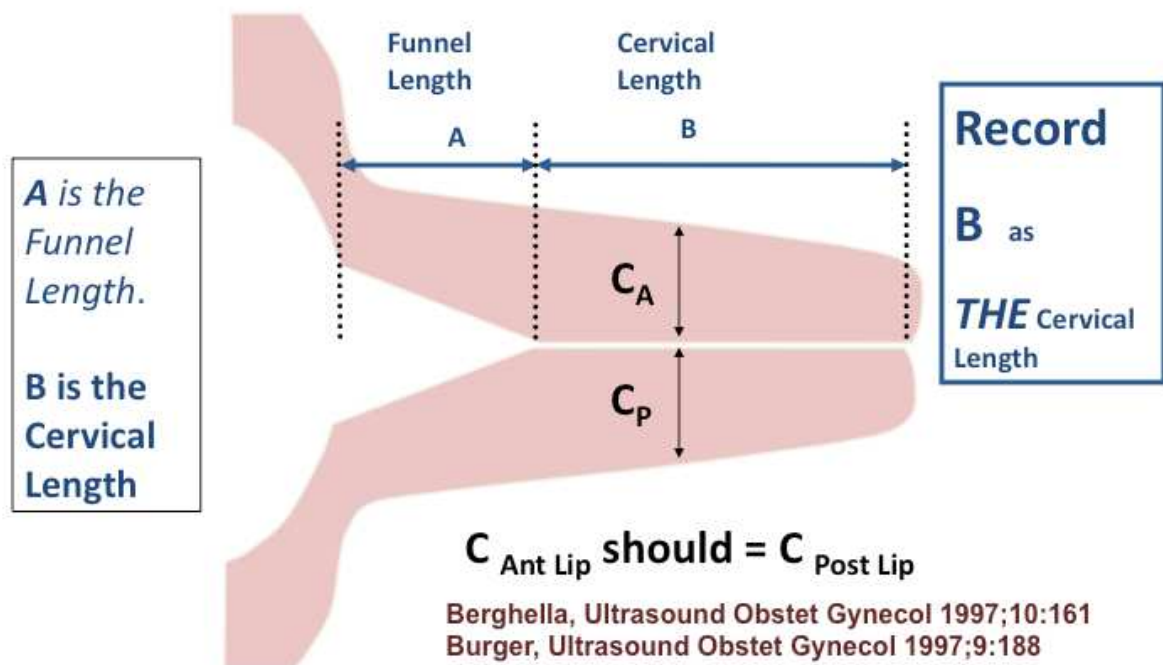
Методика на оценката на маточната шийка и измерване на дължината ѝ

Изследването на дължината на маточната шийка продължава поне 3 минути, защото маточната шийка се скъсява при контракции, като дължината и се измерва двукратно и се записва по-късото измерване. Някои автори препоръчват 3 измервания през 3 минути за увеличаване на достоверността на изследването и регистриране на промените в маточната шийка при контракции на матката. Маточната шийка може да бъде измервана трансабдоминално, трансперинеално и трансвагинално. Маточната шийка не може да бъде визуализирана и измерена адекватно в значителен процент от случаите при трансабдоминално сканиране. Като стандарт се приема трансвагиналното измерване. На всяка пациентка се поиска и документира информирано съгласие за процедурата и е консултирана за смисъла на изследването. За адекватно провеждане на изследването е необходимо пикочния мехур на бременната да е празен. Бременната заема гинекологична позиция. На вагиналния трндюсер се поставя кондом и се въвежда внимателно в предния форникс до постигане на оптимален сагитален образ на маточната шийка в цялата и дължина, като се визуализират ясно външния и вътрешния орифициум и цервикалния канал, подчертан от цервикалната мукоза. Натискът се намаля като сондата се изтегля бавно до момента преди да се изгуби оптималния образ. По този начин се избягва затварянето на евентуално фунелиране при натиск със сондата. Ендоцервикалната мукоза е маркер за истинската позиция на вътрешния орифициум. Преди измерването образът трябва да се уголеми, така че маточната шийка да заема 50% от екрана. Ако цервикалният канал е извит, той трябва да се трасира или да се измери чрез отсечки. Ако маточната шийка е къса, цервикалният канал почти винаги е прав. **При следване на**

протокола за измерване на маточната шийка в 95% от случаите разликата между две измервания от един и същ ехографист или между двама такива е под 4мм или 5-10%.

Маточната шийка за целите на проучването е измервана между 20-24г.с. по време на рутинния ехографски преглед във втори триместър на анатомията на плода.

Measurement of the Cervix



Фигура 2. Измерване на маточната шийка.

Адаптирано от Berghella V, Baxter JK, Hendrix NW. Cervical assessment by ultrasound for preventing preterm delivery. Ultrasound Obstet Gynecol. 1997;10:161



Фигура 3. Нормална маточна шийка. Визуализира се целия цервикален ланал, извит, без фунелиране.

КРИТЕРИИ ЗА АДЕКВАТНО ИЗМЕРЕНА ДЪЛЖИНА НА МАТОЧНАТА ШИЙКА

1. Стандарт за измерване – трансвагиналното сканиране е златен стандарт
2. Оптимизация на изображението – маточната шийка трябва да представя 75% от изображението.
3. Празен пикочен мехур
4. Дебелината на задната цервикална стена е равна на дебелината на предната, като и двете имат идентична ехогенност.
5. Артифициалният конкавитет създаден от натиска на сондата е минимален.
6. Ясно се визуализира витрешният орифициум на цервикалния канал, като малко триъгълно пространство в горната част на ендцервикалния канал в съседство с маточната кухина.

7. Ясно се визуализира външният орифициум, като малко триъгълно пространство в долният край на ендцервикалния канал.

8. Визуализира се целият ендцервикален канал, от външния до вътрешния орифициум, като той има линейна ехогенност създадена на контактната повърхност между предната и задна стена на маточната шийка.

9. Коректно поставяне на калиперите. Калиперите се поставят на местата, където предната и задната стена на маточната шийка се докосват при външният и при вътрешният орифициум.

10. Ако цервикалният канал е извит, дължината на маточната шийка се получава от сумата на измерване чрез вектори на правите участъци.

11. Отчита се мобилитета на маточната шийка. Може да се приложи лек супрапубичен или фундален натиск за около 15 секунди, за да се търсят признаци на скъсяване и фунелиране.

12. Извършват се 2-3 измервания и се записва най-късата измерена дължина.

Общото време за измерването е 3-5 минути.

Таблица 1. Дължина на маточната шийка във втори триместър и риск от ПТР.

60-20мм	~5%
15мм	10%
<15мм	Рискът се увеличава експоненциално

Таблица 2. Дължина на маточната шийка във втори триместър на бременността.

2.0 см	5th percentile
2.5 см	10th percentile
3.5 см	50th percentile
4.5 см	90th percentile

В периода между 12 г.с. и 40 г.с. дължината на маточната шийка е 35 - 45мм; диаметърът на вътрешния отвор на цервикалния канал е 3,4 - 6,0мм в 10 г.с. - 33 г.с. По номограма средната дължина на маточната шийка в 10 г.с. - 14 г.с. е $35,4\text{мм} \pm 5\text{мм}$, като се увеличава до $40\text{мм} \pm 4\text{мм}$ в срок 22 г.с до 29 г.с., след което намалява до $28,6\text{мм} \pm 4\text{мм}$ след 34 г.с. и това не зависи от особеностите на протичането на бременността. След 30 г.с. се наблюдава физиологично скъсяване на маточната шийка.

Iamsi сътрудници публикуват в мултицентрично проспективно проучване (the Preterm Prediction Study) норми за 24г.с., като идентифицират ДМШ < 25 мм (10^{ти} персентил) като клинично значим праг за предикция на спонтанно ПТР. Позитивната предиктивна стойност на късата маточна шийка е ниска. Само 18% от бременните в проучването с ДМШ < 25 mm в 22-24г.с. раждат преди 35г.с. Необходимо е да се комбинират различни скринингови техники (характеристики на майката, акушерска анамнеза, микробиологични, биохимични и пр.) за да се подобрят показателите на скрининга за ПТР.

Фунелиране на вътрешния орифициум на цервикалния канал.

Разширяването на вътрешния орифициум се визуализира ехографски като фунелиране. Berghella и съавтори изследват клиничната стойност на фунелирането на маточната шийка в за предикция на спонтанно ПТР. Други автори считат фунелирането за субективен и труден за обективизиране маркер. Фунелирането отразява процеса на скъсяване на маточната шийка.

Критерии:

1. U или V форма на оісс
2. Ширина >5 мм
3. Дължина >3 мм

Ехографското измерване на маточната шийка в 22–24г.с. осигурява предикция на риска за последващо спонтанно ПТР преди 33г.с. По отношение на предсказването на ПТР признакът фунелиранене допринася сигнификантно към ДМШ.

Диагностични критерии за несъстоятелност на вътрешния отвор е диаметър > 6 мм и дължина на маточната шийка < 25 мм, като дължината не се влияе от предишни раждания.



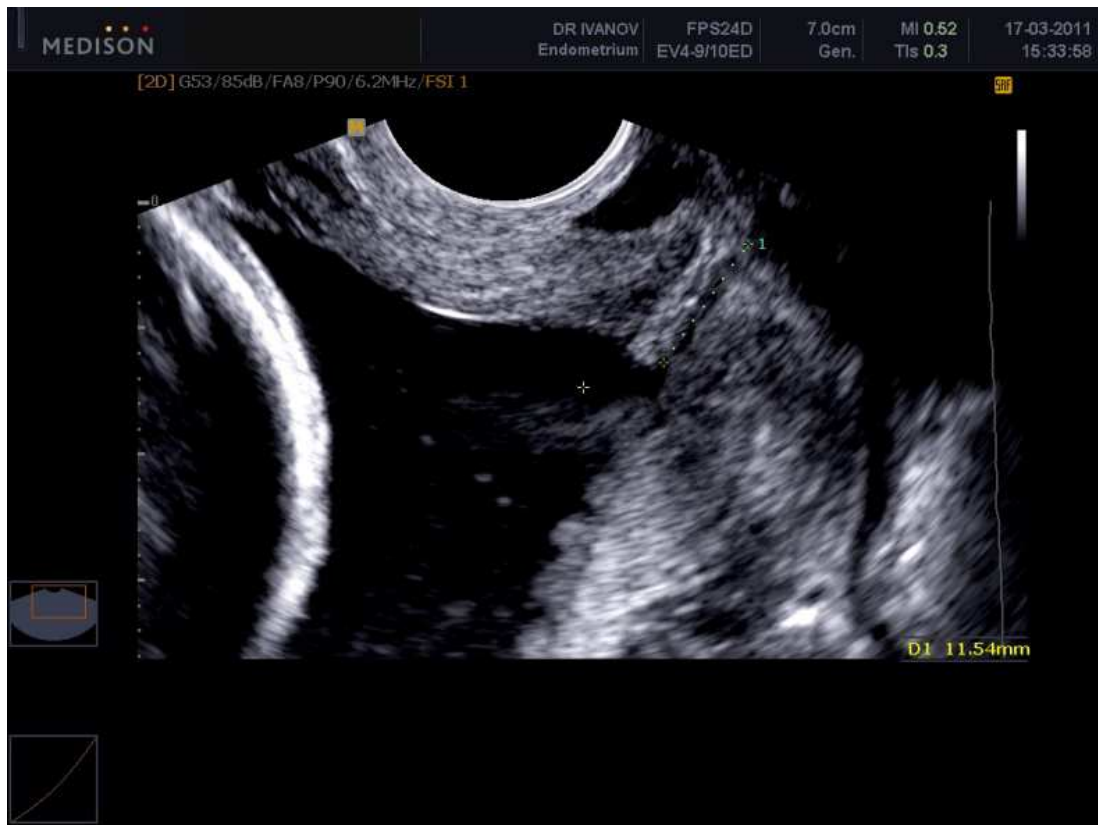


Фигура 4. Фунелиране и цервикален дебрис.

Цервикален дебрис (sludge)

Друг ехографски маркер асоцииран с риска от ПТР описан от Espinoza и колеги. Това е наличието на ехогенна свободна материя в близост до вътрешния орифициум и се описва като цервикален дебрис или “sludge“. Наличието на дебрис се свързва с микробна инавазия на амниалната кухина. Както е известно има силно изразена корелация между наличието на интраамниална инфекция и рискът от ППРОМ и спонтанно ПТР . Около 71% от бременните раждат до 7 дни спрямо 16% без дебрис. Наличието на дебрис при измерването на маточната шийка в 20-24г.с. се свързва с много висок риск от ПТР преди 34г.с. и в следващите 14 дни. В случаите с къса маточна шийка и наличие на цервикален дебрис, рискът от раждане в следващите 14 дни е 75% и рискът от раждане преди 34г.с.- 50%).

Наличието на интраамниален дебрис е независим рисков фактор за ППРОМ и спонтанно ПТР според Hatanaka и съавтори [64]. Установяването на интраамниален дебрис се асоциира с предстоящо ПТР при симптоматични бременни със запазен околоплоден мехур.



Фигура 5. Цервикален дебрис (sludge)

Всички включени в проучването бременни дадоха своето съгласие.

Данните от акушерската анамнеза, микробиологичната оценка на влагалищната микрофлора, ехографската оценка на маточната шийка бяха събирани и записвани проспективно.

Данните за изхода (дата на раждане, срок на бременността при раждането, тегло на плода, начин на раждане, ПРОМ, и пр.) бяха събирани с телефонна анкета и впоследствие потвърждавани при посещенията за послеродово наблюдение.

III.1.6. Биохимични маркери:

Тест за наличие на фетален фибронектин в цервико-вагинален секрет между 22-35г.с. – QuickCheck fFN [25]. Наличието на фетален фибронектин в цервиковагинални секрети между 22 седмици, 0 дни и 34 седмици, 6 дни от бременността е свързано с повишен риск от преждевременно раждане.

Феталният фибронектин (FFN), изоформа на фибронектина, е комплексен адхезивен гликопротеин с молекулно тегло приблизително 500 000 далтона . Matsuura и сътрудници са описали моноклонално антитяло, наречено FDC-6, което разпознава конкретно III-CS – участъка от феталната изоформа на фибронектина. Имунохистохимични проучвания на плаценти показват, че FFN се съдържа в екстрацелуларния матрикс на областта, определяща връзката на майчината и феталната единица в рамките на матката. Феталният фибронектин може да бъде открит в цервиковагиналните секрети на жени по време на цялата бременност, чрез имуноен анализ, базиран на моноклонално антитяло. Феталният фибронектин се повишава в цервиковагиналните секрети по време на ранните етапи на бременността, но намалява от 22-ра до 35-та седмица при нормална бременност. Значението на наличието му във влагалището по време на ранните седмици на бременността не е ясно. Възможно е той просто да отразява нормалния растеж на екстравилозната трофобластна популация и плацентата. Съобщава се, че откриването на FFN в цервиковагиналните секрети между 22 седмици, 0 дни и 34 седмици, 6 дни на бременността е свързано с преждевременно раждане при симптоматични и между 22 седмици, 0 дни и 30 седмици, 6 дни при асимптоматични бременни жени.

ПРИНЦИП НА ТЕСТА

QuikCheck fFN е имунозлатен метод за анализ в твърда фаза. Пробите, получени от задния форникс, се поставят в екстракционен буфер. След това в екстракционния буфер се поставя тестова лентичка с имобилизирано шише моноклонално антитяло срещу фетален фибронектин, човешки фибронектин и златен конюгат от козе поликлонално антифибронектиново антитяло. Екстракционният буфер се придвижва нагоре по тестовата лентичка чрез капилярно движение; конюгатът поликлонално антитялоколоидно злато се ресуспендира и мигрира с екстракционния буфер. Ако в пробата е наличен фетален фибронектин, той ще се свърже с конюгата колоидно злато-античовешки фибронектин. Този комплекс се придвижва чрез капилярно движение през мембрана, съдържаща имобилизирано моноклонално антитяло, специфично за фетален фибронектин. След това комплексът фетален фибронектин-антифибронектин-злато се свързва с имобилизираното антитяло срещу фетален фибронектин, водейки до появата на видима линия. Ако в пробата няма фетален фибронектин, не настъпва свързване с имобилизираното антитяло срещу фетален фибронектин. Остатъчният несвързан комплекс от поликлонални антители срещу човешки фибронектин и злато се придвижва още през мембраната и се свързва с имобилизирания плазмен фибронектин, като това служи за контрола на изследването. Положителната проба ще даде две видими линии; отрицателната проба ще даде една видима линия.

РЕАГЕНТИ И МАТЕРИАЛИ

1. Стерилен апликатор: Един стерилен апликатор с полиестерен връх на пластмасова пръчица.

2. Тестова лентичка: Мембрани с имобилизирано мише моноклонално антитяло срещу фетален фибронектин, човешки фибронектин и златен конюгат от козе поликлонално антифибронектиново антитяло.

3. Епруветка с екстракционен буфер: Една полипропиленова епруветка, съдържаща 1 mL екстракционен буфер.

ВЗЕМАНЕ И ОБРАБОТКА НА ПРОБАТА

Всяка опаковка съдържа стерилен апликатор с полиестерен връх за вземане на пробата. Това е единственият допустим апликатор за този анализ. Апликатори от други материали оказват влияние на анализа. Цервиковагиналните секрети се получават от задния форникс на влагалището. Процесът на вземане на проба би следвало да е щадящ. Не е необходимо интензивно обтриване или прилагане на сила, както е обичайно за микробиологични култури. По време на преглед със спекулум, преди всякакъв преглед или манипулации върху шийката на матката или вагиналния тракт внимателно завъртете върха на апликатора по задния форникс на влагалището за приблизително 10 секунди, за да се абсорбират цервиковагиналните секрети. Последващи опити да се насити върхът на апликатора могат да направят теста невалиден. Извадете апликатора и незабавно направете теста, както е указано по-долу. Използвайте само екстракционния буфер, който е включен в комплекта QuikCheck. Пробите не могат да се съхраняват за по-късни тествания.

ПРОЦЕДУРА ЗА ТЕСТА

1. Преди вземането на пробата от пациентката извадете от опаковката епруветката, съдържаща екстракционния буфер, и внимателно отстранете капачката.

2. Вземете пробата от пациентката съгласно горните инструкции с предоставения стерилен апликатор с полиестерен връх. Извадете апликатора и въведете върха в епруветката, съдържаща екстракционния буфер, и разбъркайте енергично в продължение на 10 до 15 секунди.

3. Изцедете колкото е възможно по-голямо количество течност от апликатора, като въртите върха спрямо вътрешната стена на епруветката.

Изхвърлете апликатора по надлежния ред за потенциално опасни биологични материали.

4. Извадете тестовата лентичка от фолиевия плик, като внимавате да не я докосвате извън етикетирания част. Въведете долния край на тестовата лентичка (потопяемата част, обозначена със стрелките) в епруветката, съдържаща екстракционния буфер. Не потопявайте тестовата лентичка повече от потопяемата част. Не поставяйте капачката на епруветката обратно по време на инкубирането на тестовата лентичка.

5. Оставете тестовата лентичка в екстракционния буфер за 10 минути. Веднага извадете тестовата лентичка и отчетете резултата.

6. Изхвърлете използваната тестова лентичка, епруветката с екстракционен буфер и екстракционния буфер по надлежния ред за потенциално опасни биологични материали.

ИНТЕРПРЕТИРАНЕ НА РЕЗУЛТАТИТЕ

Тестът QuikCheck fFN е качествен тест.

Отрицателен резултат, обозначаващ липсата на фетален фибронектин, ще представлява една линия.

Положителен резултат, обозначаващ наличието на фетален фибронектин, ще представлява две линии. Линиите могат да се различават по вида си – от много бледи до много тъмни. Ако не се появят линии или не се появи контролната линия, тестът трябва да бъде повторен.

ОГРАНИЧЕНИЯ НА ТЕСТА

1. Това изследване може да се използва само за качествено откриване на фетален фибронектин в цервикагинални секрети.

2. Резултатите от теста трябва да се използват винаги в комбинация с други клинични и лабораторни данни за третиране на пациентите.

3. Пробите трябва да се вземат преди дигитален преглед или манипулации върху шийката на матката. Манипулации върху шийката на матката могат да доведат до фалшиво положителни резултати.

4. Проби не трябва да бъдат вземани, ако пациентката е имала сексуален контакт в рамките на последните 24 часа, за да се елиминират фалшиво положителни резултати. Пациентки със суспектна или известна плацентарна абрупция, плацента превия или умерено до тежко вагинално кървене не трябва да бъдат тествани.

5. Пациентки със серклаж не трябва да бъдат тествани.

6. Функционалните характеристики на теста QuikCheck fFN се базират на проучвания при жени с едноплодна бременност. Ефективността не е потвърдена при пациентки с многоплодна бременност, напр. близнаци.

7. Тестът QuikCheck fFN не е предназначен да бъде извършван при наличие на руптура на амниотичните мембрани, която трябва да се изключи преди провеждането на теста.

ОЧАКВАНИ СТОЙНОСТИ

При симптоматични жени повишените нива ($\geq 0,050 \mu\text{g/mL}$) ($1 \times 10^{-7} \text{ mmol/L}$) на fFN между 24 седмици, 0 дни и 34 седмици, 6 дни са индикация за повишен риск от раждане ≤ 7 или ≤ 14 дни от вземането на пробата.

При асимптоматични жени повишените нива на fFN между 22 седмици, 0 дни и 30 седмици, 6 дни са индикация за повишен риск от раждане ≤ 34 седмици, 6 дни от гестацията. Границата от $0,050 \mu\text{g/mL}$ fFN е установена в многоцентрово проучване, проведено за оценка на връзката между експресията на фетален фибронектин по време на бременност и преждевременното раждане. Границата от $0,050 \mu\text{g/mL}$ е стандартизирана чрез пречистен fFN и измерване $A_{280} \epsilon=1,28$.

ОКАЗВАЩИ ВЛИЯНИЕ ВЕЩЕСТВА

Трябва да се вземат мерки срещу контаминиране на апликатора или цервиковагиналните секрети с лубриканти, сапуни, дезинфектанти или кремове. Лубрикантите или кремове могат физически да повлияят абсорбирането на пробата в апликатора. Сапуните или дезинфектантите могат да повлияят реакцията антитяло-антиген. Потенциални оказващи влияние вещества са били изследвани в концентрации, които е възможно да се открият в цервиковагинални секрети.

В проучването на селектирани бременни беше предложен тест за фетален фибронектин в цервико-вагинална течност:

- Симтоматични с къса маточна шийка или предишно ПТР.
- Къса маточна шийка, цервикален дебрис (sludge).
- Бактериална вагиноза.
- Многоплодна бременност.

Включването на биологични маркери би подобрило предиктивността на скрининга, но приложението им в контекста на масов скрининг би оскъпило значително оценката на риска. Приложението им е най-полезно при селектирани бременни свисок риск от скрининга за ПТР за подобряване на предиктивността и за диференциране на „истинско“ заплашващо предтерминно раждане.

III.1.7. Методи за повлияване на риска

На оценените като рискови бременни с висок риск от ПТР и заплашващо ПТР са предлагани, а на приелите са прилагани интервенции за повлияване на риска от ПТР и за подобряване на неонаталния изход съгласно ръководствата на Фондацията по фетална медицина, ISUOG и SMFM.

Целта на проучването е анализ на рисковите фактори и скрининговите механизми и изграждане на популационен скринингов алгоритъм, а не установяване на ефикасността на наличните интервенции за повлияване на

риска. Съответно дизайнът е проспективно обсервационно проучване и не са оформени интервенционална и контролна група с плацебо и с механизъм за рандомизация.

БРЕМЕННИ С АНАМНЕЗА ЗА ПРЕДХОЖДАЩО ПТР

Миналата акушерска анамнеза за ПТР се среща при 3% от бременните и те допринасят за 15% от ПТР. Предхождащото ПТР е от най-силните предиктори за ПТР при настояща бременност, като при основен риск от 10-12% , рискът за рецидивиращо ПТР след 1, 2 и 3 последователни ПТР нараства на около 15%, 30%, и 45% респективно.

При модел, комбиниращ ехографско измерване на ДМШ и акушерска анамнеза и позитивни на скрининга 10% за ДМШ<25мм се установяват около 80% от рецидивите преди <28г.с., 60% за 28-30г.с. и 50% за 31-33г.с.

- **Серклаж при бременни с предхождащо спонтанно ПТР, едноплодна бременност и ДМШ под 25мм** - серклажът на маточната шийка сигнификантно предотвратява ПТР и намаля общата перинатална заболяемост и смъртност. Серклажът в тези случаи намаля рискът от раждане преди 34г.с. с 25%. Препоръчват се два подхода. Елективен серклаж след 14г.с. или проследяване на дължината на маточната шийка и поставяне на серклаж при ДМШ под 25 мм. Общата честота на спонтанно ПТР е сходен при двата подхода, но вторият намаля честотата на серклажите с 50%.

- Прогестеронът приложен профилактично между 20 и 34г.с намаля рискът от рецидивиращо ПТР преди 34г.с. с около 25%.

НИСКО РИСКОВИ БРЕМЕННИ

97% от бременните са или бременни за първи път или са с анамнеза за предхождащо раждане на термин. Те допринасят за 85% от ПТР. Рискът за ПТР се оценя чрез измерване на маточната шийка и/или биохимични тестове. В 22-24г.с. ФФН тестът е позитивен при 5% от бременните и тази група съдържа 25% от бременните със спонтанно ПТР преди 34г.с.

Рутинното изследване на маточната шийка във втори триместър при ниско-рискови бременни може да идентифицира тези, които са с повишен риск от ПТР, но сензитивността е ниска. ДМШ < 15 мм се наблюдава при 1% от бременните и те раждат 20% от родените преди 34 г.с. ДМШ е < 25 мм при 10% от бременните и те раждат 40% от родените преди 34 г.с.

1. измерване на ДМШ 20-24 г.с. и/или ФФН 20-24 г.с.
 2. при къса МШ → ФФН на 2 седмици и прогестерон.
- Серклагж при бременни с къса маточна шийка < 25 мм през 20-24 г.с. намаля честотата на ПТР преди 34 г.с. с 15%
 - Вагиналното приложение на прогестерон (200 mg) намаля риска от ПТР с 35-40%.

3. при положителен ФФН:

→ измерване на ДМШ на две седмици

→ Хоспитализация в ЛЗ с възможност за интензивни неонатологични грижи и сурфактантна терапия

→ Токолиза

→ Антенатални кортикостероиди

ПРИ СИМПТОМАТИКА ЗА ЗПТР

Измерване на ДМШ и/или ФФН за диференциране на „фалшиво“ от „истинско“ раждане.

ДМШ под 20 mm се измерва при 20% от бременните със заплашващо ПТР и тази група съдържа 75% от тези, които ще родят в последващите 7 дни. При ДМШ под 20 mm рискът от раждане в последващите седем дни е 3%.

Тестът за FFN в цервико-вагинална течност е положителен при 20% от бременните със заплашващо ПТР и тази група съдържа 75% от тези, които ще родят в последващите седем дни. При отрицателен тест рискът за раждане до 7 дни е 3%.

Комбинирането на измерването на ДМШ и FFN може да намали групата с риск за раждане до 7 дни на 5% спрямо 20% при самостоятелно прилагане на всеки тест и да намали риска от раждане при отрицателен тест до 1%.

При „истинско“ ЗПТР

- ДМШ<25мм, обективно маточни контракции, (+) ФФН
 - Измерване на ДМШ на две седмици
 - Хоспитализация в ЛЗ с възможност за интензивни неонатологични грижи и сърфактантна терапия
 - Токолиза
 - Антенатални кортикостероиди

МНОГОПЛОДНА БРЕМЕННОСТ

- Измерване на ДМШ 20-24 г.с. и/или ФФН 20-24 г.с.

При двуплодна бременност и къса маточна шийка (<25 mm) в 20-24г.с. вагиналното приложение на прогестерон между 20-34г.с. може да намали честотата на спонтанните ПТР преди 34г.с. до 30%.

При двуплодна бременност и къса маточна шийка приложението на цервикален серкляж е с нееднозначни резултати и може би намаля честотата на ранните спонтанни ПТР, но е необходимо провеждането на адекватни рандомизирани клинични проучвания за потвърждаване на този ефект.

III.2. СТАТИСТИЧЕСКА ОБРАБОТКА НА РЕЗУЛТАТИТЕ СТАТИСТИЧЕСКИ МЕТОДИ

Данните са въведени и обработени със статистическия пакет IBM SPSS Statistics 25.0. За ниво на значимост, при което се отхвърля нулевата хипотеза бе прието $p < 0.05$.

За анализ и интерпретация на експерименталните данни с оглед разкриване същността на наблюдаваните явления и взаимозависимостите им, обект на настоящия дисертационен труд бяха приложени следните методи:

1. *Дескриптивен анализ* – в табличен вид е представено честотното разпределение на разглежданите признаци, разбити по групи на изследване.
2. *Графичен анализ* – за визуализация на получените резултати.
3. *Алтернативен анализ* – за сравняване на относителни дялове.
4. *Точен тест на Фишер и тест χ^2* – за търсене на зависимост между две категорични променливи.
5. *Бинарна логистична регресия* – за количествена оценка влиянието на изследваните фактори.
6. *Критерии за валидизация на скрининг тестове.*

За оценяване *валидността* на скринирация (диагностициращия) тест се използват следните критерии[2]:

- Чувствителност;
- Специфичност;
- Положителна предсказваща стойност;
- Отрицателна предсказваща стойност;
- Прецизност (% на верните отговори).

Таблица 3. Възможни резултати от теста

Резултати от теста	Със заболяване	Без заболяване	Общо
Положителен	a истински положителни	b фалшиво положителни	a+b
Отрицателен	c фалшиво отрицателни	d истински отрицателни	c+d
Общо	a+c	b+d	a+b+c+d

Чувствителността (Sensitivity) представлява способността на теста да открива лицата със заболяване. Измерва се с вероятността за *позитивен* тест при скринираните *болни* лица:

$$Se = \frac{a}{a + c}$$

Специфичността (Specificity) характеризира способността на теста да открива здравите лица. Измерва се с вероятността за *отрицателен* тест при скринираните *здрави* лица:

$$Sp = \frac{d}{b + d}$$

Положителната предсказваща стойност (*Positive predictive value*) на теста се измерва с вероятността за *наличие на заболяване* при лицата с *положителен* тест:

$$PV = \frac{a}{a + b}$$

Отрицателната предсказваща стойност (Negative predictive value) на теста се измерва с вероятността за *отсъствие на заболяване* при лицата с *отрицателен тест*:

$$NV = \frac{d}{c + d}$$

Прецизност (Accuracy) – относителен дял на верните отговори:

$$Ac = \frac{a + d}{a + b + c + d}$$

IV. СОБСТВЕНИ РЕЗУЛТАТИ

В проучването са включени 334 бременни, скринирани за ПТР. Проучването е пороспективно обсервационно и е проведено между Януари 2014г. до Май 2018г. По време на рутинните антенатални грижи е предлагана трансвагинална ехография за измерване на дължината на маточната шийка между 20 и 24г.с., провеждано е микробиологично изследване на влагалищен секрет и е снемана анамнеза за предхождащо ПТР. Оцененият изход е предтерминно раждане преди навършена 37г.с. и е допълнително стратифициран на екстремно (< 28г.с.), ранно (28–30 г.с.), умерено (31–33г.с.) и леко степенно (34–3г.с.).

IV.1. Описателна статистика на изследваните показатели

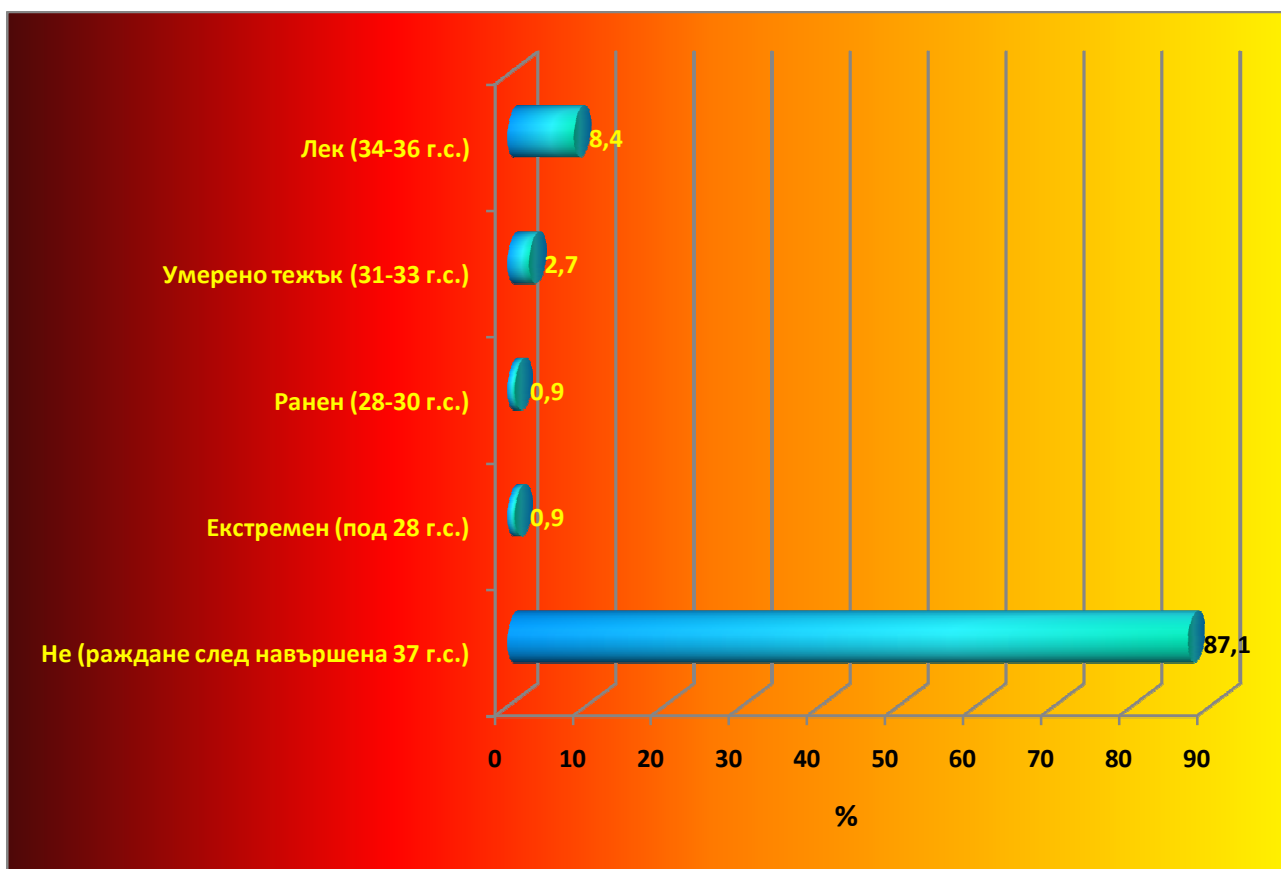
На табл. 4, табл. 5, фиг. 6и фиг. 7се вижда, че:

- ❖ С най-голям относителен дял (87,1%) са участничките в проучването без прематуритет, следвани от тези с лек такъв (8,4%);
- ❖ Най-малко (с по 0,9%) са пациентките с екстремен и ранен прематуритет.

- ❖ Общата честота на ПТР в изследваната група е 12,87%. Като се разпределя на 37% от тях предтермини родоразрешения чрез цезарово сечение и 63% са родили вагинално.
- ❖ Медицински индицираните родоразрешения са 42%, а останалите са ППРОМ и спонтанни ПТР- 58%.

Таблица 4: Структура на родилите преди термин по тежест на прематуритета

Прематуритет	n	%	Sp
Не (раждане след навършена 37 г.с.)	291	87,1	1,8
Екстремн (под 28 г.с.)	3	0,9	0,5
Ранен (28-30 г.с.)	3	0,9	0,5
Умерено тежък (31-33 г.с.)	9	2,7	0,9
Лек (34-36 г.с.)	28	8,4	1,5
Общо	334	100,0	



Фигура 6: Честотно разпределение на участничките в проучването по ПТР



Фигура 7. Структура на ПТР по вид.

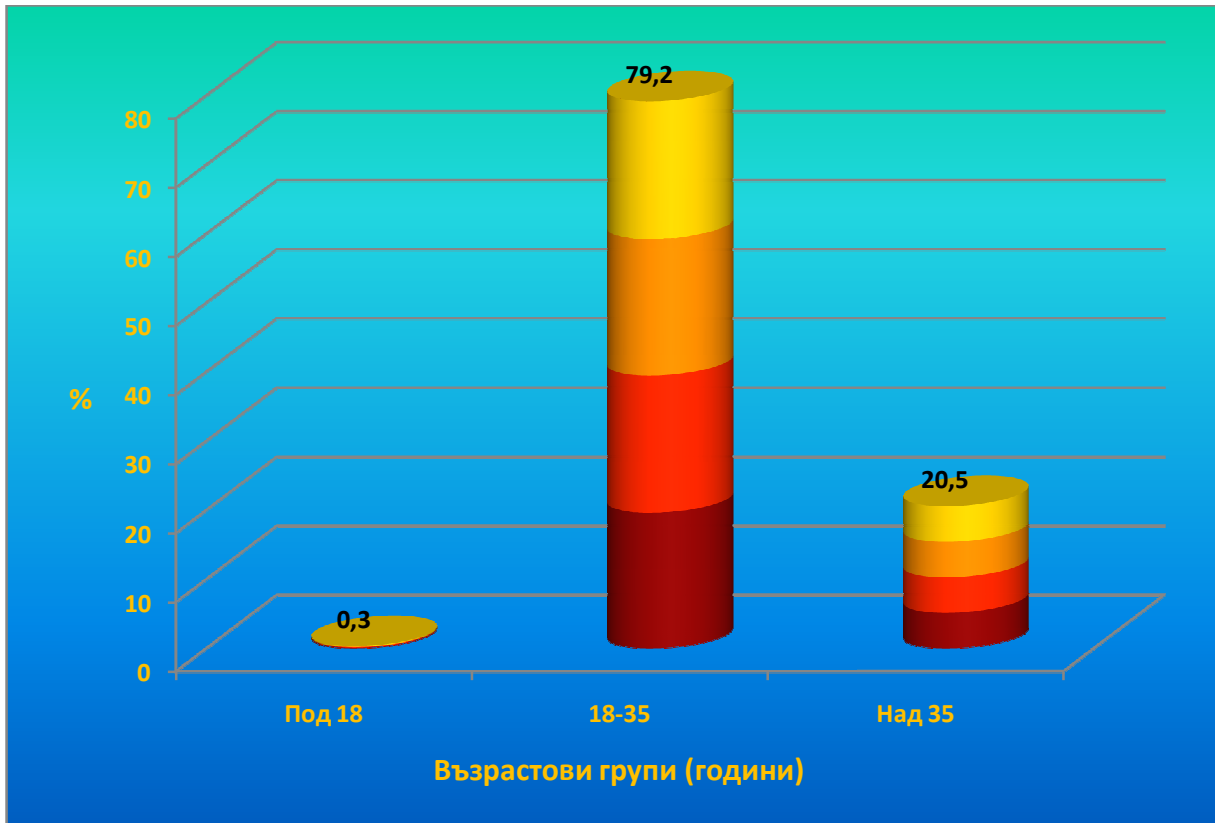
IV.2. Демографски характеристики

IV.2.1. Възрастова характеристика

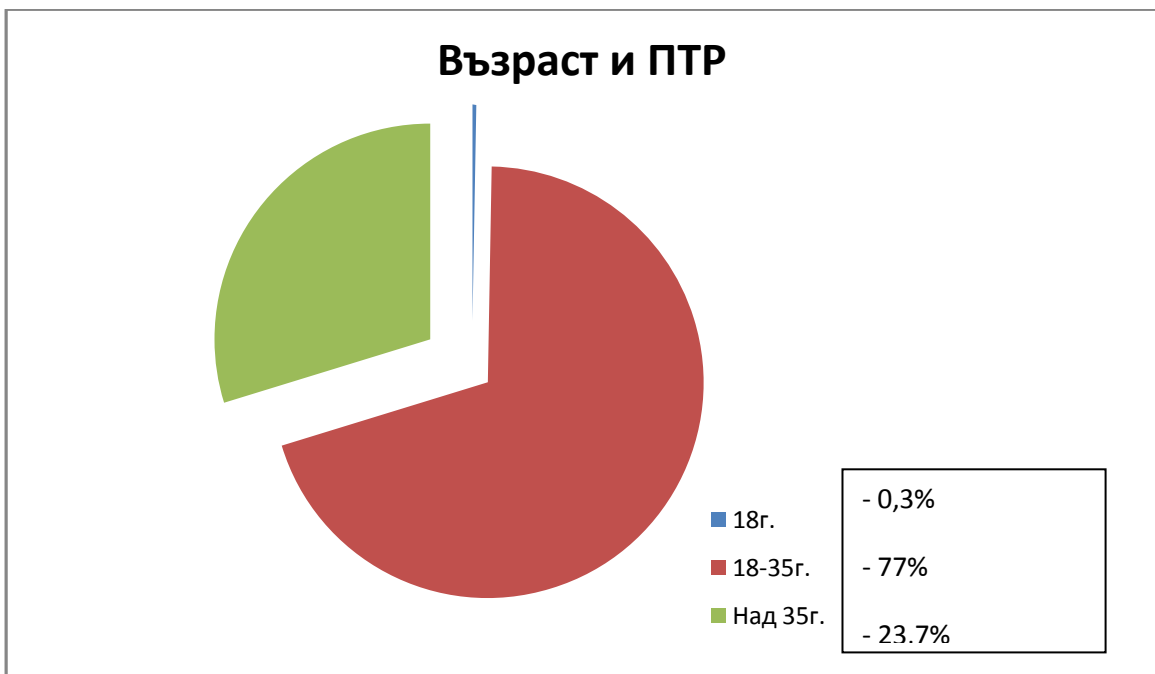
Участвалите в проучването бременни са стратифицирани в три възрастови групи: под 18 годишна възраст, между 18 и 35 годишна възраст и над 35 години, за да се проучи влиянието на фактора възраст върху честотата и риска от ПТР.

На фиг. 8 е илюстрирано възрастовото разпределение на бременните в групата.

В проучването са участвали 334 жени, скринирани за ПТР. Възрастовата група с най-голяма численост (79,2%) е между 18 и 35 години, следвана от над 35 години с 20,5%, а с най-малка (0,3%) – под 18 години.



Фигура 8: Разпределение на участниците в проучването по възрастови групи



Фигура 9. Възрастови групи и относителен дял в структурата на ПТР.

Таблица 5: Честотно разпределение на пациентките по ПТР и възрастови групи

Възраст (години)	Статистика	Прематуритет				
		Не (раждане след навършена 37 г.с.)	Екстремнен (под 28 г.с.)	Ранен (28-30 г.с.)	Умерено тежък (31-33 г.с.)	Лек (34-36 г.с.)
Под 18	Брой	1	0	0	0	0
	%	0,3	0	0	0	0
18-35	Брой	229	3	2	6	22
	%	79,5 ^a	100,0 ^{bc}	66,7 ^{ac}	66,7 ^a	78,6 ^a
Над 35	Брой	58	0	1	3	6
	%	20,1 ^a	0 ^{bc}	33,3 ^{ac}	33,3 ^a	21,4 ^a

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

От табл. 5 става ясно, че:

- ❖ Има сигнификантна зависимост между възрастта на участничките в проучването и наблюдавания прематуритет;
- ❖ Групата бременни между 18 и 35 години са най-голямата група в проучването – 79,2% и са родили 262 от новородените. От тях 12,6% (n=33) са с прематуритет.
- ❖ При имащите възраст 18-35 години статистически значимо най-висок е процента на имащите екстремнен прематуритет спрямо всички останали категории с изключение на ранния такъв;
- ❖ Бременните в проучването на възраст над 35 години са 20,5% (n=68) и допринасят за 32,7% от ПТР. Видна е по-високата честота на ПТР- 14,7%, която се обяснява с по-голямата честота на бременности след АРТ, многоплодни бременности и бременности с придружаваща патология.
- ❖ При пациентките на възраст над 35 години респективно сигнификантно най-нисък е относителният дял на имащите екстремнен прематуритет спрямо всички останали категории с изключение на ранния такъв.

- ❖ На възраст под 18 години има само една пациентка, което не дава възможност за направата на достоверни статистически изводи.

IV.2.2. Етническа и расова характеристика

Групата бременни в проучването е расово и етнически хомогенна, тъй като проучването е проведено сред бременните посещаващи женска консултация в гр. Стара Загора. Участвалите бременни са над 90% етнически българи и 100% Европейска раса, поради което не се проведе стратифициране на базата на тези показатели.

IV.3. Антропометрични показатели

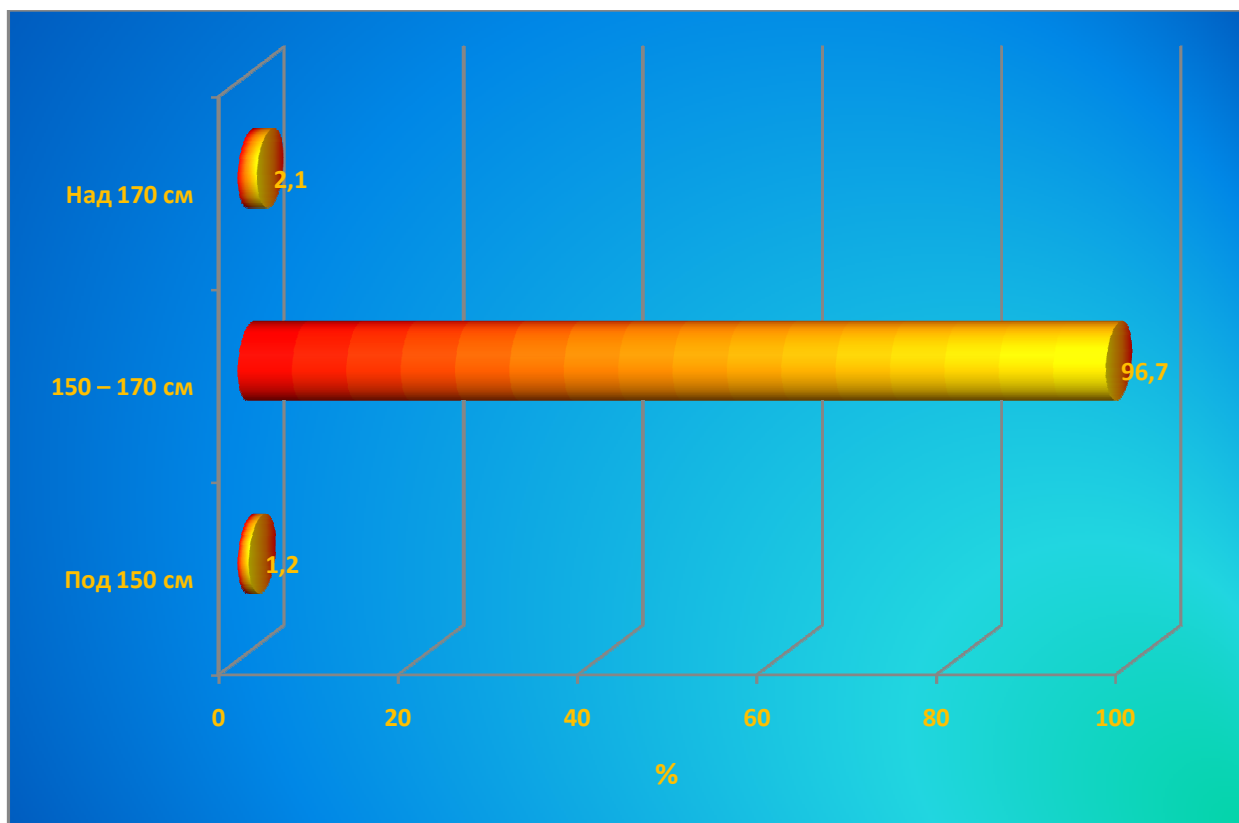
A. Ръст

На табл. 6 и фиг. 10 се вижда, че:

- ❖ С най-висок относителен дял (96,7%) са участничките в проучването, имащи ръст между 150 и 170 см, следвани от тези с ръст над 170 см (2,1%);
- ❖ Най-малко (1,2%) са пациентките с ръст под 150 см.
- ❖ Една от 4 бременни с ръст под 1.50m е родила преди термин, а 2 от 7 бременни с ръст над 1.70m са родили преди термин. Броят на бременните в двете крайни групи е недостатъчен за да се демонстрира рисковият характер на ръст под 1.50m и протективния на ръстът над 1.70m.

Таблица 6: Честотно разпределение на участничките в проучването по ръст

Ръст (см)	n	%	Sp
Под 150	4	1,2	0,6
150 – 170	323	96,7	1,0
Над 170	7	2,1	0,8
Общо	334	100,0	



Фигура 10. Честотно разпределение на участниците в проучването по ръст.

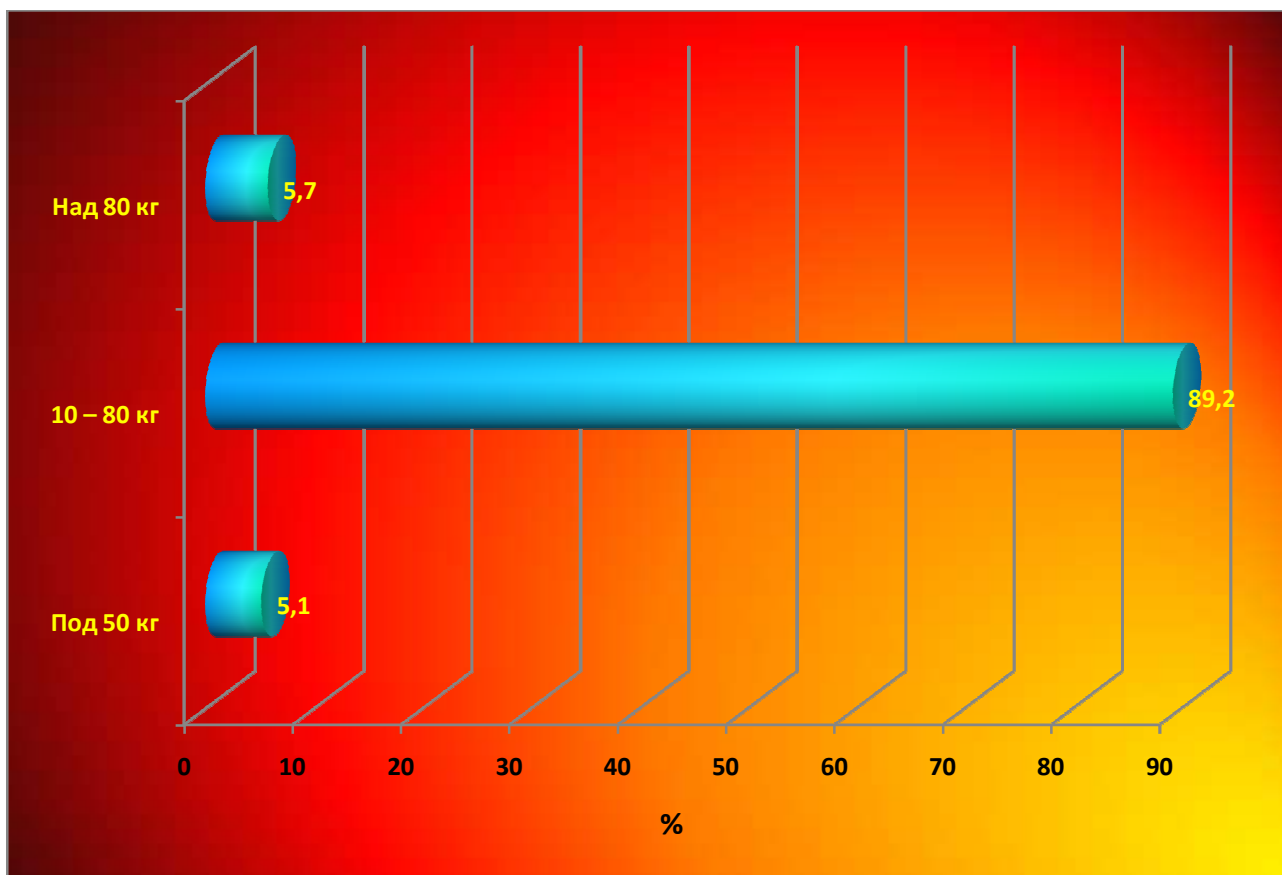
Б. Тегло

От табл. 7 и фиг. 11 става ясно, че:

- ❖ С най-висок процент (89,2%) са участниците в проучването имащи тегло между 50 и 80 кг, следвани от тези с тегло над 80 кг (5,7%);
- ❖ Най-малко (5,1%) са пациентките с тегло под 50 кг.

Таблица 7: Честотно разпределение на участниците в проучването по тегло

Тегло (кг)	n	%	Sp
Под 50	17	5,1	1,2
50 – 80	298	89,2	1,7
Над 80	19	5,7	1,3
Общо	334	100,0	



Фигура 11. Честотно разпределение на участничките в проучването по тегло.

Предтерминните раждания са равномерно разпределени в групите над 80кг и под 50 кг. Броят на бременните в тези групи е недостатъчен за да се демонстрира ефект върху честотата на ПТР.

IV.4. Рискови фактори

При включените в проучването бременни при 46.5% се установяват рискови фактори за ПТР.

Таблица 8. Честота на рисковите фактори в групата и ПТР.

Рисков фактор	Честота %	Риск от ПТР %
Предхождащо ПТР	1,5	40
Бактериална вагиноза	4,8	12,5
Къса МШ	6,9	43,5
Бременност след АРТ	9,9	24
Многоплодна бременност	3,9	46

❖ При 15 % от рисковите бременни се установяват повече от един рискови фактори.

Прогностична стойност на анамнестичните рискови фактори:

IV.4.1. Предхождащо ПТР

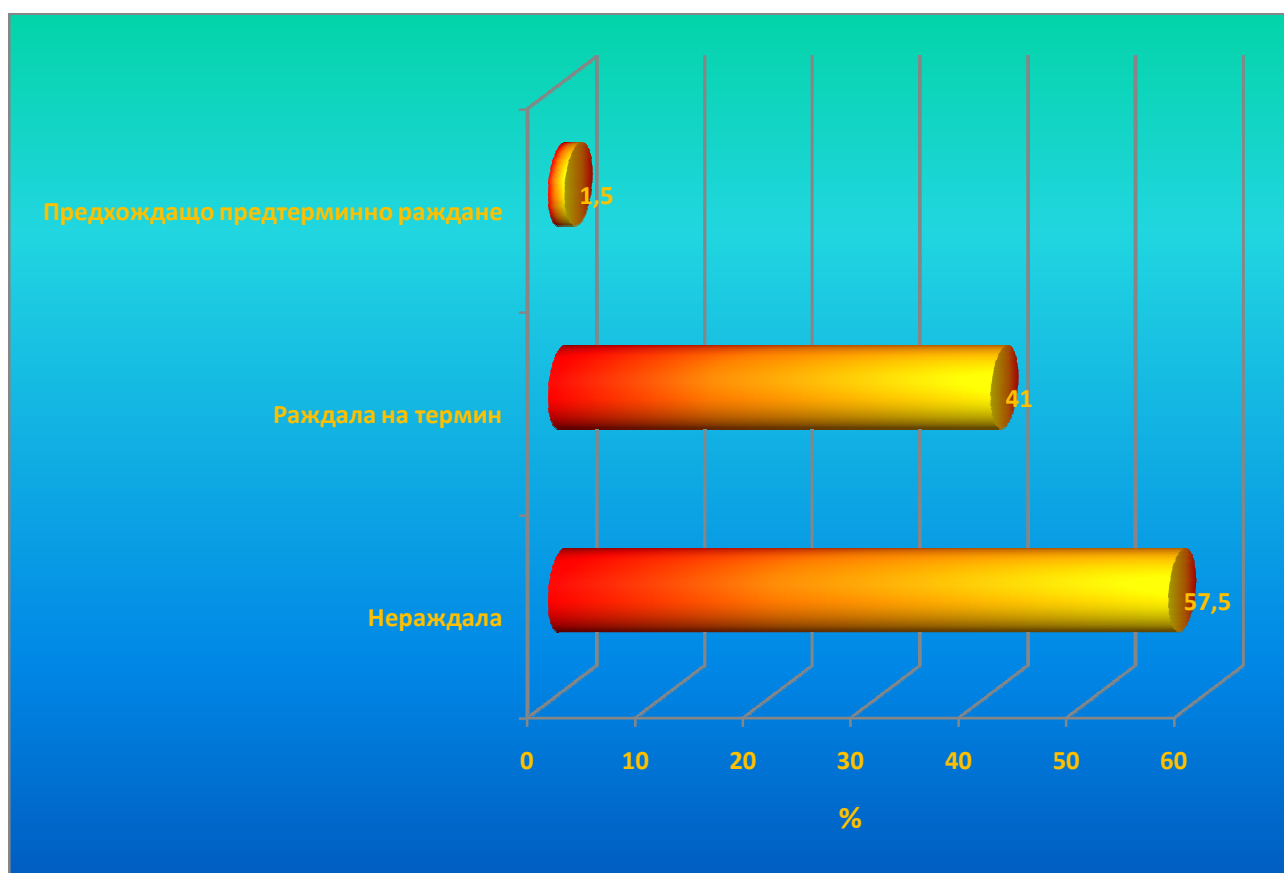
Предхождащото ПТР е основен рисков фактор за ПТР през настояща бременност.

Резултатите от нашето проучване са представени в табл. 9 и фиг. 12и показват, че:

- ❖ С най-голям относителен дял (57,5%) са нераждалите участнички в проучването, следвани от раждалите на термин с 41,0%;
- ❖ 1,5% от бременните в проучването са имали предхождащо предтерминно раждане.
- ❖ Рисковата група от ималите предхождащо предтерминно раждане (22-37г.с.) са само 1,5%;
- ❖ Бременните с анамнеза за предхождащо ПТР допринасят за 4,65% от ПТР в изследваната група.
- ❖ Рискът за ПТР в групата с предхождащо ПТР е 40%, спрямо 12,5% в групата без обременена анамнеза.

Таблица 9: Честотно разпределение на участниците в проучването по акушерска анамнеза

Акушерска анамнеза	n	%	Sp
Нераждала	192	57,5	2,7
Раждала на термин	137	41,0	2,7
Предхождащо предтерминно раждане	5	1,5	0,7
Общо	334	100,0	



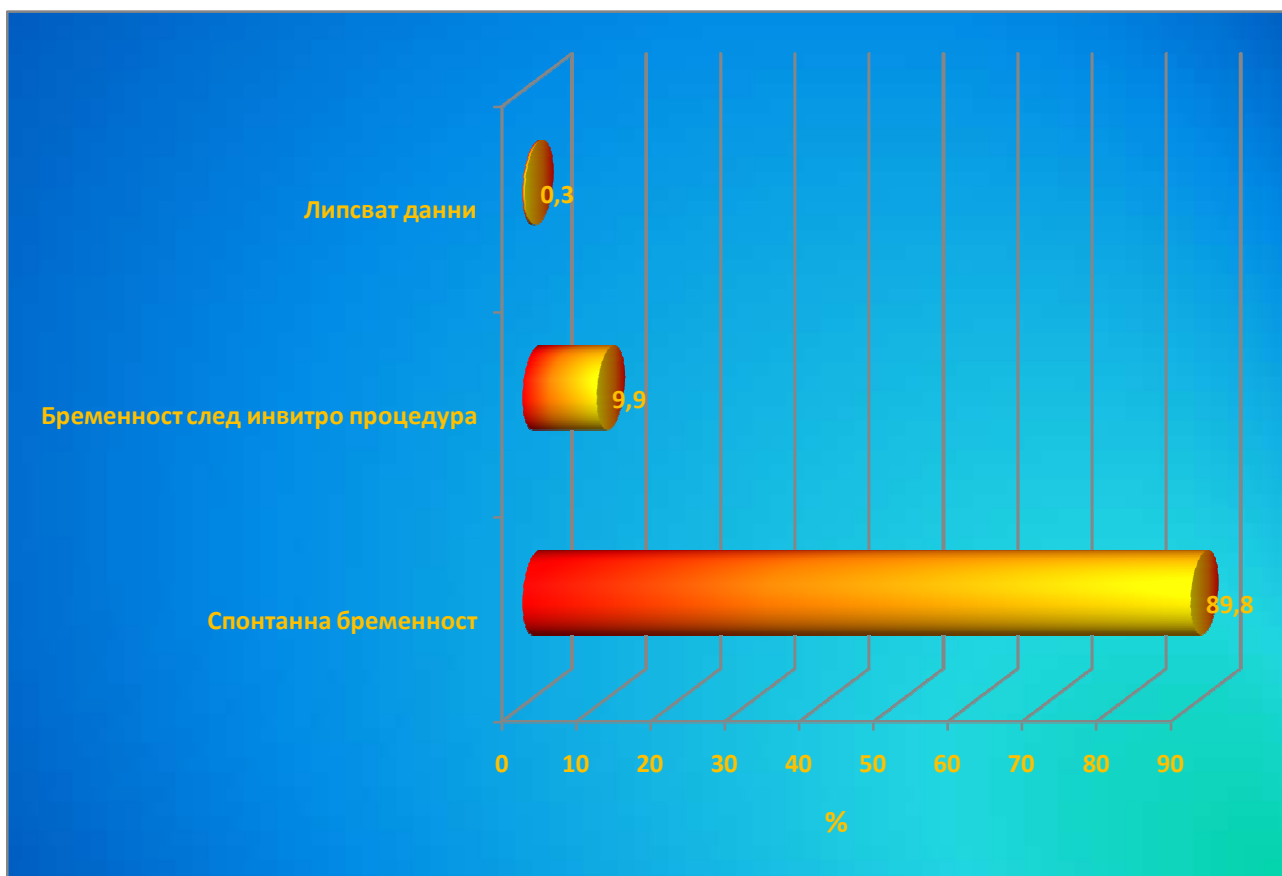
Фигура 12: Честотно разпределение на участниците в проучването по акушерска анамнеза

IV.4.2. Бременност след АРТ.

- ❖ Резултатите от табл. 10 и фиг. 13 показват, че с по-голям относителен дял (89,8%) са участниците в проучването със спонтанна бременност, следвани от тези с бременност след АРТ процедура (9,9%).
- ❖ Рискът е по-висок и при едноплодни бременности и е 10% спрямо 6.8% при спонтанните бременности.

Таблица 10: Честотно разпределение на участниците в проучването по ART (IVF)

ART (IVF)	n	%	Sp
Спонтанна бременност	300	89,8	1,7
Бременност след инвитро процедура	33	9,9	1,6
Липсват данни	1	0,3	0,3
Общо	334	100,0	



Фигура 13: Честотно разпределение на участниците в проучването по ART (IVF)

От табл. 10 става ясно, че:

- ❖ Има сигнификантна зависимост между ART на участничките в проучването и наблюдавания прематуритет;
- ❖ Честотата на многоплодните бременности е висока – 27% и съответно честотата на ПТР сред бременните след ART е 24% спрямо 11% ПТР в групата без ART бременности.
- ❖ Половината от ПТР след ART е при едноплодни бременности.
- ❖ Бременността след ART участва като рисков фактор за ПТР и е наличен при 18,6% от родилите преди термин, като половината са индицирани ПТР.
- ❖ При пациентките със спонтанна бременност статистически значимо най-висок е процента на имащите ранен прематуритет спрямо всички останали категории с изключение на умеренотежкия такъв;
- ❖ При пациентките с бременност след ART процедура респективно сигнификантно най-нисък е относителният дял на имащите ранен прематуритет спрямо всички останали категории с изключение на умеренотежкия такъв.

Таблица 11: Честотно разпределение на пациентките по ПТР и ART(IVF)

ART (IVF)	Статистика	Прематуритет				
		Не (раждане след навършена 37 г.с.)	Екстрем (под 28 г.с.)	Ранен (28-30 г.с.)	Умерено тежък (31-33 г.с.)	Лек (34-36 г.с.)
Спонтанна бременност	Брой	265	1	3	7	24
	%	91,4 ^a	33,3 ^a	100,0 ^{bc}	77,8 ^{ac}	85,7 ^a
Бременност след ART	Брой	25	2	0	2	4
	%	8,6 ^a	66,7 ^a	0 ^{bc}	22,2 ^{ac}	14,3 ^a

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

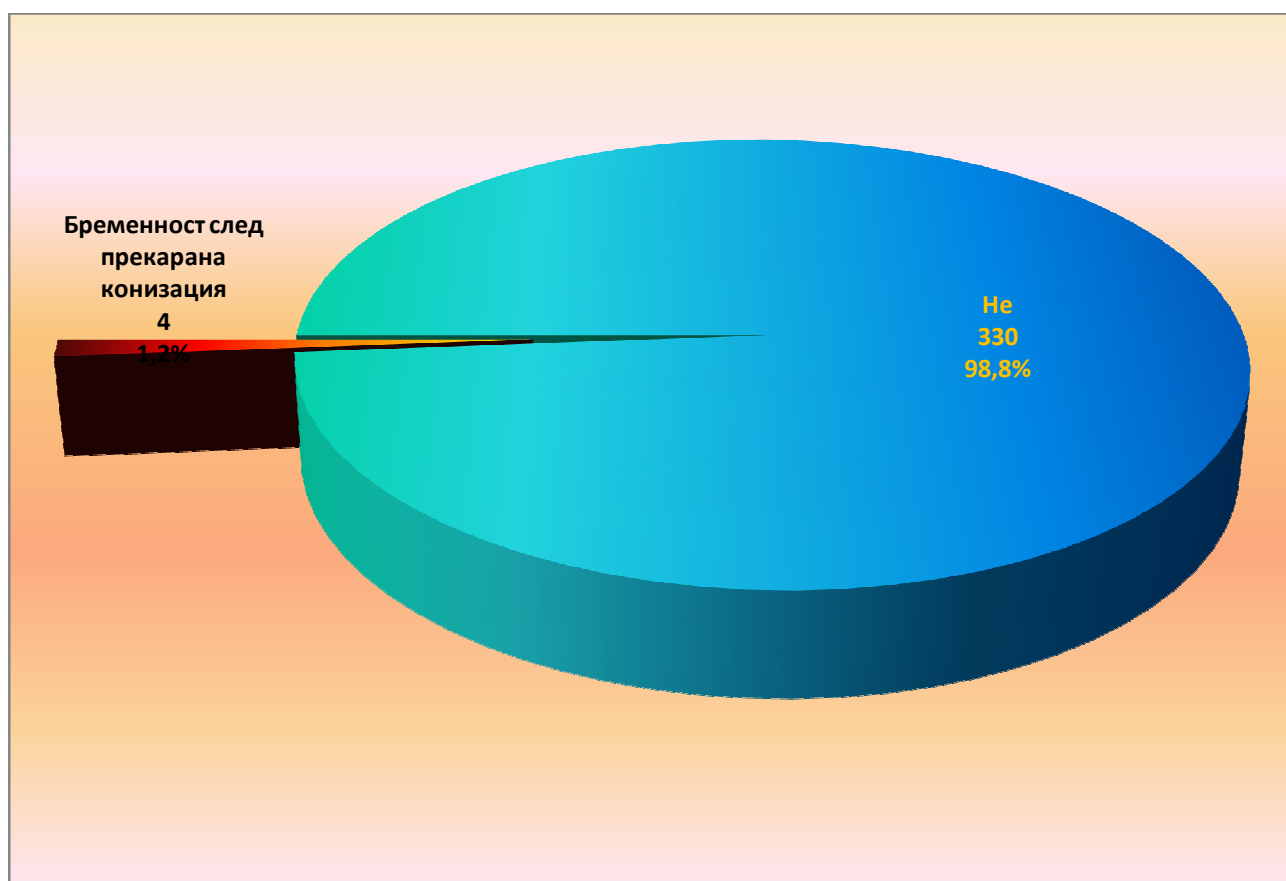
IV.4.3 Бременност след прекарана конизация на маточната шийка.

Конизацията на маточната шийка се асоциира с повишена честота на ПТР.

С бременност след прекарана конизация са 4 или 1,2% от участничките в проучването (табл. 12 и фиг. 14).

Таблица 12: Честотно разпределение на участничките в проучването по конизация

Конизация	n	%	Sp
Не	330	98,8	0,6
Бременност след прекарана конизация	4	1,2	0,6
Общо	334	100,0	



Фигура 14: Честотно разпределение на участничките в проучването по конизация

❖ Имащите конизация са твърде малко, за да се направят достоверни статистически изводи за наличие на зависимост с наблюдавания прематуритет (табл. 14).

❖ При трите бременни след конизация се установява къса маточна шийка, а две от тях раждат предтерминно.

Таблица 14: Честотно разпределение на пациентките по ПТР и конизация

Конизация	Статистика	Прематуритет				
		Не (раждане след навършена 37 г.с.)	Екстремн (под 28 г.с.)	Ранен (28-30 г.с.)	Умерено тежък (31-33 г.с.)	Лек (34-36 г.с.)
Не	Брой	288	3	3	9	27
	%	99,0	100,0	100,0	100,0	96,4
Бременност след прекарана конизация	Брой	3	0	0	0	1
	%	1,0	0	0	0	3,6

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

IV.4.4 Пушене при бременните.

Процентът на пушачките между изследваните пациентки е 11,1% (табл. 15 и фиг. 19).

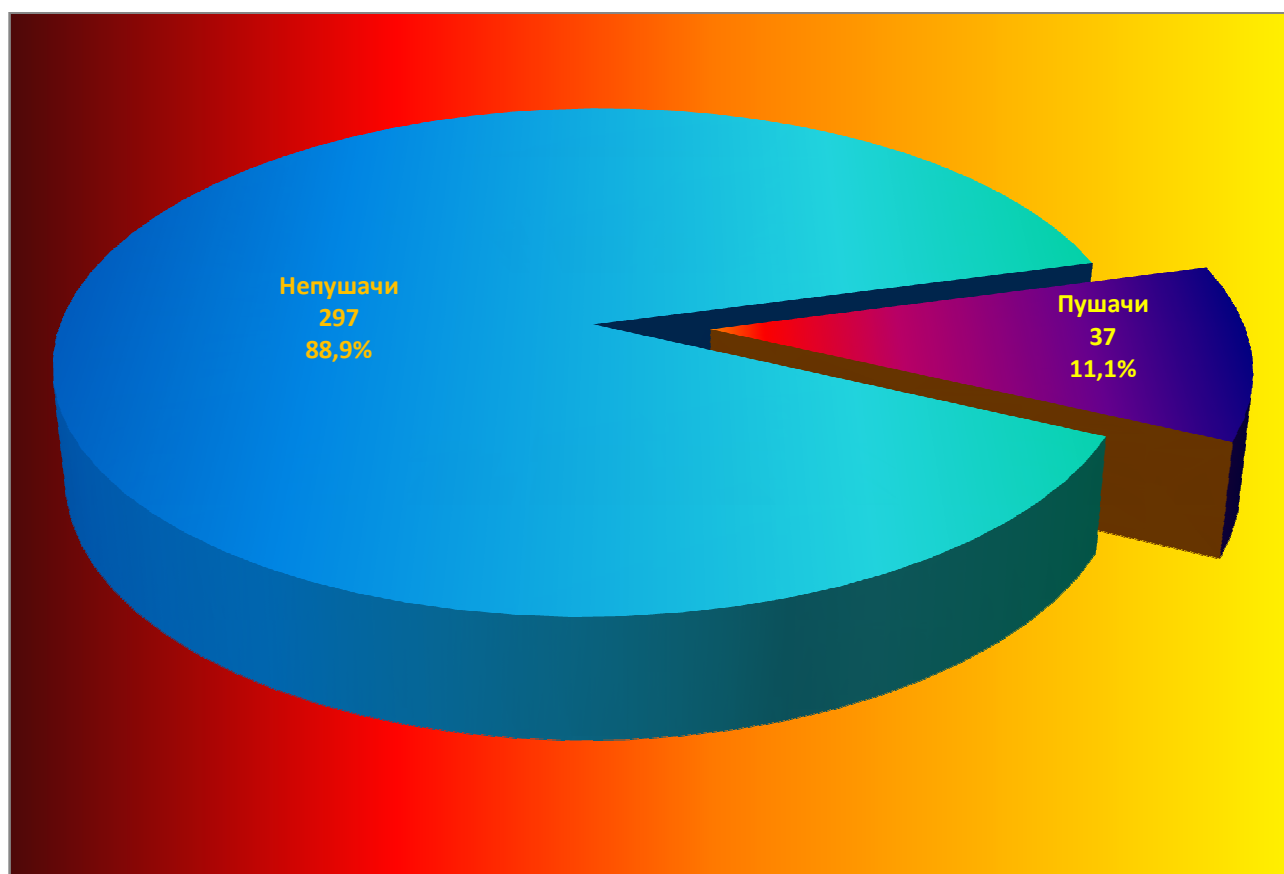
Таблица 15: Честотно разпределение на участничките в проучването по тютюнопушене

Тютюнопушене	n	%	Sp
Не	297	88,9	1,7
Да	37	11,1	1,7
Общо	334	100,0	

Таблица 16: Честотно разпределение на пациентките по ПТР и тютюнопушене

Тютюно-пушене	Статистика	Прематуритет				
		Не (раждане след навършена 37 г.с.)	Екстремн (под 28 г.с.)	Ранен (28-30 г.с.)	Умерено тежък (31-33 г.с.)	Лек (34-36 г.с.)
Не	Брой	256	3	3	9	26
	%	88,0 ^a	100,0 ^{bc}	100,0 ^b	100,0 ^b	92,9 ^{ac}
Да	Брой	35	0	0	0	2
	%	12,0 ^a	0 ^{bc}	0 ^b	0 ^b	7,1 ^{ac}

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



Фигура 15: Честотно разпределение на участничките в проучването по тютюнопушене

На табл. 15 се вижда, че:

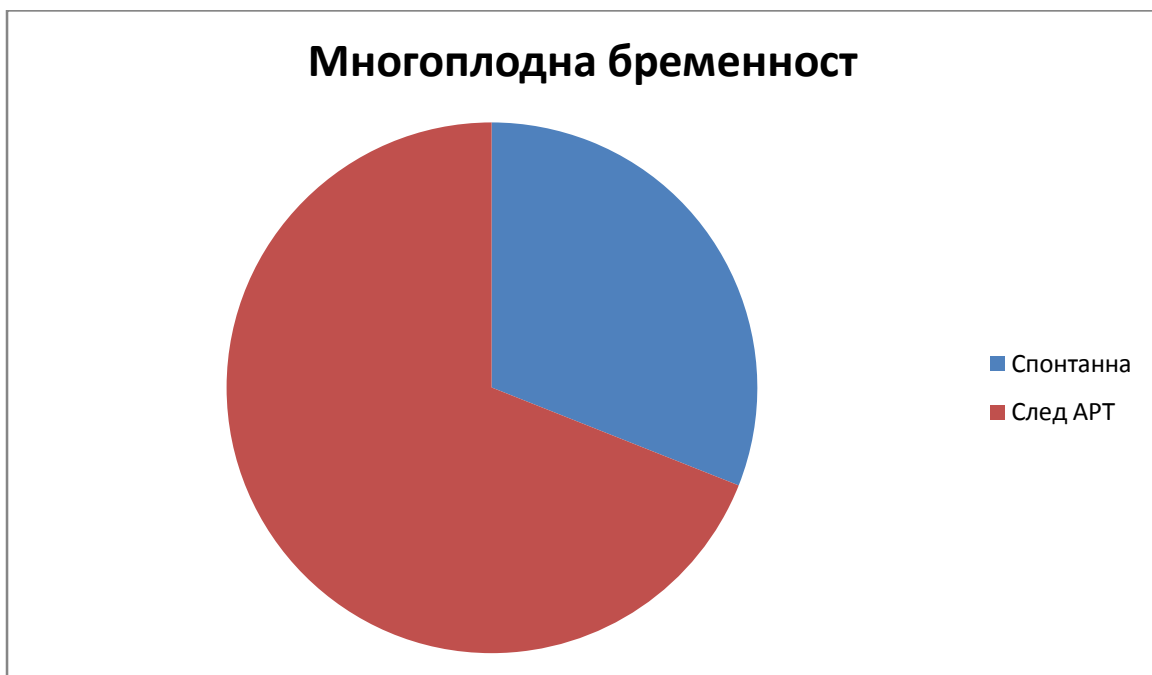
- ❖ Относителния дял на пушешките бременни е 11% от участващите в проучването.
- ❖ Установява се сигнификантна зависимост между тютюнопушенето и изследвания прематуритет;
- ❖ При пушачките статистически значимо най-висок е процента на нямащите прематуритет спрямо всички останали категории с изключение на лекия такъв;
- ❖ При непушачките, респективно сигнификантно най-нисък е относителният дял на нямащите прематуритет спрямо всички останали категории с изключение на лекия такъв.
- ❖ Сред родилите преди термин пушачките са 4,7% и честотата на ПТР при тях е 5,4%.
- ❖ Тези резултати се дължат най-вероятно на малкия брой случаи на раждания преди 34 г.с.

IV.4.5 Многоплодна бременност:

Многоплодната бременност е с повишаваща се честота в световен мащаб, поради развитието на репродуктивната медицина и съответно се асоциира и с висока честота на ПТР.

На табл. 17 и фиг. 17 се вижда, че:

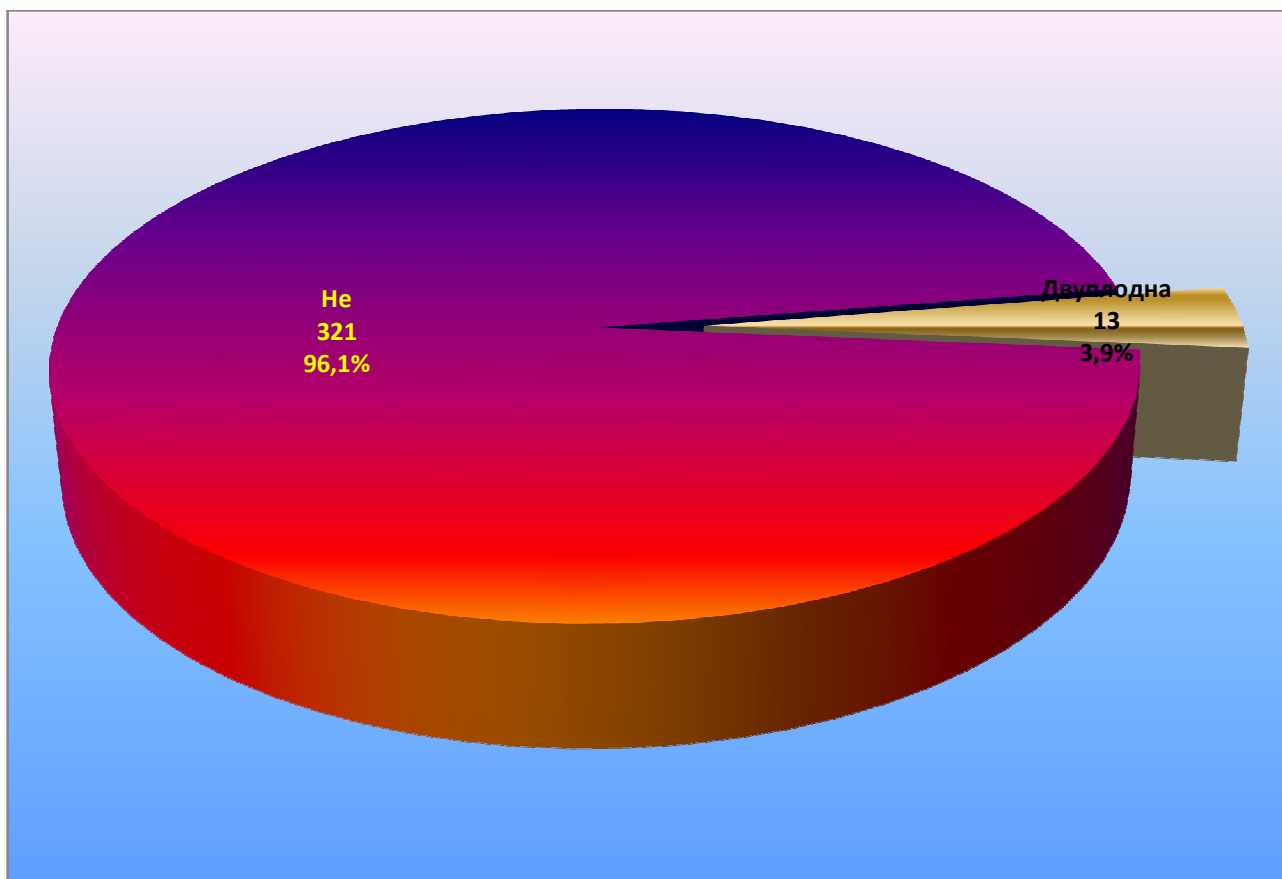
- ❖ 13 или 3,9% от участничките в проучването имат двуплодна бременност.
- ❖ 69% (n=9) от многоплодните бременности са след АРТ, а 31%(n=4) са спонтанни.
- ❖ Честотата на ПТР в групата с многоплодна бременност в проучването е висока - 46%, спрямо 11,5% ПТР при едноплодните бременности.
- ❖ Съответно делът на ПТР на многоплодните бременности след АРТ е 67% и 33% на ПТР при спонтанни многоплодни бременности.



Фигура 16. Видове многоплодна бременност в групата според начина на забременяване.

Таблица 17: Честотно разпределение на участниците в проучването по многоплодна бременност

Многоплодна бременност	n	%	Sp
Не	321	96,1	1,1
Двуплодна	13	3,9	1,1
Общо	334	100,0	



Фигура 17: Честотно разпределение на участничките в проучването по многоплодна бременност

IV.4.6 Акушерска патология:

IV.4.6.1. Полихидрамнион се установява при една (0,3%) от пациентките (табл. 18).

Таблица 18: Честотно разпределение на участничките в проучването по полихидрамнион

Полихидрамнион	n	%	Sp
Не	331	99,1	0,5
Да	1	0,3	0,3
Липсват данни	2	0,6	0,4
Общо	334	100,0	

IV.4.6.2. Прееклампися

Таблица 19: Честотно разпределение на участничките в проучването по прееклампися

Прееклампися	n	%
Не	329	98,5
Да	5	1,5
Липсват данни	0	0
Общо	334	100,0

- ❖ При 3 от петте бременни с прееклампися бременността завършва преди 37г.с. с елективно родоразрешение.
- ❖ Броят на бременните в проучването с прееклампися е нисък за установяване на статистически зависимости и изводи, но се демонстрира факта, че преекламписята е водеща причина за индицирано ПТР.

IV.4.6.3. Предлежаша плацента е установена при 3 от включените в проучването бременни.

Таблица 20: Честотно разпределение на участничките в проучването по предлежаша плацента

Placenta previa	n	%
Не	331	99,1
Да	3	0,9
Липсват данни	0	0
Общо	334	100,0

- ❖ При трите бременни с предлежаша плацента раждането завършва чрез цезарово сечение, а при две от тях предтерминно.

IV.4.6.4. Гестационен диабет се развива при 3 бременни в проучването.

Таблица 21: Честотно разпределение на участничките в проучването по гестационен диабет

Гестационен диабет	n	%
Не	331	99,1
Да	3	0,9
Липсват данни	0	0
Общо	334	100,0

❖ При една от бременните развили гестационен диабет раждането завършва чрез предтерминно цезарово сечение по индикация фетален дистрес.

IV.4.7 Придружаващи заболявания:

Най-честите придружаващи заболявания при изследваните пациентки са с разпределение, представено на Таблица 22. От придружаващите заболявания с най-голяма честота се срещат анемичният синдром, инфекциозните заболявания и заболяванията на щитовидната жлеза.

Таблица 22. Честотно разпределение на бременните в проучването според придружаващите заболявания

Патология	Честота (%)
Анемия	23,7
Заболявания на щитовидната жлеза	7,5
Бъбречни заболявания	2,09
Тромбофилии	1,8
Инфекциозни заболявания	15,8

- Анемия се установява при 79 бременни в проучването, от които 59 са с желязодефицитна анемия, останалите 9 са с дефицит на витамин В12 и 11 бременни са с таласемия минор. Не се наблюдава сигнификантни разлики

при бременните с анемия и без анемия в проучването по отношение на ПТР.

- При 25 бременни е налична патология на щитовидната жлеза. Не се наблюдава сигнификантни разлики при бременните с бъбречна патология в проучването по отношение на ПТР.
- Бъбречнизаболяваниясе асоциират с висок риск от спонтанно ПТР.Налични са при 7 бременни в проучването.Не се наблюдава сигнификантни разлики при бременните с бъбречна патология в проучването по отношение на ПТР.
- Тромбофилиясе установява при 6 участнички в проучването.Бременните с тромбофилия са хетерогенна група (вродени и придобити тромбофилии пр.). При тях е висок рискът от рецидивиращи спонтанни аборти и абнормна плацентация – прееклампсия и интраутеринна рестрикция в растежа на плода. Не се наблюдава сигнификантни разлики при бременните с тромбофилия в проучването по отношение на ПТР.
- Инфекциозните заболявания са водеща причина за ПТР в световен мащаб. В тази група (n=53) са отчетени инфекциозни заболявания като най-чести са остри-респираторни инфекции, вирусни ентероколити, уро-инфекции, генитален херпес и пр. Рискът от ПТР се счита за висок при заболявания с фебрилитет и особено при уроинфекциите. При участвалите в проучването бременни се установи по-висока честота на ПТР при бременните с инфекциозна патология без да се установи сигнификантност на асоциацията.

IV.5. Микробиологична оценка на влагалищната микрофлора за бактериална вагиноза.

Бактериалната вагиноза типично се асоциира с повишен риск от спонтанно ПТР и най-вече ППРОМ.

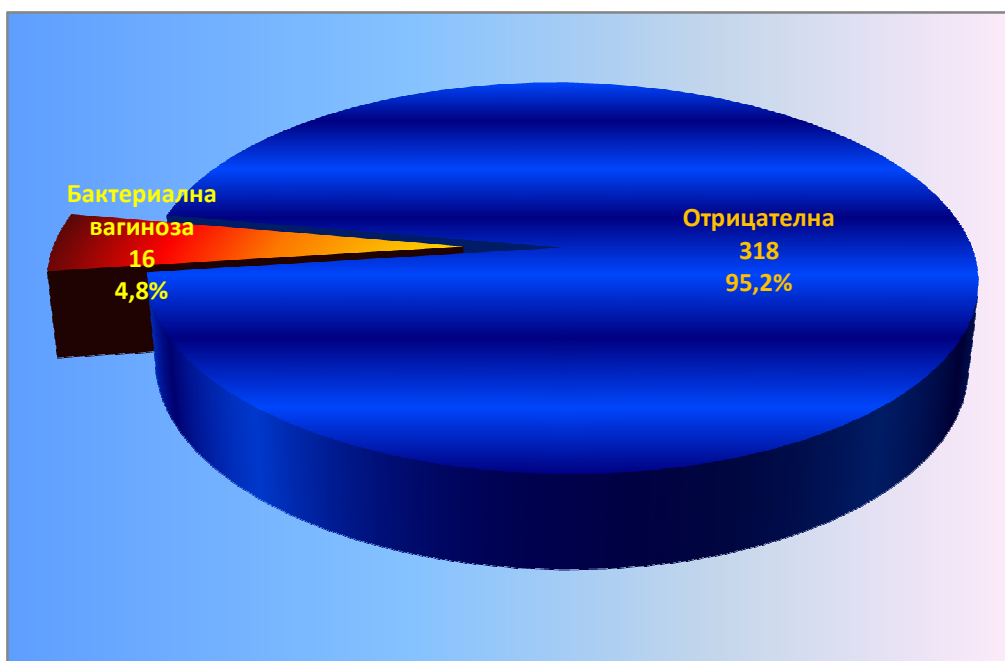
Към момента, не е установено ерадикацията на бактериалната вагиноза, да намаля риска от ПТР. Не е добре проучен ефекта от лечението преди 16г.с.

На табл. 23 и фиг. 18 е видно, че:

- ❖ Бактериална вагиноза се установява при 16 от бременните в проучването (4,8%).
- ❖ 12,5% от тях раждат преди термин.
- ❖ 4,7% като рисков фактор в структурата на ПТР.

Таблица 23: Честотно разпределение на участничките в проучването по микробиология на влагалищен секрет

Микробиология на влагалищен секрет	n	%	Sp
Отрицателна	318	95,2	1,2
Бактериална вагиноза	16	4,8	1,2
Общо	334	100,0	



Фигура 18: Честотно разпределение на участничките в проучването по микробиология на влагалищен секрет

От табл. 24 става ясно, че:

- ❖ Съществува сигнификантна зависимост между микробиологията на влагалищен секрет и изследвания прематуритет;
- ❖ При имащите бактериална вагиноза статистически значимо най-висок е процента на нямащите прематуритет спрямо всички останали категории с изключение на лекия и екстремния;
- ❖ При нямащите бактериална вагиноза, респективно сигнификантно най-нисък е относителният дял на нямащите прематуритет спрямо всички останали категории с изключение на лекия и екстремния. Този сравнително странен резултат се дължи най-вероятно на малкия брой случаи на раждания преди 34 г.с..
- ❖ Бактериалната вагиноза е с относително ниска честота при бременните в проучването – 4,7% спрямо честота от около 10-20% за общата популация по литературни данни. Въпреки това наличието на този скринингов показател е важно, защото е с висока честота в общата популация и покрива патогенетични механизми за спонтанно ПТР, които не се покриват от другите показатели.

Таблица 24: Честотно разпределение на пациентките по ПТР и микробиология на влагалищен секрет

Микро-биология на влагалищен секрет	Статистика	Прематуритет				
		Не (раждане след навършена 37 г.с.)	Екстремен (под 28 г.с.)	Ранен (28-30 г.с.)	Умерено тежък (31-33 г.с.)	Лек (34-36 г.с.)
Отрицателна	Брой	277	2	3	9	27
	%	95,2 ^a	66,7 ^{ac}	100,0 ^{bc}	100,0 ^{bc}	96,4 ^{ac}
Бактериална вагиноза	Брой	14	1	0	0	1
	%	4,8 ^a	33,3 ^{ac}	0 ^{bc}	0 ^{bc}	3,6 ^{ac}

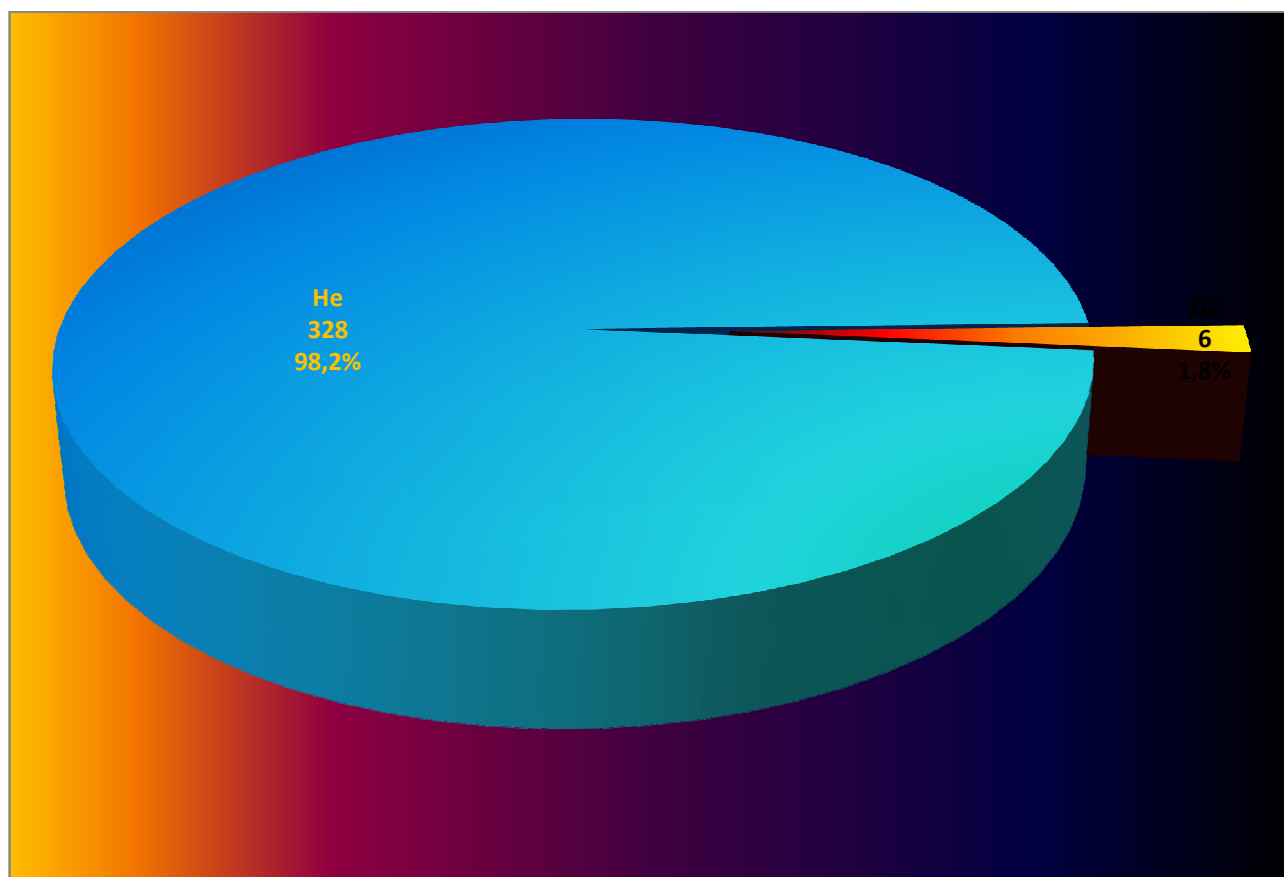
* еднаквите букви по хоризонталите указват на липса на сигнификантна разлика, а различните – на наличие на такава (p<0,05)

- Бактериурия се установява при 6 (1,8%) от бременните (табл. 25 и фиг. 7).

Асимптомната бактериурия е рисков фактор за остър пиелонефрит през бременността и ПТР.

Таблица 25: Честотно разпределение на участничките в проучването по бактериурия

Бактериурия	n	%	Sp
Не	328	98,2	0,7
Да	6	1,8	0,7
Общо	334	100,0	



Фигура 19: Честотно разпределение на участничките в проучването по бактериурия

От табл. 26 става ясно, че имащите бактериурия са твърде малко, за да се направят достоверни статистически изводи.

Таблица 26: Честотно разпределение на пациентките по ПТР и бактериурия

Бактериурия	Статистика	Прематуритет				
		Не (раждане след навършена 37 г.с.)	Екстремнен (под 28 г.с.)	Ранен (28-30 г.с.)	Умерено тежък (31-33 г.с.)	Лек (34-36 г.с.)
Не	Брой	286	3	3	9	27
	%	98,3	100,0	100,0	100,0	96,4
Да	Брой	5	0	0	0	1
	%	1,7	0	0	0	3,6

IV.6. Дължина на маточната шийка в 20-24г.с.

Установено е, че дължината на маточната шийка е с нормално разпределение в популацията и намаля с напредването на бременността и с увеличаването на риска за ПТР.

Като граница между нормална дължина (ниско рискова) в нашето проучване се приема 25мм, но се тества и дължина под 15мм, тъй като е известно, че под тази дължина рискът за ПТР нараства експоненциално.

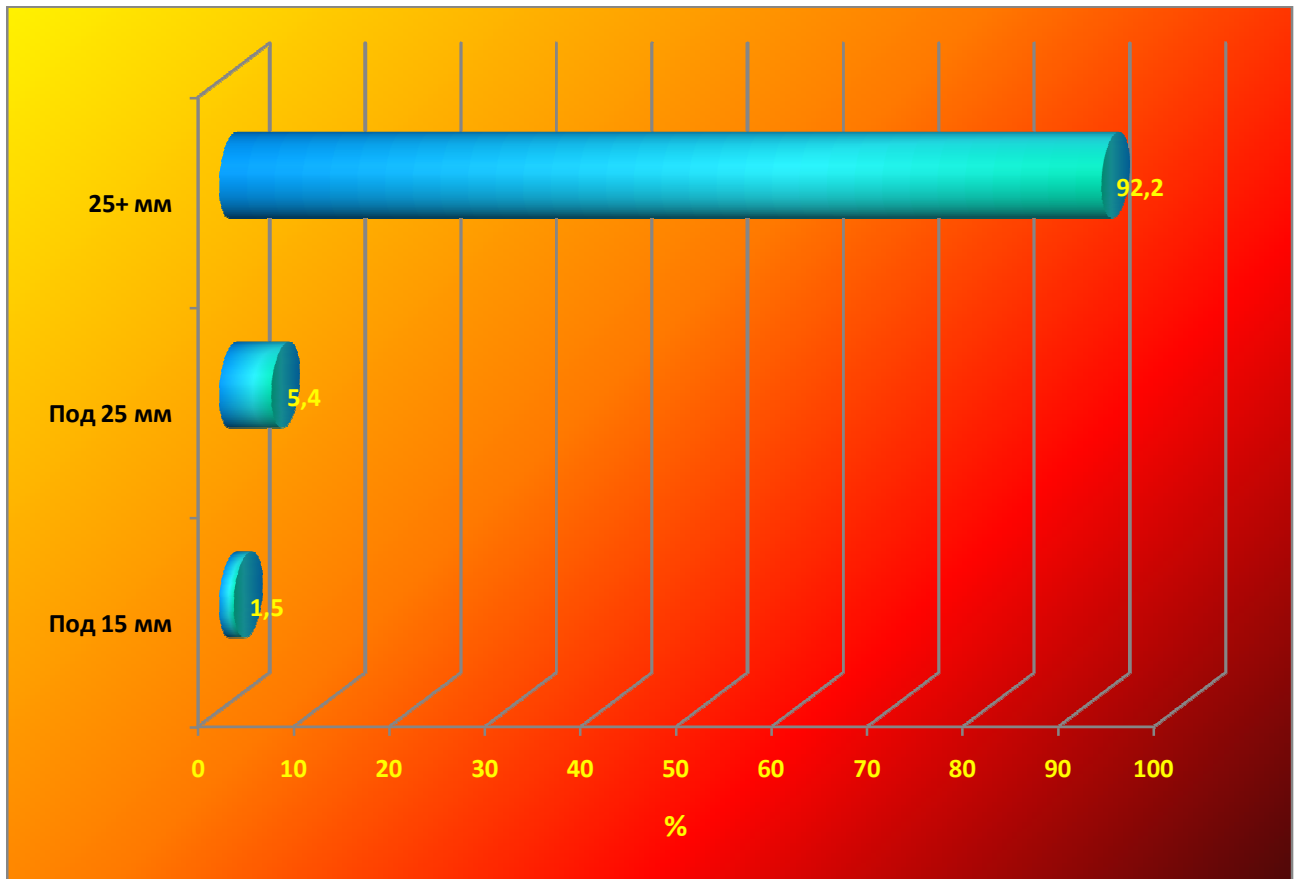
Средната дължина на маточната шийка във втори триместър на бременността на участничките в проучването е 34,42мм. Минималната дължина е 5 мм, а максималната е 46 мм .

На табл. 27 и фиг. 20 се вижда, че:

- ❖ С най-висок относителен дял (92,2%) са пациентките имащи дължина на маточната шийка във втори триместър на бременността 25+ мм, следвани от тези с под 25 мм (5,4%);
- ❖ Най-малко (1,5%) са участничките в проучването с дължина на маточната шийка във втори триместър на бременността под 15 мм.

Таблица 27: Честотно разпределение на участниците в проучването по дължина на маточната шийка във втори триместър на бременността

Дължина на маточната шийка във втори триместър на бременността (мм)	n	%	Sp
Под 15	5	1,5	0,7
Под 25	18	5,4	1,2
25+	308	92,2	1,5
Липсват данни	3	0,9	0,5
Общо	334	100,0	



Фигура 20: Честотно разпределение на участниците в проучването по дължина на маточната шийка във втори триместър на бременността

- ❖ Къса маточна шийка под 25мм се установява при 23 бременни в групата, което е честота на скрининг положителните по този признак от 5,4%.
- ❖ От бременните с къса маточна шийка 43,5% раждат ПТР, спрямо 10,6% ПТР при бременните с нормална ДМШ.
- ❖ ДМШ е 53,4% в структурата на рисковите фактори за ПТР.
 - При ДМШ под 25мм (n=18) 39% са родили преди термин;
 - При ДМШ под 15мм (n=5) 60% са родили предтерминно.
- ❖ Три от бременните с къса маточна шийка (под 25мм) са с прекарана конизация, като две от тях раждат предтерминно, което илюстрира ефекта на оперативните интервенции върху маточната шийка.
- ❖ Измерването на ДМШ е скринингов тест с много добра отрицателна предиктивност. Под 10% от имащите ДМШ над 25мм раждат преди термин. Добавянето на тест за ФФН подобрява предиктивността, особено при нераждали бременни и при симптоматични такива.
- ❖ При едноплодните бременности с анамнеза за предшестващо ПТР и къса МШ се установява висок риск от ПТР около 50%. Броят случаи е малък за да се постигне статистическа значимост.
- ❖ Нискорисковите бременни с ДМШ под 25мм се проследяват на двуседмичен интервал и е удачно да се предложи тест за ФФН в цервиковагинален секрет за подобряване на предиктивността за ПТР.
- ❖ При многоплодните бременности в проучването честотата на ПТР е еднаква в групите с къса и с нормална маточна шийка. Това демонстрира хетерогенността на причините и патогенетичните механизми на ПТР. При ДМШ под 25мм се проследяват на двуседмичен интервал и е удачно да се предложи тест за ФФН в цервиковагинален секрет за подобряване на предиктивността за ПТР.
- ❖ ДМШ при бременни със симптоми на заплашващо ПТР и в асимптомната група.

При симптоматичните бременни измерването на дължината на маточната шийка и тестът за ФФН разграничават, т.нар. „фалшиво раждане“

и дават възможност за целево приложение на интервенции за подобряване на неонаталния изход, като токолиза, антенатални кортикостероиди и пр.

При симптоматичните бременни честотата на къса МШ е 16%, а при асимптомната група – 5,5% и съответно честотата на ПТР е 29,5% и 10,3%.

Установеният риск за ПТР при симптоматични бременни с къса маточна шийка е 28,6%.

❖ ДМШ при положителен ФФН

Не се наблюдава асоциация между късата маточна шийка и позитивните ФФН резултати в проучването. Това дава възможност да се прилага ФФН теста за диференциране на групата бременни с къса маточна шийка (скрининг позитивни) и с риск от раждане в последващите две седмици, както и за диференциране на „истинските“ заплашващи ПТР с риск от раждане в следващите 48 часа.

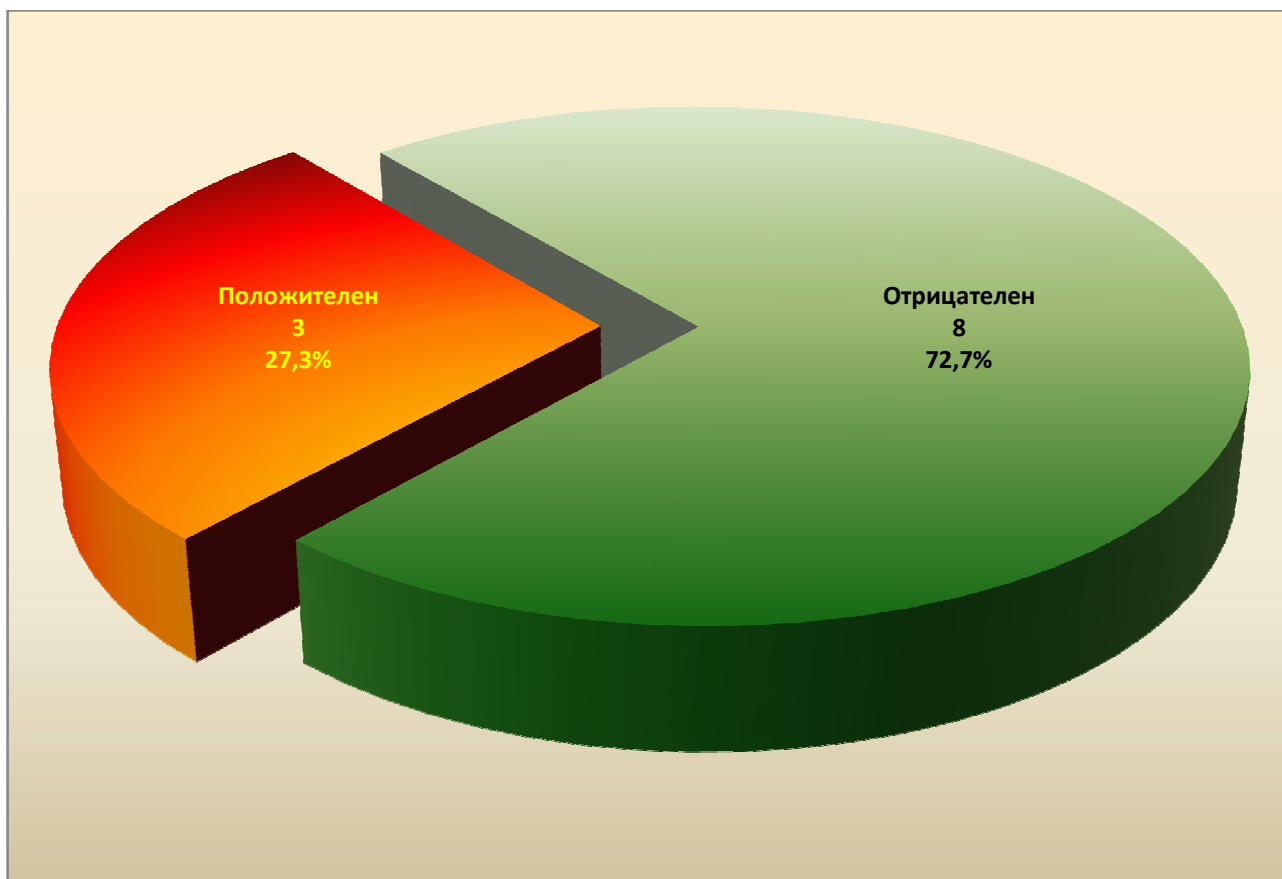
IV.7. Тест за ФФН в цервико-вагинален секрет

Резултатите от табл. 28 и фиг. 21 показват, че:

- С по-голям относителен дял (2,4%) са участничките в проучването с отрицателен тест за фетален фибронектин, следвани от имащите положителен с 0,9%;
- По отношение на подложените на този тест 11 участнички в проучването процентите са съответно 72,7 и 27,3.

Таблица 28: Честотно разпределение на участничките в проучването по тест за фетален фибронектин

Тест за фетален фибронектин	n	%	Sp
Отрицателен	8	2,4	0,8
Положителен	3	0,9	0,5
Липсват данни	323	96,7	1,0
Общо	334	100,0	

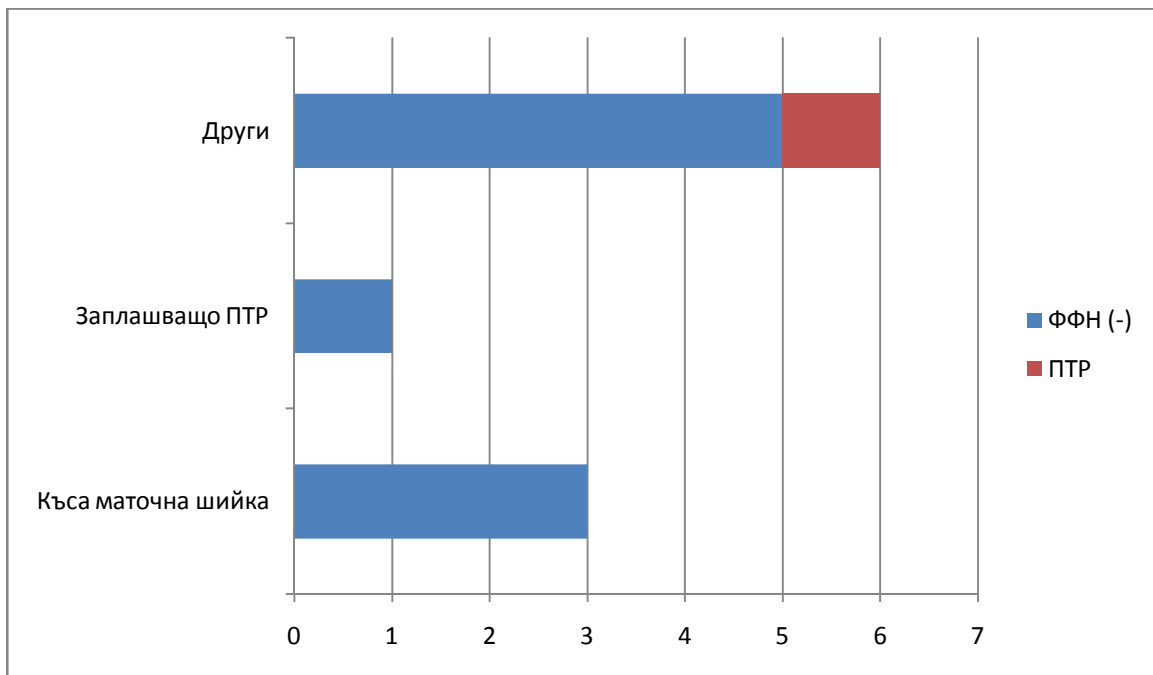


Фигура 21: Честотно разпределение на участничките в проучването по тест за фетален фибронектин

Резултати и обсъждане на данните

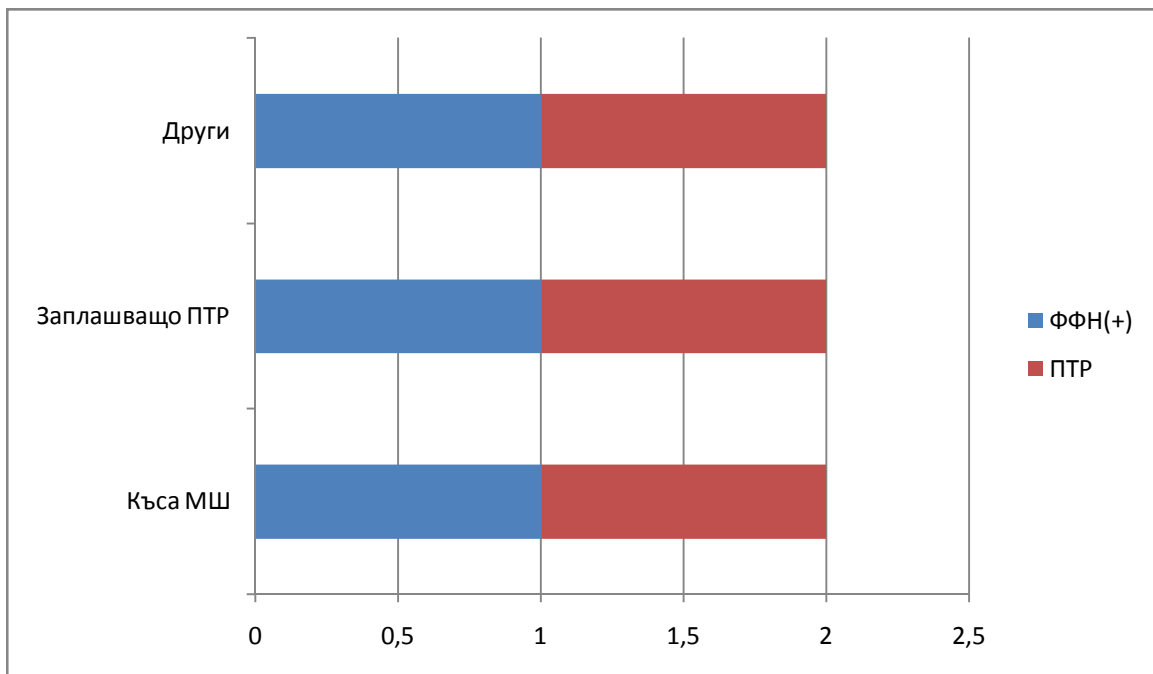
От всички 334 бременни, включени в проучването при 27,3% имаме позитивен резултат, т.е. висок риск от преждевременно раждане. При 72,7% пациентки резултатът е отрицателен, съответно има нисък риск да родят предтерминно.

Скрининг позитивни



Фигура 22: 2.7% Бременни с отрицателен резултат .

❖ Един фалшиво отрицателен резултат



Фигура 23: 7.3% Бременни с позитивен резултат и ПТР.

Резултат от теста в зависимост от наличие на симптоматика

Процентът на положителни и отрицателни резултати е различен в групите в зависимост от наличието или отсъствие на симптоми за заплашващо ПТР, като в групата на симптоматичните бременни положителните резултати са по-чести.

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.

Дължина на маточната шийка и тест за ФФН

При сравнение на средната дължина на маточната шийка в зависимост от резултата от ФФН теста, не се установява сигнификантна разлика между двете групи ($p > 0.05$). Не се наблюдава асоциация между късата маточна шийка и позитивните ФФН резултати в проучването.

Честота на родилите пациентки в зависимост от резултата от теста

При 2 положителни бременни се наблюдава раждане до 48 час, а при една с къса маточна шийка до 7-ми ден.

По отношение на отрицателните резултати се наблюдаваше следното разпределение: при всички почти 90% от бременните се наблюдава раждане до 48 час и 7 ден. До 34 г.с. имаме раждане при 1 бременна.

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

Чувствителност, специфичност, предиктивна стойност на ФФН

Теста за ФФН е с висок процент (91%) на правилни отговори и висока чувствителност (75%), т.е. с висока способност да предсказва ПТР и е с много ниско ниво на фалшиво положителни резултати до седмия ден от провеждането на теста. Чувствителността на теста намаля с времето като се запазва висока до 14 дни от позитивирането на теста.

Тестът за ФФН е и с висока специфичност, т.е. с много ниско ниво на фалшиво отрицателни резултати (100%). Теста е с много добра отрицателна предиктивност, т.е. отрицателният тест добре предсказва ниския риск за ПТР.

Положителната предиктивност на ФФН тестът е ниска до седми ден от позитивирането и нараства на втората седмица.

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

Процентът на положителни и отрицателни резултати е различен в асимптомната група и в групата бременни със симптоми на заплашващо ПТР. Симптоматичните бременни са с по-висок процент на позитивните тестове. Чувствителността и специфичността на ФФН теста са добри до 7-ми ден. До 14 ден от провеждане на теста се наблюдава спад в тези показатели, което е логично.

Чувствителността и специфичността са с прогностична стойност по отношение на риска от ПТР и най-вече за уточняване на поведението при скрининг позитивни бременни с висок риск от ПТР (анамнеза за ПТР, къса МШ, многоплодна бременност и пр.). Това дава възможност за превантивни интервенции за намаляне на риска.

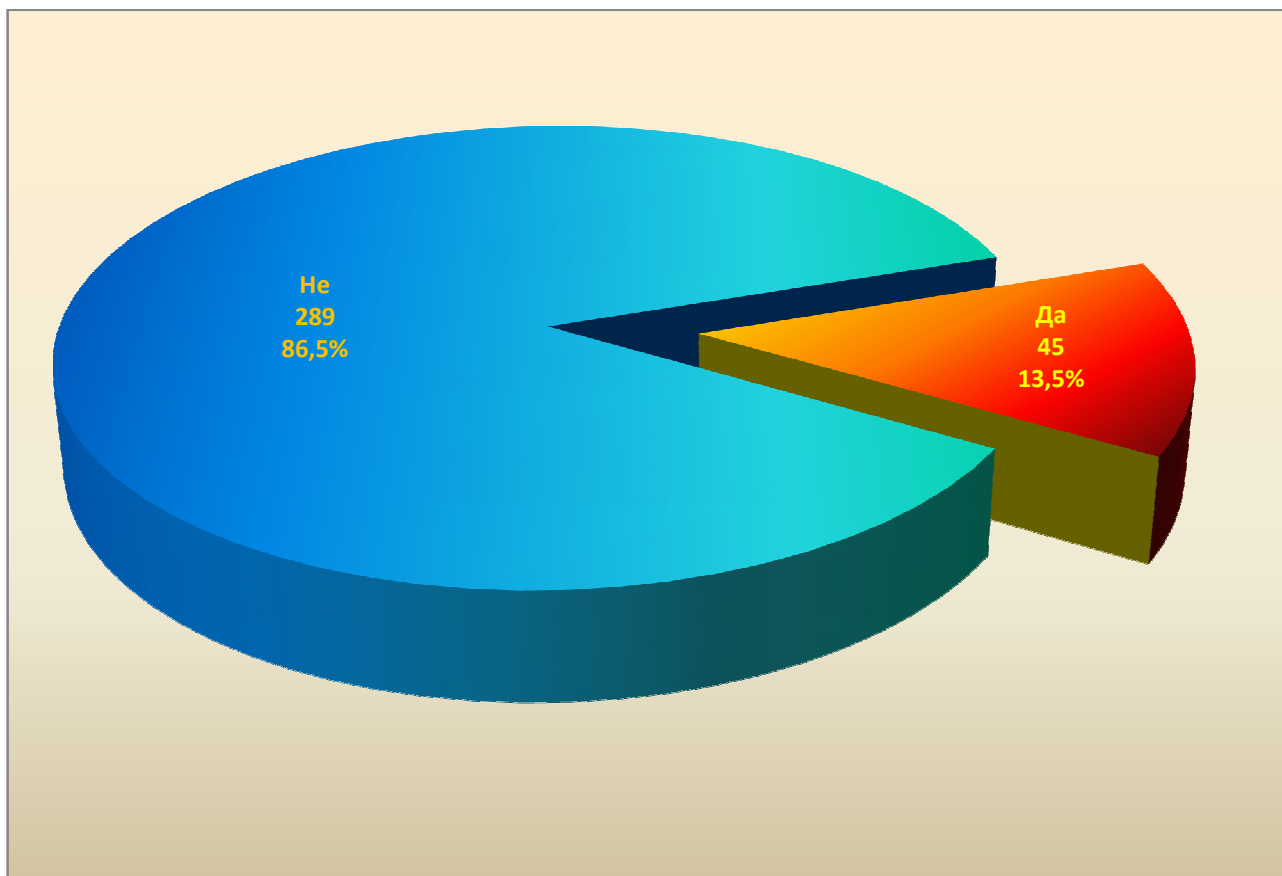
Тестът е особено полезен при бременни със симптоми на заплашващо ПТР за определяне на тези, които се нуждаят от хоспитализация, антенатални кортикостероиди и пр. Тестът, особено в комбинация с измерването на маточната шийка дава възможност да се намалят ненужните хоспитализации и интервенции.

IV.8. Бременни със симптоми на заплашващо предтерминно раждане.

От табл. 29 и фиг. 24 става ясно, че имащите симптоми на заплашващо предтерминно раждане са 45 или 13,5% от участничките в проучването.

Таблица 29: Честотно разпределение на участничките в проучването по симптоми на заплашващо предтерминно раждане

Симптоми на заплашващо предтерминно раждане	n	%	Sp
Не	289	86,5	1,9
Да	45	13,5	1,9
Общо	334	100,0	



Фигура 24: Честотно разпределение на участничките в проучването по симптоми на заплашващо предтерминно раждане

При симптоматичните бременни измерването на дължината на маточната шийка и тестът за ФФН разграничават, т.нар. „фалшиво раждане“ и дават възможност за целево приложение на интервенции за подобряване на неонаталния изход, като токолиза, антенатални кортикостероиди и пр.

При симптоматичните бременни честотата на къса МШ е 16%, а при асимптомната група – 5,5% и съответно честотата на ПТР е 29,5% и 10,3%.

Установеният риск за ПТР при симптоматични бременни с къса маточна шийка е 28,6%.

В резюме на анализът на рисковите фактори в проучването можем да кажем, че:

- Рискът от ПТР е по-висок при предхождащо ПТР (спонтанно или индицирано). Рискът намаля при предхождащо раждане на термин.
- Рискът от ПТР е по-висок при бременни след АРТ, включително и при едноплодна бременност.
- Рискът от ПТР е по-висок при многоплодни бременности.
- Високият риск от ППРОМ и спонтанно ПТР при бактериална вагиноза не се демонстрира в проучването поради ниската честота на бременни с бактериална вагиноза.
- Рискът от ПТР е по-висок при бременни със симптоми на заплашващо ПТР.
- Рискът от ПТР е висок при къса маточна шийка.
- Изследването на ФФН дава възможност да се отграничат скрининг позитивните бременните с риск от раждане в последващите 2 седмици и тези с „истинско“ заплашващо ПТР.

IV.9. Интервенции за повлияване на риска.

Колкото по-тежка степен е прематуритета, толкова по-лоши са перинаталните показатели. Интервенциите за намаляне на риска от спонтанно ПТР при оценка на риска чрез трансвагинално измерване на маточната шийка са налични и ефективни при подходящо селектирани бременни.

При бременните с висок риск за ПТР възможните интервенции за намаляне на риска са приложение на прогестерон, серклаж.

- **Серклаж на маточната шийка**

Направен е серклаж – при 3 (0,9%) (табл. 30 и фиг. 30).

При бременни с предхождащо спонтанно ПТР, едноплодна бременност и ДМШ под 25мм серклажът на маточната шийка сигнификантно предотвратява ПТР и намаля общата перинатална заболяемост и смъртност. Серклажът в тези случаи намаля рискът от раждане преди 34г.с. с 25%. Препоръчват се два подхода. Ефективен серклаж след 14г.с. или проследяване на дължината на маточната шийка и поставяне на серклаж при ДМШ под 25 мм. Общата честота на спонтанно ПТР е сходен при двата подхода, но вторият намаля честотата на серклажите с 50%.

- **Приложение на прогестерон** има при 13,2% от участничките в проучването (табл. 31 и фиг. 25).

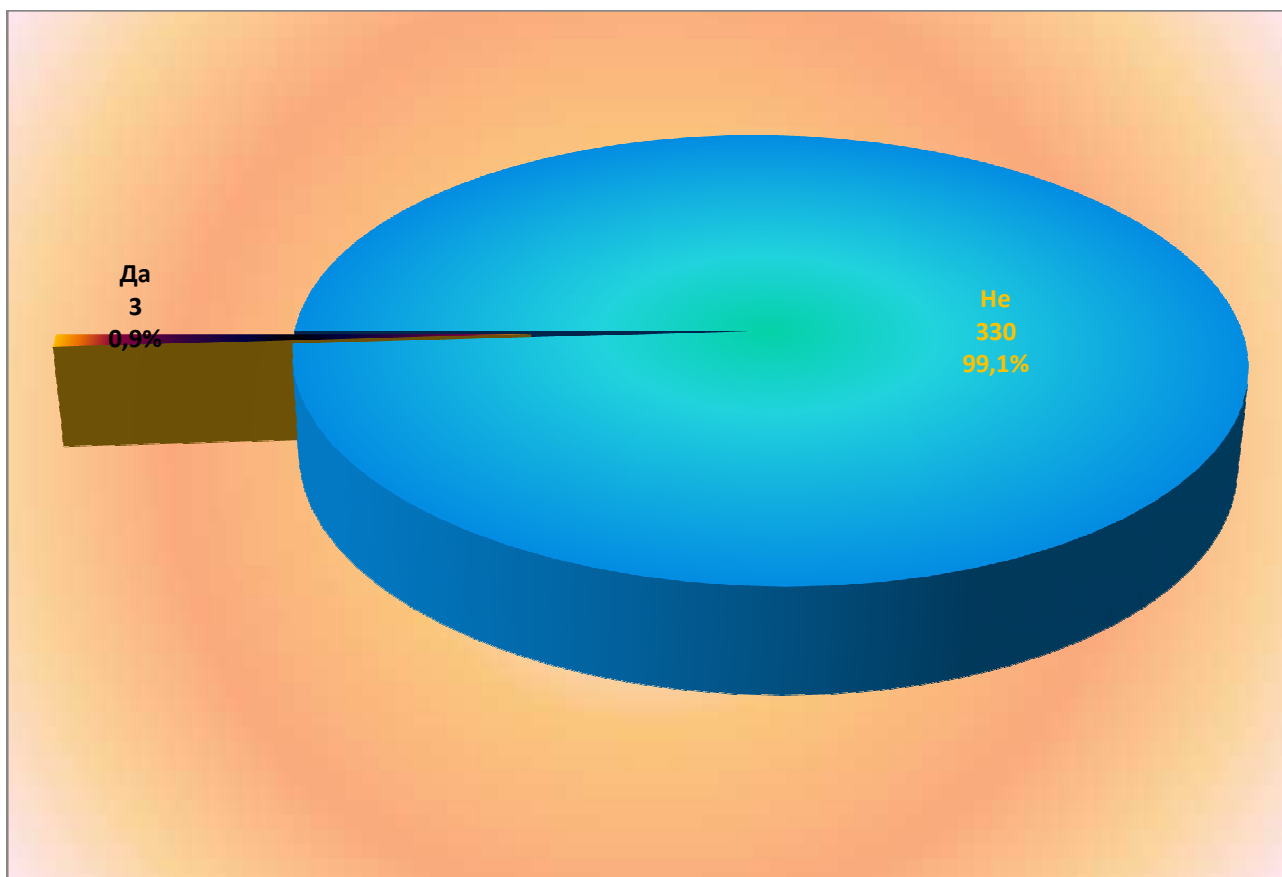
Проучвания демонстрират намаляне на риска от ПТР при жени с предхождащо ПТР и приложение на прогестерон. Прогестеронът приложен профилактично между 20 и 34г.с намаля рискът от ПТР преди 34г.с. с около 25%. Прогестеронът, обаче не е еднотипно ефективен при всички популации рискови бременни, което показва, че някои патогенетични механизми на рецидивиращото ПТР не се повлияват.

Приложението на серкляж при бременни с къса маточна шийка <25мм през 20-24г.с. намаля честотата на ПТР преди 34г.с. с 15%, а вагиналното приложение на прогестерон (200mg) намаля риска от ПТР с 35-40%.

При двуплодна бременност и къса маточна шийка (<25 mm) в 20-24г.с. вагиналното приложение на прогестерон между 20-34г.с. може да намали честотата на спонтанните ПТР преди 34г.с. до 30%. При двуплодна бременност и къса маточна шийка приложението на цервикален серкляж е с нееднозначни резултати, но може би намаля честотата на ранните спонтанни ПТР, но е необходимо провеждането на адекватни рандомизирани клинични проучвания за потвърждаване на този ефект.

Таблица 30: Честотно разпределение на участничките в проучването по направен серкляж

Направен серкляж	n	%	Sp
Не	330	98,8	0,6
Да	3	0,9	0,5
Липсват данни	1	0,3	0,3
Общо	334	100,0	



Фигура 25: Честотно разпределение на участничките в проучването по направен серклаж

Таблица 31: Честотно разпределение на участничките в проучването по приложение на прогестерон

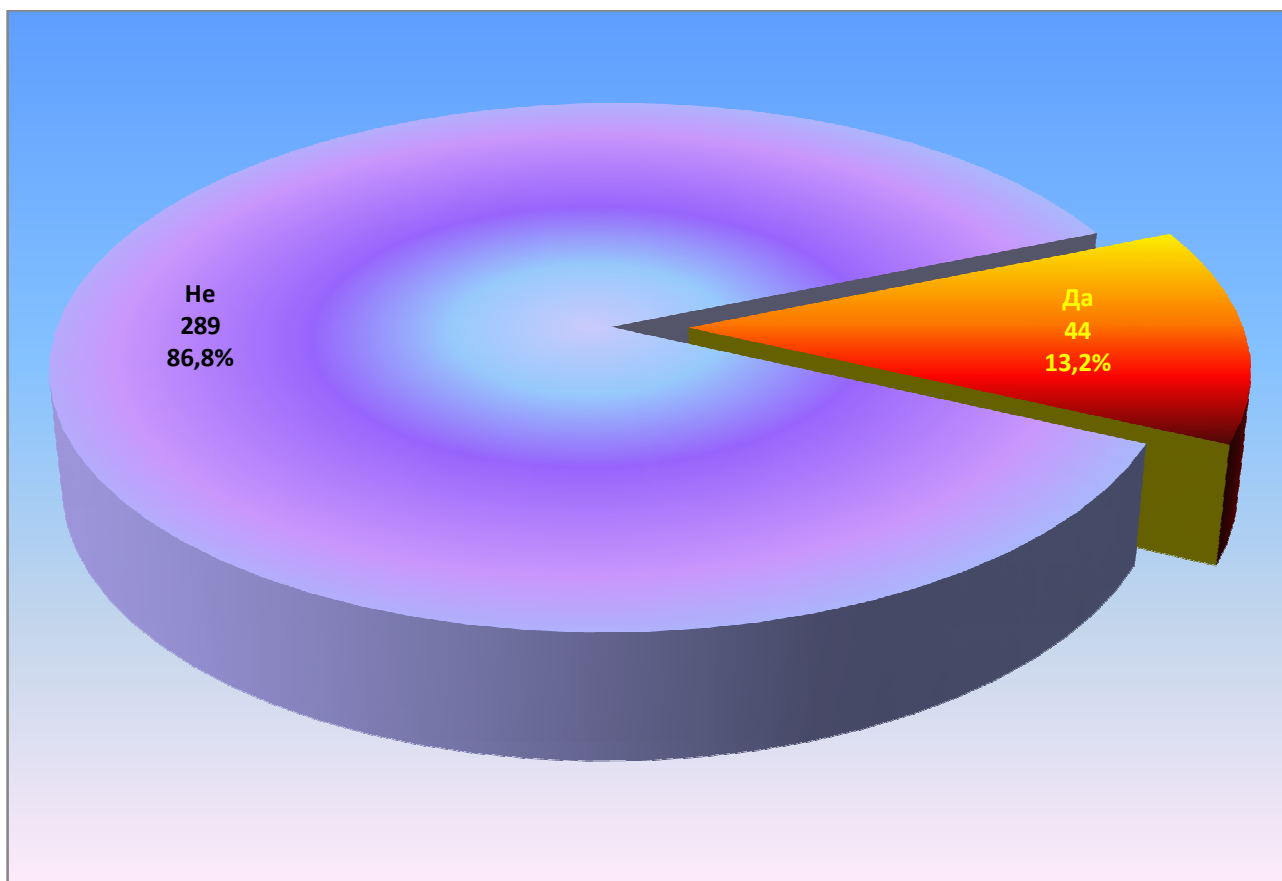
Приложение на прогестерон	n	%	Sp
Не	289	86,5	1,9
Да	44	13,2	1,9
Липсват данни	1	0,3	0,3
Общо	334	100,0	

Таблица 32: Честотно разпределение на пациентките по приложение на прогестерон и дължина на маточната шийка във втори триместър на бременността(p=0,006)

Дължина на маточната шийка във втори триместър на бременността	Статистика	Приложение на прогестерон	
		Не	Да
Над 25 мм	Брой	271	36
	%	94,8	81,8
Под 15 и 25 мм	Брой	15	8
	%	5,2	18,2

Таблица 33: Честотно разпределение на пациентките по приложение на прогестерон и симптоми на заплашващо предтерминно раждане (p<0,001)

Симптоми на заплашващо предтерминно раждане	Статистика	Приложение на прогестерон	
		Не	Да
Не	Брой	267	22
	%	92,4	50,0
Да	Брой	22	22
	%	7,6	50,0



Фигура 26: Честотно разпределение на участничките в проучването по приложение на прогестерон

IV.10. Начин на раждане.

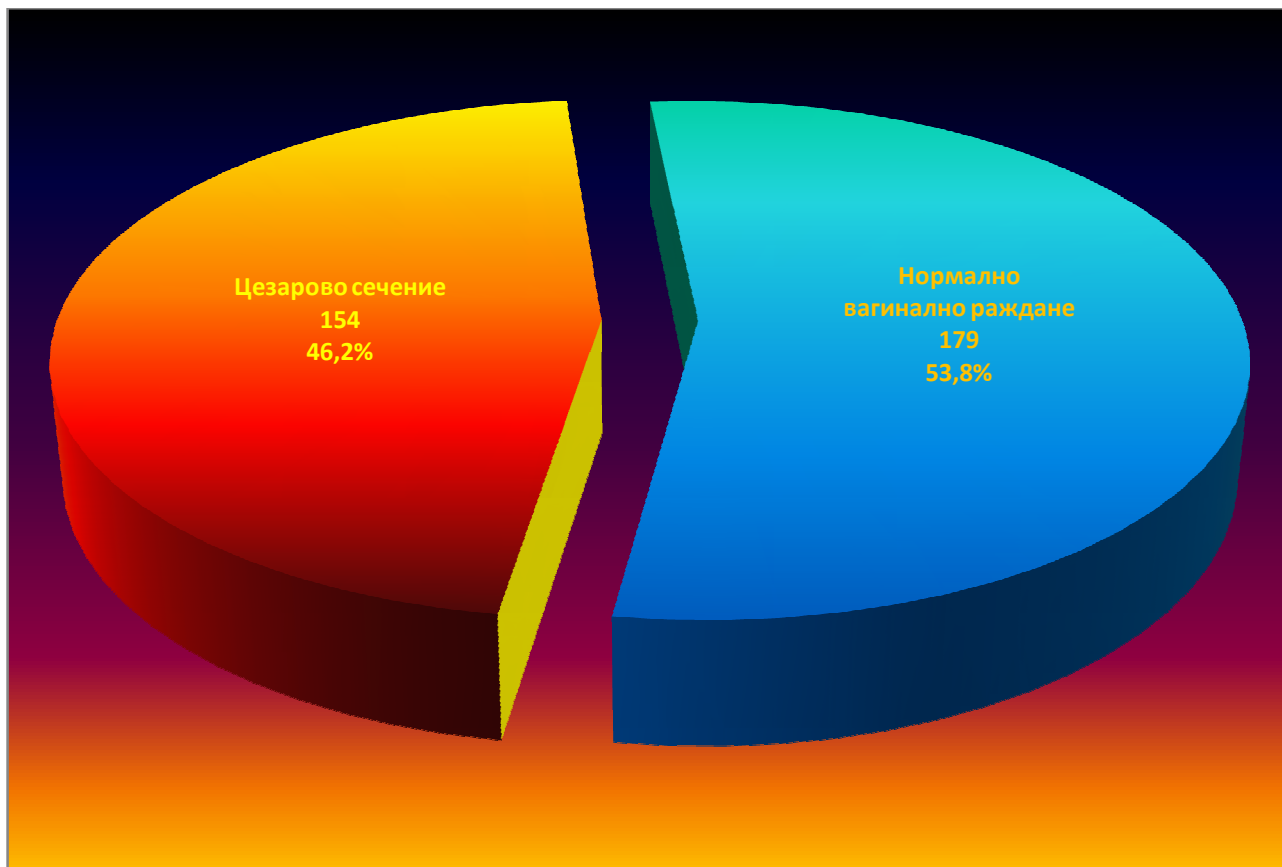
Разпределение според начина на раждане

Имащите нормално вагинално раждане са малко над половината (53,6%), а родилите с Цезарово сечение – 46,1% (табл. 34 и фиг. 27).

Пациентките със СПОМ са 14,1% (табл. 35 и фиг. 33).

Таблица 34: Честотно разпределение на участничките в проучването по начин на раждане

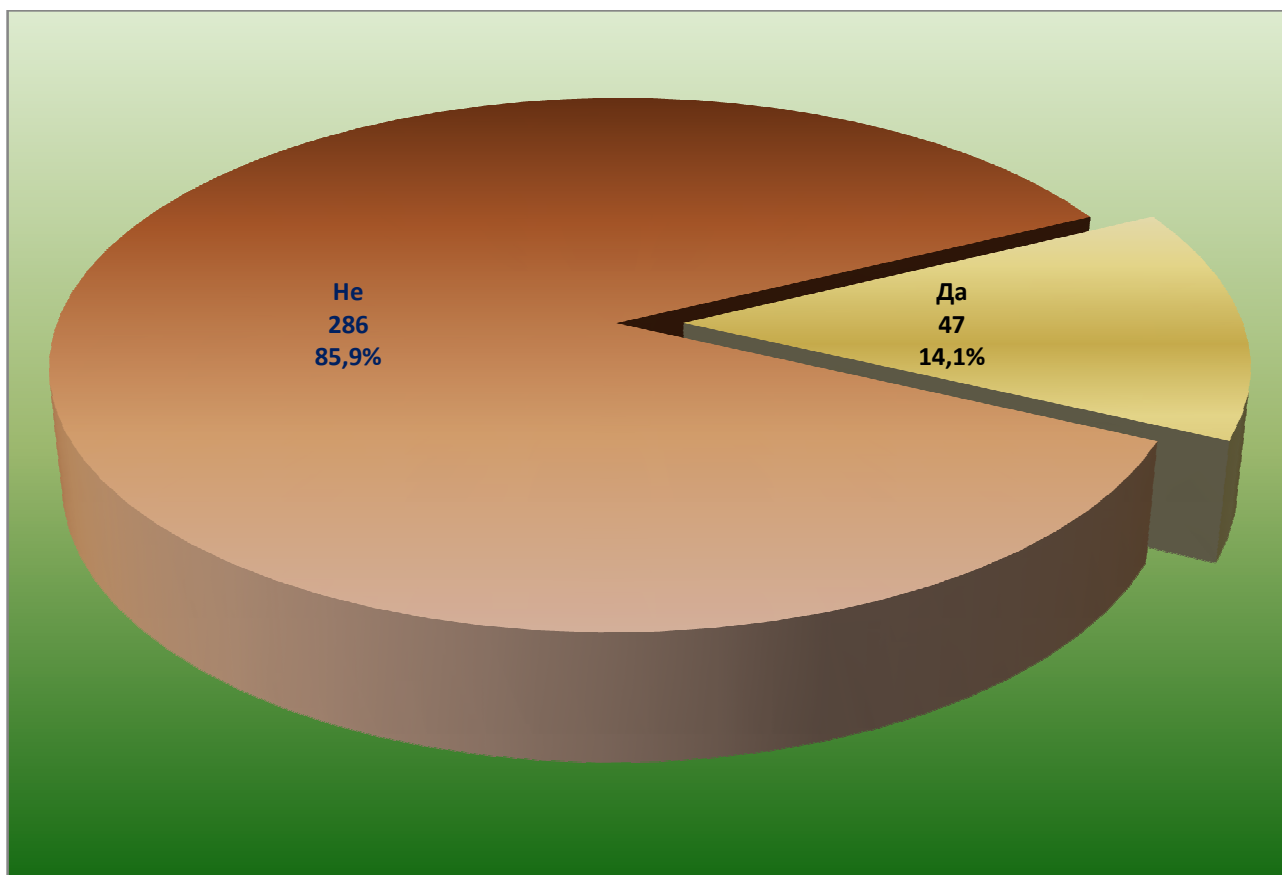
Начин на раждане	n	%	Sp
Нормално вагинално раждане	179	53,6	2,7
Цезарово сечение	154	46,1	2,7
Липсват данни	1	0,3	0,3
Общо	334	100,0	



Фигура 27: Честотно разпределение на участничките в проучването по начин на раждане

Таблица 35: Честотно разпределение на участничките в проучването по СПОМ

СПОМ	n	%	Sp
Не	286	85,6	1,9
Да	47	14,1	1,9
Липсват данни	1	0,3	0,3
Общо	334	100,0	



Фигура 28: Честотно разпределение на участничките в проучването по СПОМ

V. Обсъждане на получените резултати

V.1. Фактори за възникване на ПТР.

За да се установят факторите, свързани с възникването на ПТР и оцени тяхното количествено въздействие бе проведен бинарен логистичен регресионен анализ. За целта четирите видове ПТР бяха обединени в един – наличие на прематуритет. По този начин показателят бе конвертиран в дихотомна променлива.

Като потенциални фактори бяха тествани следните фактори:

A. Рискови фактори

1. Предхождащо ПТР
2. Бактериална вагиноза
3. Дължина на маточна шийка < 25 мм
4. Симптоми на заплашващо ПТР

5. Многоплодна бременност

6. Бременност след АРТ

Б. Превантивни фактори

1. Приложение на прогестерон

2. Серкляж на маточната шийка.

Резултатите са представени на табл. 39.

В индивидуален план се вижда, че:

- Предхождащо ПТР е свързано с 4,7 пъти по-висок риск за възникване на ПТР, но отношението на рисковете има гранична сигнификантност ($p < 0,1$);
- Бактериалната вагиноза в проучването няма статистически значимо влияние върху възникването на ПТР, поради ниската честота в групата бременни;
- Дължина на маточна шийка < 25 мм увеличава риска за възникване на ПТР около 6,6 пъти;
- Многоплодието е свързано също с около 6,6 пъти по-висок риск за възникване на ПТР;
- Приемът на прогестерон корелира с около 5,8 пъти по-висок риск за възникване на ПТР; (вж. обяснението по-долу);
- Наличието на симптоми на заплашващо ПТР е свързано с около 3 пъти по-висок риск за възникване на ПТР;
- Направата на Серкляж няма статистически значимо влияние върху възникването на ПТР в проучването поради малкия брой серкляжи в проучването.

За да се оцени комбинираното въздействие на установените сигнификантни фактори бе приложен множествен бинарен логистичен регресионен анализ. Получените резултати (табл. 40) показват, че:

- Във финалния модел остават факторите дължина на маточна шийка < 25 мм и многоплодие;
- Така полученият модел осигурява коректна класификация в 87,3% от случаите;
- Рисковото влияние на дължината на маточна шийка < 25 мм се увеличава до около 8 пъти, а това на многоплодието – до около 8,9 пъти.

V.2. Оценка на индивидуалния риск за ПТР

На базата на извършения бинарен логистичен регресионен анализ бе генерирано предиктивно регресионно уравнение за индивидуалния риск за прематуритет, включващо останалите във финалния вариант фактори:

$$\text{ИР} = 8,8\% + (\text{Дължина на маточна шийка} < 25 \text{ и } 15 \text{ мм}) * 43,4\% + \text{Многоплодие} * 46,2\%$$

От модела става ясно, че:

- При липса на установените рискови фактори вероятността за прематуритет е 8,8%;
- При дължина на маточна шийка < 25 и 15 мм – 43,4%;
- При наличие на многоплодие – около 46,2%.

Като се има предвид, че вероятностите за изследваните събития най-често имат адитивен характер може да се предположи сумиране на съответните проценти.

Разбивката на индивидуалния риск за различните степени на тежест на прематуритета е показана на табл. 40. По-важните моменти от нея са следните:

- И при трите разглеждани случая с най-висок процент е лекия прематуритет;

- Екстремният и умеренотезкият са с най-висок процент при имащите многоплодие, а лекият – при имащите дължина на маточна шийка < 25 и 15 мм.

Обяснение на „рисковото въздействие“ на прогестерона върху възникването на ПТР

От приложения бинарен логистичен регресионен анализ става ясно, че като рискови фактори се установяват дължина на маточната шийка във втори триместър на бременността и многоплодието.

На табл. 36 и 37 се вижда, че прогестерон е прилаган сигнификантно по-често при имащите тези рискови фактори, което обяснява свързаността му в по-голяма степен с възникването на ПТР (табл. 38).

Дизайнът на проучването не предвижда тестване на ефикасността на прогестерона за превенция на ПТР. Проучването цели оценка на рисковите фактори в рутинните антенатални грижи. Затова не е оформена контрола група с плацебо и начин за рандомизация.

Таблица 36: Честотно разпределение на пациентките по приложение на прогестерон дължина на маточната шийка във втори триместър на бременността(p=0,006)

Дължина на маточната шийка във втори триместър на бременността	Статистика	Приложение на утргестан	
		Не	Да
Над 25 мм	Брой	271	36
	%	94,8	81,8
Под 15 и 25 мм	Брой	15	8
	%	5,2	18,2

Таблица 37: Честотно разпределение на пациентките по приложение на прогестерон и многоплодие ($p < 0,001$)

Многоплодие	Статистика	Приложение на прогестерон	
		Не	Да
Не	Брой	285	35
	%	98,6	79,5
Да	Брой	4	9
	%	1,4	20,5

Таблица 38: Честотно разпределение на пациентките по приложение на прогестерон и прематуритет ($p < 0,001$)

Прематуритет	Статистика	Приложение на прогестерон	
		Не	Да
Не	Брой	263	28
	%	91,0	63,6
Да	Брой	26	16
	%	9,0	36,4

Таблица 39: Отношение на рисковете и 95% ДИ на изследваните показатели като фактори за възникване на ПТР

Показател	Сравнение	Индивидуално						Груново			
		OR	95% CI		p	OR	95% CI		p		
			Долна граница	Горна граница			Долна граница	Горна граница			
Предхождащо ПТР	Да/не	4,683	0,760	28,869	0,096						
Бактериална вагиноза	Да/не	0,965	0,212	4,402	0,963						
Дължина на маточна шийка < 25и 15 мм	Да/не	6,635	2,692	16,351	<0,001	7,959	3,180	19,919	<0,001		
Многоплодие	Да/не	6,579	2,098	20,633	0,001	8,868	2,774	28,355	<0,001		
Симптоми на заплашващо ПТР	Да/не	3,026	1,417	6,462	0,004						
ART	Бременност след инвитро процедура/спонтанна бременност	2,423	1,014	5,787	0,046						
Серклагж	Да/не	3,524	0,313	39,739	0,308						

Таблица 40: Прогнозни коефициенти на индивидуалния риск за прематуритет

Рискови фактори	Индивидуален риск за прематуритет (%)				Общо
	Екстремн	Ранен	Умерено тежък	Лек	
Няма	0,7	1,0	2,4	4,7	8,8
Дължина на маточна шийка < 25 и 15 мм	0	0	4,3	39,1	43,4
Многоплодие	7,7	0	7,7	30,8	46,2

От табл. 41 става ясно, че от изследваните за скриниране показатели:

- С най-висок процент (91%) на правилни отговори е ФФН теста, следван от предхождащото ПТР с 87%. С най-нисък процент (84) е бактериалната вагиноза;
- С най-висока чувствителност (способност да откриват ПТР) (75%) е отново ФФН теста, следван от Дължина на маточната шийка < 25 мм с 24%. Най-нисък (5%) е при предхождащото ПТР и бактериалната вагиноза;
- С най-висока специфичност (способност да откриват липса на ПТР) (100%) отново е ФФН теста, следван от предхождащото ПТР с 99%. Най-нисък (95%) е при бактериалната вагиноза;
- Аналогично на по-високите проценти на специфичността, са по-високи и процентите на отрицателната предсказваща стойност спрямо положителната при всички изследвани показатели.

Таблица 41: Стойности на критериите за валидизация при отграничаването на пациентките с възникнал ПТР от останалите без такъв за показателите Предхождащо ПТР, Бактериална вагиноза, Дължина на маточна шийка < 25 мм и ФФН тест

Показател	Чувствителност (%)	Специфичност (%)	Положителна предсказваща стойност (%)	Отрицателна предсказваща стойност (%)	Прецизност (%)
Предхождащо ПТР	5	99	40	88	87
Бактериална вагиноза	5	95	13	87	84
Дължина на маточна шийка < 25 мм	24	96	43	90	86
Многоплодие	14	98	46	88	87
ФФН тест	75	100	100	88	91

От табл. 42 става ясно, че макар и ПТР да е с по-висока честота при симптоматични бременни няма сигнификантна зависимост между симптомите на заплашващо предтерминно раждане и изследвания прематуритет.

На табл. 43 се вижда, че:

- Установява се сигнификантна зависимост между дължина на маточната шийка във втори триместър на бременността и изследвания прематуритет;
- При имащите рисковите под 15 и 25 мм дължина на маточната шийка във втори триместър на бременността статистически значимо най-висок (33,3%) е процентът на пациентките с лек прематуритет спрямо всички останали категории с изключение на умеренотежкия такъв;
- При участничките в проучването без рискови стойности по този показател, респективно сигнификантно най-нисък е относителният дял на пациентките с лек прематуритет спрямо всички останали категории с изключение на умеренотежкия такъв.

**Таблица 42: Честотно разпределение на пациентките по ПТР
Симптоми на заплашващо предтерминно раждане**

Симптоми на заплашващо предтерминно раждане	Статистика	Прематуритет				
		Не (раждане след навършена 37 г.с.)	Екстрем (под 28 г.с.)	Ранен (28-30 г.с.)	Умерено тежък (31-33 г.с.)	Лек (34-36 г.с.)
Не	Брой	258	1	2	7	21
	%	88,7 ^a	33,3 ^a	66,7 ^a	77,8 ^a	75,0 ^a
Да	Брой	33	2	1	2	7
	%	11,3 ^a	66,7 ^a	33,3 ^a	22,2 ^a	25,0 ^a

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

Таблица 43: Честотно разпределение на пациентките по ПТР и дължина на маточната шийка във втори триместър на бременността

Дължина на маточната шийка във втори триместър на бременността	Статистика	Прематуритет				
		Не (раждане след навършена 37 г.с.)	Екстрем (под 28 г.с.)	Ранен (28-30 г.с.)	Умерено тежък (31-33 г.с.)	Лек (34-36 г.с.)
Над 25 мм	Брой	276	3	3	8	18
	%	95,5 ^a	100,0 ^{bd}	100,0 ^{bd}	88,9 ^{ade}	66,7 ^{ce}
Под 15 и 25 мм	Брой	13	0	0	1	9
	%	4,5 ^a	0 ^{bd}	0 ^{bd}	11,1 ^{ade}	33,3 ^{ce}

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

V.3. Комбиниран скрининг на ПТР.

Модел на скрининг, комбиниращ трансвагинална ехографска оценка на маточната шийка, акушерска анамнеза, микробиологична оценка на влагалищната микрофлора за бактериална вагиноза и биологични маркери осигуряват по-добра предикция на спонтанните ПТР спрямо самостоятелното приложение на всеки метод, като се осигурява по-добра сензитивност и предиктивна стойност.

Сензитивността на използваните понастоящем скринингови стратегии е по-добра за по тежките степени на прематуритет. Рискът от спонтанно ПТР е обратно пропорционален на дължината на маточната шийка измерена в 20-24г.с. на настоящата бременност и на броя и срока на предхождащите ПТР. Това дава възможност за модел на скрининг, комбиниращ акушерската анамнеза и ехографската оценка на маточната шийка в 20-24г.с. Честотата на късата маточна шийка в общата популация е ниска и това поставя под въпрос въвеждането на масови популационни скринингови програми, но редица проучвания демонстрират намаление в честотата на ПТР при въвеждането им. Сензитивността на скрининга се увеличава за нарастващите степени на прематуритет.

Честотата на ПТР в изследваната група бременни е 12,87% и съответно на екстремн - 6,98%, ранен - 6,98%, умерен - 20,9%, и лек прематуритет - 65,1%.

При анализ на резултатите от проучването и данните от литературния обзор се стигна до извода, че подходящи показатели за популационен скрининг за ПТР са анамнезата за предхождащо ПТР, дължината на маточната шийка и наличието на бактериална вагиноза.

Около 3% от всички бременни в общата популация са с анамнеза за предхождащ късен спонтанен аборт или предхождащо ПТР и те

допринасят за 15% от спонтанните предтерминни раждания. Съответно 1,5% от бременните в нашето проучване са с рискова анамнеза и те допринасят за 5% от спонтанните предтерминни раждания. Рискът от рецидив е обратно пропорционален на гестационната възраст на предхождащото ПТР и право пропорционален на броя им. Скрининг само на базата на миналата акушерска анамнеза би бил много ниско-ефективен.

Има две стратегии за идентифициране на рисковата група за ПТР сред 97% от бременните в общата популация и 98,5% в нашето проучване, които са или бременни за първи път или имат раждане на доносни бебета. Те раждат 85% от ПТР преди 34г.с. в общата популация и 95% от ПТР (22-37гс) в нашето проучване. Това са оценката на риска чрез биологични маркери и трансвагиналната ехографска оценка на маточната шийка.

При този модел и позитивни на скрининга 10% в общата популация и около 7% в нашето проучване за ДМШ < 25мм се установяват около 80% от рецидивите преди < 28г.с., 60% за 28-30г.с. и 50% за 31-33г. Следователно скрининг базиран само на акушерската анамнеза ще касае само по-леките степени на прематуритет и интервенциите върху тази група бременни биха имали много малък ефект върху нивата на оценка на риска за ПТР.

Комбинираният скрининг, включващ акушерска анамнеза, оценка на маточната шийка и микробиологично изследване на влагалищен секрет за бактериална вагиноза е с по-висока честота на установяване на ПТР (DR) от колкото при самостоятелно използване на показателите за скрининг. За 10% ниво на скрининг позитивност, моделът комбиниращ ДМШ в 20-24г.с. (< 25мм), акушерска анамнеза и микробиология открива 33% от ПТР при които може да се интервенира и да се подобри изхода. При добавяне на допълнителните рискови фактори – многоплодие, бременност след АРТ и симптоматика за ЗПТР процентът на откриваемост на ПТР доближава 40%. От гореизброените скринингови показатели най-добре предсказва ПТР ехографското измерване на маточната шийка във втори триместър на

бременността (20-24г.с.). Установените като рискови бременни при скрининга за ПТР са с бимодално разпределение - 25 и 15мм. Приемането на ДМШ 25мм води до честота на позитивни при скрининга 7-10%, но от друга страна ще доведе до повишаване на DR.

Скринингът чрез оценка на маточната шийка може да се прилага при всички бременни независимо от паритета им.

Оценката на риска се подобрява от акушерската анамнеза, но не се влияе от включване на демографски, антропометрични и пр. показатели. Въпреки, че подобряването на оценката на риска за ПТР при включването на акушерската анамнеза се наблюдава при всички групи на прематуритет по гестационна възраст, ефектът е по-изразен при по-леките степени на прематуритет. Нераждалите бременни са все по-голяма част от всички бременни и са с по-голям риск за спонтанно ПТР от вече раждалите. В нашето проучване повече от половината бременни са нераждали.

Предложеният комбиниран метод на скрининг е най-вече ефективен за по-тежките степени на прематуритет с честота на позитивиране на скрининга 7-10%, и съответно DR 60-80%. DR за късните спонтанни предтерминни раждания (след 34г.с.) е 30%.

Добавянето на демографските и антропометричните показатели не допринася съществено за оценката на риска. Оценката на риска трябва да бъде модифицирана и по наличието на многоплодна бременност и бременност след АРТ и може да бъде стратифицирана по степени на прематуритет.

Добавянето на резултатите от микробиологичната оценка на влагалищната микрофлора за бактериална вагиноза не показва ефект в нашето проучване поради ниската честота в изследваната група – само 4,8% при данни от други проучвания за популационна честота до 20%. Включването на бактериалната вагиноза може да допринесе към оценката

на риска за ПТР поради механизми, които не биха били установени с останалите предложени методи за скрининг.

Употребата на прогестерон намаля честотата на спонтанните ПТР при предхождащо такова с 25% и при къса маточна шийка с 35-40% и оправдава въвеждането на популационен скрининг за ПТР.

Приложението на прогестерон се свързва и с финансов ефект за здравната система и икономиката като цяло. В проучването на Pizzi и съавтори (PREGNANT study) се сравнява икономическият ефект от приложението на прогестерон с плацебо.

***ПРЕДЛОЖЕНИЕ ЗА АЛГОРИТЪМ ЗА
ПОПУЛАЦИОНЕН СКРИНИНГ ЗА
ПРЕДТЕРМИННО РАЖДАНЕ***

*На всички бременни в Женска
консултация:*

1. Анамнеза за предхождащо ПТР
2. Микробиология за БВ до 12г.с.
3. Измерване на ДМШ в 20-24г.с.
4. Едноплодна/многоплодна бременност.

ПРЕДХОЖДАЩО ПТР

- ДМШ от 16г.с. на две седмици
 - Микробиология за БВ
- ФФН при БВ (+) и саниране

ДМШ →
<25мм

Прогестерон 200мг вагинално до 34г.с.
Серкляж при скъсяване на МШ (по преценка)

При симптоматика за ЗПТР

ДМШ
ФФН (+) →

- Измерване на ДМШ на две седмици
- Хоспитализация в ЛЗ с възможност за интензивни неонатологични грижи и сърфактантна терапия
- Токолиза
- Антенатални кортикостероиди

НИСКО РИСКОВИ БРЕМЕННИ

ТВУЗ ДМШ 20-24г.с.

Микробиология за БВ

МШ <25мм в 20-24г.с.

БВ (+)

ФФН на 2 седмици

Прогестерон 200мг вагинално до 34г.с.

Серклагж при скъсяване на МШ (по преценка)

ФФН (+)

- Измерване на ДМШ на две седмици
- Хоспитализация в ЛЗ с възможност за интензивни неонатологични грижи и сърфактантна терапия
- Токолиза
- Антенатални кортикостероиди

СИМПТОМИ НА ЗПТР

ТВУЗ ДМШ на 2 седмици

ДМШ < 25мм

ФФН (+)

- Измерване на ДМШ на две седмици
- Хоспитализация в ЛЗ с възможност за интензивни неонатологични грижи и сърфактантна терапия
- Токолиза
- Антенатални кортикостероиди

VI. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Необходимо е, у нас да се дефинират и регламентират достатъчно точно скрининговите направления в контекста на антенаталните грижи: скрининг за вродени (включително хромозомни) аномалии, скрининг за прееклампсия, скрининг за предтерминно раждане, скрининг за гестационен диабет, скрининг за инфекции и пр.

Изясняването на скрининговите процедури, адекватното дефиниране на рисковите групи бременни и на интервенциите повлияващи риска, както и достатъчно точното определяне на тези бременни, които ще реагират на съответните интервенции са сред основните предизвикателства в съвременното акушерство. Необходимо е да се изработят и да се приложат алгоритми за ежедневните антенатални грижи.

Заради значителната хетерогенност на синдрома ПТР се налага да се комбинират различни методи на скрининг за по-точно категоризиране на различните популации бременни и определяне на тези, които ще реагират на съответни интервенции за повлияване на риска.

Измерването на ДМШ и комбинирането с акушерската анамнеза и микробиологична оценка на влагалишната микрофлора за бактериална вагиноза може да бъде приложено като базов популационен скрининг.

Включването на биологични маркери би подобрило предиктивността на скрининга, но приложението им в контекста на масов скрининг би оскъпило значително оценката на риска. Приложението им е най-полезно при селектирани пациентки със заплашващо предтерминно раждане и тези с къса маточна шийка.

Снемането на акушерска анамнеза и микробиологичната оценка на влагалишната микрофлора и понастоящем са част от рутинните антенатални грижи („Програма майчино здравеопазване“).

Трансвагиналното измерване на маточната шийка е относително лесна за усвояване и приложение процедура и съответната апаратура е налична в акушеро-гинекологичните практики в страната.

Изчисляването на индивидуалния за бременната риск изисква лесно изчисление чрез умножаване на специфичният риск (по възраст, ИТМ, паритет) със съотношението на вероятностите асоциирано с данните от акушерската анамнеза, микробиологичното изследване на влагалищен секрет и измерването на маточната шийка.

Понастоящем воденето на „женска консултация“ по програма „Майчино здравеопазване“ изисква използването на софтуер и се изисква регистрирането на рисковите фактори, което обаче не води до прилагането на специфични и целенасочени скринингови и интервенционални методи. Инкорпорирането на допълнителен софтуер във вече наличния за изчисляване и регистриране на риска и стандартизирането на скрининговите процедури и последващите интервенции по направления би улеснило работата и елиминирало възможностите за пропуски.

Прилагането на тази достъпна и несвързана със съществени разходи скринингова процедура и целевото приложение на съответните интервенции (прогестерон, серкляж, антибиотици и пр.) при селектирани случаи има потенциал да повлияе честотата на спонтанните ПТР и асоциираните заболяемост и смъртност.

VII. ИЗВОДИ

След анализ на данните от литературния обзор и на получените собствени резултати се стигна до следните изводи:

1. Индивидуалните характеристики на бременните, като възраст, тегло, височина, тютюнопушене, демографски показатели и пр. влияят на риска за ПТР. Включването им в скринингова методика за оценка на риска не подобрява сигнификантно предиктивността на скрининга.

Анамнезата за предхождащо ПТР е рисков фактор за ПТР през настоящата бременност.

Многоплодната бременност е с висок риск от ПТР. Необходимо е оценката на риска за ПТР да започне от по-ранен срок на бременността- от 16г.с. на двуседмичен интервал да се измерва дължина на маточна шийка и тест за ФФН при къса маточна шийка.

Бременност след приложение на АРТ е с висок риск от ПТР. Необходимо е оценката на риска за ПТР да започне от по-ранен срок на бременността- от 16г.с. на двуседмичен интервал да се измерва дължина на маточна шийка и тест за ФФН при къса маточна шийка.

2. От скрининговите показатели най-добре предсказва рискът от ПТР дължината на маточната шийка. ДМШ<25мм корелира с риска от ПТР. ДМШ>25мм е с много добра отрицателна предиктивност.

3. Комбинацията от анамнеза за предхождащо предтерминно раждане, измерване на дължината на маточната шийка в 20-24г.с. позволява да установи рискът от предтерминно раждане. Показателите на скрининга-чувствителност, специфичност и предиктивна стойност, се подобряват спрямо самостоятелното използване на методите.

Оценката на влагалищната микрофлора за бактериална вагиноза не допринася съществено за оценката на риска в проучването. Има нужда от по-нататъшно проучване и оценка на този показател на базата на масов скрининг, защото има потенциал за нискоресурсна оценка на рискови

фактори, които не се установяват с другите методи на скрининг. Необходимо е да се проучи ефектът от елиминиране на бактериалната вагиноза до 16г.с.

Комбинацията от анамнеза за предхождащо предтерминно раждане, измерване на дължината на маточната шийка в 20-24г.с. и оценка на валгалищната микрофлорае подходяща за масов скрининг за установяване на рисковата група бременни по време на рутинните антенатални грижи.

При оценените от скрининга като рискови бременни е удачно използването на биохимичен тест – ФФН, ПАМГ-1 и пр. за подобряване на показателите на скрининга и прилагането на интервенции аз намаляне на риска – прогестерон, серкляж. При положителен ФФН тест е необходимо прилагане на мерки за намаляне на риска и на мерките, подобряващи изхода от ПТР, като хоспитализация, токолиза, антенатална профилактика на РДС.

ФФН тестът е високо-информативен за оценка на риска от ПТР при асимптоматични бременни и такива със симптоми на заплашващо ПТР. Тестът е с много добра чувствителност и специфичност. Тестът за ФФН е с отлична отрицателна предиктивност.

При симптоматични бременни е необходимо да се измерва ДМШ и е удачно използването на биохимичен тест – ФФН или ПАМГ-1 и пр. за диференциране на „истинско“ от „лъжливо“ заплашващо ПТР. Това дава възможност за целево приложение на мерките, подобряващи изхода от ПТР, като хоспитализация, токолиза, антенатална профилактика на РДС.

4. След статистическата обработка на резултатите, факторите дължина на маточната шийка и многоплодие сигнификантно оцениха риска от ПТР.

5. Предложената скринингова методика за оценка на риска от ПТР е приложима в рутинната практика, не изисква изразходването на допълнителни средства и може да се очаква въвеждането и да намали товара от ПТР (неонатална заболяемост и смъртност и пр.).

VIII. ПРИНОСИ НА ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД

Научно-теоретични приноси:

1. Оценено е влиянието на рисковите фактори за ПТР в контекста на рутинните натенатални грижи в Женската консултация.
2. Оценена е предиктивната стойност на комбиниран скрининг (анамнеза за ПТР, трансвагинална ехографска оценка на маточната шийка и микробиологична оценка на влагалищната микрофлора) за оценка на риска от ПТР.
3. Оценена е предиктивната стойност на феталния фибронектин като маркер за предтерминно раждане при бременни оценени като рискови от скрининга и при симптоматични бременни със заплашващо ПТР.

Потвърдителни приноси:

4. Проучена е в значителен обем литература относно приложение на различните методи за скрининг на ПТР и е потвърдена стойността им.
5. Направен е анализ на получените резултати при комбинирано приложение на методите за скрининг при прогнозиране на предтерменното раждане.

Научно-практически приноси:

6. За пръв път у нас се прави предложение за популяционен комбиниран скрининг за ПТР и е изработена методика за оценка на риска от ПТР.
7. Създаден е алгоритъм за масов популяционен скрининг на бременните пациентки за оценка на риска от ПТР и приложение на мерки за модифициране на установен висок риск.
8. Комбинираното приложение на скрининговите тестове при отчетени отрицателни резултати намалява ненужните хоспитализация и приложение на медикаменти нелишени от странични ефекти.

ПУБЛИКАЦИИ СВЪРЗАНИ С ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД

1. IvanovI, BuzalovS, Hinkova N. Prevention of PTB. 2018. **Journal of Biomedical and Clinical Research**. ISSN 1313-6917
2. Иванов ИД, Бузалов СА, Хинкова НХ¹. Бременност след АРТ и риск от предтерминно раждане. 2018. Сп. „Репродуктивно здраве”.
3. Иванов.И. Ехографска оценка на дължината на маточната шийка. БАУАГ- Национална конференция. София. 2011г.

