

Предикција на предвремено породување кај симптоматски и асимптоматски пациентки

Автор: Доц. Д-р Марија Хаџи Лега

Универзитетска Клиника за Гинекологија и акушерство, Скопје

Предвременото породување е водечка причина за неонаталниот морталитет и морбидитет во светот. Неговата преваленца во светот се движи од 5-15% во зависност од бројот на жителите. Ширум светот стапката на предвремено породување е зголемена во последните неколку децении, и покрај напорите за ублажување на проблемите поврзани со предвременото породување и напредокот на медицината.

Предвременото породување и компликациите кои произгледуваат од него сочинуваат преку 75 % од стапката на неонатална смртност и околу половина од невролошки секвели кај новороденчињата. Пациентките со симптоми за заканувачко предвремено породување многу често се хоспитализираат во болничка установа и третираат со администрација на токолитик, со цел да се избегне предвременото породување. Рандомизираните студии за употреба на токолитици во третирање на заканувачко предвремено породување укажуваат на значително пролонгирање на породувањето од околу 7 дена, но без значајна редукција на инциденцата од предвремено породување, перинаталниот морбидитет или морталитет. Предвременото породување предизвикува голем број на штетни ефекти на новороденото вклучувајќи: висок ризик за невролошки компликации, хронично белодробно заболување, респираторен дистрес синдром, некротизирачки ентероколитис и зголемување на социјалното страдање на овие деца. Ова е особено изразено кај екстремно предвремено породени новороденчиња, породени пред 28-та гестациска недела.

Според Ромеро и неговите соработниците, предвременото породување може да се смета како синдром кој е поттикнат од голем број на механизми:

инфламација, дистензија на утерусот, утеро-плацентарно крварење и исхемија, како и други имунолошки и неимунолошки процеси. Овие различни механизми се спојуваат во еден краен инфламаторен пат кој резултира со зголемување на контракциите на матката, зреење на цервиксот и децидуална активација. Навремената предикција и превенција кај асимптоматски трудници е од голема важност за намалување на предвременото породување. Трансвагиналното ултразвучно мерење на должина на грлото на матката се смета за моќен предиктор за предвременото породување кој во комбинација со администрација на вагинален прогестерон, значително придонесува во превенцијата за предвременно породување.

Во 2013 година објавена е мета анализа на индивидуални податоци од рандомизирани клинички студии од страна на Ромеро кои покажуваат дека вагиналниот прогестерон ја редуцира стапката на предвременно породување кај едноплодови бремености <33 г.н за 44%, редукција на стапката на хоспитализација во единица за неонатална интензивна нега за 25%, респираторен дистрес синдром за 52%, потребата од механичка вентилација за 34%, ненаталниот морбидитет/морталитет за 43%, и породување на новороденчиња < 1500 грама за 45%. Според најновата мета анализа на индивидуални податоци од рандомизирани контролирани студии на Ромеро од 2017 година, администрацијата на вагинален прогестерон кај асимптоматски трудници со близначка бременост и ултразвучно краток цервикс во втор триместар ($CL \leq 25 \text{ mm}$), исто така доведува до значително намалување на ризикот од појава на предвременно породување од 31% кај бремености <33 г.н., респираторен дистрес синдром за 30%, породување на новороденчиња < 1500 грама за 47%, потребата од механичка вентилација за 46% и неонатална смртност за 47%.

Прогестеронскиот третман е само едно од решенијата за превенција на предвременото породување, интервенциите може да се очекува да бидат успешни само доколку се прекинат специфичните патишта кои водат кон

предвремено породување, а тоа треба да се земе во предвид во сите натамошни клинички испитувања.

Од особено значење за редукција на инциденцата и последиците од појавата на предвремено породување е раната детекција и предикција кај симптоматските пациентки. Истражувањата се фокусирани кон идентификација на ризик факторите или третирање на симптоматските и клинички манифестните пациентки со токолитични агенси. Ваквиот пристап, сепак има ограничена ефективност и единствено го пролонгира предвременото породување за 48 часа, со што овозможува доволно време за администрација на кортикостероиди за забрзување на зреењето на феталното белодробие и трансфер на пациентката во терциерен медицински центар со единица за неонатална интензивна нега и подобрување на исходот на предвремено родените неонатуси. Се смета дека кај само мал дел (8-38 %) од пациентките кој се хоспитализирани заради клинички симптоми за предвремено породување ќе настане предвремено породување. Способноста за одвојување на овие две групи на пациентки (високо-ризични или ниско-ризични) е од огромна важност за редукција на непотребната хоспитализација и третман на ниско-ризичните пациентки. Сегашните биомедицински истражувања забрзано работат на пронаѓање на нови алатки во областа на геномиката и протеомиката со ветувачки резултати.

Со цел да придонесеме во напорите за предикција на предвременото породување спроведовме проспективна кохортна студија на Клиниката за Гинекологија и Акушерство, Скопје. Целта на нашата студија беше одредување на поврзаноста помеѓу сонографски измерената цервикална должина, феталниот фибронектин (fFN), rhIGFBP-1 (Actim partus тест), цитокините (IL-6, IL-2R и TNF- alpha) и спонтаното предвремено породување до 14 дена од земање на примероците. Во студијата беа вклучени симптоматски и асимптоматски пациентки од 24.0 до 36.6 гестациски недели. Проучените биохемиски маркери во нашата студија се покажаа како успешни во предикција на предвременно породување. Како најдобар предикторен модел во нашата студија се покажа

комбинацијата меѓу тестот за fFN, Actim partus тестот, концентрацијата на IL-6 во цервикалната течност, должина на цервиксот < 21,5 мм, концентрацијата на CRP и IL-6 во серумот. Оваа наша студија претставува само почеток во иследувањето на дијагностичката прецизност на различните тестови за предикција на спонтаното предвремено породување кај нашата популација. Сепак потребни се понатамошни истражувања во однос на проценката на трошоците и на придобивките од користењето на вакви тестови за да се спречат непотребните интервенции во групите со низок ризик, како и постигнување на придобивка од ваквите интервенции кај високоризичните пациентки.

PROF .DR.SNEZANA RAKIC,NARODNI FRONT,BELGRADE

OPTIMAL WAY OF THE PRETERM DELIVERIES

Delivery at preterm fetuses depends of fetal presentation,fetal wight at the time of delivery and gestational age.In last 20 years we notice the raise in the number of caesarean deliveries in these group.We have the raise in the number of caesarean deliveris in the group 28-32 gestational weeks for 15%.In the group 32-36 gestation weeks the incidence raise from 12-16 %.

The mean goal in the preterm delivery group is to avoide the fetal asphyxia, trauma,but the operation could be complicated with inapropriate lower uteine segment.Tha mayor neonatal complication in thee group of preterm birth is intraventricular haemorrhagia according to fetl asphyxia and possible trauma during delivery.

During caesarean section at preterm birth we can notice complications such as:intraoperative complications,Inadequate uterine incision could result with neonatal injuries,lesion of the bladder,,ligg.latum and uterine arteries.

In the group of neonatuses weighing<1000 gr the perinatal outcome is better with caesarean delivery.In the vertex presentation the vaginal delivery could be the better option because of the better fetal lung expansion.Caesarean delivery is indicated at gestatonal age less than 30 weeks.It is very important the phase of delivery.In cases with active labor progress better way for the neonatal outcome is vaginal way of delivery.

Preterm labour after the 32 gestational weeks - caesaren delivery is indicated only in the cases of benefit for neonates or mother.

The use of prophylactic forceps is abandoned at the fetuses >2500gr .

Elective delivery fetuses with breech presentation is clinical dilemma.In the group less the 32 gestational week we have the lower neonatal mortality with caesarean delivery.Vaginal way of delivery is in correlation of higher incidence of neonatal complications.

It is important to have the protocols for preterm deliveries.In the cases of vaginal delivery the continuous FHR monitoring is needed.

In the cases of twin gestation preterm delivery the caesaren section is the mode of delivery.

Infection and Preterm Delivery. What can we do for diagnosis and prevention?

Orion Gliozheni, Kreston kati, Elko Gliozheni

Department of Obstetrics & Gynecology

University of Medicine of Tirana, Albania

Background: Spontaneous preterm birth (PB), is the leading cause of perinatal morbidity and mortality. PB is associated with 70% of perinatal mortality and about 50% of long-term neurological morbidity. The risk is higher in women with previous SA or PD. Despite the progress of technology the number of PB is doubled during the last two decades. The cost of PB to society is estimated to be approximately \$ 20 billion per year in the USA.

Preterm labor is now considered a syndrome caused by multiple pathologic processes, able to activate the parturition. Intrauterine infection is a common and important mechanism of PL (~25%). Infection (most notably in high-risk deliveries occurring before 28 weeks' gestation) is hypothesized to initiate an intrauterine inflammatory response that plays a key role in the premature initiation of labor as well as a host of the pathologies associated with prematurity.

Which features of this case increase the likelihood of preterm delivery? Bacterial vaginosis (BV), periodontal disease, GBS, asymptomatic bacteriuria, uterine contractions, chorioamnionitis? Which of these variables have been associated with an increased risk of early-onset neonatal sepsis?

Discussion: There is a consistent association between BV and PB. A controlled trial in our Department, on 2010-2012, with 140 pregnant patients, proved the higher risk of PB in the group with BV. Conclusion was: BV can induce preterm labor. Antibiotic treatment can eradicate BV in pregnancy. Screening and treating all women with BV, will not prevent PB (OR=0.87, CI=0.74-1.03). Treating women with BV and a history of preterm birth may reduce the risk of subsequent PB and pPROM.

Mothers with Periodontal disease are at significantly increased risk for PB. Women who lack antibodies against oral pathogens may be a greatest risk for PB. Some of the organisms recovered from the amniotic fluid of women who deliver preterm are clearly of oral origin (fusobacterium). The level of proinflammatory mediators within inflamed periodontal tissues is extraordinarily high. Subjects with periodontal disease have increased levels of IL-1 β , TNF α , IL-6 & CRP in plasma. Women with periodontal

disease who are treated with antibiotics have a lower incidence of PB.

Screening for, and antibiotic treatment of asymptomatic bacteriuria during pregnancy are widely accepted as means of preventing pyelonephritis and reducing the risk of PB.

The presence of Fetal Fibronectin (FF) in the cervix or vagina, after the 20-th week is abnormal and may indicate disruption of the membranes to the decidua. FF is more useful for identifying women who are unlikely to go into labor (NPV for delivery within 14 days is >99%). Women who are FF positive, are much more likely to have chorioamnionitis (OR=16.4, CI=7.1-37.8). Incidence of proven neonatal sepsis in the offspring of Fn+/BV+ women, was 4.8%, compared with Fn/BV 0.3%.

GBS can cause urinary tract infections, PB, and GBS infections in the newborn. It's the leading pathogen of early neonatal sepsis. ACOG recommend for prevention of perinatal group B streptococcal disease, a prenatal screening at 35-37 weeks gestation and treatment of culture positive women.

Histopathological evidence found that Chorioamnionitis is present in 40-70% of PB, (vs. 4-18% of term deliveries). About 10-20% of women with spontaneous preterm labor (with intact membranes,) have a positive amniotic fluid culture.

pPROM increases the risk of preterm labor:

Term: 90% go into labor by 24 hours

28-34 weeks: 50% go into labor by 24 hours, 80% go into labor by one week

<26 weeks: go into labor by one week

About 50% of death in a ELBW infant are from infection

Conclusion: Routine antibiotic administration is not recommended for women in PL with intact amniotic membranes and no clinical signs of infection.

Antibiotic administration is recommended for women with preterm prelabor rupture of membranes.

Биохемиски маркери во процена на тежината на прееклампсија во трет триместар од бременост

Доц Д-р Ана Данева Маркова

Универзитетска Клиника по Гинекологија и Акушерство - Скопје

Сместувањето на фетоплацентарната единица во хуманата бременост бара имунолошка толеранција од мајката на овој „семиалографт“. Прифаќањето на фетоплацентарната единица од мајчината утерина површина бара елемент на имунолошка толеранција.

Прееклампсијата, и покрај тесните испитувања за карактеристиките на процесот, оваа состојба останува еден од најсофистицираните проблеми на модерното акушерство. Тој синдром, ја одредува структурата на мајчиниот и перинаталниот морбидитет и mortalitet. Улогата на имунолошките механизми кои допринесуваат во развојот на нормална бременост е тема на истражување во многу студии. Нотирана е и нивната вклученост во патогенезата на компликации во бременост, како што е прееклампсијата. Анализата на научната литература открива дека многу аспекти во патогенезата на прееклампсијата се поврзани со системски инфламаторен одговор и развој на деструктивен инфламаторен процес, имунолошки нарушувања, и дисбаланс на цитокинската регулација на гестацискиот процес.

Се смета дека оштетувањето на ендотелот на крвните садови со развој на генерализиран артериски спазам е еден од главните механизми во патогенезата на прееклампсијата. Сепак, поврзаноста помеѓу развојот на ендотелната дисфункција и нарушување на цитокинската регулација во различни клинички форми на прееклампсија, бара понатамошни истражувања.

Протеинуријата се користи и како показател на тежината на болеста и како индикатор на исходот од прееклампсијата. Многу клиничари сеуште ги донесуваат своите одлуки за понатамошен третман врз основа на степенот на протеинурија кај овие пациенти.

Порано, серумското ниво на урична киселина се користело како индикатор на прееклампсија, но се открило дека има мала сензитивност и специфичност како дијагностички критериум. Во секој случај, покаченото серумско ниво на урична киселина може да биде од полза во препознавање на бремени пациентки со хронична хипертензија кои имаат зголемена веројатност за суперпонирана прееклампсија.

Одредување на лактат дехидрогеназа (LD или LDH) е неспецифичен тест кој се користи во евалуацијата на бројни болести и состојби. Така, нивото на LD во крвта е генерален показател за ткивно и клеточно оштетување и се користи како еден од индикаторите за прееклампсија. Неколку студии го потврдуваат потенцирањето на тромбоцитната активација во прееклампсијата како важна акушерска компликација која зафаќа 2 до 4 % од сите бремености. Откривањето на аберациите на тромбоцитната функција и активација има предиктивна вредност во дијагнозата.

Резултатите од студиите покажуваат дека во бремености комплицирани со прееклампсија, нивото на цитокини се менува споредено со референтните вредности во физиолошките бремености. Па така, дури и умерена форма на прееклампсија покажува промена на насоката, поточно покачени нивоа на про – и анти-инфламаторните цитокини, со исклучок на IL – 10, каде се забележува надолен тренд во услови на тешка прееклампсија.

Земајќи ги во предвид промените на концентрациите на антиинфламаторните цитокини во матуралниот серум кај тешка прееклампсија, умерениот стадиум може да се анализира како критична фаза во бременостите со компликации.

Може да се заклучи дека умерено агресивните фактори имаат улога како иницијатори во синтезата на медијаторите на интрацелуларната интеракција (во умерена прееклампсија) и дека развојот на имунолошкиот одговор е регулиран со интеракцијата на цитокините и нивните антагонисти. Со зголемување на тежината на патолошкиот процес, влијанието на регулаторните фактори кои го ограничуваат системскиот ефект е редуцирано.

Исклучително важно за диференцирање на степенот на прееклампсија е значителното намалување на концентрацијата на одредени цитокини во матуралниот серум во тешка

пreekлампсија во споредба со истите индикатори во умерена пreekлампсија. Овој факт може да се смета како главна патогенетска разлика за тешка пreekлампсија, не само од нормална бременост, но, исто така и во однос на просечниот степен на тежина на патологија. Таквиот пад укажува на намалување на адаптивните механизми на организмот, со цел олеснување на прекумерна активност на воспалителниот процес и развојот на физиолошка имуносупресија за време на бременоста, кои можат да бидат дополнителни дијагностички критериум за предвидување и проценка на тежината на патолошкиот процес .

Биохемиските индикатори во комбинација со факторите на инфламација играат клучна улога во одредување на тежината на пreekлампсија, особено во трет триместар од бременост.