



МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ – ПЛЕВЕН

Катедра “Акушерство и гинекология”

Д-р Елица Христова Гьокова

**“МЕТОДИ ЗА ПРОГНОЗИРАНЕ НА ПРЕЖДЕВРЕМЕННО
РАЖДАНЕ”**

АВТОРЕФЕРАТ

за присъждане на образователна и научна степен “доктор”

Професионално направление: Медицина

Научна специалност: Акушерство и гинекология

Научен ръководител: Доц. д-р Йордан Попов, д.м.

Научен консултант: Доц. д-р Валентина Мазнейкова, д.м.

Плевен, 2020

Дисертационният труд е представен на 140 стандартни страници и е онагледен с 38 таблици, 18 фигури и 2 приложения.

Библиографската справка съдържа 277 литературни източници, от които 21 на кирилица и 256 на латиница.

Дисертационният труд е обсъден и предложен за официална защита на 12 ноември.2020 г. от разширен катедрен съвет на Катедра „Акушерство и гинекология“, Факултет „Медицина“, Медицински Университет – Плевен.

Дисертантът работи като асистент в Катедра „Акушерство и гинекология“ на Медицински Университет – Плевен и в Клиниката по Акушерство и гинекология на УМБАЛ „Д-р Георги Странски“ – ЕАД, гр. Плевен.

СЪДЪРЖАНИЕ

Въведение.....	5
Цел и задачи.....	7
Материали и методи.....	8
Резултати и обсъждане.....	20
Модел за диагностично поведение при проследяване на бременност в рутинната практика.....	56
Заключение.....	57
Изводи.....	58
Приноси на дисертационния труд.....	59
Публикации, свързани с дисертационния труд.....	60

Списък на използваните съкращения

BMI - индекс на телесна маса

CCI - индекс на консистенция на маточната шийка

CRP - C-реактивен протеин

ECI - индекс на еластичен контраст

FDA - Агенция за контрол на храните и лекарствата

fFN - фетален фибронектин

FPSR - съотношението мазнини към плацентата

G-CSF - гранулоцитен фактор, стимулиращ колонията

IL - интерлевкин

MIP - макрофагиален възпалителен протеин

MPSR - съотношението мускули към плацентата

pIGFBP-1 - фосфорилиран инсулиноподобен растежен фактор свързващ протеин-1

PPROM - преждевременно пукане на околоплодните мембрани

SR - плацентарното преразтягане

TNF - фактор на туморна некроза

AKTX - адренкортикотропен хормон

г. с. - гестационна седмица

ДХЕА-С - адренален дехидроепиандостерон-сулфат

KPX - кортикотропин-освобождаващ хормон

ПР - преждевременно раждане

СЗО - Световна здравна организация

I. ВЪВЕДЕНИЕ

Световната здравна организация (СЗО) констатира, че годишно се раждат 15 милиона недоносени бебета, като 1 на 10 раждания е предтерминно. За недоносен се приема плод, роден преди 37 навършена гестационна седмица.

Преждевременните раждания са на първо място в етиологията на перинатална заболяемост и смъртност. Въпреки големия научен и технологичен напредък в медицината, процента все още расте. Третият триместър на бременността е витален за здравето на новороденото. По-ниската гестационна седмица на раждане е правопрпорционална на увеличението на риска от здравословни проблеми. Докато някои проблеми могат да бъдат излекувани, то други дават трайни отражения, например в умственото развитие, или са причина за смърт до 5 годишна възраст. 50% от предтерминните раждания са с неясна етиология. Със зачестяване прилагането на методи за асистирана репродукция, водещо до увеличен брой многоплодни бременности, а също така и ръст на средната възраст на забременяване, се отразява на покачването с 1.3% на предтерминните раждания.

Въпреки множеството идентифицирани фактори от анамнезата, не е изведена корелация с момента на отключване на раждането, вероятно поради многофакторната му етиология. Но надеждата не е изгубена с откриването на нови биомаркери, с които може да се идентифицира предстоящо преждевременно раждане. Не само това - те могат да осигурят навременна намеса и терапевтични грижи за майката и фетуса.

Съобщава се, че някои от основните механизми, отключващи преждевременно раждане (ПР) и с които то е свързано включват: многоплодна бременност, инфекции на околоплодната течност, цервикална инсуфициенция, аномалии на плода, аномалии на матката, полихидрамнион и преекламписия. Разкрито е, че с инициирането и развитието на едно започнало ПР, степента на успех за неговото предотвратяване става много ниска. Това довежда до необходимост от ранно предсказване на ПР. Различни методи са идентифицирани и използвани за оценка на риска от настъпване на ПР сред жени, включително: системи за оценка на риска, дилатация на маточната шийка, оценка дължината на маточната шийка, изследване за наличие на фетален фибронектин, оценка на маточните контракции и много други.

Различни биохимични маркери, могат да бъдат открити в различните телесни течности (амниотична, урина, слюнка, кръв, цервико-вагинален секрет). Диагностичния смисъл на изследване на цервико-вагинален секрет е доказан в множество публикации, описващи бременни и небременни. Той е съставен от секретите на влагалището, ендцервикс, ендометриума, децидуа и амниохорион, което обяснява прогностичните му качества за наблюдение на бременността, майчиното и фетално здраве. Изследването на цервико-вагиналната течност е минимално инвазивен метод, което го прави идеален за ежедневната практика. С повишено внимание е многобройното моделиране на биомаркерите, тъй като то би ерадикирало фалшивите резултати на сегашните тестове. Това е още едно доказателство, че цервико-вагиналният секрет е перфектният източник

на молекулни биомаркери, свързани с раждането, тъй като е близо до гестационните тъкани. С развитието на генетиката се очаква откриването на нови биомаркери, участващи във физиологията на раждането и патофизиологията на прематурното раждане.

Едно от най-големите предизвикателства на съвременната медицина остава предотвратяването и предсказването на предтерминните раждания. Идентифицирането на рисковите жени би позволило ефективна интервенция и грижа за майката и плода, а това от своя страна би намалило детската смъртност и заболяемост.

В настоящият дисертационен труд е проведено проучване за анализиране на рискови фактори и методи за оценка риска от настъпване на преждевременно раждане, за да се представи модел за пренатални грижи в рутинната практика на акушер-гинеколозите.

II. ЦЕЛ И ЗАДАЧИ

Целта на настоящото проучване е да се идентифицират рисковите групи бременни жени, които да бъдат системно проследявани, с цел намаляване на риска от предтерминно раждане и намаляване на дългосрочните последици за недоносени деца.

За постигането на целта бяха поставени следните задачи:

- ❖ Чрез анамнестични данни и документален метод да се изолират рискови фактори за спонтанно преждевременно раждане;
- ❖ Да се определи честотата на рисковите фактори;
- ❖ Проучване ролята на различни биохимични показатели за настъпване на преждевременно раждане: fFN и pIGFBP-1;
- ❖ Да се извърши качествено измерване на fFN във влагалищен секрет и да се установи дали съществува корелация между наличието му и времето до раждането;
- ❖ Да се извърши качествено измерване на pIGFBP-1 във влагалищен секрет и да се установи дали съществува корелация между наличието на pIGFBP-1 и времето до раждането;
- ❖ Промени в дължината на маточната шийка при трансвагинална ехография като самостоятелен показател за диагностициране на преждевременно раждане;
- ❖ Да се оцени предния утеро-цервикален ъгъл при трансвагинална ехография като самостоятелен показател за диагностициране на преждевременно раждане;
- ❖ Да се направи статистическа обработка и анализ на получените резултати;
- ❖ Комбиниране на различни показатели като модел за селектиране за диагностициране на преждевременно раждане;
- ❖ Изработване на диагностичен алгоритъм за работа в ежедневната практика за селектиране на високо рискови бременни и тяхното проследяване.

III. МАТЕРИАЛИ И МЕТОДИ

Проведено е проспективно проучване на 1426 неселектирани бременни жени, родили в периода януари 2019 до май 2020 г.

При всички пациенти, включени в проучването е събрана информация чрез документален метод за набиране на данни за здравословното им състояние и протичането на бременността. Спрямо тази информация, се оформиха два различни критерия за стратифициране:

- Наличие на рискови фактори от анамнезата - високо и ниско рискови;
- Наличие на оплаквания през бременността - симптомни и безсимптомни

Тъй като основната цел на дисертационния труд бе да се анализират методите за оценка на риска от настъпване на ПР и създаване на протокол за проследяване на бременни в рутинната практика, бременните не бяха разделени в основна и контролна група.

Критериите за изключване от проучването бяха следните:

- Мъртъв плод;
- Многоплодна бременност;
- Малформативен плод.

За да се оцени рискът от ПР, бе предложено изследване за наличие на фетален фибронектин и/ или фосфорилиран инсулин растежен фактор свързващ протеин 1, последвано от ултразвуково измерване дължината на маточната шийка. Всяка пациентка, която е изследвана чрез тези методи е дала писмено информирано съгласие и попълнила е анкетна карта. Изследванията са направени след получено разрешение от Комисията по етика на научно-изследователската дейност при Медицински Университет - Плевен. Резултатите от проведените тестове не са оказали внимание върху назначената токолитична терапия. Последното е свързано с факта, че основната цел на проучването е оценка на различни методи за предикция на преждевременно раждане, а не оценка на методите за повлияване на риска. Всяка пациентка е получила лечение по схема, утвърдена в Отделението по Рискова бременност към УМБАЛ “Д-р Г. Странски” - ЕАД, Плевен и резултатите от тестовете не са били причина за отказ от лечение. На база на резултатите за наличие на fFN и/ или pIGFBP-1 е добавена единствено кортикостероидна профилактика за белодробна зрялост на плода.

Поради сравнително високата финансова стойност на китовете за използвани биомаркери, същите не бяха използвани при всяка пациентка. В проучването са включени съответно 50 и 32 пациентки за fFN и pIGFBP-1 по описания по-горе протокол.

Използвани бяха следните методи за оценяване риска от настъпване на преждевременно раждане:

- Анамнестични данни;
- Клинични данни през бременността;
- Дължина на маточната шийка между 24 и 30 г.с.;
- Преден утеро-цервикален ъгъл между 24 и 30 г.с.
- Изследване за наличие на fFN в цервико-вагиналната течност между 24 и 34 г.с.;
- Изследване за наличие на pIGFBP-1 в цервико-вагиналния секрет в 24 до 34 г.с.

Анамнестичните данни, документирани за целта на проучването бяха:

- Възраст на пациентката;
- Населено място - от град или село;
- Етнос;
- Образование;
- Работен статус;
- Семейен статус;
- Спонтанно настъпване на бременността или след асистиран репродуктивни техники;
- Поредност на бременността и съответно данни за предшестващите такива: вагинални раждания до момента, предшестващи цезарови сечения и индикации за тях; спонтанни аборти, по медицински показания или интерупции.
- Предшестващи късни спонтанни аборти и преждевременни раждания;
- Период от края на последната бременност;
- Заболявания на матката и/ или маточната шийка;
- Антропометрични данни - ръст, тегло, BMI

Под внимание за изхода на бременността бе взето и регистрирането на бременността по програма “Майчино здравеопазване” към Националната здравноосигурителна каса или съпоставима програма, финансирана от друг източник.

Като *наличие на оплаквания през бременността* бяха вземани под внимание следните клинични данни:

- болки в слабините и кръста;
- вагинално кървене;
- контракции на Alvarez, Braxton-Hicks или ефективни контракции през 5-10 мин.;
- промяна в маточната шийка.

Критериите за *отчитане на бременността като ниско- или висо-рискова*, бяха данни за следните клинични състояния и анамнестични данни:

- напреднала възраст > 40 години;
- анамнестични данни за предшестващо ПР и/ или късен спонтанен аборт по тип на цервикална инсуфициенция;
- анатомични особености на матката – двурога матка, септум, еднорога матка, интрамурални и субмукозни миони възли, др.;

- съпътстващи хронични заболявания;
- предшестващи гинекологични процедури като конизация на маточната шийка, LLETZ, миомектомия.

Изследване за наличие на фетален фибронектин (fFN) в цервико-вагиналната течност между 24 и 34 г.с.

fFN е гликопротеин, който е съставна част на екстрацелуларния матрикс на хориодецидуалния преход между майчината децидуа и феталните мембрани. Появата му в цервикалния секрет преди 35 г.с. и високото му ниво над 50 mg/ ml може да е симптом на настъпила промяна в системата хорион-децидуа от процесите на едно започващи спонтанно преждевременно раждане.

fFN се продуцира от трофобластта и има молекулно тегло около 500 хил. далтона. Физиологично до 22 г.с. се открива в цервико-вагиналния секрет, тъй като има теории, които предполагат ролята му при имплантацията. Между 10 и 12 г.с. се достига пикът на fFN, който е около 4000 ng/ ml, след което бавно започва да спада. Между 22 и 34 - 36 г.с. (според различните автори) не би било редно да се открива при нормално протичаща бременност и стойностите му са под 50 mg/ ml. След 36 г.с. fFN започва да се отлага следствие на промени в хориодецидуалното единство. Това е причинено от контракции, които предизвикват локално възпаление.

Тестването на fFN има следните ограничения и не може да се ползва при наличие на следните състояния, тъй като може да компрометира получените резултати:

- изтичане на околоплодна течност - пукнат околоплоден мехур;
- вагинално кървене;
- полов акт в последните 24 часа;
- вагинални прегледи и/ или вагинално приложение на медикаменти в последните 24 часа. Това предполага вземането на пробата да бъде преди всички други манипулации/ прегледи. Да се внимава да не бъде замърсен апликаторът с дезинфектанти, лубриканти, сапуни, др.
- няма потвърдени данни за употребата на теста и чувствителността му при многоплодни бременности.

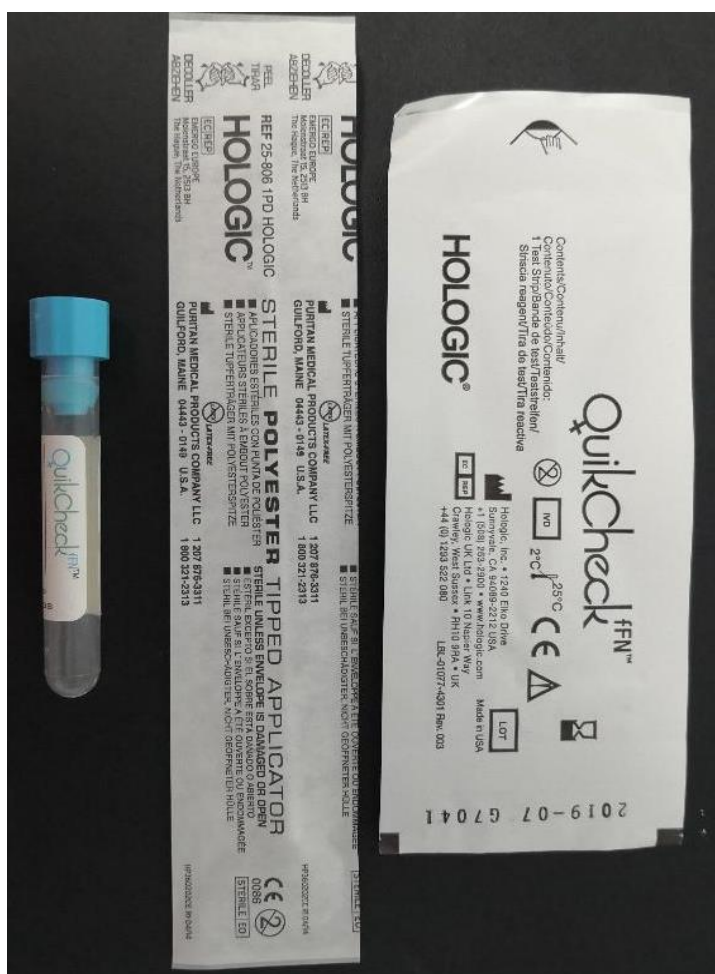
При тестването се използва моноклонално антитяло FDC-6, което специфично разпознава III-CS участъка от феталната изоформа на фибронектин.

Качествен каталожен тест за откриване на fFN в цервико-вагиналния секрет QuickCheck fFN

За провеждане на проучването използвахме QuickCheck fFN, който е твърдофазов имунозлатен метод за качествено изследване на fFN в цервико-вагиналния секрет. Значение имат стойности над 50 mg/ ml. Тестът е одобрен от FDA за употреба при определяне на рискът от настъпване на преждевременно раждане.

Пробите се вземат от задния форникс на влагалището, след което биват потопени в екстракционен буфер. Лентичката съдържа моноклонално анти-фетален фибронектин антитяло от мишка, човешки фибронектин и златен конюгат от кози поликлонален анти-фибронектин антитяло. Тестова лента се потапя в буфера, след което последният мигрира по тестовата лента чрез капилярно движение. Златният кози конюгат се суспендира втори път и мигрира с екстрактния буфер, при което ако в пробата има fFN той се свързва със златния кози конюгат поликлонален анти-фибронектин антитяло. Този комплекс вече мигрира през мембраната, която съдържа мише моноклонално анти-фетален фибронектин антитяло, което е специфично за fFN и те се свързват, което създава видима линия с розово-червено оцветяване. При липса на fFN, такава реакция не настъпва и съответно не се появява линия. Количеството несвързан златен конюгат от кози поликлонален анти-фибронектин антитяло преминава през мембраната и се свързва с плазмения имобилизиран фибронектин и осигурява контролата на анализа. При положителна проба се отчитат две видими линии, а при отрицателен резултат е налична само една видима линия.

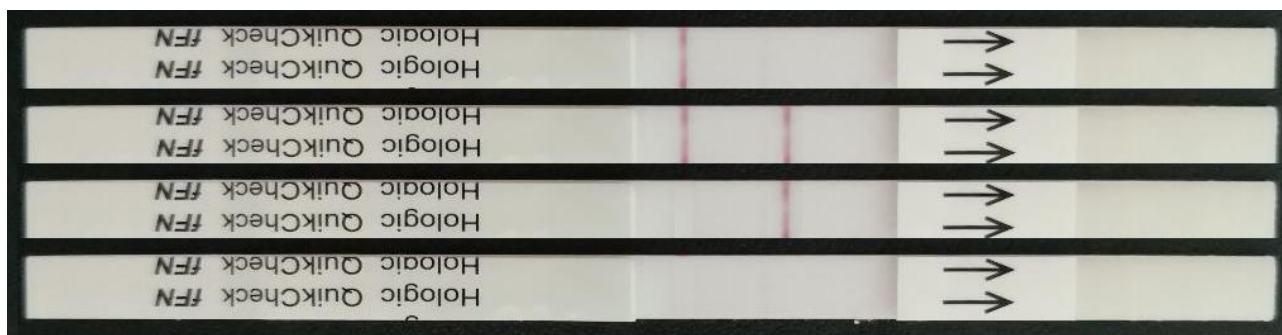
Фигура 1. Еднократен пакет за качествено изследване на fFN



Всеки пакет за изследване на fFN QuickCheck fFN е еднократен и съдържа: стерилен апликатор с накрайник, покрит с полиестер; епруетка с 1 ml екстрактен буферен разтвор; тестова лента. За вземане на пробата от цервико-вагиналния секрет се използва стерилния апликатор: след внимателно поставяне на спекулум, от заден влагалищен свод чрез леко забърсващо движение със стерилния апликатор се събира секрет. След това същият апликатор се потопява в буфера, където се разклаща добре за около 10-15 секунди. Апликаторът се изхвърля, а тест лентата се изважда внимателно от защитното фолио, като е допустимо да се държи само на обозначените места. Потапя се

долната част на лентата в буферния разтвор и се оставя за 10 минути, без да се затваря епруветката. След 10 минути се отчита резултатът: наличие на контролна чертичка - валиден тест; наличие на втора чертичка - положителен резултат; липса на втора

чертичка - отрицателен резултат; при липса на контролна чертичка - резултатът не може да бъде интерпретиран. След отчитане на резултат, материалите следва да бъдат изхвърлени.



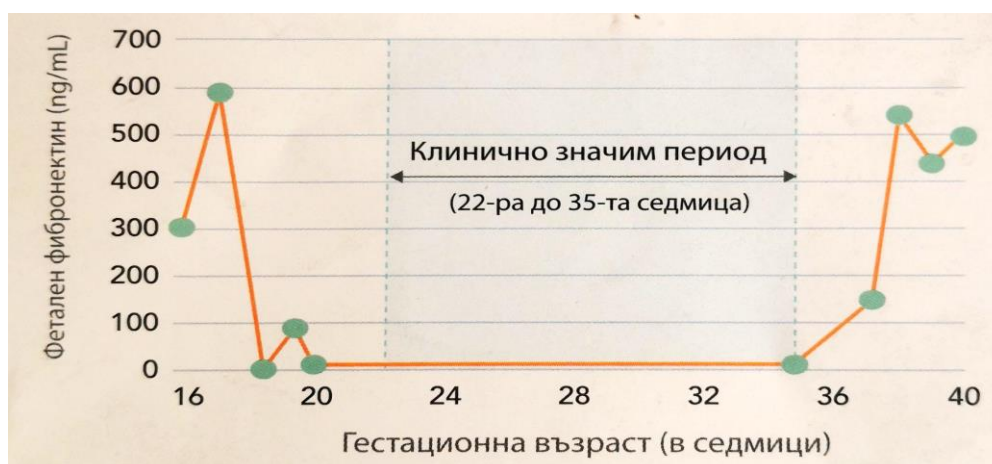
Фигура 2. Тълкуване на резултатите от теста QuickCheck fFN:

I ред - една контролна черта - отрицателен резултат; II ред - контролна черта и наличие на втора черта - положителен резултат; III и IV ред - липсва контролна черта - резултатът е невалиден.

Препоръки за употреба на теста от производителя:

- между 22 и 35 г.с.;
- при запазен околоплоден мехур;
- при едноплодни бременности;
- липса вагинално кървене;
- преди гинекологичен преглед, без употреба на дезинфектанти, лубриканти, сапуни;
- няма анамнеза за вагинална употреба на медикаменти и полови контакти в последните 24 часа;
- при правилно съхранение на компонентите на теста - температура между 2° и 25° C, в посочения срок на годност.

Фигура 3. Наличие на fFN в цервико-вагиналната течност според гестационната възраст. Адаптирано от Hologic QuickCheck fFN.



Изследване за наличие на фосфорилиран инсулин растежен фактор свързващ протеин 1 (pIGFBP-1) в цервико-вагиналния секрет между 24 и 34 г.с.

Фосфорилираният IGFBP-1 е протеин, продуциран от децидуата и изтича към шийката на матката при отделяне на децидуата и хориона.

Групата на инсулиноподобните растежни фактори (IGF) се състои от пептиди с ниско молекулно тегло, които са отговорни за растежа и диференциацията. По време на бременността са открити и изследвани нефосфорилиран и фосфорилиран IGFBP-1. Смята се, че нефосфорилираният IGFBP-1 (npIGFBP-1) се открива във висока концентрация в околоплодната течност, поради което наличието му в цервиковагиналния секрет може да говори за преждевременно пукнат околоплоден мехур. Проучва се ролята на фосфорилирания IGFBP-1 (pIGFBP-1) като предиктор на преждевременно раждане, както се отчита и че предсказва узряването на маточната шийка.

Тестването на pIGFBP-1 има следните ограничения и не може да се ползва при наличие на следните състояния, тъй като може да компрометира получените резултати:

- изтичане на околоплодна течност - пукнат околоплоден мехур;
- вагинално кървене;
- вагинални прегледи - предполага се вземането на пробата да бъде преди всички други манипулации/ прегледи. Да се внимава да не бъде замърсен апликаторът с дезинфектанти, лубриканти, сапуни, др.
- няма потвърдени данни за употребата на теста и чувствителността му при многоплодни бременности.

За разлика от тестването на fFN, при pIGFBP-1, изследването не се компрометира от наличие на сперма, урина, прогестеронови препарати и други за локално приложение.

При тестването се използва имуноензимен тест с моноклонално антитяло 6303, което специфично разпознава pIGFBP-1.

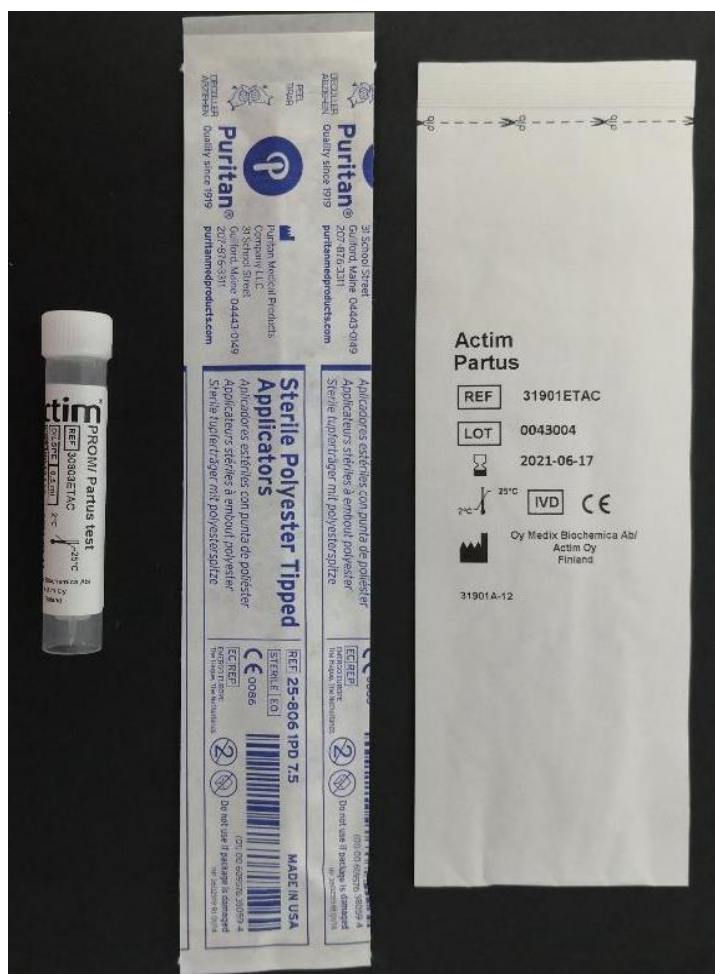
Качествен каталожен тест за откриване на pIGFBP-1 в цервико-вагиналния секрет *Actim Partus*

За провеждане на проучването използвахме Actim Partus, който е бърз метод за качествено изследване на pIGFBP-1 в цервико-вагинален секрет чрез високочувствителни имунохроматографски тест-ленти. Значение имат стойности над 10 µg/l. На този етап тестът е достъпен само за *in vitro* диагностика.

Пробите се вземат от цервикалния канал, след което биват потопени в екстракционен буфер. Използва се имунохроматографски метод чрез наличие две моноклонални антитела към човешки IGFBP-1. Едното антитяло е свързано със сини латексови частици, които служат за отбелязването по резултат. Другото антитяло е

имобилизирано върху носеща мембрана и служи да улови комплекса от антиген. Тест-лентичката е с абсорбиращ край и при потапянето ѝ в буфер разтвора заедно с извлечения цервикален секрет, по механизъм на капилярно движение пробата се придвижва нагоре към двете антитела. При наличие на pIGFBP-1, същият се свързва с анти тялото с латексни частици. Ако концентрацията на pIGFBP-1 е достатъчна (т.е. над 10 µg/l), ще се появи синя тестова линия за положителен резултат. Втората синя черта е контролна и потвърждава правилното изпълнение на теста. При положителна проба се отчитат две видими линии, а при отрицателен резултат е налична само една видима линия.

Фигура 4. Еднократен пакет за качествено изследване на pIGFBP-1

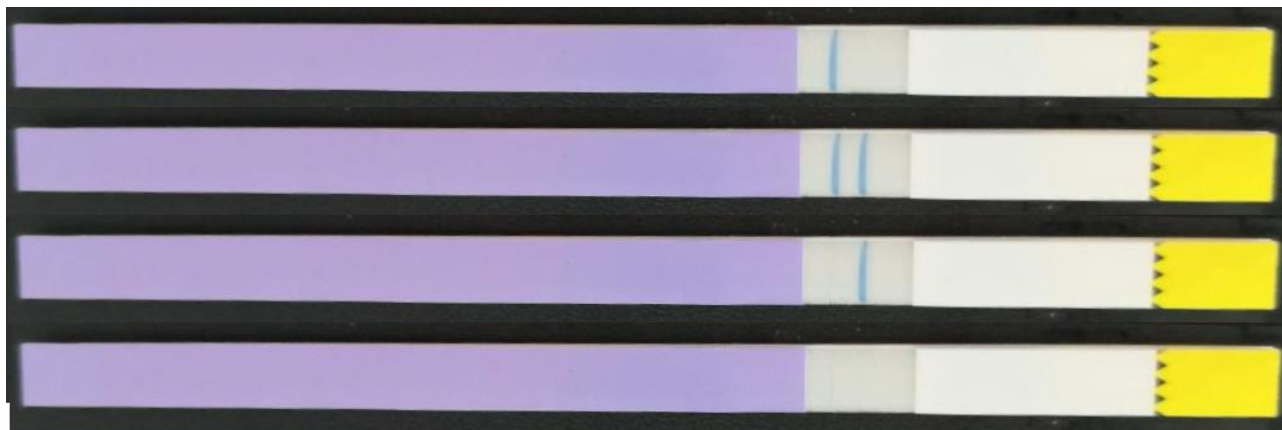


Всеки пакет за изследване на pIGFBP-1 Actim Partus е еднократен и съдържа: стерилен апликатор с накрайник, покрит с полиестер; епруетка с 0,5 ml екстрактен буферен разтвор, съдържащ говежди серумен албумин (BSA), протеазни инхибитори и консерванти; тестова лента. За вземане на пробата от цервикалния канал се използва стерилен апликатор: след внимателно поставяне на спекулум, стерилният апликатор се поставя в цервикалния канал и се оставя около 10 секунди, за да абсорбира достатъчно от наличния секрет. Трябва да се внимава да не се докосват различни повърхности с апликатора преди поставянето му в цервикалния канал. След това същият апликатор се потопява в

буфера, където се разклаща добре за около 10-15 секунди. Апликаторът се изхвърля, а тест лентата се изважда внимателно от защитното фолио, като е допустимо да се държи само на обозначените места. Потапя се долната част на лентата в буферния разтвор и се оставя за 5 минути, без да се затваря епруетката. След 5 минути се отчита резултатът: наличие на контролна чертичка - валиден тест; наличие на втора чертичка - положителен резултат; липса на втора чертичка - отрицателен резултат; при липса на контролна чертичка - резултатът не може да бъде интерпретиран. След отчитане на резултат, материалите следва да бъдат изхвърлени.

Фигура 5. Тълкуване на резултатите от теста Actim Partus:

I ред - една контролна черта - отрицателен резултат; II ред - контролна черта и наличие на втора черта - положителен резултат; III и IV ред - липсва контролна черта - резултатът е невалиден.



Препоръки за употреба на теста от производителя:

- след 22 г.с.;
- при запазен околоплоден мехур. При изтичане на околоплодна течност, може да бъде използван Actim PROM test;
- при едноплодни бременности;
- липса вагинално кървене;
- преди гинекологичен преглед;
- при правилно съхранение на компонентите на теста - температура между 2^o и 25^o C (до 2 месеца на температура между 2^o и 30^o C) , в посочения срок на годност.

Предимства при употребата на Actim Partus:

- тествани са множество вещества, условия и микроорганизми и влиянието им върху получения резултат при Actim Partus при употребата им вагинално и е установено, че те не влияят на теста Actim Partus. Сред тях са: сперма, урина, дезинфектанти, прогестерон, продукти за душ и вана, други.

Ултразвуково измерване дължината на маточната шийка

Ехографското измерване дължината на маточната шийка е обективен и прецизен метод за оценка на цервикалния статус. Той е лишен от субективността на мануалното изследване и е по-щадящ. Доказано е през последните години, че дължината на маточната шийка е обратно пропорционална на настъпването на преждевременно раждане. Изследването може да бъде проведено трансабдоминално, трансвагинално или трансперинеално, като се смята за най-точно трансвагиналното измерване.

За извършване на изследването бе следван протоколът на Фондацията по фетална медицина от сертифициран за целта специалист. Използван бе ехографски апарат Philips ClearVue 350 с вагинална сонда C9-4v ширококолентова, с извит масив с възможност за 9 до 4 MHz разширен обхват на работната честота.

Фигура 6. Измерване дължината на маточната шийка



- Пациентката трябва да е с празен пикочен мехур.
- Пациентката заема легнало положение по гръб, със свити в коленните стави крака и разтворени, т.нар. гинекологична поза, която позволява пълен набор от движения за извършване на сканирането.
- Използва се трансвагинална сонда, 5 MHz, покрита с еднократен кондом, а достъпът се улеснява чрез

употреба на стерилен лубрикантен гел.

- Внимателно се поставя сондата в предния влагалищен свод и се осигурява сагитален срез на маточната шийка.
- Идентифицира се вътрешният отвор, външният отвор, цервикалният канал и ендцервикалната лигавица. При определяне нивото на вътрешния отвор се взема под внимание ендцервикалната лигавица и да се различава от удебелен долен маточен сегмент, тъй като това може да доведе до погрешно измерване и фалшиво удължаване на цервикалната дължина.
- Не е необходимо и трябва да се избягва да упражнява неоправдан натиск върху шийката, тъй като този натиск може да доведе до заблуждаващо удължаване дължината на цервикса.
- Маточната шийка трябва да заема поне 75% от екрана.
- Измерва се разстоянието между външния и вътрешния отвор като се правят 3 измервания в рамките на 3 минути и се взема под внимание резултатът с най-къса дължина.
- Да се отчете възможното наличие на фунелиране на вътрешния отвор, както и различни динамични промени в шийката.

Ултразвуково измерване на преден утеро-цервикален ъгъл

Ехографското измерване на преден утеро-цервикален ъгъл е сравнително нов метод, който отчита ъгъла, заключен между цервикалната ос и долния маточен сегмент.

Измерването се прави посредством трансвагинална ехография. Следват се упътванията за измерване дължината на маточната шийка. При правилен образ, се измерва и предният утеро-цервикален ъгъл както следва: първият лъч на ъгъла е линията по цервикалния канал, а вторият - по вътрешната част на долния утеринен сегмент. Изследването е лесно и не отнема допълнително време от практиката.

Широкият маточно-цервикален ъгъл, открит през втория триместър на бременността, се свързан с повишен риск от ПР в множество проучвания - т.е. стойността на ъгъла е правопропорционална на риска от ПР. Голяма част от авторите смятат, че той е дори по-предиктивен спрямо дължината на маточната шийка, което предполага неговото бъдещо развитие.



Фигура 7.
Измерване на преден
утеро-цервикален
ъгъл

Статистически методи

Данните са въведени и обработени със статистическия пакет IBM SPSS Statistics 25.0 и MedCalc Version 14.8.1. За ниво на значимост, при което се отхвърля нулевата хипотеза бе прието $p < 0.05$.

Бяха приложени следните методи:

- a. **Дескриптивен анализ** – в табличен вид е представено честотното разпределение на разглежданите признаци, разбити по групи на изследване.
- b. **Вариационен анализ** – за оценка на характеристиките на централната тенденция и статистическо разсейване.
- c. **Тест χ^2 и точен тест на Фишер** - за търсене на зависимости между категорийни признаци.
- d. **Сравнение на относителни дялове.**
- e. **Графичен анализ** – за визуализация на получените резултати.
- f. **Непараметричен тест на Колмогоров-Смирнов и Шапиро-Уилк** – за проверка на разпределението за нормалност.

- g. ***T-критерий на Стюдънт*** – за проверка на хипотези за различие между две независими извадки.
- h. ***Непараметричен тест на Крускал-Уолис*** - за сравнение на повече от две независими извадки.
- i. ***Непараметричен тест на Ман-Уитни*** – за проверка на хипотези за различие между две независими извадки.
- j. ***Корелационен анализ*** – за търсене на линейна зависимост между количествени признаци.
- k. ***Бинарен логистичен регресионен анализ*** – за количествена оценка влиянието на изследваните фактори.
- l. ***ROC curve*** – за определяне на прагови стойности при количествени променливи.
- m. ***Критерии за валидизация на скрининг тестове.***
- n. ***Диагностичен коефициент*** – за определяне информативността на симптоматиката.

За оценяване **валидността** на скринирация (диагностициация) тест се използват следните критерии:

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

Таблица 1. Възможни резултати от теста

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

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

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

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

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

Прецизност (Accuracy) – относителен дял на верните отговори.

За определяне информативността на симптоматиката бе използван **диагностичен коефициент**, което се дефинира като логаритъм от отношението на произведението от априорната вероятност за диагнозата и апостериорната за нея, при наличие на изследвания симптом, върху априорната вероятност за поява на симптома в разглежданата група заболявания.

За улесняване интерпретацията на получените резултати се прилага умножаване на коефициентите по 10 или по 100. В настоящия анализ сме използвали умножение по 10.

IV. РЕЗУЛТАТИ И ОБСЪЖДАНЕ

Изследван контингент

В проучването са участвали 1426 бременни жени, родили в периода 01.01.2019 г. до 31.05.2020 г. в УМБАЛ “Д-р Георги Странски” ЕАД - Плевен. Средната възраст на изследвания контингент е $26,18 \pm 6,50$ години в диапазона 14-52 години. С най-висок процент (52,2) са пациентите от възрастова група 20-29 години, следвани от 30-39 години с 27,1%, а с най-малък относителен дял – 50-52 години с 0,1% (фиг. 8).

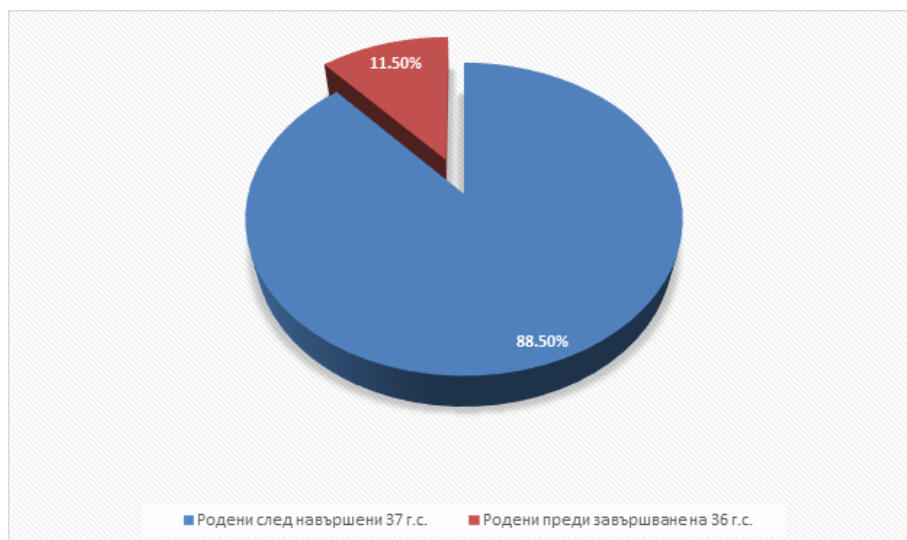


Фигура 8: Честотно разпределение на участничките в проучването по възрастови групи

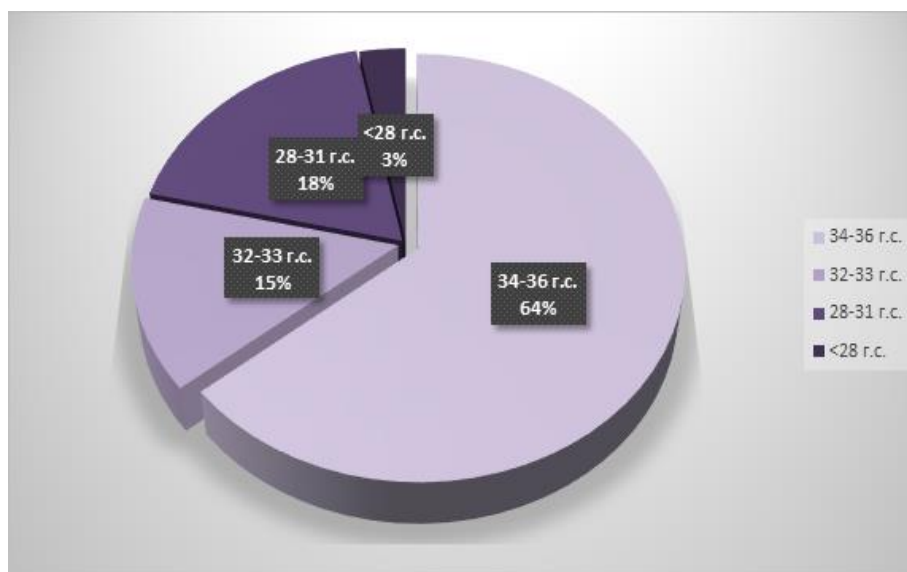
Според гестационната седмица пациентките са раждали в интервала 26 – 42 г.с. при средна стойност $38,35 \pm 2,24$. На фиг. 9 и 10 се вижда, че:

- С най-голям относителен дял са родилите след навършена 36 г.с. - общо 88,5%, като тези в периода 37-40 г.с. – 1111 (77,9%), следвани от преносените бременности – 151 или 10,6%;
- Честота на ПР в изследваната популация е 11,5% от всички раждания или 164.
- Най-малко са родилите преди 28 г.с. – 5, което е 0,35% от всички раждания или 1,7% от всички прематурни раждания са екстремно недоносени.
- Родилите между 28 и 31 г.с. са 2,10% от всички или 30 общо. Това е 18,29% от всички прематурни раждания са ранно недоносени.
- Родените между 32 и 34 г.с. са общо 24 или 1,68% от всички раждания. Това прави 14,63% умерено недоносени от всички ПР.

- През 34 - 36 г.с. са родили 105 пациентки или 7,36% от всички. Късно недоносени са 64,02% от всички ПР.



Фигура 9:
Честотно разпределение на изследвания контингент според гестационна седмица на раждане



Фигура 10:
Честотно разпределение на прематурните раждания според степента на недоносеност

От табл. 2 става ясно, че:

- Пациентките с нормално и преждевременно раждане се различават сигнификантно по показателите оплаквания през бременността, рискови по анамнеза, посещавали женска консултация, начин на зачеване, предшестващи преждевременни раждания;
- Имащите преждевременно раждане са със статистически значимо по-високи относителни дялове на оплаквания през бременността, рискови по анамнеза, непосещавали женска консултация, IVF начин на зачеване, наличие на едно предшестващо преждевременно раждане;

- Пациентките с нормално раждане имат статистически достоверно по-висок процент посещавали женска консултация и липса на предшестващи преждевременни раждания;

- Двете разглеждани групи не се различават статистически по етнос, образование, населено място, семеен и работен статус.

По отношение на изследваните количествени показатели сигнификантно различие между имащите нормално и преждевременно раждане се установява при ВМІ и Нб на майките. Със статистически значимо по-високи средни стойности са пациентките с нормално раждане (табл. 3).

Статистически достоверно по-голяма средна стойност на навършената гестационна седмица се установява при бременните със спонтанно зачеване спрямо тези с IVF, докато показателите населено място и работен статус не оказват сигнификантно влияние върху този показател (табл. 4).

Върху стойността на навършената гестационна седмица оказват влияние показателите (табл. 5):

- **Образование** – средната стойност на г.с. при пациентките със средно и висше образование е значимо по-голяма от тази на неграмотните, но не и от тези на останалите образователни групи, които не се различават статистически помежду си;

- **Предшестващи преждевременни раждания** - средната стойност на навършената г.с. при пациентките без такива раждания е статистически достоверно по-висока от тази на имащите едно преждевременно раждане.

Резултатите от табл. 6 показват, че:

- Участничките в проучването с оплаквания през бременността и рискови по анамнеза са със сигнификантно по-ниски средни стойности на навършена гестационна седмица;

- Посещавалите женска консултация – със значимо по-висока.

На табл. 7 се вижда, че навършената гестационна седмица корелира:

- Слабо с ВМІ, възраст на пациентката и поредност на бременността;

- С ВМІ корелацията е правопрпорционална, а с възрастта и поредност на бременността – обратнопрпорционална.

Таблица 2: Анализ на зависимостта между настъпване на преждевременно раждане и изследваните категорийни показатели

Показатели	Преждевременно раждане				P
	Не		Да		
	n	%	n	%	
Оплаквания през бременността					<0,001
Не	1083	82,2	50	45,9	
Да	234	17,8	59	54,1	
Рискови по анамнеза					0,002
Не	1196	90,8	88	80,7	
Да	121	9,2	21	19,3	
Посещаваха женска консултация					0,044
Не	212	16,1	26	23,9	
Да	1105	83,9	83	76,1	
Етнос					0,183
Български	710	54,0	59	54,1	
Ромски	511	38,8	47	43,1	
Друг	95	7,2	3	2,8	
Образование					
Неграмотна	119	9,0	14	12,8	0,254
Начално	142	10,8	15	13,8	0,423
Основно	284	21,6	21	19,3	0,659
Средно	446	33,9	37	33,9	0,916
Средно специално	17	1,3	2	1,8	0,998
Висше	309	23,5	20	18,3	0,263
Населено място					0,485
Град	699	53,1	62	56,9	
Село	618	46,9	47	43,1	
Семеен статус					
Неомъжена	949	72,1	85	78,0	0,224
Омъжена	353	26,8	24	22,0	0,328
Разведена	15	1,1	0	0,0	0,446
Работен статус					0,842
Не работи	624	47,4	53	48,6	
Работи	693	52,6	56	51,4	
Начин на зачеване					0,032
Спонтанно	1282	97,4	102	93,6	
IVF	34	2,6	7	6,4	
Предшестващи преждевременни раждания					
Няма	1235	93,8	90	82,6	<0,001
1	76	5,8	16	14,7	0,001
2	4	0,3	1	0,9	0,860
3	2	0,2	2	1,8	0,051

Таблица 3: Анализ на зависимостта между настъпване на преждевременно раждане и изследваните количествени показатели

Показатели	Преждевременно раждане						P
	Не			Да			
	n	$\bar{X}$	SD	n	$\bar{X}$	SD	
Период от края на последната бременност	834	3,99	3,28	65	3,85	3,59	0,361
BMI	1316	28,10	5,53	108	26,96	6,49	0,006
Нв на майката	1317	116,90	11,64	109	113,21	10,86	<0,001
Възраст на пациентката	1317	26,14	6,47	109	26,66	6,88	0,462
Поредност на бременността	1317	2,29	1,56	109	2,50	2,11	0,984
Предшестващите спонтанни аборти	1315	0,17	0,50	109	0,18	0,43	0,460

Таблица 4: Анализ на зависимостта между навършена гестационна седмица и показателите населено място, работен статус и начин на зачеване

Показатели	n	$\bar{X}$	SD	P
Населено място				0,229
Град	759	38,29	2,29	
Село	665	38,43	2,18	
Работен статус				0,530
Не работи	677	38,31	2,27	
Работи	747	38,39	2,21	
Начин на зачеване				<0,001
Спонтанно	1383	38,39	2,23	
IVF	40	37,05	2,37	

Таблица 5: Анализ на зависимостта между навършена гестационна седмица и показателите етнос, образование, семеен статус и предшестващи преждевременни раждания

Показатели	n	$\bar{X}$	SD
Етнос			
Български	767	38,37 ^a	2,26
Ромски	558	38,30 ^a	2,28
Друг	98	38,47 ^a	1,78
Образование			
Неграмотна	133	37,89 ^a	2,43
Начално	157	38,29 ^{ac}	2,17
Основно	305	38,40 ^{bcd}	2,24
Средно	483	38,44 ^{cd}	2,36
Средно специално	19	37,95 ^{ad}	2,66
Висше	327	38,44 ^{cd}	1,97
Семеен статус			
Неомъжена	1034	38,28 ^a	2,31
Омъжена	375	38,54 ^a	2,07
Разведена	15	39,27 ^a	1,03
Предшестващи преждевременни раждания			
Няма	1324	38,43 ^a	2,16
1	91	37,53 ^b	2,88
2	5	35,80	3,96
3	4	34,50	1,91

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

** - групите с брой на случаите под 8 не участват в анализа поради липса на статистическа представителност

Таблица 6: Анализ на зависимостта между навършена гестационна седмица и показателите оплаквания през бременността, рискови по анамнеза и посещаване на женска консултация

Показатели	Не			Да			P
	n	$\bar{X}$	SD	n	$\bar{X}$	SD	
Оплаквания през бременността	1133	38,59	1,95	291	37,43	2,96	<0,001
Рискови по анамнеза	1283	38,44	2,14	141	37,54	2,92	<0,001
Посещаване на женска консултация	238	37,97	2,32	1186	38,43	2,22	0,001

Таблица 7: Корелационни коефициенти между навършена гестационна седмица и показателите период от края на последната бременност, BMI, Hb на майката, възраст на пациентката, поредност на бременността, предшестващите спонтанни аборти

Показатели	Навършена гестационна седмица
Период от края на последната бременност	0,024
BMI	0,092**
Hb на майката	0,047
Възраст на пациентката	-0,090**
Поредност на бременността	-0,085**
Предшестващите спонтанни аборти	-0,049

** - $p < 0,01$

Резултатите от табл. 8 показват, че:

- Участниците в проучването с оплаквания през бременността и рискови по анамнеза са със сигнификантно по-ниски средни стойности на теглото на новороденото;
- Посещавалите женска консултация – със значимо по-висока.

Статистически достоверно по-голяма средна стойност на тегло на новороденото се установява при работещите бременни спрямо неработещите, а със гранична сигнификантност ($p < 0,1$) при имащите спонтанно зачеване спрямо тези с IVF, докато населеното място не оказва статистически значимо влияние върху този показател (табл. 9).

Върху стойността на теглото на новороденото оказват влияние показателите (табл. 10):

- **Етнос** - средната стойност при пациентките от българския етнос е статистически достоверно по-голяма от тези на останалите етноси, които не се различават статистически по този показател;

- **Образование** – средната стойност на теглото на новороденото при пациентките с висше образование е значимо по-голяма от тази на имащите по-нисък образователен ценз с изключение на имащите средно специално образование, чиято средна стойност не се различават статистически от тази на всички останалите образователни групи. На второ място по-големина е средната стойност на имащите средно образование, която е значимо по-висока от тази на имащите по-нисък образователен ценз, чиито средни стойности не се различават статистически;

- **Семеен статус** – сигнификантно по-висока средна стойност на теглото на новороденото имат омъжените жени спрямо неомъжените, но не и спрямо разведените, чиято средна стойност не се различава статистически от тази на останалите две категории;

- **Предшестващи преждевременни раждания** - средната стойност на теглото на новороденото при пациентките без такива раждания е статистически достоверно по-висока от тази на имащите едно преждевременно раждане.

На табл. 11 се вижда, че теглото на новороденото корелира:

- Слабо и правопрпорционално с периода от края на последната бременност и възрастта на пациентката;
- Умерено по сила и правопрпорционално с BMI и навършената гестационна седмица.

Таблица 8: Анализ на зависимостта между тегло на новороденото и показателите оплаквания през бременността, рискови по анамнеза и посещаване на женска консултация

Показатели		Не			Да			P
		n	$\bar{X}$	SD	n	$\bar{X}$	SD	
Оплаквания през бременността		1133	3200,39	538,85	291	2957,23	732,65	<0,001
Рискови по анамнеза		1283	3175,77	579,08	141	2922,62	654,64	<0,001
Посещаване на женска консултация		238	3029,73	557,32	1186	3174,98	595,51	<0,001

Таблица 9: Анализ на зависимостта между тегло на новороденото и показателите населено място, работен статус и начин на зачеване

Показатели	n	$\bar{X}$	SD	P
Населено място				0,371
Град	759	3150,61	610,72	
Село	665	3150,80	569,46	
Работен статус				<0,001
Не работи	677	3074,82	569,79	
Работи	747	3219,47	602,87	
Начин на зачеване				0,055
Спонтанно	1383	3154,93	589,03	
IVF	40	2988,00	660,72	

Таблица 10: Анализ на зависимостта между тегло на новороденото и показателите етнос, образование, семеен статус и предшествващи преждевременни раждания

Показатели	n	$\bar{X}$	SD
Етнос			
Български	767	3221,84 ^a	608,68
Ромски	558	3059,70 ^b	569,52
Друг	98	3110,61 ^b	506,65
Образование			
Неграмотна	133	2984,06 ^a	556,81
Начално	157	3093,50 ^a	579,28
Основно	305	3074,51 ^a	575,09
Средно	483	3179,84 ^{bc}	605,52
Средно специално	19	3089,74 ^{ace}	699,15
Висше	327	3277,51 ^{de}	572,86
Семеен статус			
Неомъжена	1034	3111,76 ^a	600,53
Омъжена	375	3250,69 ^{bc}	562,56
Разведена	15	3335,00 ^{ac}	306,69
Предшествващи преждевременни раждания			
Няма	1324	3176,52 ^a	581,06
1	91	2831,54 ^b	631,10
2	5	2702,00	718,41
3	4	2426,25	249,04

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

** - групите с брой на случаите под 8 не участват в анализа поради липса на статистическа представителност

Таблица 11: Корелационни коефициенти между тегло на новороденото и показателите период от края на последната бременност, BMI, Нв на майката, възраст на пациентката, поредност на бременността, предшестващите спонтанни аборти, навършена гестационна седмица

Показатели	Тегло на новороденото
Период от края на последната бременност	0,068*
BMI	0,310***
Нв на майката	-0,020
Възраст на пациентката	0,098***
Поредност на бременността	-0,036
Предшестващите спонтанни аборти	-0,020
Навършена гестационна седмица	0,467***

* - $p < 0,05$, ** - $p < 0,01$, *** - $p < 0,001$

От табл. 12 става ясно, че:

- С най-висок процент (53,9) са родилките от българския етнос, следвани от тези от ромски с 39,1% и на последно място от друг – 0,7%;
- Според образователния ценз с най-висок относителен дял (33,9%) са среднистите, следвани от висшистите с 23,1%, а на последно място са имащите средно специално образование (1,3%);
- Процентът на участничките в проучването посочили като населено място град е 53,4 спрямо посочилите село – 46,6%;
- По отношение на семейния статус доминират неомъжените със 72,5%, следвани от омъжените с 26,4%, а на последно място са разведените (1,1%);
- Работещите надвишават неработещите само с 5%;
- Спонтанното зачеване доминира значително над IVF с 97,1% срещу 2,9%;
- Посещаващите женска консултация са около 5 пъти повече от непосещаващите (83,3%);

- При родоразрешаването преобладава нормалното вагинално раждане (64,7%), следвано от цезаровото сечение с 32,4% и на последно място е оперативното вагинално раждане с 2,8%

- Една значителна част от участниците в проучването (92,9%) не са имали предшестващи преждевременни раждания, 6,5% - само едно, а с две и три са съответно 0,4% и 0,3%.

Проведеният вариационен анализ на изследваните количествени показатели показва, че с най-голям коефициент на вариация (299%) са предшестващите интерупции до момента, следвани от предшестващи спонтанни аборти до момента (281,7%), а с най-малък - ръст на бременната (4,2%) (табл. 12).

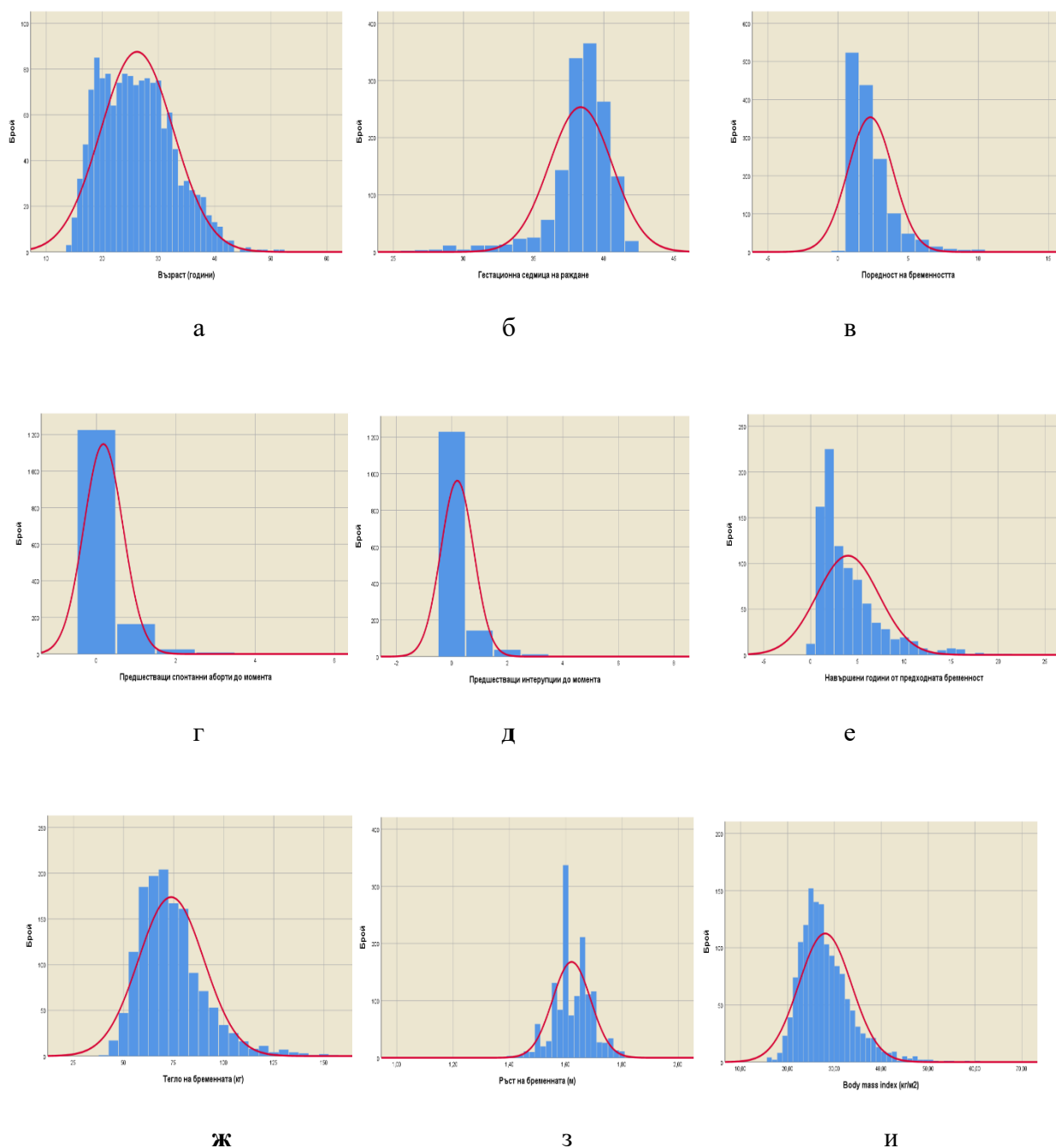
От приложеният тест на Колмогоров-Смирнов става ясно, че всички разглеждани количествени показатели имат честотно разпределение статистически значимо различаващо се от нормалното (фиг. 9).

Таблица 12: Честотно разпределение на изследваните категорични показатели

Показатели	N	%	Sp
Етнос			
Български	769	53,9	1,3
Ромски	558	39,1	1,3
Друг	98	6,9	0,7
Образование			
Неграмотна	133	9,3	0,8
Начално	157	11,0	0,8
Основно	305	21,4	1,1
Средно	483	33,9	1,3
Средно специално	19	1,3	0,3
Висше	329	23,1	1,1
Населено място			
Град	761	53,4	1,3
Село	665	46,6	1,3
Семеен статус			
Неомъжена	1034	72,5	1,2
Омъжена	377	26,4	1,2
Разведена	15	1,1	0,3
Работен статус			
Не работи	677	47,5	1,3
Работи	749	52,5	1,3
Начин на зачеване			
Спонтанно	1384	97,1	0,4
IVF	41	2,9	0,4
Посещаване на женска консултация			
Не	238	16,7	1,0
Да	1188	83,3	1,0
Начин на родоразрешение			
Нормално вагинално раждане	922	64,7	1,3
Цезарово сечение	462	32,4	1,2
Оперативно вагинално раждане	40	2,8	0,4
Предшестващи преждевременни раждания			
Няма	1325	92,9	0,7
1	92	6,5	0,7
2	5	0,4	0,2
3	4	0,3	0,1

Таблица 13: Вариационен анализ на изследваните количествени показатели

Показатели	N	$\bar{X}$	SD	Min	Max	V (%)
Възраст (години)	1426	26,18	6,50	14	52	24,8
Раждање в навършена гестационна седмица	1424	38,35	2,24	26	42	5,8
Поредност на бременността	1426	2,30	1,61	0	14	69,9
Предшестващи спонтанни аборти до момента	1424	0,18	0,49	0	5	281,7
Предшестващи интерупции до момента	1426	0,20	0,59	0	7	299,0
Навършени години от края на последната бременност	899	3,98	3,31	0	21	83,0
Тегло на бременната (кг)	1424	73,80	16,34	40	155	22,1
Ръст на бременната (м)	1424	1,62	0,07	1,14	1,85	4,2
Body mass index (кг/м ²)	1424	28,02	5,61	15,57	60,55	20,0



Фигура 9: Честотно разпределение на изследваните количествени показатели: а) възраст (годины) ($p < 0,001$), б) раждане в навършена гестационна седмица ($p < 0,001$), в) поредност на бременността ($p < 0,001$), г) предшестващи спонтанни аборти до момента ($p < 0,001$), д) предшестващи интерупции до момента ($p < 0,001$), е) навършени години от края на последната бременност ($p < 0,001$), ж) тегло на бременната (кг) ($p < 0,001$), з) ръст на бременната (м) ($p < 0,001$), и) Body mass index (кг/м²) ($p < 0,001$)

На табл. 14 се вижда, че дължината на маточната шийка корелира умерено и правопрпорционално с показателите време до настъпване на раждането и тегло на новороденото.

От табл. 15 става ясно, че няма сигнификантна разлика в дължината на маточната шийка при бременните с и без оплаквания, както и с и без рискова анамнеза.

Таблица 14: Корелационни коефициенти между дължина на маточната шийка и показателите време до настъпване на раждането, тегло на новороденото

Показатели	Дължина на маточната шийка
Времето до настъпване на раждането	0,368*
Тегло на новороденото	0,391**

* - $p < 0,05$, ** - $p < 0,01$, *** - $p < 0,001$

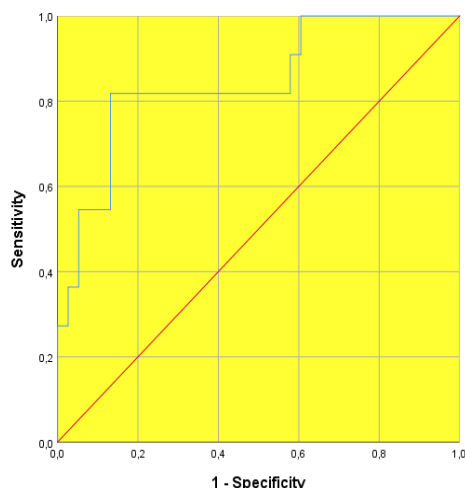
Таблица 15: Анализ на зависимостта между дължина на маточната шийка и показателите оплаквания през бременността, рискови по анамнеза

Показатели	Не			Да			P
	n	$\bar{X}$	SD	n	$\bar{X}$	SD	
Оплаквания през бременността	15	32,82	7,01	34	27,99	9,06	0,129
Рискови по анамнеза	40	30,40	8,93	9	25,36	6,54	0,091

Анализ на показателите, свързани с настъпването на преждевременно раждане

За да се установи кои от показателите дължина на маточната шийка, оплаквания през бременността и рискова анамнеза са фактори влияещи върху настъпването на преждевременно раждане и оцени тяхното количествено въздействие в индивидуален и комбиниран аспект бе проведен бинарен логистичен регресионен анализ.

Тъй като дължината на маточната шийка е количествен показател с разпределение различно от нормалното бе приложен ROC curve анализ, за да се определи при възможност прагова стойност отграничаваща имащите нормално и преждевременно раждане. От фиг. 9 става ясно, че такава стойност има ($\leq 25,6$ мм). За установената прагова величина критериите за валидизация имат добри стойности – чувствителност 82% и прецизност 86%.



Фигура 10: ROC крива на дължината на маточната шийка за определяне праговата ѝ стойност за ограничаване на имащи нормално и преждевременно раждане (площ под кривата 0,844, $p=0,001$)

Таблица 16: Прагова величина на дължината на маточната шийка и стойности на критериите за валидизация при ограничаването на имащи нормално и преждевременно раждане

Показател	Прагова величина	Чувствителност (%)	Специфичност (%)	Положителна предиктивна стойност (%)	Отрицателна предиктивна стойност (%)	Прецизност (%)
Дължина на маточната шийка	$\leq 25,6$ мм	82	87	64	94	86

Прилагането на бинарната логистична регресия даде следните резултати:

В индивидуален план

На табл. 17 се вижда, че:

- Сигнификантно свързани с риска за настъпване на преждевременно раждане са и трите изследвани показателя;
- С най-голямо влияние е дължина на маточната шийка $\leq 25,6$ мм – спрямо групата на имащите по-големи стойности рискът за преждевременно раждане е около 30 пъти по-висок;
- На второ място се нарежда наличието на оплаквания през бременността, свързана с около 5,5 пъти по-висок риск;
- На трето място е рисковата анамнеза, свързана с около 2,4 пъти по-висок риск за настъпване на преждевременно раждане.

Отношението на шансовете при отчитане комбинираното рисково влияние и на трите показателя няма статистическа достоверност, но е над единица – т.е. запазва

рисковото си направление. Като евентуална причина за загубата на статистическа достоверност може да се считат повишените изисквания към размера на извадката, а значително по-ниската стойност на OR – като резултат от взаимодействие на изследваните показатели.

За да се отчете груповото влияние на изследваните показатели и елиминират замъгляващите фактори, поставихме съвместно в регресионното уравнение признаците имащи сигнификантни отношения на рисковете. След прилагане на процедурата “Backward conditional” във финалния вариант на уравнението остана само дължината на маточната шийка, което ни дава основание да твърдим, че това е истинският фактор за настъпване на преждевременно раждане, а останалите два са замъгляващи.

Таблица 17: Отношение на рисковете и 95% ДИ на изследваните показатели, като фактори за настъпване на преждевременно раждане

Показател	Сравнение	Индивидуално				Групово			
		OR	95% CI		p	OR	95% CI		p
			Долна граница	Горна граница			Долна граница	Горна граница	
Дължина на маточната шийка (мм)	$\leq 25,6 / > 25,6$	29,70	4,92	179,29	<0,001	29,70	4,92	179,29	<0,001
Оплаквания през бременността	Да / не	5,46	3,65	8,17	<0,001				
Рискова анамнеза	Да / не	2,36	1,41	3,93	0,001				
Дължина на маточната шийка $\leq 25,6$ + Оплаквания през бременността + Рискова анамнеза	Да / не	1,17	0,11	12,48	0,899				

Зависимост между експресията на fFN и настъпването на преждевременно раждане

От показаното на табл. 18 става ясно, че:

- Експресията на fFN е сигнификантен индикатор за стойностите на показателите време до настъпване на раждането, тегло на новороденото и дължина на маточната шийка;
- При пациентките с отрицателна експресия средните аритметични и на трите показателя са статистически значимо по-високи.

От табл. 19 става ясно, че:

- Има изразена по сила корелация между експресията на fFN и настъпването на преждевременно раждане (Cramer's $V=0,698$);
- Положителната експресия е свързана със значимо по-висок процент на преждевременно раждане, а отрицателната – със статистически достоверно по-висок процент на нормално раждане.

Оценката на резултатите от експресията на fFN като предиктор за настъпването на преждевременно раждане показва удовлетворителна чувствителност 73% и отлична прецизност 90% (табл. 20).

Таблица 18: Анализ на зависимостта между експресията на fFN и показателите време до настъпване на раждането, тегло на новороденото и дължина на маточната шийка

Показатели	Отрицателна			Положителна			P
	n	$\bar{X}$	SD	n	$\bar{X}$	SD	
Времето до настъпване на раждането	38	38,34	1,44	9	32,44	4,25	<0,001
Тегло на новороденото	38	3218,42	522,52	9	2006,11	698,21	<0,001
Дължина на маточната шийка	39	31,26	7,04	10	22,50	11,28	0,017

Таблица 19: Анализ на зависимостта между настъпване на преждевременно раждане и експресията на fFN (Cramer's $V=0,698$)

Показател	Преждевременно раждане				P
	Не		Да		
	n	%	n	%	
Експресия на fFN					<0,001
Отрицателна	36	94,7	3	27,3	
Положителна	2	5,3	8	72,7	

Таблица 20: Стойности на критериите за валидизация при отграничаването на имащи нормално и преждевременно раждане според експресията на fFN

Показател	Прагова величина	Чувствителност (%)	Специфичност (%)	Положителна предиктивна стойност (%)	Отрицателна предиктивна стойност (%)	Прецизност (%)
Експресия на fFN	Положителна	73	95	80	92	90

Анализ на показателите, свързани с настъпването на преждевременно раждане

За да се установят показателите, свързани с настъпването на преждевременно раждане и оцени тяхното количествено въздействие в индивидуален и комбиниран аспект бе проведен бинарен логистичен регресионен анализ. Като потенциални фактори бяха тествани следните показатели: експресията на fFN, дължина на маточната шийка, оплаквания през бременността, рискова анамнеза. Прилагането на бинарната логистична регресия даде следните резултати:

В индивидуален план

На табл. 21 се вижда, че:

- Сигнификантно свързани с риска за настъпване на преждевременно раждане са и четирите изследвани показателя;
- С най-голяма свързаност е положителната експресия на fFN спрямо имащите отрицателна – рискът за преждевременно раждане при нея е около 48 пъти по-висок;
- На второ място се нарежда дължината на маточната шийка $\leq 25,6$ мм – спрямо групата на имащите по-големи стойности рискът за преждевременно раждане е около 30 пъти по-висок;
- На трето място е наличието на оплаквания през бременността, свързана с около 5,5 пъти по-висок риск;
- На четвърто място е рисковата анамнеза, свързана с около 2,4 пъти по-висок риск за настъпване на преждевременно раждане.

Наличните данни за експресия на fFN от 49 пациентки се оказаха недостатъчни за генерирането на регресионен модел отчитащ комбинираното влияние на четирите изследвани показателя, което обяснява получения протективен резултат (OR=0,29).

За да се отчете груповото влияние на изследваните показатели и елиминират замъгляващите фактори, поставихме съвместно в регресионното уравнение признаците имащи сигнификантни отношения на рисковете. След прилагане на процедурата “Backward conditional” във финалния вариант на уравнението останаха само два показателя - експресия на fFN и дължината на маточната шийка, което ни дава основание да твърдим, че това са реалните съответно индикатор и фактор за настъпване на преждевременно раждане, а останалите два са замъгляващи.

Таблица 21: Отношение на рисковете и 95% ДИ на изследваните показатели, като фактори за настъпване на преждевременно раждане

Показател	Сравнение	Индивидуално				Групово			
		OR	95% CI		p	OR	95% CI		p
			Долна граница	Горна граница			Долна граница	Горна граница	
Експресия на fFN	Положителна / отрицателна	48,00	6,85	336,13	<0,001	38,63	3,17	470,99	0,004
Дължина на маточната шийка (мм)	≤ 25,6/ > 25,6	29,70	4,92	179,29	<0,001	23,98	2,23	257,39	0,009
Оплаквания през бременността	Да / не	5,46	3,65	8,17	<0,001				
Рискова анамнеза	Да / не	2,36	1,41	3,93	0,001				
Положителна експресия на fFN + Дължина на маточната шийка ≤ 25,6 + Оплаквания през бременността + Рискова анамнеза	Да / не	0,29	-	-	<0,001				

Зависимост между експресията на pIGFBP-1 и настъпването на преждевременно раждане

На табл. 22 се вижда, че експресията на pIGFBP-1 не е сигнификантен индикатор за стойностите на показателите време до настъпване на раждането, тегло на новороденото и дължина на маточната шийка;

От табл. 23 става ясно, че:

- Има умерена по сила корелация между експресията на pIGFBP-1 и настъпването на преждевременно раждане (Cramer's $V=0,441$);
- Положителната експресия е свързана със значимо по-висок процент на преждевременно раждане, а отрицателната – със статистически достоверно по-висок процент на нормално раждане.

Оценката на резултатите от експресията на pIGFBP-1 като предиктор за настъпването на преждевременно раждане показва слаба чувствителност 56% и удовлетворителна прецизност 78% (табл. 24).

Таблица 22: Анализ на зависимостта между експресията на pIGFBP-1 и показателите време до настъпване на раждането, тегло на новороденото и дължина на маточната шийка

Показатели	Отрицателна			Положителна			P
	n	$\bar{X}$	SD	n	$\bar{X}$	SD	
Времето до настъпване на раждането	23	37,70	1,84	8	33,38	5,26	0,100
Тегло на новороденото	23	3048,26	570,40	8	2395,63	1172,45	0,172
Дължина на маточната шийка	24	30,29	6,44	8	26,71	12,01	0,443

Таблица 23: Анализ на зависимостта между настъпване на преждевременно раждане и експресията на pIGFBP-1 (Cramer's V=0,441)

Показател	Преждевременно раждане				P
	Не		Да		
	n	%	n	%	
Експресия на pIGFBP-1					0,023
Отрицателна	20	87,0	4	44,4	
Положителна	3	13,0	5	55,6	

Таблица 24: Стойности на критериите за валидизация при отграничаването на имащи нормално и преждевременно раждане според експресията на pIGFBP-1

Показател	Прагова величина	Чувствителност (%)	Специфичност (%)	Положителна предиктивна стойност (%)	Отрицателна предиктивна стойност (%)	Прецизност (%)
Експресия на pIGFBP-1	Положителна	56	87	63	83	78

Анализ на показателите, свързани с настъпването на преждевременно раждане

За да се установят показателите, свързани с настъпването на преждевременно раждане и оцени тяхното количествено въздействие в индивидуален и комбиниран аспект бе проведен бинарен логистичен регресионен анализ. Като потенциални фактори бяха тествани следните показатели: експресията на pIGFBP-1, дължина на маточната шийка, оплаквания през бременността, рискова анамнеза.

Прилагането на бинарната логистична регресия даде следните резултати:

В индивидуален план

На табл. 25 се вижда, че:

- Сигнификантно свързани с риска за настъпване на преждевременно раждане са и четирите изследвани показателя;
- С най-голяма свързаност е дължина на маточната шийка $\leq 25,6$ мм – спрямо групата на имащите по-големи стойности рискът за преждевременно раждане е около 30 пъти по-висок;
- На второ място се нарежда положителната експресия на pIGFBP-1 спрямо имащите отрицателна – рискът за преждевременно раждане при нея е около 8,3 пъти по-висок;

- На трето място е наличието на оплаквания през бременността, свързана с около 5,5 пъти по-висок риск;
- На четвърто място е рисковата анамнеза, свързана с около 2,4 пъти по-висок риск за настъпване на преждевременно раждане.

Наличните данни за експресия на pIGFBP-1 от 32 пациентки се оказаха недостатъчни за генерирането на регресионен модел отчитащ комбинираното влияние на четирите изследвани показателя, което обяснява протективния характер на резултата ($OR=0,39$).

За да се отчете груповото влияние на изследваните показатели и елиминират замъгляващите фактори, поставихме съвместно в регресионното уравнение признаците имащи сигнификантни отношения на рисковете. След прилагане на процедурата “Forward conditional” във финалния вариант на уравнението остана само показателя дължина на маточната шийка, чието отношение на шансовете е значително по-високо от индивидуалното, тъй като в груповото регресионно уравнение се вземат само 32 пациентки, тествани чрез pIGFBP-1, а при индивидуалното те са 49.

Таблица 25: Отношение на рисковете и 95% ДИ на изследваните показатели, като фактори за настъпване на преждевременно раждане

Показател	Сравнение	Индивидуално				Групово			
		OR	95% CI		p	OR	95% CI		p
			Долна граница	Горна граница			Долна граница	Горна граница	
Експресия на pIGFBP-1	Положителна / отрицателна	8,33	1,39	49,87	0,020				
Дължина на маточната шийка (мм)	≤ 25,6 / > 25,6	29,70	4,92	179,29	<0,001	36,75	4,33	311,88	0,001
Оплаквания през бременността	Да / не	5,46	3,65	8,17	<0,001				
Рискова анамнеза	Да / не	2,36	1,41	3,93	0,001				
Положителна експресия на pIGFBP-1 + Дължина на маточната шийка ≤ 25,6 + Оплаквания през бременността + Рискова анамнеза	Да / не	0,39	-	-	0,017				

Зависимост между големината на предния утеро-цервикален ъгъл и настъпването на преждевременно раждане

Резултатите от табл. 26 показват, че:

- Участниците в проучването с преждевременно раждане имат сигнификантно по-висока средна стойност на предния утеро-цервикален ъгъл спрямо родилите на термин;
- Статистически достоверна зависимост между предния утеро-цервикален ъгъл и показателите оплаквания през бременността и рискови по анамнеза не бе установена.

Предишните вагинални раждания бяха обединени в две групи – нямащи и имащи едно и повече, за да може и двете групи да имат статистическа представителност. Поради същите съображения поредността на бременността бе разделена на три групи 1, 2 и 3+.

Представените резултати в табл. 27 и 28 показват липса на статистически значима зависимост между предния утеро-цервикален ъгъл и показателите брой на предишните вагинални раждания и поредност на бременността.

Проведеният корелационен анализ между утеро-цервикалния ъгъл, възраст на бременната, дължина на маточната шийка и тегло на новороденото установи, че предния утеро-цервикален ъгъл:

- Не корелира с възрастта на бременната;
- Корелира изразено и обратнопропорционално с дължината на маточната шийка и теглото на новороденото, т.е. по-високите стойности на този ъгъл са свързани с по-малка дължина на маточната шийка и по-ниско тегло на новороденото;
- Това се наблюдава и на фиг. 11 и 12.

Таблица 26: Анализ на зависимостта между преден утеро-цервикален ъгъл и показателите преждевременно раждане, оплаквания през бременността и рискови по анамнеза

Показатели	Не			Да			P
	n	$\bar{X}$	SD	n	$\bar{X}$	SD	
Преждевременно раждане	30	105,50	16,78	8	130,63	10,50	<0,001
Оплаквания през бременността	8	106,25	17,27	30	112,00	19,15	0,447
Рискови по анамнеза	31	109,84	18,64	7	115,00	19,79	0,483

Таблица 27: Анализ на зависимостта между преден утеро-цервикален ъгъл и брой на предишните вагинални раждания

Предишни вагинални раждания						P
0			1+			
n	$\bar{X}$	SD	n	$\bar{X}$	SD	
28	109,82	18,68	10	113,50	19,44	0,600

Таблица 28: Анализ на зависимостта между преден утеро-цервикален ъгъл и поредност на бременността

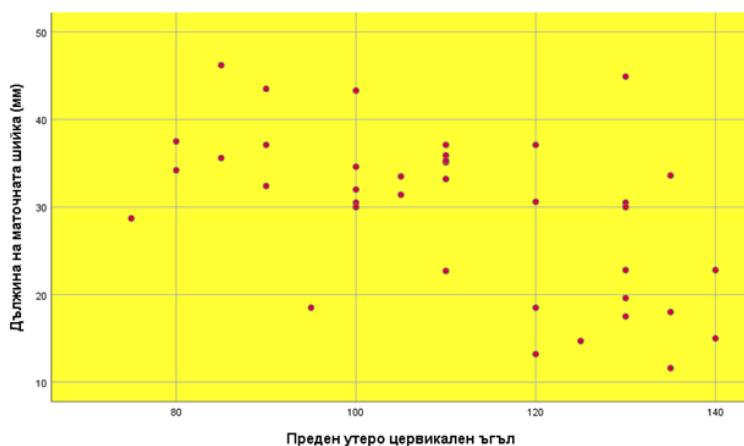
Поредност на бременността	Утеро-цервикален ъгъл		
	n	$\bar{X}$	SD
1	17	110,00 ^a	18,46
2	13	116,92 ^a	16,78
3+	8	102,50 ^a	20,87

* - еднаквите букви по вертикалите означават липса на сигнификантна разлика, а различните - наличие на такава ($p < 0,05$)

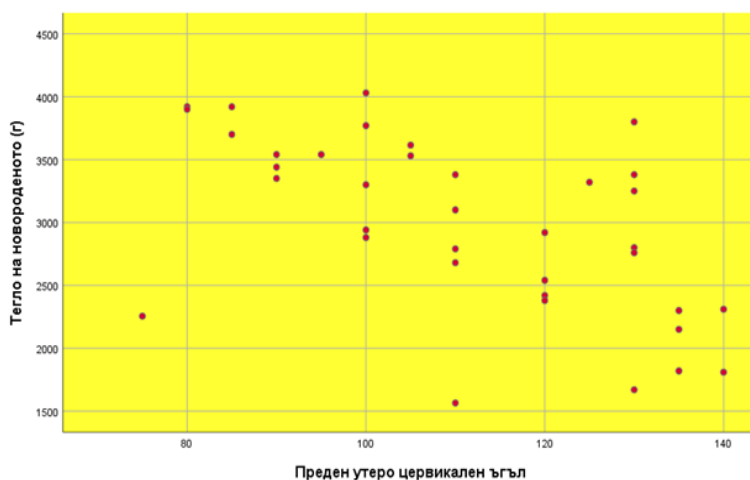
Таблица 29: Корелационни коефициенти между преден утеро-цервикалния ъгъл и показателите възраст на бременната, дължина на маточната шийка, тегло на новороденото

Показатели	Преден утеро-цервикален ъгъл
Възраст на бременната	0,081
Дължина на маточната шийка	-0,535 ^{**}
Тегло на новороденото	-0,614 ^{***}

* - $p < 0,05$, ** - $p < 0,01$, *** - $p < 0,001$



Фигура 11: Диаграма на разсейване между утеро-цервикалния ъгъл и дължината на маточната шийка



Фигура 12: Диаграма на разсейване между утеро-цервикалния ъгъл и теглото на новороденото

Анализ на предиктивността на показателите, свързани с настъпването на преждевременно раждане

За да се установи кой от показателите: оплаквания през бременността, рискови по анамнеза, дължина на маточната шийка, експресия на fFN, експресия на pIGFBP-1 и преден утеро-цервикален ъгъл е най-добър предиктор за преждевременно раждане, индивидуално или в комбинация, бяха приложени ROC curve анализ, бинарен логистичен регресионен анализ, критериите за валидизация на скрининг тестове и анализ на информативността на диагностичната симптоматика.

Тъй като утеро-цервикалния ъгъл е количествен показател бе използван ROC curve анализ, за да се определи при възможност прагова стойност отграничаваща имащите нормално и преждевременно раждане.

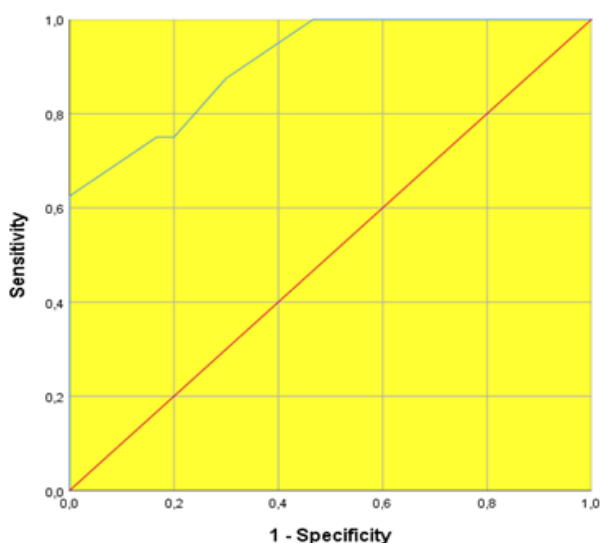
От фиг. 13 става ясно, че такива стойности има, а високите величините на площта под кривата (0,910 при утеро-цервикалния ъгъл) предоставят възможност за добра и отлична прецизност на прогнозата.

При избора на прагова стойност бе приложено правилото:

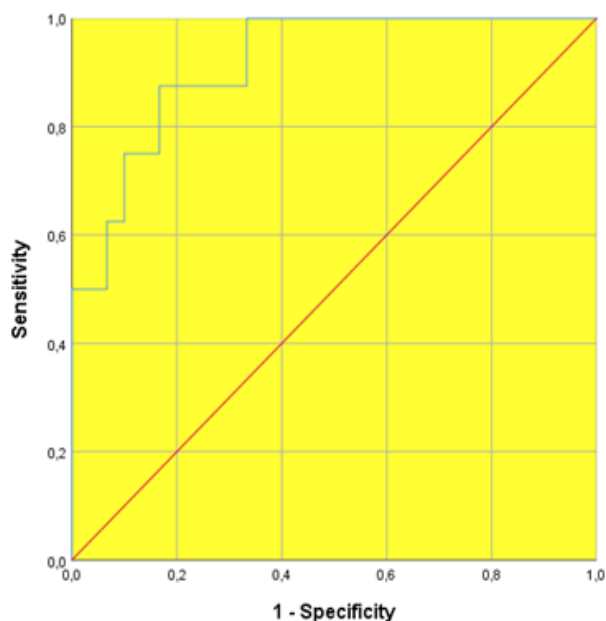
$$Youden\ index\ [maximum\ (sensitivity + specificity - 1)]$$

За установената прагова стойност на маточната шийка ($\leq 25,6$ мм) критериите за валидизация имат добри величини – чувствителност 82% и прецизност 86% (табл. 31). При утеро-цервикалния ъгъл избраната съгласно правилото прагова стойност ($\geq 132,5$) осигурява слаба чувствителност (63%), но отлични специфичност (100%) и прецизност (92%).

Комбинирането на дължината на маточната шийка и утеро-цервикалния ъгъл увеличава незначително площта под кривата (фиг. 14), но не и възможността за по-добро прогнозиране вида на раждането - чувствителността, специфичността и прецизността са съответно 88%, 83% и 84%. Праговата стойност $\geq 0,239$ е свързана с вероятността за настъпване на преждевременно раждане, изчислена чрез математическия апарат на логистичната регресия с ковариати дължината на маточната шийка и утеро-цервикалния ъгъл.



Фигура 13: ROC крива на утеро-цервикалния ъгъл за определяне прагова стойност за отграничаване на имащи нормално и преждевременно раждане (площ под кривата 0,910, $p < 0,001$)



Фигура 14: ROC крива на комбинацията от дължината на утеро-цервикалния ъгъл и дължината на маточната шийка за определяне прагова стойност за отграничаване на имащи нормално и преждевременно раждане (площ под кривата 0,917, $p < 0,001$)

Таблица 30: Прагови величини на изследваните количествени показатели за отграничаване на пациентките с нормално и преждевременно раждане, и стойности на критериите за валидизация на скрининг тестове

Показател	Прагова величина	Чувствителност	Специфичност	Положителна предиктивна стойност	Отрицателна предиктивна стойност	% верни отговори
Дължина на мат. шийка	$\leq 25,6$ мм	82	87	64	94	86
Утеро-цервикален тъгъл	$\geq 132,5$	63	100	100	91	92
Дължина на мат. шийка + утеро-цервикален тъгъл	$\geq 0,329$	88	83	58	96	84

От табл. 30 и 31 става ясно, че при изследваните категорийни показатели с най-добри стойности на критериите за валидизация на скрининг тестове е експресията на fFN - чувствителност 80% и прецизност 92%, следвана от Рискови по анамнеза - чувствителност 19% и прецизност 85%.

От общо шестте разглеждани показателя с най-голяма прецизност (92%) са експресията на fFN и утеро-цервикалния тъгъл.

Таблица 31: Категорийни показатели за отграничаване на пациентките с нормално и преждевременно раждане, и стойности на критериите за валидизация на скрининг тестове

Показател	Чувствителност	Специфичност	Положителна предиктивна стойност	Отрицателна предиктивна стойност	% верни отговори
Оплаквания през бременността	54	82	20	96	80
Рискови по анамнеза	19	91	14	93	85
Експресия на fFN	80	95	80	95	92
Експресия на pIGFBP-1	63	88	63	88	81

За да установим кой от шестте изследвани показатели е най-добър прогностичен маркер за преждевременно раждане, сам или в комбинация с някой от останалите, бе приложен анализа на информативността на диагностичната симптоматика.

На табл. 32 се вижда, че с най-висока описателна информативност за диагнозата преждевременно раждане е Дължина на маточната шийка $\leq 25,6$ мм, следвана от Положителен резултат от fFN и Преден утеро-цервикален ъгъл $\geq 132,5$, а с най-ниска - Рискови по анамнеза. Получените номера в класацията на табл. 33 са използвани за по-съкратено представяне на комбинациите от показатели, използвани в следващата част на анализа.

Таблица 32: Диагностични коефициенти на използваната симптоматика, свързана с преждевременното раждане, ранжирани по големина

№	Показател	K(Si)
1	Дължина на маточната шийка $\leq 25,6$ мм	6,77
2	Положителен резултат от fFN	5,93
3	Преден утеро-цервикален ъгъл $\geq 132,5$	4,47
4	Оплаквания през бременността	4,17
5	Положителен резултат от pIGFBP-1	3,98
6	Рискови по анамнеза	2,69

Като следваща стъпка бяха съставени комбинации от шестте изследвани показатели и проверено кои от тях имат най-добра прогностична стойност за преждевременно раждане.

На табл. 33 са показани стойностите на диагностичните коефициенти на комбинациите от втори клас на използваната симптоматика, свързана с преждевременното раждане в ранжиран и неранжиран вид:

- С най-високи коефициенти (6,90) са комбинациите между показатели 1 и 2, и 2 и 6, следвани от три комбинации с еднакъв коефициент (6,77) – C13, C23 и C34;
- С най-нисък коефициент е комбинацията C16, а комбинацията C36 не се среща в изследваната извадка.

Таблица 33: Диагностични коефициенти на комбинациите от втори клас на използваната симптоматика, свързана с преждевременното раждане

№	Несортирани		Сортирани	
	Комбинации от 2 показателя	K(Si)	Комбинации от 2 показателя	K(Si)
1	C12	6,90	C12	6,90
2	C13	6,77	C26	6,90
3	C14	3,89	C13	6,77
4	C15	6,02	C23	6,77
5	C16	-0,09	C34	6,77
6	C23	6,77	C24	6,23
7	C24	6,23	C15	6,02
8	C25	5,23	C56	6,02
9	C26	6,90	C35	5,44
10	C34	6,77	C46	5,29
11	C35	5,44	C25	5,23
12	C36		C45	4,77
13	C45	4,77	C14	3,89
14	C46	5,29	C16	-0,09
15	C56	6,02	C36	

Комбинациите от трети клас на използваната симптоматика, свързана с преждевременното раждане и стойностите на диагностичните коефициенти в ранжиран и неранжиран вид са показани на табл. 34:

- С най-високи коефициенти (6,90) са комбинациите между показатели 1, 2, 4, и 1, 2, 6, следвани от три комбинации с еднакъв коефициент (6,77) – C123, C134 и C234;
- С най-нисък коефициент (5,44) са комбинациите C135, C235 и C345, а 7 от комбинациите от трети клас не се срещат в изследваната извадка.

Таблица 34: Диагностични коефициенти на комбинациите от трети клас на използваната симптоматика, свързана с преждевременното раждане

№	Несортирани		Сортирани	
	Комбинации от 3 показателя	K(Si)	Комбинации от 3 показателя	K(Si)
1	C123	6,77	C124	6,90
2	C124	6,90	C126	6,90
3	C125	6,02	C123	6,77
4	C126	6,90	C134	6,77
5	C134	6,77	C234	6,77
6	C135	5,44	C125	6,02
7	C136		C145	6,02
8	C145	6,02	C156	6,02
9	C146		C245	6,02
10	C156	6,02	C256	6,02
11	C234	6,77	C135	5,44
12	C235	5,44	C235	5,44
13	C236		C345	5,44
14	C245	6,02	C136	
15	C246		C146	
16	C256	6,02	C236	
17	C345	5,44	C246	
18	C346		C346	
19	C356		C356	
20	C456		C456	

На табл. 35 са показани стойностите на диагностичните коефициенти на комбинациите от четвърти клас на използваната симптоматика, свързана с преждевременното раждане в ранжиран и неранжиран вид:

- С най-висок коефициенти (6,77) е комбинацията C1234, следвана от две комбинации с еднакъв коефициент (6,02) – C1245 и C1256;
- С най-нисък коефициент (5,44) са комбинациите C1235, C1345 и C2345, а 9 от комбинациите от четвърти клас не се срещат в изследваната извадка.

Таблица 35: Диагностични коефициенти на комбинациите от четвърти клас на използваната симптоматика, свързана с преждевременното раждане

№	Несортирани		Сортирани	
	Комбинации от 4 показателя	K(Si)	Комбинации от 4 показателя	K(Si)
1	C1234	6,77	C1234	6,77
2	C1235	5,44	C1245	6,02
3	C1236		C1256	6,02
4	C1245	6,02	C1235	5,44
5	C1246		C1345	5,44
6	C1256	6,02	C2345	5,44
7	C1345	5,44	C1236	
8	C1346		C1246	
9	C1356		C1346	
10	C1456		C1356	
11	C2345	5,44	C1456	
12	C2346		C2346	
13	C2356		C2356	
14	C2456		C2456	
15	C3456		C3456	

Данни за изчисляване на диагностичния коефициент при комбинациите от пети клас има само за C12345 - $K(Si)=5,44$ (табл. 36), докато за единствената комбинация от шести клас C123456 данни в изследваната извадка няма.

Таблица 36: Диагностични коефициенти на комбинациите от пети клас на използваната симптоматика, свързана с преждевременното раждане

№	Комбинации от 5 показателя	K(Si)
1	C12345	5,44
2	C12346	
3	C12356	
4	C12456	
5	C13456	
6	C23456	

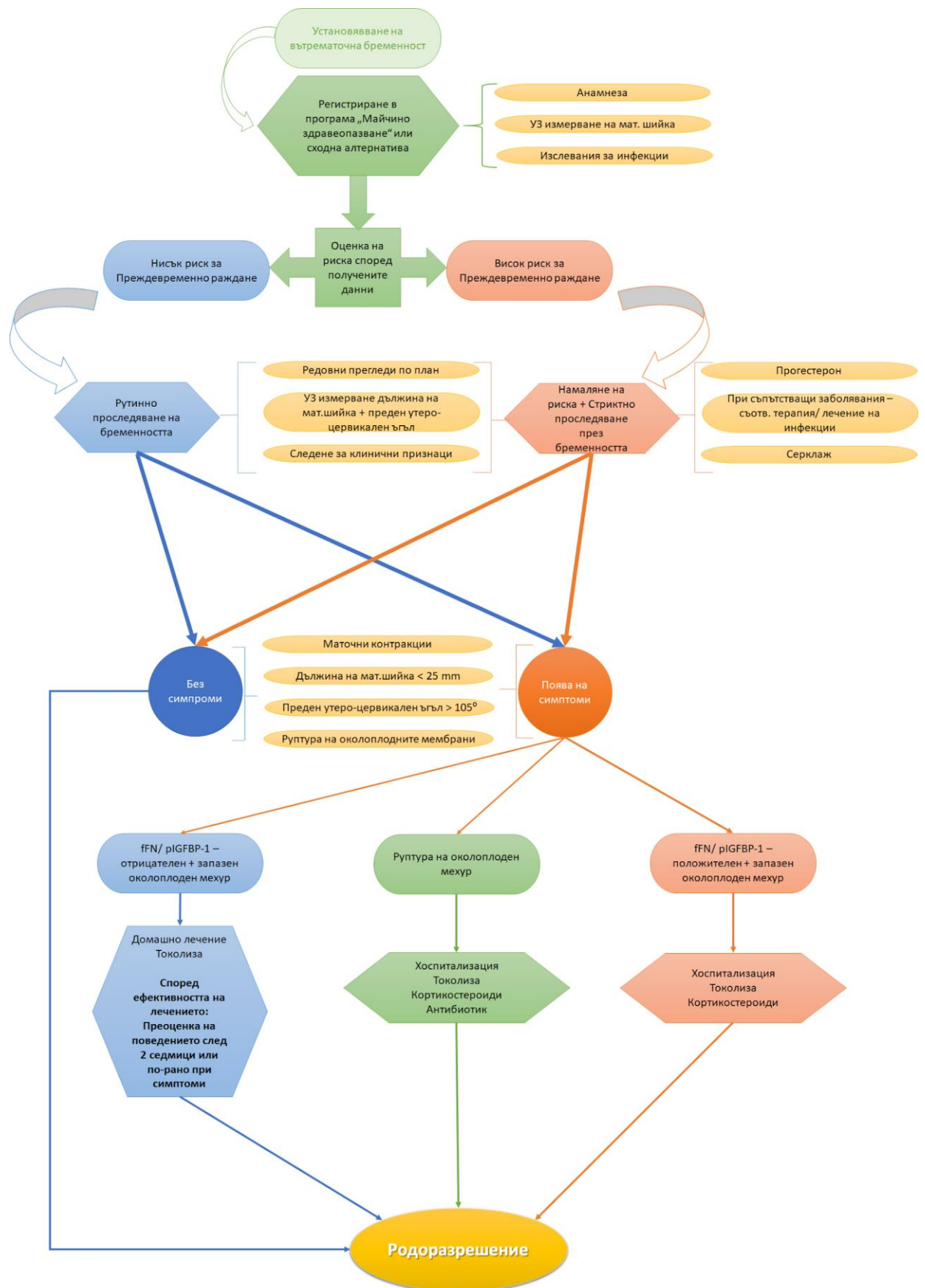
От наличните данни в извадката получихме стойностите на диагностичните коефициенти на 34 комбинации от използваната симптоматика, свързана с преждевременното раждане. Като финал на изследването ги ранжирахме в низходящ ред на тяхната величина (табл. 37):

- С най-висока предиктивна стойност ($K(Si)=6,90$) са 4 от комбинациите – C12, C26, C124 и C126;
- Тяхното наличие е свързано с вероятност от около 69%, че ще настъпи преждеременно раждане;
- По-надолу следват 7 комбинации, чиито $K(Si)=6,77$ и т.н.
- Таблицата може да се използва за предикция на преждевременното раждане при различните комбинации от изследваните 6 метода, които са включени в нея.

Таблица 37: Диагностични коефициенти на комбинациите от използваната симптоматика, свързана с преждевременното раждане, ранжирани по големина

№	Комбинации	K(Si)
1	C12	6,90
2	C26	6,90
3	C124	6,90
4	C126	6,90
5	C13	6,77
6	C23	6,77
7	C34	6,77
8	C1234	6,77
9	C123	6,77
10	C134	6,77
11	C234	6,77
12	C24	6,23
13	C15	6,02
14	C56	6,02
15	C1245	6,02
16	C1256	6,02
17	C125	6,02
18	C145	6,02
19	C156	6,02
20	C245	6,02
21	C256	6,02
22	C35	5,44
23	C1235	5,44
24	C1345	5,44
25	C2345	5,44
26	C12345	5,44
27	C135	5,44
28	C235	5,44
29	C345	5,44
30	C46	5,29
31	C25	5,23
32	C45	4,77
33	C14	3,89
34	C16	-0,09

V. МОДЕЛ ЗА ДИАГНОСТИЧНО ПОВЕДЕНИЕ ПРИ ПРОСЛЕДЯВАНЕ НА БРЕМЕННОСТ ЗА РУТИННАТА ПРАКТИКА



VI. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Получените данни от проведеното проучване са съпоставими с литературните обзори на международни изследователски екипи, както и на български такива. Проведените тестове за наличие на двата биомаркера се открояват с висока чувствителност и специфичност и завидна негативна предиктивна стойност. При приложение на ултразвуковата оценка на маточната шийка се определиха критерии, сходни с вече официално наложени такива. Данните ни дават основание да считаме комбинираният метод за проследяване на бременност високо предиктивен за настъпване на ПР.

През 2018 г. преди навършени 37 г. с. в УМБАЛ “Д-р Георги Странски” ЕАД - Плевен са родени общо 139 бебета или общо 12,04 % от всички раждания за годината. 11,5% от тези недоносени са починали, вследствие невъзможността да преодолеят сериозните постпартални усложнения; 20,1% от тях имат последващи здравословни проблеми, породени от ранния срок на раждане и само 68,4% са здрави, без яснота за евентуални късни усложнения. Смъртността на тези недоносени е 88,9% от общата неонатална смъртност в същата болница за същия период. През 2019 г. процентът на недоносеност спрямо всички раждания е 12,62 %, а през първите пет месеца на 2020 г. делът нараства до 14,6%.

В регион Плевен към този момент не се изследва наличието на биомаркери в цервико-вагиналният секрет, извън това проучване, в рутинната практика. Данните за официално сертифицираните лекари за оценка на маточната шийка, в същия регион, е по-малък от 5% от практикуващите специалисти.

Въпреки всички проучвания, методи за профилактика, превенция и поведение, истината е, че числата за броя на ПР продължават да нарастват. Поради тази причина ние промотираме включването в нашата ежедневна практика на ефикасни модели, които са достъпни към този момент. Независимо от това, че резултатите са изведени от сравнително малка група, те са съпоставими с литературните данни от множество проучвания и доклади. Те ясно потвърждават становището за ефикасността от протоколите за сканиране на бременни жени за превенция и прогноза за риска от преждевременно раждане. Убедени сме, че това е начинът гарантиращ промяна в броя на децата, които се раждат преждевременно всеки ден в целия свят, и редуциране на последиците свързани със здравето на тези недоносени.

В съвременното акушерство все още съществува проблемът с преждевременното раждането. От голямо значение е модифицирането на използваните методики или откриването на нови техники за скрининг. Използването на повече маркери заедно в протокол гарантира по-висока надеждност на прогнозата и специфичност, намаляващи шансът за настъпване на ПР. Все още не е открита перфектната формула за прогнозиране и менажиране на преждевременното раждане и остава да се проучи. Полаганите усилия трябва да са съсредоточени в откриването на жени с висока вероятност за ПР и неговото отлагане до пълното вътреутробно развитие. Тези пациенти трябва да бъдат насочвани в отделения, специализирани в осигуряването на адекватна помощ при случай на предтерминно раждане. Това ни осигурява увереност за нуждата от въвеждане на подобни методи, да промотираме и да изискваме включването им като част от нашата ежедневна практика. И така да сме активни в борбата за намаляване на последиците върху неонаталната заболеваемост и смъртност, причинени от преждевременното раждане.

ВІІ.ІЗВОДИ

- 1) Демографските харектиристики с най-голяма статистическа стойност в изследваната популация са образование, поредността на бременността, асистираните методи на репродукция, интервалът между бременностите, съпътстващи заболявания, но с най-голямо влияние са предшестващите преждевременни раждани. Значителна роля е отсъдена и на антенаталното проследяване на бременността.
- 2) Дължина на маточната шийка $\leq 25,6$ мм се свързва с риск за преждеременно раждане около 30 пъти по-висок.
- 3) Положителната експресия на fFN дава високи предиктивна стойност и чувствителност за настъпване на ПР.
- 4) Положителната експресия на pIGFBP-1 дава високи предиктивна стойност и чувствителност за настъпване на ПР, но по-ниски в сравнение с fFN.
- 5) Всички изследвани бременни за двата биомаркера, които са получили негативен резултат, са родили не по-рано от 14 дни след проведеното изследване.
- 6) По-висока средна стойност на предния утеро-цервикален има сигнификатно по-висока предиктивна стойност за настъпване на ПР.
- 7) От общо шестте разглеждани показателя с най-голяма прецизност (92%) са експресията на fFN и утеро-цервикалният ъгъл.
- 8) Предният утеро-цервикален ъгъл корелира изразено и обратнопропорционално с дължината на маточната шийка и теглото на новороденото, т.е. по-високите стойности на този ъгъл са свързани с по-малка дължина на маточната шийка и по-ниско тегло на новороденото.
- 9) Комбинирани скринингови алгоритми са в състояние да идентифицират таргетната група от популацията и да се предложи индивидуален превантивен подход.
- 10) Потвърждава се теорията, че при използване на многокомпонентен комбиниран скрининг метод през цялата бременност и нейното проследяване, ще се осигури висока честота на правилно диагностициране на ПР.
- 11) Комбинираното приложение на биомаркерен тест заедно с ултразвукова оценка на шийката повишава предиктивните възможности за ПР.
- 12) Биомаркерите подобряват значително оценката на риска от ПР, но и оскъпяват протокола значително, ако биват прилагани при всяка пациентка. Поради тази причина, следва да бъдат селектирани и да се прилагат при определена група, най-високо рискови или при невъзможност за изграждане на поведение.

VIII. ПРИНОСИ НА ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД

1. Научни приноси с оригинален характер и практическа стойност

- За първи път се прави системна клиничко-епидемиологична характеристика на преждевременното раждане в регионален аспект (конкретно регион Плевен).
- За първи път в България се оценява предиктивната стойност на предния утеро-цервикален ъгъл като прогностичен метод за ПР.
- Изготвен е модел за диагностично поведение при проследяване на бременност за рутинната практика.

2. Научни приноси с потвърдителен характер

- Анализирана е значителна по обем литература по темата, потвърждаваща актуалността на проблема и доказваща необходимостта от програми за намаляване честота на ПР.
- Анализирани са използваните методи и е потвърдена ефективността на прогностичните тестове при едновременното им приложение в борбата с ПР.

3. Научни приноси с практическа стойност

- Потвърдено е значението за проследяването на всяка бременност и значимостта на програма “Майчино здравеопазване”.
- Изработен е диагностичен алгоритъм за прогнозиране на ПР, включващ 6 компонента: анамнеза, оплаквания през бременността, ехографско измерване дължината на маточната шийка и утеро-цервикалния ъгъл, биомаркер (fFN и/или pIGFBP-1).

IX.ПУБЛИКАЦИИ, СВЪРЗАНИ С ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД

- Gyokova E., Ivanova-Yoncheva Y., Popov Y., Kamenova K., Dekova K. Accuracy of phosphorylated insulin-like growth factor binding protein-1 in the determination of preterm labour. Journal of Biomedical and Clinical Research. ISSN 1313-6917. Vol. 13, No. 2, 2020. Page 134 – 138.
- Gyokova E., Ivanova-Yoncheva Y., Popov Y., Anzaar A., Pradip G., Bhamidipati S.S., Owusu H., Yogeswaran K. Determination of preterm labour with pIGFBP-1 and cervical biometrics. Folia Medica. *Под печат*
- Atanasova V., Ivanov P., Gyokova E., Georgieva D., Veskov L. Impact of multiple birth on the outcome in extremely low birth weight newborn. Journal of IMAB.. *Под печат*
- Атанасова В., Георгиева Д., ГЪОКОВА Е. Дългосрочна прогноза при близнаци, родени с тегло под 1000 грама. Медицинска. 2021. *Под печат*
- Gyokova E., Ivanova-Yoncheva Y., Popov Y., Wilson S. Determining preterm labour through cervical biometrics and fetal fibronectin. Morressier. 27th World Congress on Controversies of Obstetrics, Gynecology and Infertility. 2019. COGI & RBM. Page 134-135.
- Georgiev A., Karcheva M., Blazhev A., Gyokova E., Ivanova-Yoncheva Y., Popov Y., Petrova R.: Seroprevalence of Varicella Zoster Virus Immunoglobulin G antibody among pregnant women in the Pleven region, Bulgaria. Journal of IMAB. 2019 Apr-Jun;25(2):2549-2552
- Georgiev A., Dimitrova M., Gyokova E., Ivanova-Yoncheva Y., Popov Y., Karcheva M., Rashev T., Petrova R. Risk factors of Cytomegalovirus infection during pregnancy. Journal of IMAB. 2019 Jan-Mar;25(1):2323-2326
- Georgiev A., Rashev T., Karcheva M., Dimitrova M., Gyokova E., Popov Y., Hristova I., Nankov V., Vasileva R.: Direction of cytomegalovirus DNA in women with pregnancy loss. Healthy Ageing: an endless challenge. 2018. Greece. SJR 0.192

РЕЗЮМЕТА, СВЪРЗАНИ С ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД

- Gyokova E., Ivanova-Yoncheva Y., Kamenova K., Popov Y. Determining preterm labour through fetal fibronectin and phosphorylated insulin-like growth factor binding protein-1 tests – which to choose? 19th World Congress of Gynecological Endocrinology. Florence, 2020.
- Kamenova K., Dekova K., Gyokova E., Ivanova-Yoncheva Y., Popov Y. Can we use fetal fibronectin to predict preterm labour? IBCS. Sofia, 2020.
- ГЪОКОВА Е., Василева П., Попов Й. Превенция на преждевременно раждане чрез скринингови програми - XXXVI Национална акушерска конференция – к.к. Златни пясъци, 21-24.06.2018 г.

▪ Гьокова Е. Измерване дължината на маточна шийка – техника и предиктивна стойност. V. Училище по Акушерство и гинекология за студенти, специализанти, млади лекари и акушерки. Плевен, България, 27-29 април, 2018

▪ Georgiev A., Dimitrova M., Karcheva M., Blazhev A., Gyokova E., Popov Y.: Risk factors for cytomegalovirus infection during pregnancy – 28-th Annual Assembly of IMAB and 5-th International Meeting of Alumni Club at Medical University Varna; 13-16.05.2018, Varna, Bulgaria

▪ Карчева М., Рашев Т., Блажев А., Георгиев А., Димитрова М., Гьокова Е., Попов Й.: Проспективно епидемиологично проучване върху разпространението на цитомегаловирусна инфекция при бременни – Втора научна конференция по епидемиология; 27-29.09.2018, Пловдив

НАУЧНО-ИЗСЛЕДОВАТЕЛСКИ ПРОЕКТИ, СВЪРЗАНИ С ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД

- “Прогнозиране на спонтанно преждевременно раждане чрез изследване на фетален фибронектин в цервикагинален секрет” /2018/ - Научно-изследователски проект, финансиран от Медицински Университет – Плевен
- “Роля на фосфорилиран инсулин растежен фактор свързващ протеин 1 (pIGFBP-1) за прогнозиране на преждевременно раждане” /2019/ - Научно-изследователски проект, финансиран от Медицински Университет – Плевен