



УНИВЕРЗИТЕТ „СВ. КИРИЛ И МЕТОДИЈ“ ВО СКОПЈЕ

ШКОЛА ЗА ДОКТОРСКИ СТУДИИ

МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ

Студиска програма: Докторски студии.

НЕИНВАЗИВНИ МЕТОДИ ЗА ПРЕНАТАЛНО ОДРЕДУВАЊЕ НА ФЕТАЛНА ЗРЕЛОСТ

Докторска дисертација

КАНДИДАТ: АС. Д-Р ЕЛЕНА ЦИКОВА

Вработена во: Универзитетска Клиника за гинекологија и акушерство, Скопје, Република Македонија

МЕНТОР: ПРОФ. Д-Р ОЛИВЕРА СТОЈЧЕВА-ТАНЕВА

Скопје, 2017



UNIVERSITY Ss. 'CYRIL AND METHODIUS'- SKOPJE

SCHOOL FOR DOCTORAL STUDIES

MEDICAL FACULTY

STUDY PROGRAM: STUDIES FOR DOCTOR OF PHILOSOPHY DEGREE

NONINVASIVE METHODS FOR PRENATAL DIAGNOSIS OF FETAL MATURATION

Ph.D. THESIS

CANDIDATE: TEACH. ASSIST. ELENA DZIKOVA M.D.

Working at the University Clinic for Gynecology and Obstetrics, Skopje, Republic of Macedonia

THESIS SUPERVISOR: PROF. DR. OLIVERA STOJCEVA-TANEVA M.D. Ph.D.

Skopje, 2017

СОДРЖИНА

ИНДЕКС НА ПОВАЖНИ ЗБОРОВИ И КРАТЕНКИ.....	5
<i>АБСТРАКТ</i>	8
<i>ABSTRACT</i>	10
<i>ВОВЕД</i>	12
ШТО ПРЕТСТАВУВА ПРЕДВРЕМЕНО ПОРОДУВАЊЕ.....	15
ИНЦИДЕНЦА НА ДОЕНЕЧКА СМРТНОСТ ВО СВЕТОТ СПОРЕД СЗО	24
<i>ПРЕДВРЕМЕНО ПОРОДУВАЊЕ</i>	25
<i>МОТИВ ЗА ИЗРАБОТКА НА СТУДИЈАТА</i>	33
<i>ЦЕЛИ</i>	33
<i>МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДИ</i>	34
• МЕРЕЊЕ НА ПРОТОКОТ НА ГЛАВНАТА ПУЛМОНАЛНА АРТЕРИЈА.....	38
• МЕРЕЊЕ НА ТОТАЛНИОТ ПУЛМОНАЛЕН ВОЛУМЕН;.....	42
• МЕРЕЊЕ НА ХИСТОГРАМСКИОТ ИНТЕНЗИТЕТ НА СИГНАЛОТ ОД ФЕТАЛНОТО БЕЛОДРОБИЕ ВО ОДНОС НА ДЕНЗИТЕТОТ НА ФЕТАЛНИОТ ЦРН ДРОБ;.....	45

• ХИСТОГРАМСКО МЕРЕЊЕ НА ДЕНЗИТЕТОТ НА ФЕТАЛНИОТ ТАЛАМУС ВО ОДНОС НА ОКОЛНОТО МОЗОЧНО ТКИВО;	47
• УТВРДУВАЊЕ НА ПРИСУСТВО НА ПАРТИКЛИ ВО ПЛОДОВА ВОДА;	49
• ОДРЕДУВАЊЕ НА СТЕПЕН НА ЗРЕЛОСТ НА ПОСТЕЛКАТА;.....	50
КАКО МЕТОДИ ЗА СПОРЕДБА СЕ КОРИСТЕЈА:.....	52
• МЕРЕЊЕ НА ЛАМЕЛАРНИ ТЕЛЦА (ЛВС) ВО ПОЛОДОВА ВОДА, ОНАМУ КАДЕШТО ИМА МОЖНОСТ И НЕ СЕ ЗАГРОЗУВА ЗДРАВСТВЕНАТА СОСТОЈБА И НА МАЈКАТА И НА ПЛОДОТ;.....	52
• ОДРЕДУВАЊЕ НА ПОСТПАРТАЛЕН РЕСПИРАТОРЕН ДИСТРЕС СИНДРОМ (RDS).....	53
<i>РЕЗУЛТАТИ</i>	56
<i>ДИСКУСИЈА</i>	80
<i>ЗАКЛУЧОЦИ</i>	99
<u><i>ЛИТЕРАТУРА</i></u>	100

ИНДЕКС НА ПОВАЖНИ ЗБОРОВИ И КРАТЕНКИ

АС-абдоменална циркуференција

AGA-соодветна тежина за гестациската возраст

АТ-време на акцелерација

АТ/ЕТ-однос меѓу времето на акцелерација и времето на ежекција

AUC-површината под кривата

BD/Her-однос на хистограмските интензитети на сигнлот на таламусот и околното мозочно ткиво

BPD-бипариетален дијаметар

CI-интервал на доверба

CRI-Compound Resolution Imaging

CRL-растојание теме-тртица

EDV-најниска дијастолна брзина на протокот

ELBW-екстремно ниска родилна тежина

ЕТ-време на ежекција

FL-должина на фемур

FMS-фетален матурационен скор

HC-циркуференција на глава

L/S-однос лецитин сфингомиелин

LBC-ламеларни телца

LBW-ниска родилна тежина

LR-likelihood ratio

NPV-негативна предиктивна вредност

PI-пулсатилен индекс

PPI-очекувано предвремено породување

PPROM-предвремено прснати плодови обвивки

PPV-позитивна предиктивна вредност

PS-систолен пик

PSC-очекуван предвремен царски рез

PSV-брзина на систолен пик

RDS-респираторен дистрес синдром

RI-резистентен индекс

ROC-Receiver Operating Characteristic

SRF-Speckle Reduction Filter

SRI-Speckle Reduction Imaging

TC-торакална циркумференција

TC/AC-однос на торакална со абдоменална циркумференција

Th/Mo-однос на хистограмските интензитети на сигналот на таламус и околно мозочно ткиво

VLBW-многу ниска родилна тежина

VOCAL-виртуелна компјутерски асистирана анализа на органите

VolBD-тотален пулмонален волумен

бета ХЦГ-бета хуман хорионски гонадотропин

г.н.-гестациска недела

СЗО-Светска здравствена организација

“Few biological processes, as central to the survival of a species as parturition, are so incompletely understood”

Romero et al., 2002

*

„Неколку биолошки процеси, кои се во центарот на одржување на видот исто како и породувањето, сеуште во потполност не можат да се разберат“

Ромеро и сор., 2002

АБСТРАКТ

Вовед: Неонаталниот респираторен дистрес синдром (RDS) настанува како последица на ателектаза поради хијалино-мембранска болест и е еден од најголемите причинители за феталниот морталитет. Навремено одредување на феталната незрелост со неинвазивна метода обезбедува навремен третман, помал ризик за компликации од инвазивна интервенција, одредување на оптимална доза за зреење на фетално белодробие во зависност од феталниот одговор на дадената терапија, што се и главен мотив за изработка на оваа студија.

Цели: Да се испита валидноста на нов оригинален интегриран метод за предикција на фетална зрелост кој ќе биде не-инвазивен, ефтин, достапен, едноставен, повторлив и ќе може да се изведува во рутинска употреба во секоја болничка установа каде ќе има достапен добар ултразвучен апарат и едуциран кадар, преку одредување на неговата сензитивност и специфичност. Да се утврди во која група според гестациската возраст на плодот најдобро делува третманот и каде е неопходно тој да се повтори за да се добие подобра фетална зрелост, а со тоа и намалување на феталниот морталитет и морбидитет кои се едни од главните цели на акциониот план на Светската здравствена организација од 2012 год., Healthy people 2020.

Материјал и методи: Студијата претставува проспективна клиничка опсервациско-интервенциска студија. Во тек на оваа студија испитани се 100 пациентки од кои 50 со претечко предвремено породување (испитувани случаи) и 50 контролни случаи. Студијата се изработуваше на Универзитетската клиника за гинекологија и акушерство, при Медицинскиот факултет, Универзитет Св. Кирил и Методиј, Скопје, Република Македонија. Во студијата, феталната зрелост се испитуваше пред и по третманот за зреење на фетално белодробие со помош на следниве индикатори: Мерење на протокот на а. pulmonalis (брзината на систолниот пик (PSV), и односот помеѓу времето на акцелерација и ежекција (AT/ET); Мерење на тоталниот пулмонарен волумен (VolBD); Хистограмски интензитет на сигналот од феталното белодробие во однос на дензитетот на феталниот црн дроб (BD/Нер); Хистограмски дензитет на феталниот таламус во однос на околното мозочно ткиво (Th/Mo); Одредување на соодносот на торакалната циркумференција наспроти абдоминалната циркумференција на плодот (TC/AC). Тие се споредија со досегашната инвазивна методата испитување на ламеларни телца и со златниот стандард - респираторниот дистрес синдром: Мерење на ламеларни телца (LBC) во плодова вода, онаму каде што има можност и не се загрозува здравствената состојба и на мајката и на плодот; Мерење на постпарталниот респираторен дистрес синдром (RDS). Тие постпартално се корелираа со степенот на неонаталниот респираторен дистрес синдром (RDS). Онаму каде што имаше можност, се направи и корелација со досегашната инвазивна метода за предикција на фетална зрелост преку иследување на ламеларни телца (LBC) во плодова вода, добиена со амниоцентеза која е стандардна процедура. За понатамошна евалуација како дополнителни методи се користеа и: Присуството на партикли во плодова вода; Степенот на зрелост на постелката. Пациентките беа поделени во пет групи и тоа четири групи на испитувани случаи: 28-30 г.н.; 30(+1ден)-32 г.н.; 32 (+1ден)- 34 г.н.; 34 (+1ден)-36 (+6дена); и една група на контролни случаи ≥ 37 г.н. Иследувањето се изведуваше во два акта, пред и 72 часа по давање на терапија со Amp.

Betamethasone a 14 mg/II дози/24h, според стандарден протокол за созревање на феталното белодробие. Добиените резултати се следеа најмногу до 72 часа, а потоа се споредуваа со степенот на постпарталниот респираторен дистрес синдром (RDS), кој се користеше како златен стандард. Доколку пациентката не беше породена до 72 часа од последното мерење, таа беше исклучена од студијата.

Резултати: AT/ET, TC/AC, VolBD, линеарно растат со гестациската возраст. Со зголемување на гестациската недела, Th/Mo и BD/Her се приближуваат кон бројот 1. PSV не се менува значајно со гестациската возраст. Сите методи покажаа сигнификантна разлика пред и по администрираната терапија за зреење на фетално белодробие по протокол. Методите Th/Mo, BD/Her, Vol BD, покажаа сигнификантна корелација и со LBC. Во однос на предикција на RDS, сигнификантни резултати во сите групи покажаа Th/Mo, BD/Her, Vol BD, PL и OPVpart. со сигнификантност $p < 0,0001$. Поради тоа сите овие методи се искористија за креирање на нов оригинален метод, фетален матурационен скор кој покажа поголема сензитивност и специфичност, позитивна и негативна предиктивна вредност, од сите претходни методи поединечно.

Заклучоци: Методите мерење на односот на хистограмските сигнали на интензитетот на таламусот и околотното мозочно ткиво, и односот на хистограмските сигнали на интензитетот на феталните бели дробови и црниот дроб, како и тоталниот пулмонален волумен на фетусот, зрелоста на плацентата и присуството на партикли во плодовата вода, се методи со висока сензитивност и специфичност во предикција на фетална зрелост со сигнификантност $p < 0,0001$; Сите овие методи ако се интегрираат во нов оригинален комбиниран модел, фетален матурационен скор, предикцијата на феталната зрелост ќе биде со повисока сензитивност и специфичност од секој метод одделно; Новиот оригинален интегриран метод, фетален матурационен скор, е високо сензитивен и специфичен метод, со одлична предикција на фетална незрелост; Феталниот матурационен скор (FMS), како нов оригинален метод е не-инвазивен, ефтин, достапен, едноставен, повторлив метод и може да се изведува во рутинска употреба во секоја болничка установа каде ќе има достапен добар ултразвучен апарат и едуциран кадар; Истотака, феталниот матурационен скор, како нов оригинален метод ни дава можност со висока сензитивност и специфичност да утврдиме во која група на пациентки според гестациската возраст на плодот најдобро делува третманот и каде е неопходно тој да се повтори за да се добие подобра фетална зрелост, а со тоа и намалување на феталниот морталитет и морбидитет кои се едни од главните цели на акциониот план на Светската здравствена организација од 2012 год., Healthy people 2020.

ABSTRACT

Introduction: Neonatal respiratory distress syndrome (RDS) occurs as a consequence of atelectasis due to hyaline membrane disease, and is one of the main biggest causes of fetal mortality. The main motive of performing this study is timely determination of fetal immaturity with noninvasive methods that provide timely treatment, lowering the risk of complications from invasive intervention and determining the optimal dose of fetal lung maturation treatment depending on the fetal response to the given therapy.

Objectives: To examine the validity of a new original integrated method for prediction of fetal maturity which will be non-invasive, inexpensive, accessible, simple, repeatable, and can be performed in a routine use in any hospital facility where there will be available a good ultrasound device and educated staff. To determine which group according to the gestational age of the fetus has the best response to the given therapy and where it is necessary to be repeated, to get a better fetal maturity, and thus reduce fetal mortality and morbidity that are among the main objectives of the Action Plan of the World Health Organization 2012 and Healthy people 2020.

Material and Methods: The study is a prospective observational-interventional clinical study. During this study we examined 100 patients of which 50 with impending preterm birth (studied cases) and 50 control cases. The study was performed at the University Clinic of Gynecology and Obstetrics, Medical Faculty, University “Ss. Cyril and Methodius”, Skopje, Macedonia. In the study, fetal maturity was examined before and after treatment using the following indicators: Measurement of the flow of the fetal pulmonary artery (Systolic Peak Velocity (PSV), and the relationship between time of acceleration and ejection (AT / ET); Measurement of total pulmonary volume (VolBD); Histogram intensity signal from fetal lung compared to the density of the fetal liver (BD / Hep); Histogram density of the fetal thalamus compared to the surrounding brain tissue (Th / Mo) and determination of the ratio of the fetal chest circumference against the abdominal circumference (TC / AC). They were compared with current invasive test, lamellar body count (LBC) in amniotic fluid, where the test did not jeopardize the health status of both the mother and the fetus, and with the gold standard - postpartum respiratory distress syndrome (RDS). For further evaluation as additional methods were also used: the presence of particles in the amniotic fluid and the degree of maturity of the placenta. Patients were divided into five groups: 28-30 g.n .; 30 (1 day +) -32 g.n .; 32 (1 day +) - 34 g.n .; 34 (1 day +) -36 (+ 6dena); ≥ 37 weeks (controls). The investigation was performed in two measures, before and 72 hours after given treatment, Amp. Betamethasone a 14 mg / II dose / 24h, according to a standard protocol for fetal lung maturation. The results were followed for up to 72 hours, and then compared with the extent of postpartum respiratory distress syndrome (RDS), which was used as the gold standard. If the patient was not delivered up to 72 hours of measurement, it was excluded from the study.

Results: AT / ET, TC / AC, VolBD, grew linearly with gestational age. With increasing gestational week, Th / Mo and BD / Hep were approaching the number 1. PSV does not change significantly with gestational age. All methods showed significant difference before and after the administered therapy protocol for fetal lung maturation. Methods Th / Mo, BD / Hep. Vol BD, showed significant correlation with LBC. Regarding the prediction of RDS, significant results in all groups showed Th / Mo, BD / Hep. Vol BD, PL and OPVpart, with significance of $p < 0,0001$. These methods were used to create a new original method, fetal maturation score, which showed greater sensitivity and specificity, positive and negative predictive value of all previous methods individually.

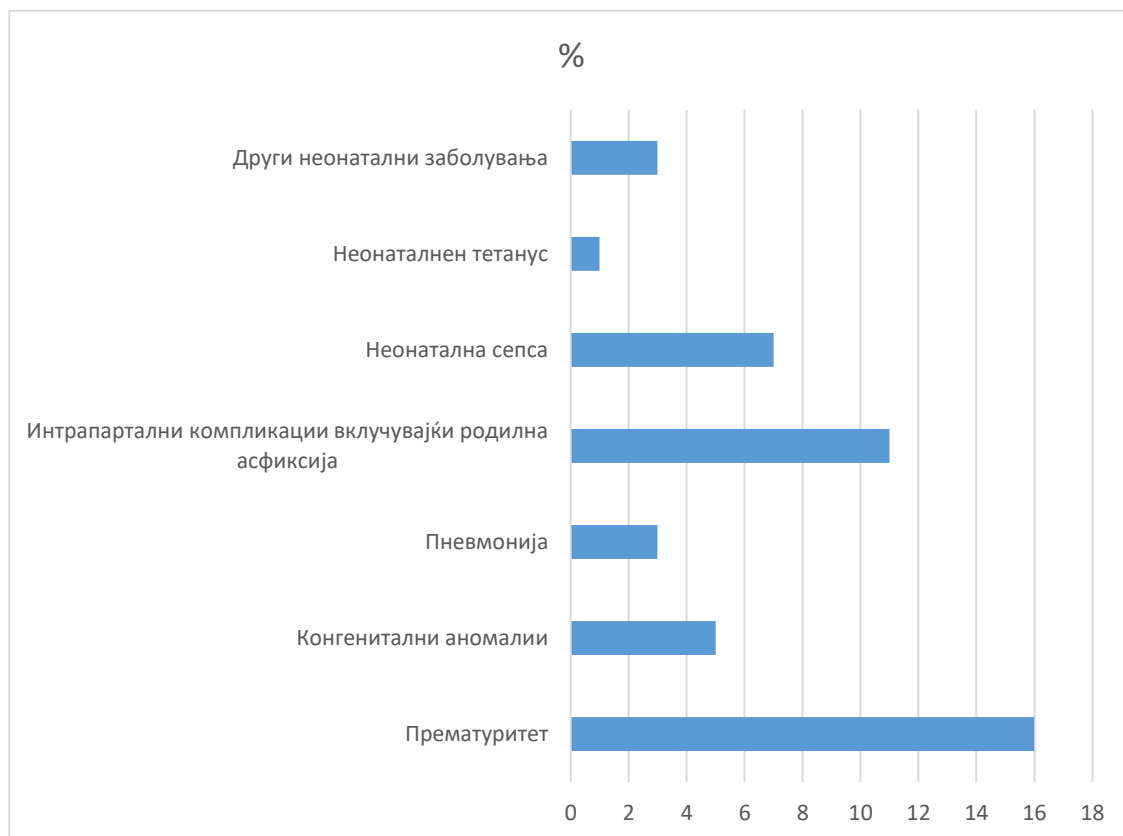
Conclusions: The methods: Th / Mo, BD / Hep, Vol BD, PL and OPVpart, were with high sensitivity and specificity in the prediction of fetal maturity with significance $p < 0,0001$; We integrated all of these methods to create a new combined original model, where the prediction of fetal maturity will be with a higher sensitivity and specificity of each method separately; The new original integrated method, fetal maturation score, is highly sensitive and specific method with excellent prediction of fetal immaturity; Fetal maturation score (FMS), as a new original method is non-invasive, inexpensive, accessible, simple, repeatable method and can be performed in routine use in any hospital facility where there will be good ultrasound device available and trained staff; Also, fetal maturation score as a new original method gives us the opportunity to determine which group of patients according to gestational age of the fetus have best treatment response and where it is necessary to be repeated to get a better fetal maturity and thereby to reduce the fetal mortality and morbidity that are among the main objectives of the action plan of the World Health Organization in 2012 and Healthy people 2020.

Вовед

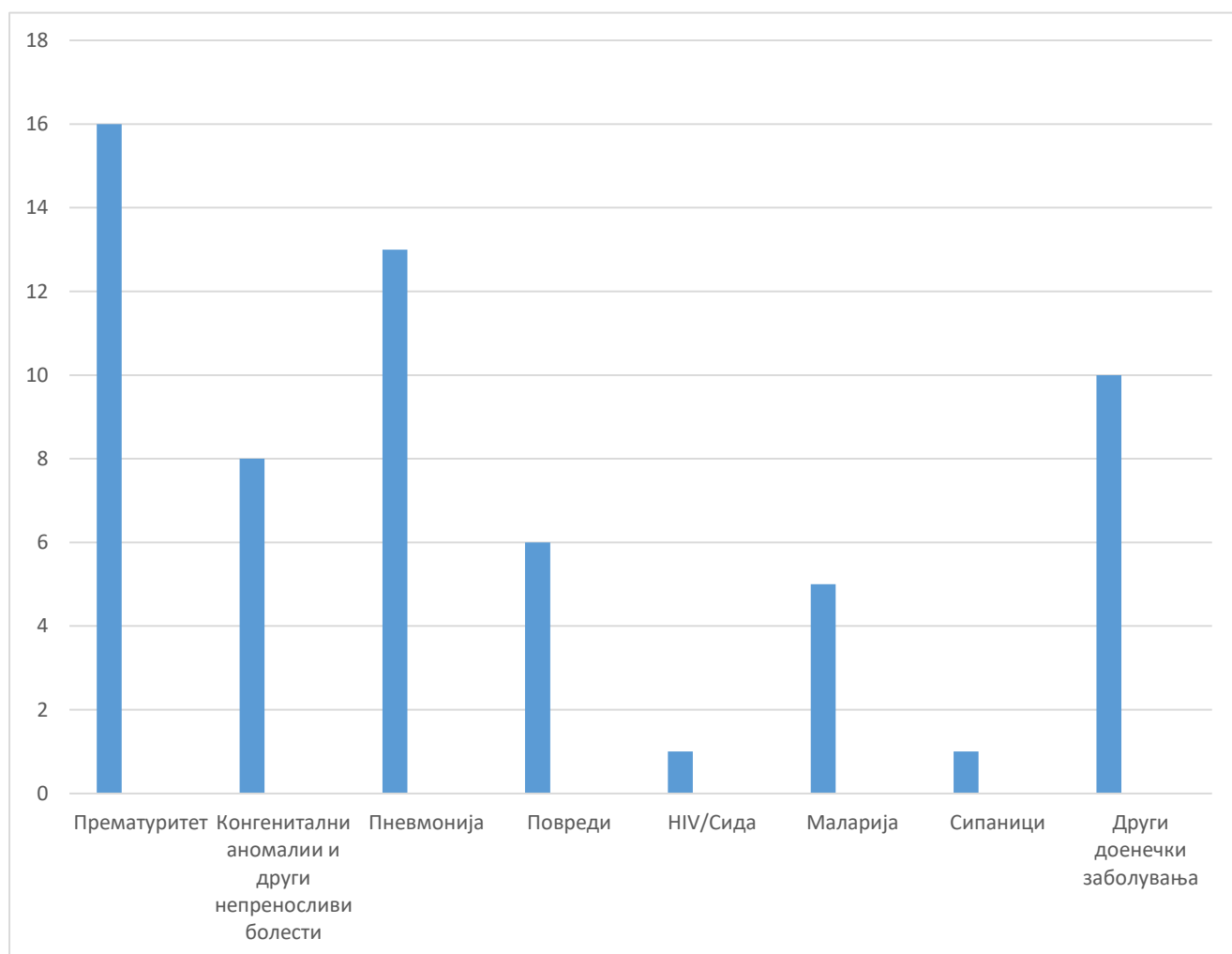
Предвременото породување се дефинира како породување пред 37 полни гестациски седмици и е сеуште една од главните причини за неонаталниот морталитет и морбидитет. Сепак доколку се дијагностицира правовремено и се успее да се третира како кај мајката во насока на сузбивање факторите кои доведуваат до предвременно породување, така и кај плодот, во насока на постигнување на соодветна фетална матурација која ќе му овозможи на новороденото по лесна адаптација во надворешната животна средина, би се постигнало намалување на перинаталниот морбидитет и морталитет, што е едно и од основните современи начела на Светската здравствена организација (СЗО).

Според податоците СЗО од 2015 година, прематуритетот е сеуште главен причинител за неонатален морбидитет и морталитет, и завзема околу 16% од сите причини за неонатална смртност¹ при што неонаталната смртност завзема околу 45% од вкупната смртност под 5 годишна возраст.

Фигура 1: Причини за неонатална смртност (0-27 дена)



Фигура 2-Причина за смртност кај деца од 1-59 месеци



Според податоците на Светската здравствена организација (СЗО), бројот на предвремено родени новороденчиња (родени пред 37 гестациски седмици) приближно изнесува 15 милиони, и сеуште е во пораст. Низ податоците од 184 земји во Светот, процентот на прематурно родени новороденчиња се движи од 5-18%².

Што претставува предвремено породување

СЗО предвременото породување го дефинира како породување пред полни 37 гестациски седмици. Гестациските седмици секогаш се дефинираат според полната гестациска недела (г.н.). На пр. 36 г.н. и 3 дена, се дефинира како 36 г.н. а не како 37. Со оваа дефиниција се прави разлика во однос на тоа што претставува предвремено породување во однос на тоа што претставува родено по мало во однос на гестациската недела (Табела 1³).

Табела 1 - Родилната тежина во перцентилен според гестациската седмица

<u>ТЕЖИНАТА (ВО ГРАМИ) ИЗРАЗЕНА ВО ПЕРЦЕНТИЛИ</u>												
<u>ГЕСТАЦИСКИ НЕДЕЛИ</u>		99%	97%	95%	90%	75%	Средна вредност	25%	10%	5%	3%	1%
	24	820	786	768	741	695	644	593	547	520	502	468
	25	957	918	897	865	812	752	692	639	607	586	547
	26	1110	1064	1040	1003	941	872	803	741	703	679	634
	27	1278	1225	1198	1155	1083	1004	924	853	810	782	730
	28	1461	1401	1369	1320	1238	1147	1057	975	926	894	834
	29	1658	1590	1554	1498	1405	1302	1199	1106	1051	1015	947
	30	1869	1792	1751	1689	1584	1468	1352	1247	1184	1144	1067
	31	2091	2005	1960	1890	1773	1643	1513	1395	1325	1280	1194
	32	2324	2228	2178	2100	1970	1825	1681	1551	1473	1422	1327

33	2564	2459	2403	2317	2173	2014	1854	1711	1625	1569	1464
34	2809	2694	2632	2538	2381	2206	2032	1874	1780	1719	1604
35	3056	2930	2864	2761	2590	2400	2210	2039	1937	1870	1745
36	3301	3165	3093	2983	2798	2593	2387	2203	2092	2020	1885
37	3540	3395	3318	3199	3001	2781	2561	2362	2244	2167	2021
38	3770	3615	3533	3407	3196	2961	2727	2516	2390	2308	2153
39	3987	3823	3736	3603	3380	3132	2884	2660	2527	2440	2276
40	4186	4014	3923	3783	3549	3288	3028	2794	2653	2562	2390
41	4365	4185	4090	3944	3700	3428	3157	2913	2766	2671	2492

Познато е уште многу одамна дека предвремено родените деца како и оние со ниска родилна тежина се подложни на по изразен морбидитет или пореметување на психо-физичкото здравје. Но дури во 19-тиот век почнало систематски да се работи на овој проблем. Ниската родилна тежина (LBW) за првпат почнува да се користи како стандард од Pierre Budin во 1888 година, кој како пронаоѓач на

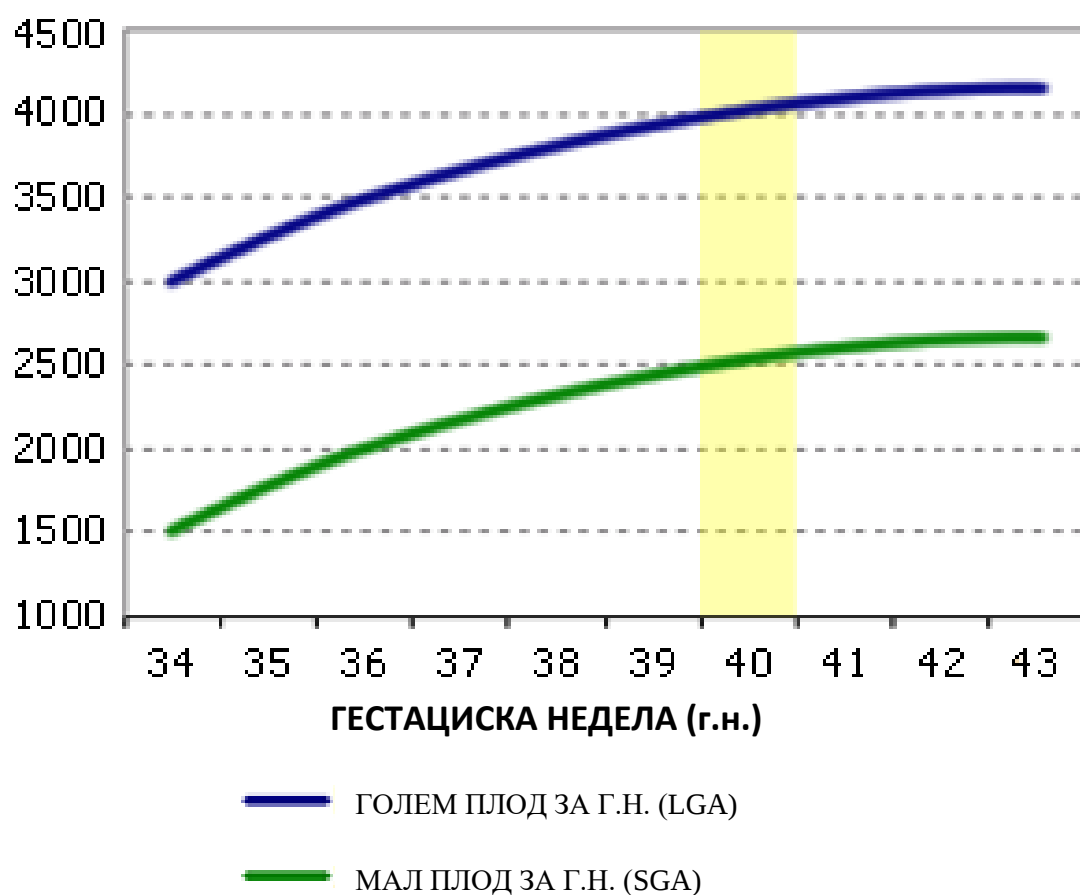
неонаталниот инкубатор, поставил некои од основните постулати на модерната перинатологија во оваа сфера и допринел во многу аспекти за намалување на неонаталната смртност.



Pierre Budin

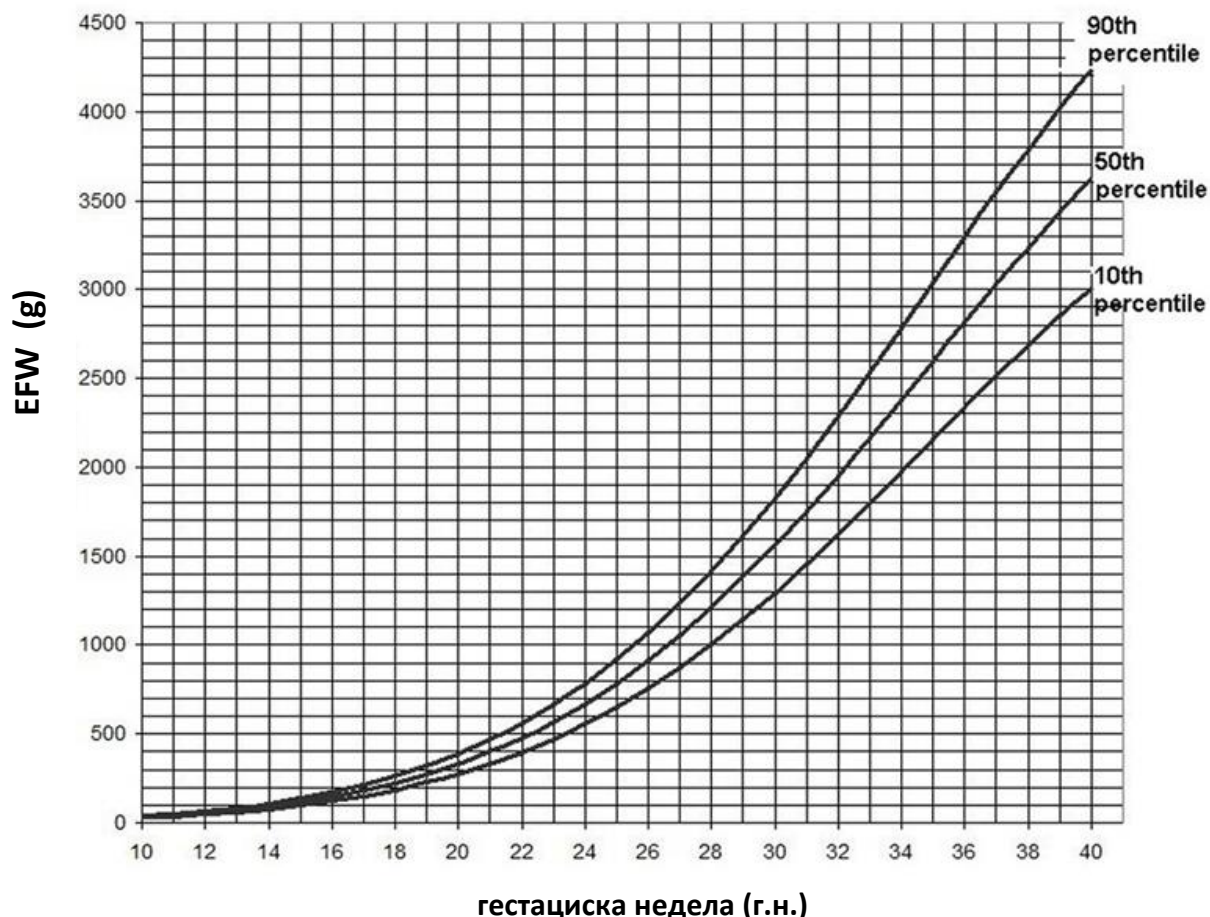
Овој стандард е прифатен од Американската асоцијација на педијатри во 1935 година. Во 1948 година СЗО го дефинира прематуритетот како породување со неонатална родилна тежина под 2500 g. Сепак LBW може да биде последица и од прематуритет и од намален или заостанат раст на плодот, или сублимат од обете компоненти. Истражувањата покажуваат дека дури 1/3 од новородените кои се под 2500 g на породување, се всушност родени во термин. Поради тоа во 1967 година, Battaglia и Lubchenco⁴ направиле практична класификација на новороденчиња според родилна тежина и гестациска седмица. Подоцна се направени и многу други криви и класификации според кои е утврдено дека мал плод за гестациската возраст или плод со застој во растот е секој плод кој е под 10 перцентили од очекуваната телесна тежина во соодветната гестациска недела (Фигура 3 и 4).

Фигура 3-тежина во грами во однос на гестациската возраст



Денес, многу истражувачи во светот сеуште ја употребуваат родилната тежина како cut-off вредност за одредување на феталниот ризик за морбидитет постпартално. Според општо прифатените критериуми во светот се користи и следната класификација на родилна тежина: соодветна тежина за гестациската возраст (AGA) од 2500g-4200g; ниска родилна тежина (LBW) под 2500 g; многу ниска родилна тежина (VLBW) под 1500g; екстремно ниска родилна тежина (ELBW) под 1000 g

Фигура 4 -ОЧЕКУВАНА ФЕТАЛНА ТЕЖИНА (EFW) СПОРЕД HADLOCK 1991



Но за да може да се стави во функција на дефиницијата за прематуритет, потребно е точно и прецизно да се знае гестациската старост на плодот. Постојат три базични методи за одредување на гестациската старост: според датумот на последната менструација, клинички преглед и ултразвучен преглед. Традиционално, бременоста трае 280 дена од датумот на последна менструација. Ова е земено како основа бидејќи средно земено, менструалниот циклус трае 28 дена, при што овулацијата настапува 14-тиот ден од почетокот на менструалниот циклус. За одредување на гестациската возраст се користи и Негеловото правило и обстетричкиот круг. Според Негеловото правило, на датумот од

првиот ден од последната менструација се одземаат 9 месеци и се додаваат 7 дена. Според тоа се пресметува веројатниот термин на породување. Според ова е направен и обстетричкиот круг на кој може според датумот на последна менструација да се пресмета гестациската возраст. Но постојат бројни студии кои покажуваат дека околу 50% од жените не можат да се сетат на точниот датум на последна менструација^{5,6,7,8}. Друга студија покажа дека кај 40% од жените било неопходно да се адаптира датумот на последната менструација според ултразвучните мерења во вториот триместар, поради дискрепанца за повеќе од 5 дена⁹. Истотака, кај жените кои имаат полицистичен оваријален синдром и имаат олиго-овулации, како и кај тие што користат орални контрацептиви или прогестерон, датумот на последна менструација не може да се користи како валиден параметар за одредување на гестациската старост на плодот.

Клиничките методи како одредување на бета ХЦГ, одредување на големината на матката, први движења на плодот, нивото на фундусот на матката, може приближно да ја одредат гестациската возраст, но сепак може погрешно да не наведат кај мултипна бременост, поголеми миоматозни јазли на матката или премногу полн мочен меур.

Сепак, како нај точни се сметаат ултразвучните мерења, особено во првиот триместар од бременоста со 95% интервал на доверба и грешка од ± 3 до 5 дена. На почетокот како основна мерка за одредување на гестациска старост се користи средниот дијаметар на гестацискиот сакус, и се пресметува според посебни таблици, но сепак многу по точни се мерењата на растојанието теме-тртица (CRL) од кое со специјална формула се одредува гестациската старост: $\text{Гестациска недела} = -0.0007 (CRL)^2 + 0.1584 (CRL) + 5.2876$. Оваа формула е најточна помеѓу 7 и 10 г.н. од првиот ден на последниот менструален циклус и има 95% интервал на доверба $[\pm] 6$ дена¹⁰. На новите софистицирани ултразвучни апарати оваа формула прецизно софтверски ја пресметува гестациската старост на плодот.

Фигура 5- Мерење на растојание теме-тртица (CRL)



Во вториот триместар, пак, мерења на мултипли параметри даваат нај прецизни резултати во одредување на гестациската старост^{11,12}.

Компарирано со трансвагинален ултразвук, трансабдоминалниот ултразвук може да има степен на грешка во пресметување на гестациската возраст од 1,6 дена¹³

За разлика од единечните бремености, кај близначната бременост по прецизни резултати се добиваат со одредување на гестациската старост на помалиот близначен плод¹⁴.

Skupski и сор.¹⁵ во јануари 2016 година развија формула за одредување на гестациска старост од феталната биометрија според која гестациската старост се пресметува на следниот начин:

$$\text{Г.Н.} = 7.85 - 0.127 * \text{BPD} + 0.07304 * \text{HC} + 0.00638 * \text{AC} + 0.122 * \text{FL} + 0.000685 \\ * \text{BPD} * \text{AC} - 0.00015 * \text{HC} * \text{AC}$$

Легенда: . Гестациска недела (г.н.); бипариетален дијаметар(BPD); циркумференција на глава (HC); абдоменална циркумференција (AC); должина на фемур (FL).

Пресметување на гестациската старост во третиот триместар со одредување на биометриските параметри на плодот дава многу помалку точни резултати кои зависат и од индивидуалните карактеристики и генетскиот потенцијал на плодот. Hadlock и сор. утврдиле дека овие разлики можат да достигнат растојание и од ± 3 гестациски седмици¹⁶.

Табела 2 – Одредување на гестациска старост според бипариетален дијаметар со 95% интервал на доверба- Hadlock и сор. 1984 година

BPD (mm)	Г.Н.	95% интервал на доверба
59,0	24	21,9-26,1
62,0	25	22,9-27,1
65,0	26	23,9-28,1
68,0	27	24,9-29,1
71,0	28	25,9-30,1
73,0	29	26,9-31,1
76,0	30	27,0-33,0
78,0	31	28,0-34,0
81,0	32	29,0-35,0
83,0	33	30,0-36,0
85,0	34	31,0-37,0
87,0	35	32,0-38,0
89,0	36	33,0-39,0

Одредување на феталната матурација преку утврдување на осификациските центри може исто да биде од помош за приближно одредување на гестациската старост на плодот¹⁷. Дисталните феморални епифизи се појавуваат околу 32-33 г.н., но не може да се исклучи дека можат да бидат детектирани и во 29 г.н¹⁸. Дистална феморална епифиза поголема од 7 mm одговара на гестациска старост поголема од 37 г.н. Визуелизација пак на проксимална епифиза на тибија, укажува на гестациска старост поголема од 35 г.н.

Сепак според клиничките водичи на Националниот институт за здравје и клиничка квалитет (NICE) кои се користат и во Република Македонија, гестациската старост најдобро е да се одредува според растојанието теме-тртица CRL, доколку вредноста е до 84 mm, а над таа вредност според одредување на циркумференцијата на главата на плодот HC¹⁹.

Одредување на гестациската старост е многу важно, бидејќи породувањето пред полни 37 г.н. со себе носи голем ризик за неонатален морбидитет и морталитет.

Според податоците на СЗО²⁰, секоја година предвремено се породуваат (пред полни 37 г.н.) околу 15 милиони новороденчиња, што значи 1 новородено на секои 10 родени, и оваа бројка постојано расте. Предвременото породување е водечка причина за смртност кај децата под 5 годишна возраст и е одговорно за околу 1 милион смртни случаи во 2015 година.

Инциденца на доенечка смртност во Светот според СЗО

Во 2015 година, забележан е смртен исход кај околу 5,9 милиони деца под 5 годишна возраст, со глобална под 5 годишна стапка на смртност од околу 42,5% на 1000 живородени². Од нив 45% биле во неонаталниот период, со неонатална стапка на смртност од 19%. Највисока стапка на смртност е во Суб-сахарска Африка, со 1 на 12 починати деца под 5 годишна возраст, а по нив следува Јужна Азија

со 1 на 19 деца до 5 годишна возраст. Во нашата земја стапката на доенечка смртност во 2012 година изнесувала 9,8 на 1000 живородени, што е двојно поголемо од Европската унија. Од нив околу 81% се во првите 30 дена, а 51,7% во првите 6 дена, од кои дури $\frac{1}{4}$ во првите 24 часа³. Како и во Светот и Европа, и во Република Македонија најголем причинител на перинатална смртност е прематуритетот, кој е главен етиолошки фактор за настанување на неонаталниот респираторен дистрес синдром (Табела 3).

Табела 3: Стапки на смртност во 2012 година споредбено во Република Македонија и Европа.

Индикатор	Европа	Македонија
Перинатална смртност (на 1000 родени)	8	12,8
Доенечка смртност (на 1000 живородени)	4,2	9,8
% на живородени со ТТ под 2500 грама	6,9	7,2

Предвремено породување

Предвременото породување се дефинира како породување пред полни 37 г.н. Може да се подели во три категории:

- екстремно предвремено породување <28 г.н.
- изразено предвремено породување 28-32 г.н.

- средно до доцно предвременно породување 32-37 г.н.

Главни причинители за предвременото породување се инфекциите и хроничните состојби како дијабетес и висок крвен притисок, но дел од факторите отпаѓаат и на генетско влијание. Понекогаш можно е и причинителот за предвременно породување да остане непознат.

Во Светот, повеќе од 60%, предвременото породување се јавува во Африка и Јужна Азија. Сепак проблемот е глобален. Во светски размери во ниско-развиените земји се јавуваат во 12% , а во високо-развиените, во 9%. Но разликата е во постпарталното преживување. Во високо развиените земји скоро сите новороденчиња преживуваат, за разлика од тоа, во ниско-развиените земји, новороденчињата под 32 г.н. многу тешко преживуваат.

Blencowe и сор. во 2012 година ги презентираа податоците за 10те земји во кои е највисок бројот на предвременно породени, како и со највисока стапка на 100 живородени²¹.

Табела 4 - 10 земји со најголема бројка на предвремени породувања

Индија	3 519 100
Кина	1 172 300
Нигерија	773 600
Пакистан	748 100
Индонезија	675 700
САД	517 400

Бангладеш	424 100
Филипини	348 900
Демократска Република Конго	341 400
Бразил	279 300

Табела 5 - 10 земји со најголема стака на предвременно породување на 100 живородени

Малави	18,1
Коморос	16,7
Конго	16,7
Зимбабве	16,6
Екваторијална Гвинеја	16,5
Мозамбик	16,4
Габон	16,3
Пакистан	15,8
Индонезија	15,5
Мавританија	15,4

Најголемиот причинител за неонаталната смртност како во Светот така и кај нас, како што е погоре прикажано во Табела 3, е респираторниот дистрес синдром. Неонаталниот респираторен дистрес синдром (RDS) настанува како последица на ателектаза поради хијалино-мембранска болест и е еден од најголемите причинители за феталниот морталитет. Настанува како резултат на недостиг на сурфактант предизвикувајќи зголемена површинска напнатост на алвеолите која води кон нивна намалена растегливост, со што се намалува можноста за нивна експанзија и со тоа се оневозможува воспоставување на процесот на дишење кај иматурното новородено, опишано како главен етиолошки фактор за хијалино мембранската болест во студијата на Avery и Mead од 1959 год.²²; Mahaffey et al. во 1959 год.²³; Adams et al. 1967 год.²⁴; Northway et al. 1967 год.²⁵. Во процесот на феталното созревање, белите дробови се најважниот орган за опстанок во екстра утерината средина. Кај иматурни плодови кај кои белите дробови се неразвиени, веднаш по породувањето потребен е интензивен мониторинг и третман. Затоа многу е важна пренаталната предикција на феталниот матуритет, како би се обезбедил адекватен третман за подобрување на феталната зрелост, а со тоа и постпарталната адаптација на плодот, намалување на морбидитетот и морталитетот кај новороденото. Постојат различни техники за одредување на феталната зрелост, но најголем дел од нив се инвазивни и со себе носат ризик за предвремено породување или инфекција кај ионака иматурниот плод кој е со послаб имунолошки капацитет.

Една од најстарите техники и сеуште еден од златните стандарди за одредување на фетална зрелост, е соодносот помеѓу лецитинот и сфингомиелинот во плодовата вода, како предиктори на создадениот сурфактант неопходен за намалување на површинската напнатост на белодробните алвеоли, нивна експанзија која е неопходна за процесот на дишење. Соодносот лецитин/сфингомиелин

(L/S) е еднаков некаде до 32/33 г.н. а потоа расте нивото на лецитин кој го прави сурфактантот по ефективен со што го подобрува процесот на дишење. Неопходно е разликата меѓу лецитинот и сфингомиелинот да достигне висока вредност така да нивниот сооднос биде поголем од 1.5, а најдобро 2 и повеќе, за да плодот биде со полна белодробна и воопшто фетална зрелост. Техниката на одредување на соодносот на L/S од плодова вода по пат на амниоцентеза за првпат е спомената во студијата на Gluck et al. 1971 год.²⁶ и Whitfield et al. 1972 год.²⁷. Во рамките на оваа метода се одредува и нивото на гликоза и уреа во плодовата вода, како дополнителни фактори кои ја одредуваат феталната зрелост.

Во Република Македонија за прв пат амниоцентеза е изведена во 1972 од Проф. д-р Златан Џиков, на Универзитетската клиника за гинекологија и акушерство, во Скопје, кој своите први резултати од пренаталната детекција на состојбата на плодот и детекција на гестациската старост, ги објавил во 1979 год., а од истата област во 1981 год. ја одбранил и својата хабилитација, како втора докторска дисертација од областа на гинекологија и акушерство^{28, 29, 30}.

Во поново време, како поедноставна метода со голема сензитивност и специфичност е опишана методата на одредување на ламеларни телца во плодова вода (LBC), која е инвазивна метода, но е полесна за лабораториска изработка и дава побрз резултат. Првпат во литературата оваа метода ја опишал Dubin SB во 1989 год.³¹, Bowie et al. во 1991 год.³², и Ashwood et al. во 1993 год.³³. Оваа метода полесно и сигурно станува златен стандард за пренатално одредување на феталната зрелост и скоро комплетно ја замени методата на одредување на L/S соодносот во плодова вода.

Кога се очекува предвремено породување, евалуација на феталното белодробие е од особено значење поради неговиот сигнификантен импакт на неонаталната прогноза и феталниот морбидитет и морталитет. Дензитетот на феталното белодробие зависи од присуството на течност во него. Во почетокот на бременоста феталното белодробие заради отсуство на течност има хиперехоген дензитет.

Тој се менува со феталната зрелост. Со формирање на сурфактантот се менува дензитетот на феталното белодробие, како и со експанзијата на алвеолите, и станува хистограмски близок до сигналот на феталниот црн дроб. Затоа интензитетот на хистограмскиот сигнал на црниот дроб, се користи за стандардизација на мерењето на интензитетот на сигналот на феталното белодробие, особено поради тоа што ги содржи и другите елементи потребни за стандардизација на мерењето а тоа се: слична големина, блиска позиција, хомогеност и стабилност во тек на бременоста. Иако интензитетот на сигналот на феталниот црн дроб може да биде дискретно променлив во тек на бременоста, Duncan et al. 1997³⁴ и Li et al. 2013³⁵, сепак феталниот црн дроб најмногу ги исполнува сите овие барања.

Развојот на феталното белодробие може да биде поделено во 5 фази Haddad et al. 2004³⁶:

1. ембрионален стадиум (4-6 г.н.)
2. псеудо-гландуларен стадиум (6-17 г.н.)
3. каналикуларен стадиум (16-28 г.н.)
4. сакусен стадиум (26-38 г.н.)
5. алвеоларен стадиум (36+ г.н.)

Во процесот на матурација на феталното белодробие, тоа станува секретирачки орган, после псеудо-гландуларната фаза. Идниот воздушен простор станува исполнет со течност богата со Cl⁻, K⁺, H⁺, која ја продуцираат епителните клетки, се движи низ трахеата и се излучува во амнионската шуплина. Балансот во овој процес е битен фактор во матурацијата на феталното белодробие, Bland и Nielson 1992³⁷. Бидејќи течноста во феталното белодробие ја произведуваат епителните клетки, продукцијата започнува во доцната фаза на каналикуларен стадиум, кога епителните клетки се формираат. Оваа продукција расте со зголемување на зрелоста на феталното белодробие, такашто тоа станува орган богат со течност. Со зголемување на гестациската старост, се зголемува и епителната површина како и микроциркулацијата, а со тоа и производството на течност. Поради тоа белодробие

со својата матурација ја зголемува својата хипоехогеност, која станува блиска до дензитетот на феталниот црн дроб со што суштински со неинвазивна метода се докажува феталната матурација, Greenough 2008³⁸, Serizawa и Maeda 2010³⁹.

Во текот на матурацијата на феталните органи, различни промени настануваат и во феталниот мозок. Промените кои настануваат во феталниот мозок како резултат на развојниот циклус се должат на процесот на миелинизација кој е многу слабо развиен од 29-30 г.н., средно развиен од 32-34 г.н. за да оптимално се развие веќе над 37, а особено во 38 г.н. Овие промени се и докажани во повеќе наврати во тек на студии за феталниот неуро-развоен процес со помош на Магнетна резонанца опишани во Атласот на Paul Griffiths 2010⁴⁰, каде е опишано нивото на интензитет на таламусната миелинизација во корелација со гестациската старост. Сето ова покажува дека интензитетот на сигналот на феталниот таламус може да биде сигнификантен маркер за испитување на фетална зрелост, а со тоа да стане дел од оваа студија во која ќе се утврди неговата значајност како поедначен маркер, како и во содејство со другите маркери.

Во тек на феталниот развој направени се неколку студии, една од нив е и студијата на Azrigua 2010⁴¹, во која е забележано дека во тек на феталната матурација настануваат промени и во феталната циркулација, особено феталната пулмонална артерија чии параметри се менуваат со гестациските недели и на тој начин постои објективна можност да корелираат и со феталната зрелост. Поради тоа и овој параметар стана интересен во однос на одредување на феталната зрелост и се одлучи да биде вклучен во оваа студија.

Во тек на оваа студија ќе се користи и системот за градација на зрелоста на постелката кој е објавен од Grannum и сор. уште во далечната 1979 год.⁴², но се користи и ден денес. Во вој систем на градација постојат 4 фази на зрелост на постелката односно од 0-III степен на зрелост на постелката, кој се одредува ултрасонографски во зависност од промените на хорионската плоча, плацентарната

субстанца и базалниот слој. Според овој систем на градација: 0 стептен: Во овој стадиум хорионската плоча се идентификува како мазна линија без вдлабнувања. Плацентарната субстанца и базалниот слој се хомогени. Во стадиум I, хорионската плоча добива субтилни вдлабнувања, а плацентарната субстанца лесна ехогеност. Во стадиум II, плацентарната субстанца добива бројни ехогени зони на дензитет кои на места се конфлуентни и се повеќе распространети во базалниот слој. Вдлабнувањата на хорионската плоча се мали во форма на заплата, но стасуваат до плацентарната субстанца. Во III стадиум, вдлабнувањата на хорионската плоча одделуваат цели компартмани (котиледони) и стигнуваат до базалниот слој, а хипердензитичните ехоа се уште побројни и го зафаќаат целиот слој на плацентарна субстанца. Овој градационен систем сам по себе е стар метод и тој до 34 г.н. најчесто се јавува само до II стадиум, но во склоп со другите маркери се смета дека може значајно да придонесе во подобрување на сензитивноста и специфичноста на одредување на феталната зрелост со неинвазивна метода поради што е вклучен како маркер во оваа студија. Дека постои значајна корелација помеѓу феталната зрелост и градусот на постелката поажале во своите студии и Petrucha и сор. 1982⁴³, Tabsh 1985⁴⁴.

Присуство или отсуство на партикли во амнионската течност, познато е дека корелираат со феталната зрелост. Постојат повеќе дамнешни студии кои тоа го потврдуваат. Една од првите студии на тоа поле е направена уште 1985 година од Gross и сор.⁴⁵ во која е потврдено дека присуството на партикли во амнионската течност сигнификантно корелира со наодот од лецитин/сфингомиелин соодносот, како и со соодносот на ламеларните телца во поново време, односно со нивото на фетална зрелост. Сепак до сега не е испитан нејзиниот сооднос со другите предложени маркери се со цел да се добие нов интегриран метод кој ќе биде со поголема сензитивност и специфичност од досегашните а сепак ќе биде неинвазивен, а со тоа и многу значаен за унапредување на здравјето и на мајката и на плодот.

Денес постојат повеќе обиди да се пронајде најадекватна не-инвазивна метода за пренатална предикција на феталниот матуритет. Една од нив е и методата на одредување на фетална зрелост преку одредување на сооднос во дензитетот помеѓу феталното белодробие и феталниот хепар со помош на магнетна резонанца. Оваа метода дава солидни резултати, но е премногу скапа за да се воведи во рутинска изработка. Поради тоа во оваа студија ќе се направи хистограмско одредување на интензитет на сигналот на феталното белодробие и ќе се спореди со феталниот хепар како најсоодветен маркер за споредба поради својата стабилност во тек на феталниот развој.

Мотив за изработка на студијата

Прематуритетот и феталната незрелост се едни од главните причини за висок перинатален морталитет и морбидитет. Навремено одредување на феталната незрелост со неинвазивна метода обезбедува навремен третман, помал ризик за компликации од инвазивна интервенција, одредување на оптимална доза за зреење на фетално белодробие во зависност од феталниот одговор на дадената терапија, што се и главен мотив за изработка на оваа студија.

Цели

- Да се испита валидноста на нов оригинален интегриран метод за предикција на фетална зрелост кој ќе биде не-инвазивен, ефтин, достапен, едноставен, повторлив и ќе може да се изведува во рутинска употреба во секоја болничка установа каде ќе има достапен добар ултразвучен апарат и едуциран кадар, преку одредување на неговата сензитивност и специфичност.
- Да се утврди во која група според гестациската возраст на плодот најдобро делува третманот и каде е неопходно тој да се повтори за да се добие подобра фетална зрелост, а со тоа и

намалување на феталниот морталитет и морбидитет кои се едни од главните цели на акциониот план на Светската здравствена организација од 2012 год.⁴⁶, Healthy people 2020⁴⁷.

Материјал и методи

Студијата претставува проспективна клиничка опсервациско-интервенциска студија. Во тек на оваа студија испитани се 100 пациентки од кои 50 со претечко предвремено породување (испитувани случаи) и 50 контролни случаи кои се во термин за породување. Студијата се изработуваше на Универзитетската клиника за гинекологија и акушерство, при Медицинскиот факултет, Универзитет Св. Кирил и Методиј, Скопје, Република Македонија. Според инклузионите критериуми за изборот на пациентки, во студијата се вклучени пациентки со предвремено прснати плодови обвивки (PPROM), со предвремени болки и очекувано предвремено породување (PPI), или со очекуван предвремен царски рез (PSC). Според ексклузионите критериуми, од студијата се исклучени пациентки со аномалии на плодот, повеќеплодова бременост, и присуство на заболувања кај мајката. За истражувањето се користеше ултразвучен апарат Voluson expert E8. Иследувањето е изведувано со полу-конвексна ултразвучна сонда од 3.5 MHz, трансабдоминално. Во студијата, феталната зрелост се испитуваше пред и по третманот за зреење на фетално белодробие со помош на следниве индикатори:

1. Мерење на протокот на а. pulmonalis (брзината на систолниот пик PSV, и односот помеѓу времето на акцелерација и ежекција (AT/ET);

2. Мерење на тоталниот пулмонарен волумен;
3. Хистограмски интензитет на сигналот од феталното белодробие во однос на дензитетот на феталниот црн дроб;
4. Хистограмски дензитет на феталниот таламус во однос на околното мозочно ткиво;
5. Одредување на соодносот на торакалната циркумференција наспроти абдоминалната циркумференција на плодот.

Тие се споредуваат со досегашната инвазивна метода испитување на ламеларни телца и со златниот стандард - респираторниот дистрес синдром:

- Мерење на ламеларни телца (LBC) во плодова вода, е вршено онаму каде што има можност и не се загрозува здравствената состојба и на мајката и на плодот;
- Одредување на постпарталниот респираторен дистрес синдром (RDS).

Тие постпартално се корелираат со степенот на неонаталниот респираторен дистрес синдром (RDS). Онаму каде што имаше можност, се направи и корелација со досегашната инвазивна метода за предикција на фетална зрелост преку иследување на ламеларни телца (LBC) во плодова вода, добиена со амниоцентеза која е стандардна процедура.

За понатамошна евалуација како дополнителни методи се користеа и:

1. Присуството на партикли во плодова вода;
2. Степенот на зрелост на постелката.

Пациентките беа поделени во пет групи и тоа првите четири групи се испитувани случаи со претечко предвременно породување и петата група се контролни случаи кои се во термин за породување:

1. 28-30 г.н.;
2. 30(+1ден)-32 г.н.;
3. 32 (+1ден)- 34 г.н.
4. 34 (+1ден)-36 (+6дена)
5. ≥ 37 г.н. (контролни случаи)

Иследувањето се изведуваше во два акта, пред и 72 часа по давање на терапија со Амр. Betamethasone а 14 mg/II дози/24h, според стандарден протокол за созревање на феталното белодробие. Добиените резултати се следеа најмногу до 72 часа, а потоа се споредуваа со степенот на постпарталниот респираторен дистрес синдром (RDS), кој се користеше како златен стандард. Доколку пациентката не беше породена до 72 часа од последното мерење, таа беше исклучена од студијата.

Податоците за пациентките се собираа преку претходно припремен прашалник за оваа научна студија, кој заедно со деталниот протокол за работа се претставени во анекс 1 (стр. 111) и анекс 2 (стр. 123).

За учество во оваа студија, пациентките претходно беа детално запознаени со студијата, и потпишаа сертификат за согласност. Студијата беше одобрена од Етичкиот комитет за истражување на луѓе при Медицинскиот факултет во Скопје.

За статистичка обработка се користеа MS Excel, SPSS, MedCalc, Social Sciece Statistics, GraphPad за изработка на стандардните статистички процедури за обработка на податоците: средна вредност, стандардна девијација, Pearsonова и Spearman's Rho корелација, анализа на варијанса, Student t тест за парова анализа и одредување на p вредност за статистичка значајност. Беше одредена и специфичноста и сензитивноста на новата метода во однос на досегашната инвазивна стандардна процедура, иследување на LBC во плодова вода. Заради безбедност на пациентката и плодот, етички не беше оправдано да се користи инвазивната метода кај пациентки кај кои постоеше можност да се загрози здравствената состојба на мајката или на плодот. Поради тоа, инвазивната метода не беше изведена кај сите пациентки и како златен стандард се користеше постпарталниот RDS. Поради тоа, сензитивноста и специфичноста на новата метода, се споредуваше и со златниот стандард, постпарталниот RDS. Се направи и линеарна регресиона анализа на тестовите за да се одреди нивната дистрибуција во однос на гестациската возраст како и дали тестовите имаат предиктивна вредност за респираторен дистрес синдром. За евалуација на дијагностичките тестови се одреди нивната сензитивност и специфичност, cut-off вредности што овозможи изработка на нивни ROC (Receiver operating characteristic) криви и одредување на AUC(Area under curve) вредности. За статистичка сигнификантност се сметаше вредноста за $p < 0,05$.

- Мерење на протокот на главната пулмонална артерија

Начин на изведување на мерењето: кај секоја пациентка која ги исполнуваше инклузионите критериуми претходно наведени, се направија серија ултразвучни мерења со полу-конвексна сонда од 3,5 MHz, трансабдоминално, со ултразвучен апарат GE Voluson E8 expert. Пациентките беа поставени во полу-легната позиција. За да се измери протокот на феталната пулмонална артерија, се направи трансверзален пресек на феталниот торакс и се пронајде 4 коморен пресек на срцето. При тоа се визуелизира феталната пулмонална артерија која се маркира со Color и HD Color Doppler. како и пулсен Doppler. Допплерската мерна порта треба да биде со ширина 2-3 mm и се става на излезот на пулмоналната артерија од десната комора веднаш над пулмоналната валвула, пред бифуркацијата на пулмоналната артерија. Аголот на звучниот бран се поставува од 0-15 степени. За да се добие оваа слика потребен е десно-коморен outflow приказ или приказ на дукталниот аркус (Фигура 6).

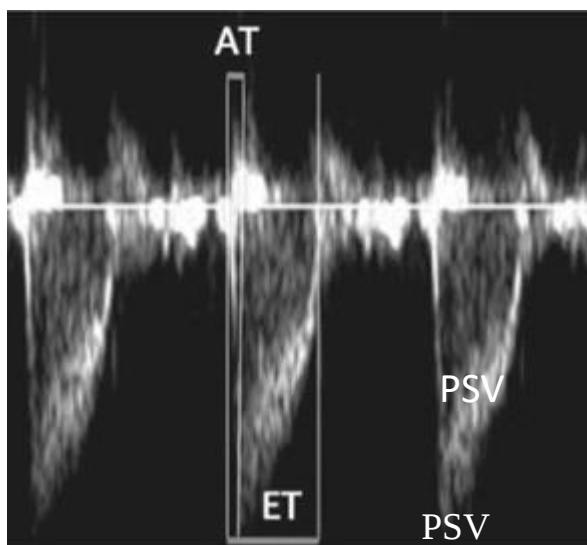
Фигура 6- Десно-коморен outflow приказ



За да се направи мерењето, потребни беа најмалку 3 еднакви систолно-дијастолни записи кај кои беа мерени (Фигура 7):

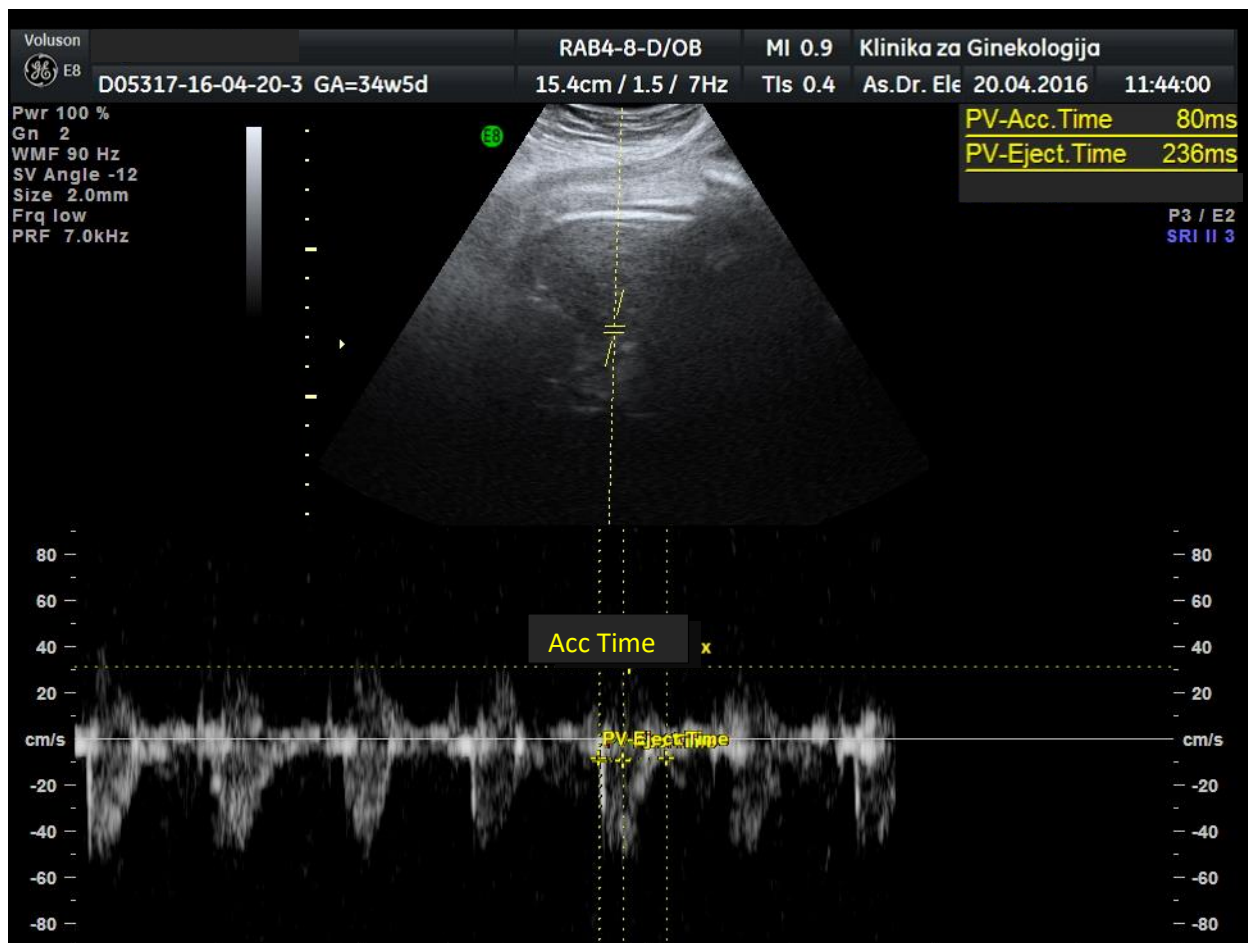
- времето на акцелерација - AT;
- времето на ежекција - ET;
- соодносот на времињата на акцелерација и ежекција – AT/ET;
- брзината систолниот пик – PSV.

Фигура 7- Мерење на време на акцелерација, ежекција, нивниот сооднос и систолниот пик

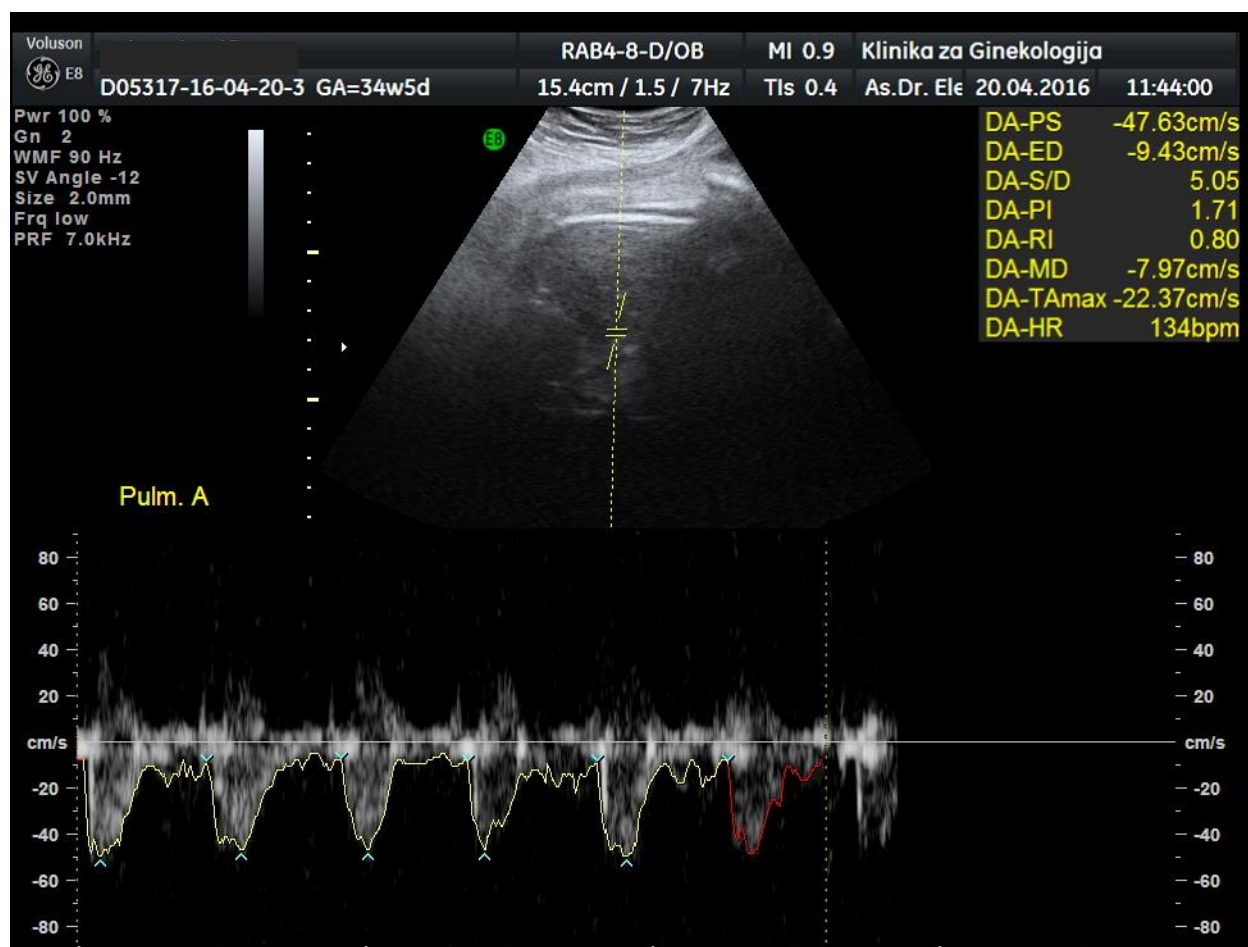


Времето на акцелерација (AT) се мери од почетокот на систолата, до систолниот пик, времето на ежекција (ET) се мери од почетокот до крајот на систолата. Потоа математички се пресметува нивниот сооднос (AT/ET). Во склоп на автоматското мерење на протокот се добиваа и пулсатилниот и резистентниот индекс на пулмоналната артерија (RI, PI), како и најниската дијастолна брзина на протокот (EDV).

Фигура 8 - Мерење на AT, ET, AT/ET на пулмоналната артерија на фетусот



Фигура 9 - Мерење на PSV, RI, PI, EDV, FHR на плодот



- Мерење на тоталниот пулмонален волумен;

Начин на изведување на методата: мерењето на тоталниот пулмонален волумен се изведуваше трансабдоминално во полу-легната позиција на пациентката, при што се користеше трансверзален пресек на феталниот торакс. Со претпоставка дека белиот дроб има геометриска фигура на пирамида, за да се измери неговиот волумен потребно е да се измери плоштината на неговата база и да се помножи со $1/3$ од неговата висина. Поради тоа во тек на нашата студија за да се добие вредноста на тоталниот пулмонален волумен се мереа плоштината на двете белодробни крила во cm^2 по пат на area tracing, и висината на десниот бел дроб во cm . Потоа се користеше формула за математичко адаптирање на мерењето приближно исто како мерење со 3D VOCAL (virtual organ computer-aided analysis) методата. За таа цел се користеше следната математичка формула:

$$3D \text{ VOCAL мерењето} = 4,24 + \{1,53 \times [(\text{ЗПБК}) \times 1/3 \text{ од висината на десниот бел дроб}]\}$$

Легенда: ЗПБК (збир на плоштините на базите на двете белодробни крила)

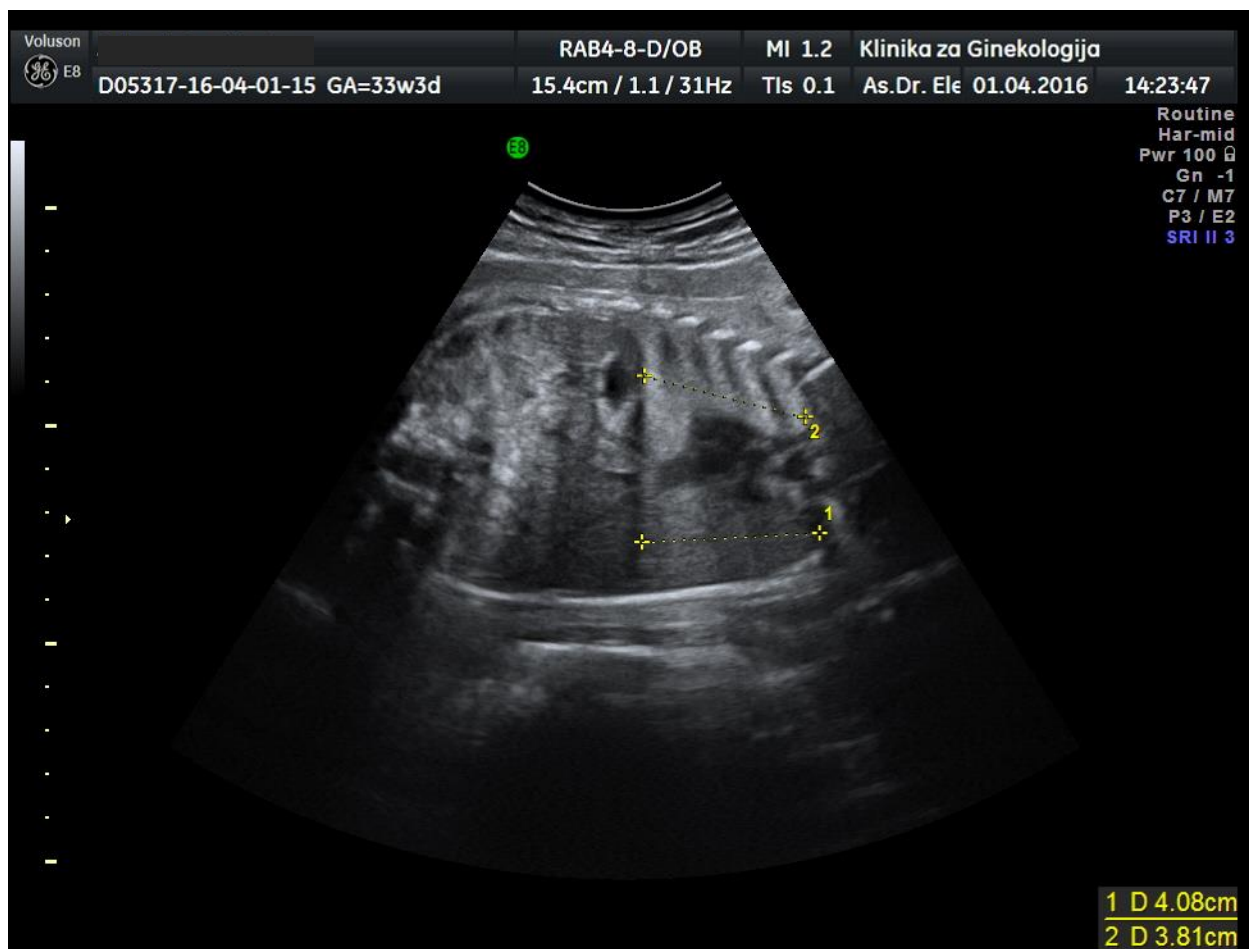
Добиените вредности на тоталниот пулмонален волумен беа пресметани во ml (Фигура 10, 11).

Истотака во тек на ова мерење се одредуваше и соодносот на торакалната циркумференција (ТС) во cm и абдоминалната циркумференција (АС) во cm , TC/AC .

Фигура 10 - Мерење на плошна на базата на двете белодробни крила



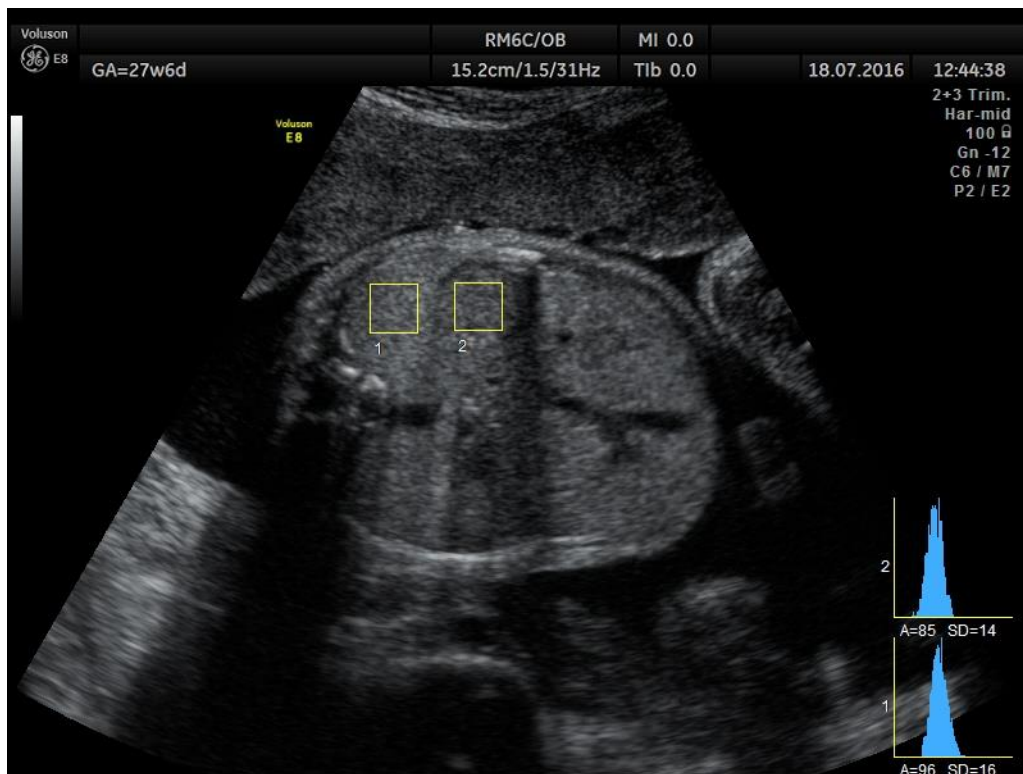
Фигура 11 - Мерење на висината на белодробните крила



- Мерење на хистограмскиот интензитет на сигналот од феталното белодробие во однос на дензитетот на феталниот црн дроб;

Начин на изведување на методата: мерењето на интензитетот на сигналот на феталното белодробие во однос на феталниот црн дроб се изведуваше во полу-легната состојба на пациентката трансабдоминално. Ултразвучно, се прави лонгитудинален пресек на плодот, или во трансверзален пресек но така да се избегнат додатни појачувања на дензитетот од ребрата и феталниот `рбетен столб, и во иста рамнина да се видат и белите дробови и црниот дроб на плодот. Потребно беше да се исклучат софтверските решенија кои пост процесно ја менуваат сликата како SRI, CRI, iBeam, iClear, SRF....., а да се вклучат хармоничните решенија, ниско, средно или високо. (Har Low, Har Med или Har High). Потоа со хистограмскиот софтвер се правеа мерења на интензитетот на сигналот на белите дробови и црниот дроб, и потоа математички се одредуваше нивниот сооднос (Фигура 12).

Фигура 12 - Мерење на интензитетот на сигналот на феталното белодробие во однос на феталниот црн дроб

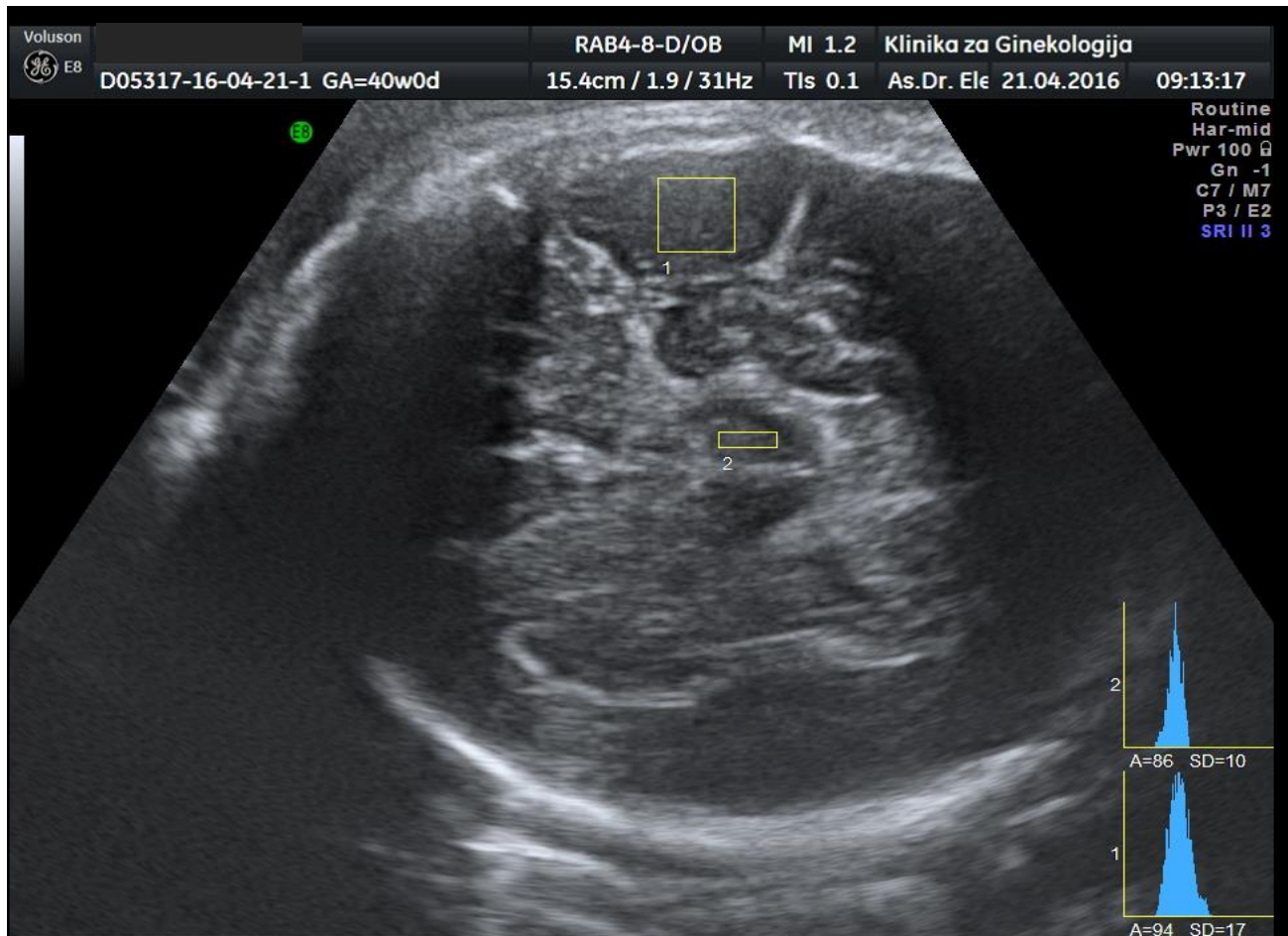


- Хистограмско мерење на дензитетот на феталниот таламус

во однос на околното мозочно ткиво;

Начин на изведување на методата: мерењето на интензитетот на сигналот на феталниот таламус во однос на околното мозочно ткиво се изведуваше во полу-легната состојба на пациентката трансабдоминално. Ултразвучно се правеше трансверзален пресек на черепот на плодот на ниво на таламус. Како и во претходното мерење, потребно беше да се исклучат софтверските решенија кои пост процесно ја менуваат сликата како SRI, CRI, iBeam, iClear, SRF....., а да се вклучат хармоничните решенија, ниско, средно или високо. (Har Low, Har Med или Har High). Потоа со хистограмскиот софтвер се правеа мерења на интензитетот на сигналот на феталниот таламус и околното мозочно ткиво помеѓу таламусот и париеталните коски кое е ехогено во тек на целата бременост, и потоа математички се одредуваше нивниот сооднос (Фигура 13).

Фигура 13 - Мерење на интензитетот на сигналот на феталниот таламус наспроти околното мозочно ткиво



- Утврдување на присуство на партикли во плодова вода;

Во тек на ултразвучните мерења кај пациентки со цел воденик и оптимално количество на плодова вода се мониторираше и забележуваше и присуството или отсуството на партикли во плодовата вода како еден од познатите фактори кои може да укажуваат на одреден степен на фетална зрелост. обично нивното изразено присуство со крупни партикли со висока ехогеност укажува на висок степен на фетална матурација (Фигура 14).

Фигура 14 - Присуство на партикли во плодовата вода



- Одредување на степен на зрелост на постелката;

За ултразвучно одредување на зрелоста на постелката се користеше Grannum класификацијата⁴² (Фигура 15). Според оваа класификација плацентата во тек на својата матурација може да ги има следните степени:

0 степен < 18 г.н.

- униформна ехогеност,
- мазна хорионска плоча.

I степен 18-29 г.н.

- повремени калцификации на паренхимот,
- субтилни вдлабнувања на хорионската плоча.

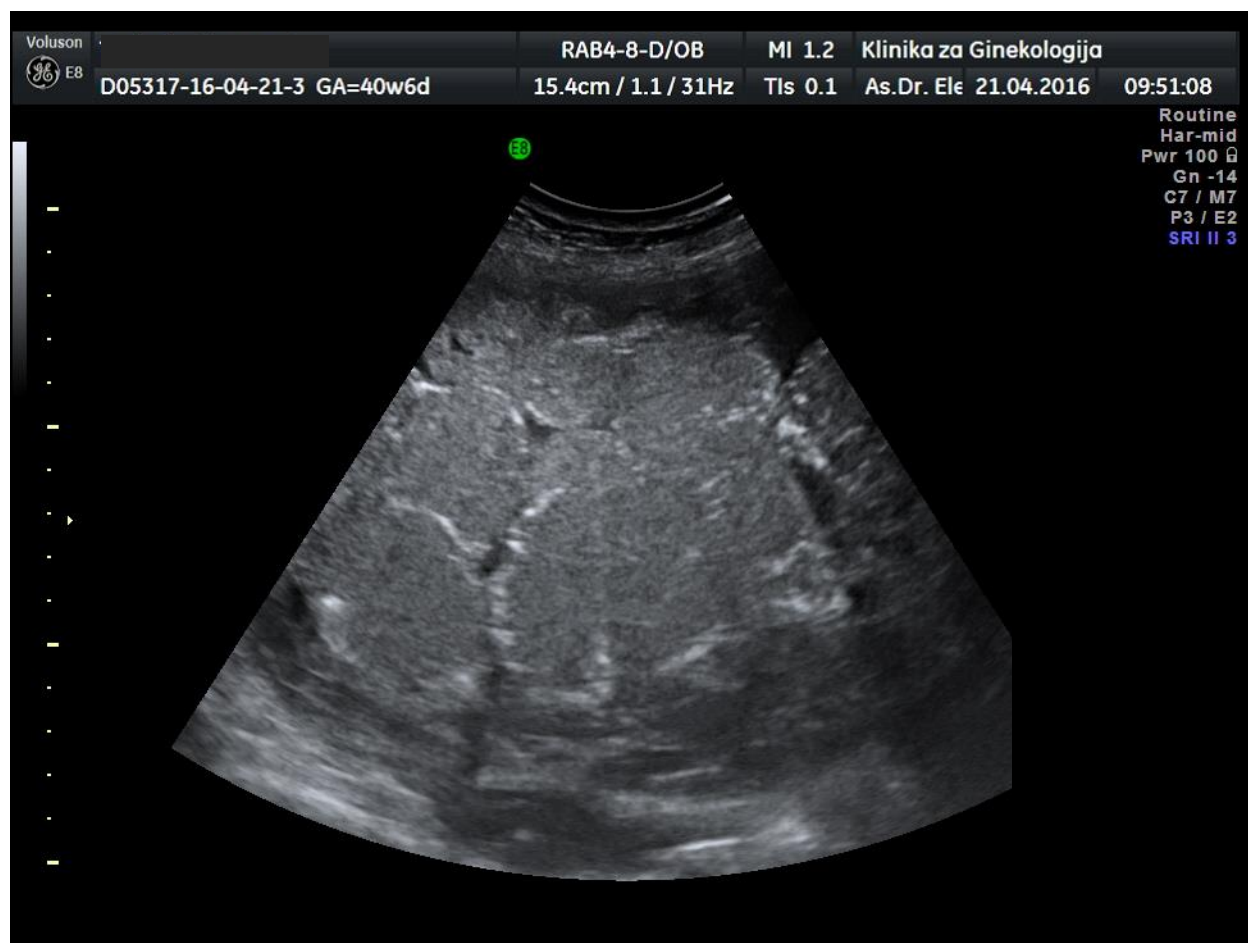
II степен >30 г.н.

- повремени калцификации на базалната плоча
- подлабоки вдлабнувања на хорионската плоча кои не стигнуваат до базата (тип на запирка)

III степен >39 г.н.

- сигнификантна базална калцификација,
- длабоки вдлабнувања до базалната плоча, често со калцификати и одвојување на цели котиледони.

Фигура 15 - Одредување на степен на зрелост на постелката



Како методи за споредба се користеја:

- Мерење на ламеларни телца (LBC) во плодова вода, онаму каде што има можност и не се загрозува здравствената состојба и на мајката и на плодот;

Онаму каде што имаше можност и не се загрозуваше здравствената состојба на мајката или на плодот, се направи и инвазивната метода каде по пат на амниоцентеза се земаа 10 mL плодова вода кај која по пат на мерење на бројот на ламеларни телца LBC, се одреди феталната зрелост за споредба со сите претходно направени неинвазивни ултразвучни методи. Оваа метода се изведе кај 30 пациентки, што е скоро 1/3 од вкупниот број на пациентки (Фигура 16).

Фигура 15 - Амниоцентеза



- Одредување на постнатален респираторен дистрес синдром (RDS).

Постнаталниот респираторен дистрес синдром со клинички преглед го одредуваа неонатолозите кои го прифаќаа новороденото веднаш по породувањето и се грижеа за него во првите 24-48h. Се користеше Silverman/Anderson скор кој по светски стандарди се користи за проценка на степен на RDS. Истотака се следеа и гасните анализи и рН во крвта како и следните клинички параметри преку кои може да се оцени изразеноста на RDS (Табела 5, 6):

Табела 5-Silverman-Anderson скор за RDS

Симптоми	0	1	2
Фреквенција на дишење	25/мин	25-40/мин	>40/мин
Цијаноза	Отсутна	Едвај воочлива	На усните и прстите
Диспнеа	Лесно отежната	Вовлекување на стомачните и меѓуребрните мускули	Вклучување на помошна дишна мускулатура
Свест	Очувана	Можна говорна комуникација	Реакција само на болка
Стенкање	Едвај чујно	Јако чујно	Отсутно-исцрпеност

*Скор од 0-3 лесен RDS, 4 и 5 тежок RDS, 6 опасност

Табела 6- Гасни анализи на неонатална крв

Параметри	0	1	2	3
pO ₂ (kPa)	>8	6,6 - 8	< 6,6	< 6,6
pCO ₂ (kPa)	< 6,6	6,6,- 8	8 – 9,3	> 9,3
pH	> 7,30	7,29 – 7,2	7,19 - 7,1	< 7,1

*Скор >3-потребна механичка вентилација

По 24h од породувањето се правеше Rtg снимка на феталното белодробие кое се прави по сите светски стандарди за докажување или исклучување на неонатален RDS, како и за одредување на стадиумот на истиот. Според светските стандарди постојат 4 стадиуми на RDS, според радиографската слика:

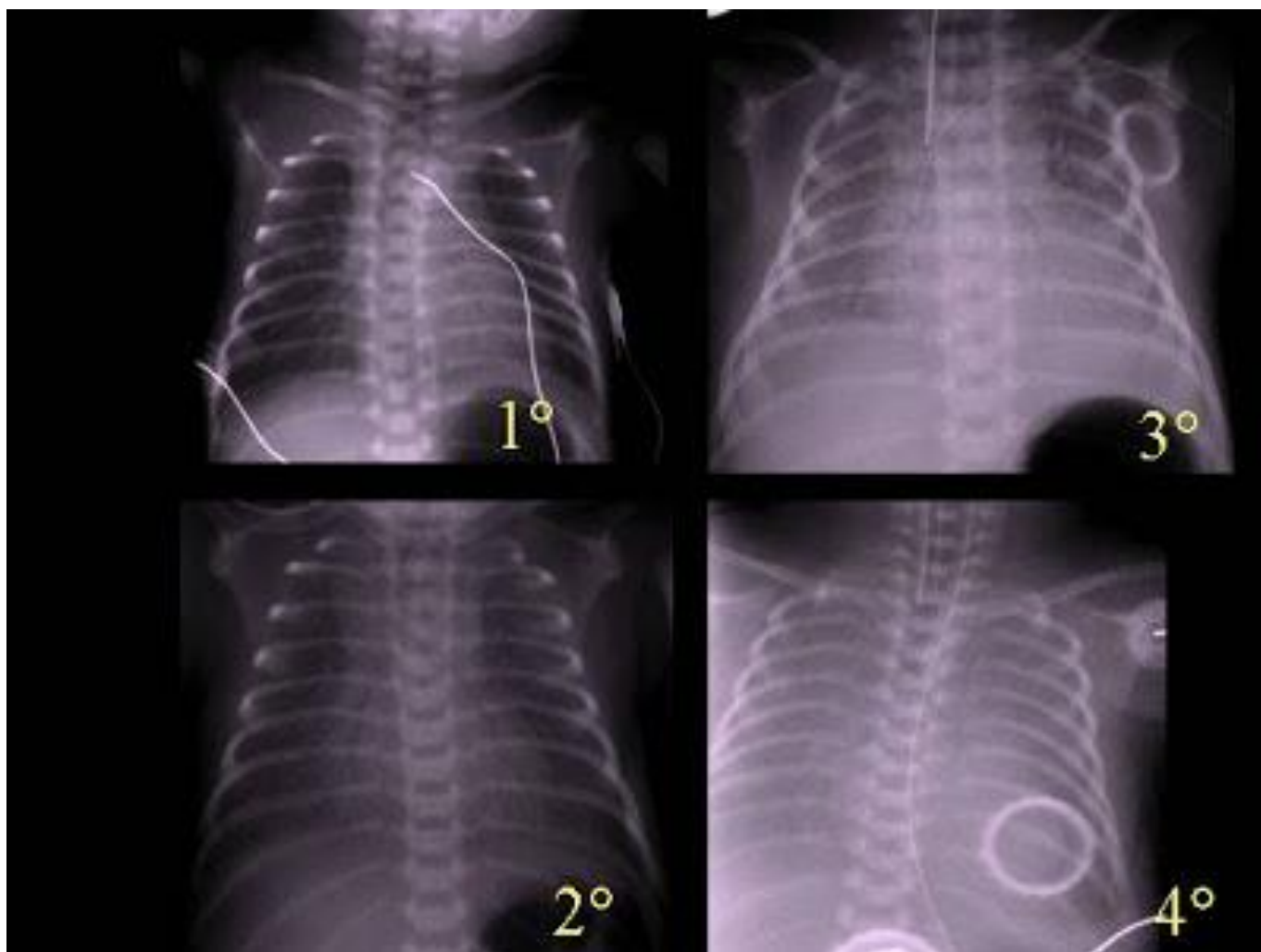
I стадиум: Постои мала ретикуларно односно грануларно намалување на транспарентноста на феталното белодробие, но нема значајни отстапувања од нормалната Rtg слика;

II стадиум: Нежно намалување на транспаренцијата со аеробронхограм кој го препокрива срцето, што секогаш е знак на алвеоларна реакција;

III стадиум: Степен посилно намалување на транспаренцијата со заматена дијафрагма и срцева сенка;

IV стадиум: Бело белодробие со хомогена непровидност.

Фигура 16 - Rtg одредување на степен на RDS



Резултати

Во тек на оваа студија испитани се 100 пациентки од кои 50 со претечко предвремено породување (испитувани случаи) и 50 контролни случаи. Пациентките беа поделени во пет групи и тоа:

1. 28-30 г.н.;
2. 30(+1ден)-32 г.н.;
3. 32 (+1ден)- 34 г.н.
4. 34 (+1ден)-36 (+6дена)
5. ≥ 37 г.н. (контролна група)

Испитувањата се вршеа по групи, и кај испитуваната и кај контролната група пациентки, како и кај сите пациентки одеднаш.

Се испитуваа следните методи кај плодот:

1. Мерење на односот време на акцелерација со време на ежекција (AT/ET) на протокот на а. pulmonalis на плодот;
2. Мерење на брзина на систолен пик на протокот на а. pulmonalis (PSV) во cm/s
3. Хистограмски интензитет на сигналот на таламус/околно мозочно ткиво (Th/Mo);
4. Хистограмски интензитет на сигналот на белите дробови/хепар (BD/Нер);
5. Тотален волумен на бели дробови mL (Vol.BD);

6. Односот на торакална циркуференција со абдоминалната циркуференција (TC/AC).

Иследувањето се изведуваше во два акта, пред и 72 часа по давање на терапија со Amp. Betamethasone а 14 mg/II дози/24h, според стандарден протокол за созревање на феталното белодробие. Добиените резултати се следеа најмногу до 72 часа, а потоа се споредуваа со степенот на постпарталниот респираторен дистрес синдром (RDS), кој се користеше како златен стандард.

Се иследуваше и степенот на зрелост на постелката и присуството или отсуство на партикли во плодовата вода. Се испитаа средните вредности на мерењата. Потоа, со Studentov t тест се испитуваше дали постои разлика во мерењата пред земање на терапија, Amp. Betamethasone а 14 mg/II дози/24h, и 72 часа потоа. Потоа се испита дали постои корелација помеѓу мерењата и постпарталниот RDS. Кај пациентките кај кои што е изведена и инвазивната метода, испитување на ламеларни телца LBC, се испита дали постои корелација помеѓу соодветното мерење и бројот на присутни LBC. На крајот со линеарна регресија се испита дали предикцијата на RDS со помош на одредената метода е сигнификантна. Вредностите добиени од мерењето на односот на хистограмскиот интензитет на сигналот помеѓу таламусот и црниот дроб, како и од односот на хистограмскиот интензитет на феталните бели дробови и црниот дроб беа со оглед дека со линеарна регресија се докажа дека со гестациската старост се приближуваат кон 1, математички се подесија за да може да се направи статистичка обработка на податоците. Затоа во понатамошната евалуација ќе се направи и математичко подесување на cut-off вредностите во секоја метода посебно и заедно во феталниот матурационен скор.

Во првата група од 28-30 г.н. се добија следниве резултати:

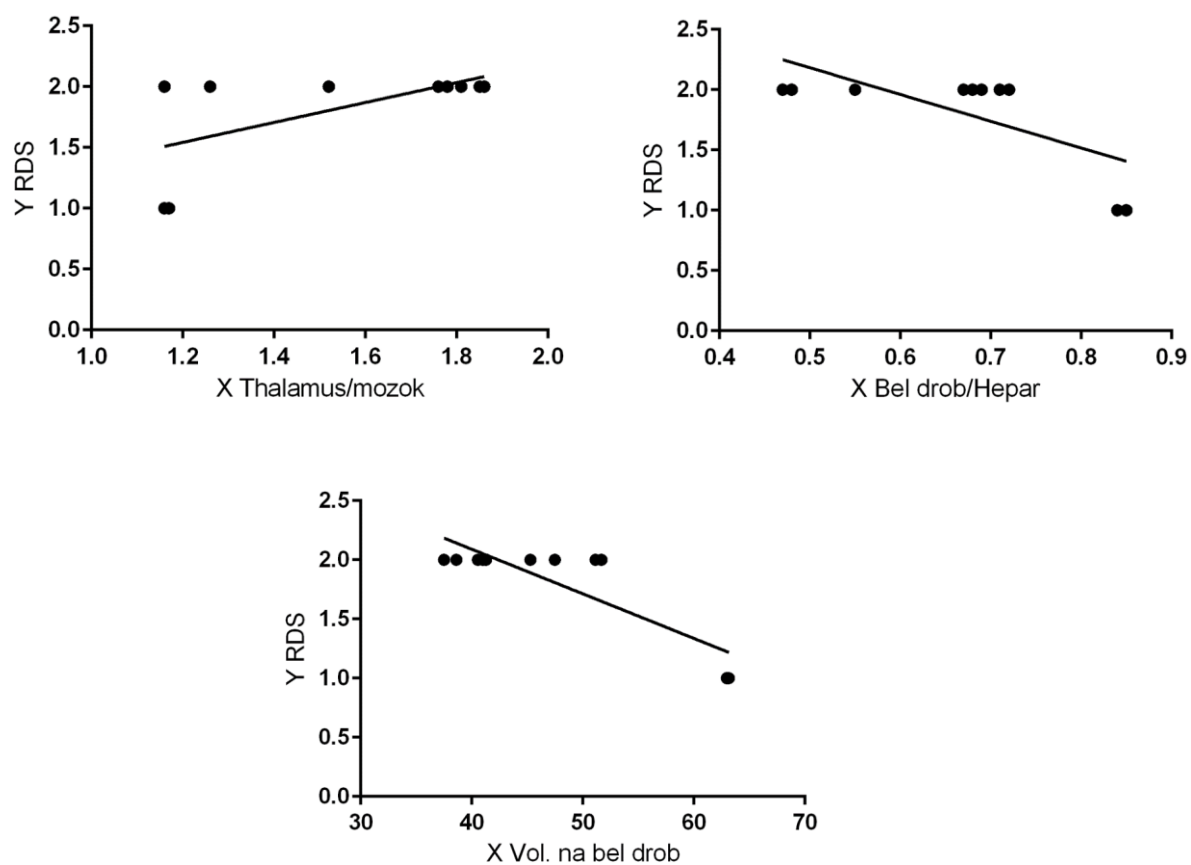
Табела 7-Мерења од 28-30 г.н. со математичко подесување за Th/Мо и BD/Нер.

Реден бр	GN	AT/ET	AT/ET	Th/Мо	Th/Мо	BD/Нер	BD/Нер	Vol. BD	Vol. BD	TC/AC	TC/AC	LBC	RDS	Placenta	Placenta	ОПБ пар	ОПБ пар	PSV	PSV
1	29.6	0.2	0.31	2	1.78	0.62	0.72	38.56	47.48	0.73	0.84	15	2	1	1	0	0	40.67	74.12
2	29.1	0.18	0.2	1.92	1.85	0.49	0.55	37.59	41.25	0.72	0.82	13	2	1	1	0	0	42.98	45.67
3	29.3	0.35	0.38	1.96	1.81	0.64	0.67	17.11	38.62	0.6	0.66	17	2	1	1	0	0	39.59	42.53
4	29.6	0.3	0.4	2.09	1.26	0.65	0.69	47.75	51.68	0.65	0.81	25	2	2	2	0	0	52.29	61.79
5	29.5	0.29	0.41	1.24	1.16	0.73	0.85	45.46	63.15	0.76	0.87	46	1	2	2	0	1	49.49	51.68
6	28	0.16	0.32	2.06	1.52	0.25	0.48	37.59	40.55	0.81	0.9	14	2	1	1	0	0	32.61	48.56
7	29.4	0.3	0.4	2.11	1.16	0.65	0.68	47.15	51.15	0.68	0.81	21	2	2	2	0	0	51.77	60.54
8	29.5	0.21	0.3	2.08	1.76	0.61	0.71	37.99	45.28	0.72	0.84	17	2	1	1	0	0	41.55	71.56
9	29.3	0.17	0.21	1.94	1.86	0.5	0.55	38.62	40.98	0.71	0.82		2	1	1	0	0	41.55	44.99
10	29.2	0.35	0.3	2.03	1.81	0.65	0.68	18.22	37.49	0.6	0.69		2	1	1	0	0	38.78	41.22
11	29.4	0.28	0.42	1.23	1.17	0.72	0.84	44.86	62.96	0.75	0.87		1	2	2	0	1	48.98	50.98
12	28	0.18	0.3	2.04	1.52	0.28	0.47	38.05	41.27	0.81	0.9		2	1	1	0	0	33.76	47.63
срдена в	29.1583	0.2475	0.32917	1.89167	1.555	0.56583	0.6575	37.4125	46.8217	0.71167	0.81917	21	1.83333	1.33333	1.33333	0	0.16667	42.835	53.4392
Studentov t test пред и по Th			4.71701		-3.7997		4.83907		4.36119		14.9501					0	1.48324		3.34507
p<0.05			0.00032		0.00147		0.00026		0.00057		< 0.00001					0.5	0.08304		0.00327
Linearna regresija metoda (x)/RDS(y)																			
p<0.05, 95% CI			0.0717		0.0318		0.0102		0.0004		0.3136								0.7829
Метода во однос на RDS, Pearson			-0.5371		0.6191		-0.7065		-0.8566		-0.3181	-0.8792				-0.6325		-1	0.0892
p<0.05			0.071813		0.03183		0.01029		0.00038		0.31379	0.00404				0.02747		< 0.00001	0.7828
Метода во однос на LBC, Pearson			0.6288		-0.7119		0.7559		0.9095		0.2018					0.7387		0.9322	-0.075
p<0.05			0.09546		0.04802		0.03003		0.00173		0.63177					0.03632		0.00074	0.8599

Легенда: Со црна боја мерење пред терапија, со зелена боја мерење по терапија, со сина боја сигнификантен резултат, со црвена боја не сигнификантен резултат.

Во првата група средна вредност на гестациската недела беше 29,2. Средна вредност на мерењата беа: AT/ET пред терапија-0,25; AT/ET по терапија 0,33; таламус/мозок пред терапија 1,89; а по терапија 1,56; бели дробови/хепар пред терапија 0,56, а по терапија 0,66; тотален волумен на бели дробови пред терапија беше 37,41 mL, а по терапија 46,82 mL; торакална циркумференција/абдоменална циркумференција пред терапија 0,71, а по терапија 0,82; LBC беше 21; и систолниот пик пред терапија беше 42,84 cm/s, а по терапија 53,44 cm/s. Student-овиот t тест покажа сигнифактна разлика помеѓу мерењата пред и 72h по дадената терапија кај сите методи. По статистичката обработка се заклучи дека постои сатистички значајна корелација со респираторниот дистрес синдром, како и со LBC, само кај 3 методи и тоа кај мерењето на хистограмскиот интензитет на сигналот на феталниот таламус/околно мозочно ткиво (Th/Мо); мерењето на хистограмскиот интензитет на сигналот на феталните бели дробови/хепар (BD/Нер); и мерењето на тоталниот волумен на бели дробови mL (Vol.BD), со сигнификантност $p<0,05$. Истотака, по направената статистичка обработка на податоците со линеарна регресија, статистичка сигнификантност за предикција на RDS се утврди кај истите три претходно наведени методи (Фигура 17).

Фигура 17- Линеарна регресија кај методите кои покажаа сигнификантност од 28-30 г.н



Во втората група од 30(+1)-32 г.н. се добија следните резултати:

Табела 8-Мерења од 30(+1)-32 г.н. со математичко подесување за Th/Mo и BD/Нер.

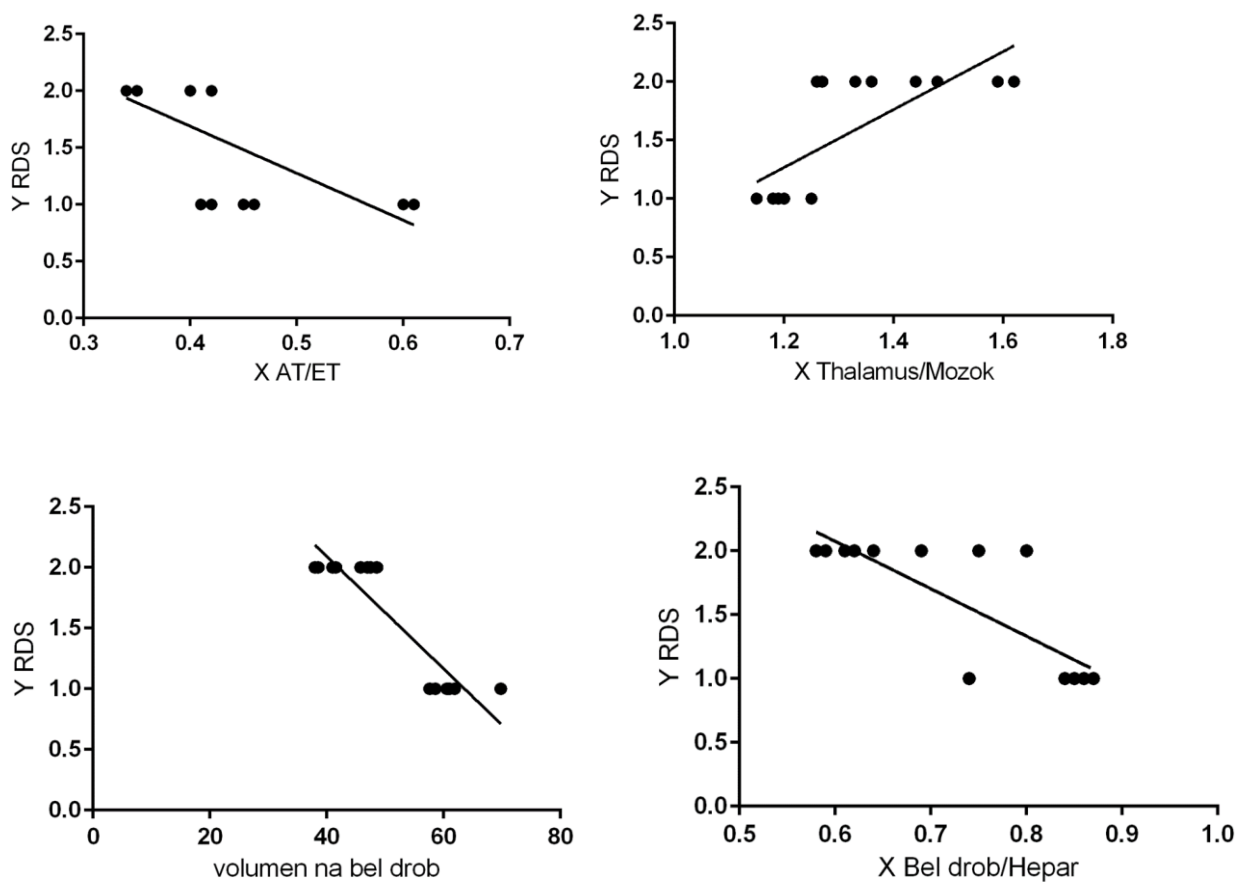
Ред. бр.	GN	AT/ET	AT/ET	Th/Mo	Th/Mo	BD/Нер.	BD/Нер.	Vol. BD	Vol. BD	TC/AC	TC/AC	LBC	RDS	Placenta	Placenta	ОПВ пар	ОПВ пар	PSV	PSV
1	31.2	0.27	0.46	1.35	1.25	0.71	0.74	58.81	69.82	0.89	0.91	35	1	1	1	0	0	42.01	43.77
2	31.5	0.42	0.6	1.36	1.15	0.66	0.86	46.67	57.62	0.81	0.85	33	1	2	2	0	1	52.83	72.41
3	31.4	0.38	0.42	1.56	1.27	0.31	0.8	40.83	46.95	0.82	0.92	16	2	1	2	0	0	53.16	62.58
4	30.1	0.35	0.42	1.92	1.62	0.46	0.69	22.28	38.56	0.72	0.81	16	2	2	2	0	0	43.76	54.61
5	31	0.28	0.41	1.27	1.2	0.77	0.85	34.74	60.55	0.73	0.82	31	1	1	2	0	1	41.83	50.62
6	31.3	0.26	0.35	1.62	1.44	0.47	0.64	25.39	41.59	0.83	0.88	13	2	1	1	0	0	28.42	48.22
7	30.6	0.26	0.34	1.61	1.33	0.1	0.58	23.76	47.52	0.73	0.79	16	2	2	2	1	1	44.01	54.21
8	30.3	0.36	0.4	1.93	1.59	0.5	0.61	23.18	37.99	0.76	0.81	14	2	2	2	0	0	42.87	52.79
9	30.6	0.29	0.42	1.26	1.2	0.79	0.87	36.82	61.89	0.75	0.81	33	1	1	2	0	1	40.72	51.63
10	31.6	0.41	0.61	1.39	1.18	0.66	0.86	43.86	58.62	0.81	0.86	37	1	2	2	0	1	51.62	71.56
11	31.2	0.37	0.42	1.53	1.26	0.74	0.75	40.56	45.82	0.83	0.9		2	1	2	0	0	48.72	61.95
12	31.2	0.27	0.45	1.35	1.19	0.84	0.84	57.65	61.05	0.89	0.92		1	1	1	0	0	41.82	42.86
13	31.1	0.25	0.35	1.65	1.48	0.41	0.62	24.98	40.99	0.84	0.88		2	1	1	0	0	29.56	49.25
14	30.4	0.28	0.35	1.63	1.36	0.08	0.59	24.89	48.62	0.74	0.79		2	2	2	0	0	42.56	53.86
средна в.	30.96428571	0.3178571	0.42857	1.53071	1.322857	0.53571	0.73571	36.03	51.25643	0.79643	0.85357	24.4	1.57143	1.42857	1.71429	0.07143	0.35714	43.135	55.0229
Метода/ LBC, Pearson кор.			0.715		-0.786		0.7933		0.92		0.1324				0.0209		0.5863		0.2623
p<0.05			0.02012		0.007023		0.0062		0.000441		0.7154				0.9543		0.07485		0.46409
Studentov t test пред и по Th	7.195098		-8.7529		4.25341		6.90564		9.15811				2.28035		2.28035		7.21332		
p<0.05	< 0.00001		< 0.00001		0.00047		< 0.00001		< 0.00001				0.02005		0.02005		< 0.00001		
Линеарна регресија метода (x) со RDS(y)																			
p<0.05			0.008		0.0023		0.0004		< 0.0001		0.6084								0.8793
Метода/ RDS, Spearman's Rho кор.																			
p<0.05			0.00451		8.00E-05		0.0008		8.00E-05										0.62522

Легенда: Со црна боја мерење пред терапија, со зелена боја мерење по терапија, со сина боја сигнификантен резултат, со црвена боја не сигнификантен резултат.

Во втората група средна вредност на гестациската недела беше 30,96. Средна вредност на мерењата беа: AT/ET пред терапија-0,32; AT/ET по терапија 0,43; таламус/мозок пред терапија 1,53; а по терапија 1,32; бели дробови/хепар пред терапија 0,54, а по терапија 0,74; тотален волумен на бели дробови пред терапија беше 36,03 mL, а по терапија 51,26 mL; торакална циркумференција/абдоменална циркумференција пред терапија 0,796, а по терапија 0,85; LBC беше 24,4; и систолниот пик пред терапија беше 43,14 cm/s, а по терапија 55,02 cm/s. Student-овиот t тест покажа сигнификантна разлика помеѓу мерењата пред и 72h по дадената терапија кај сите методи. По статистичката обработка се заклучи дека постои сатистички значајна корелација со респираторниот дистрес синдром, како и со LBC, само кај 4 методи и тоа кај мерењето на AT/ET на протокот на пулмоналната артерија на плодот, мерењето на хистограмскиот интензитет на сигналот на феталниот таламус/околно мозочно ткиво (Th/Mo); мерењето на хистограмскиот интензитет на сигналот на феталните бели дробови/хепар (BD/Нер); и мерењето на тоталниот волумен на бели дробови mL

(Vol.BD), со сигнификантност $p < 0,05$. Истотака, по направената статистичка обработка на податоците со линеарна регресија, статистичка сигнификантност за предикција на RDS се утврди кај истите четири претходно наведени методи (Фигура 18).

Фигура 18- Линеарна регресија кај методите кои покажаа сигнификантност од 30(+1)-32 г.н.



Во третата група од 32(+1)-34 г.н. се добија следните резултати:

Табела 9-Мерења од 32(+1)-34 г.н. со математичко подесување за Th/Мо и BD/Нер.

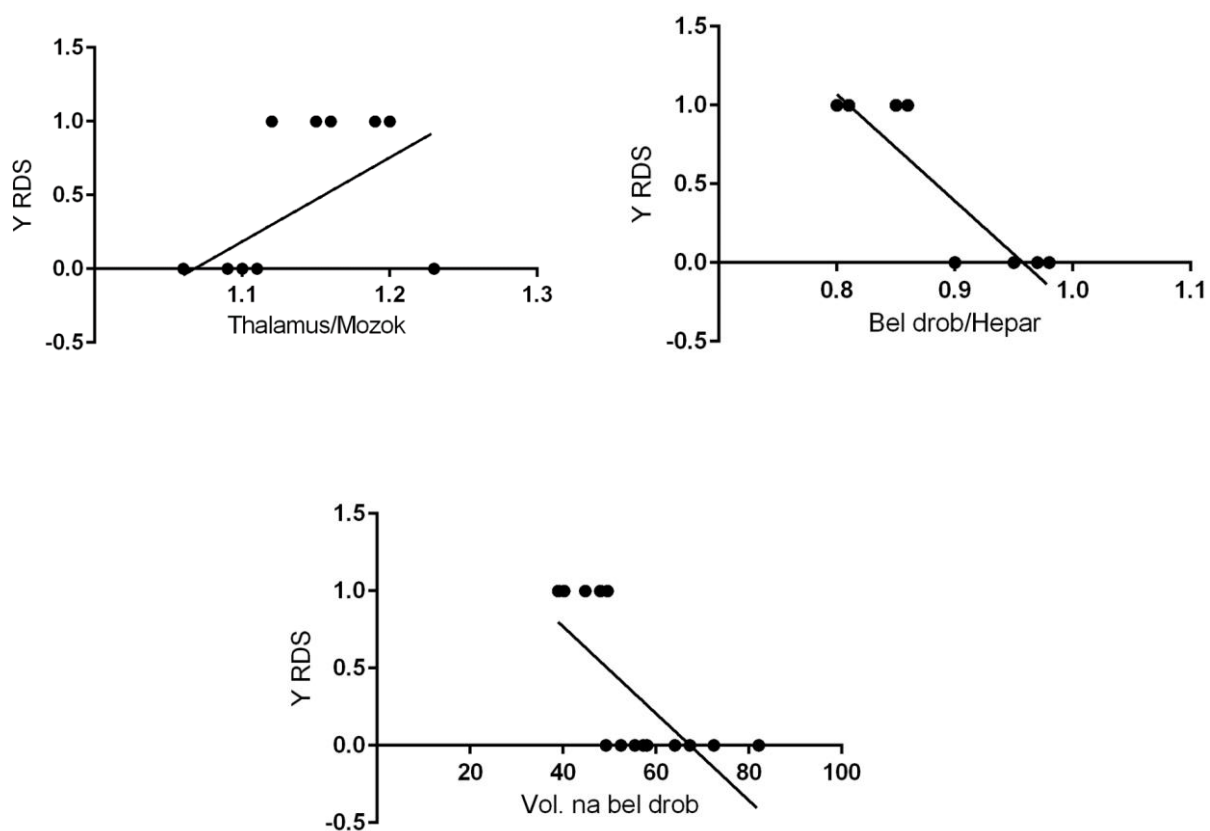
i	GN	AT/ET	AT/ET	Th/Mo	Th/Mo	BD/Нер	BD/Нер	VolBD.	VolBD	TC/AC	TC/AC	LBC	RDS	Placenta	Placenta	ОПБ нар	ОПБ нар	PSV	PSV
1	33	0.15	0.35	1.2	1.09	0.86	0.97	41.14	55.47	0.83	0.89	56	0	1	2	0	1	36.42	39.87
2	32.2	0.18	0.3	1.22	1.1	0.74	0.95	48.34	52.47	0.8	0.86	68	0	1	2	0	1	38.72	42.65
3	32.4	0.14	0.29	1.37	1.23	0.69	0.9	46.37	52.48	0.82	0.93	50	0	1	2	0	1	32.48	49.27
4	33.6	0.24	0.41	1.25	1.09	0.55	0.98	74.05	82.15	0.83	0.9	78	0	1	2	0	1	51.48	68.49
5	34	0.25	0.32	1.13	1.06	0.65	0.98	61.19	67.29	0.78	0.81	82	0	1	2	0	1	56.97	62.38
6	33.5	0.25	0.44	1.2	1.16	0.56	0.86	42.72	48.01	0.83	0.86	40	1	1	1	0	0	63.59	89.8
7	33.3	0.29	0.42	1.16	1.15	0.74	0.85	41.61	44.82	0.78	0.83	39	1	1	2	0	1	40.45	79.55
8	33.4	0.17	0.44	1.46	1.1	0.49	0.95	45.69	72.45	0.88	0.91		0	1	2	0	1	41.95	68.17
9	33.2	0.16	0.36	1.18	1.1	0.11	0.95	45.58	64.09	0.76	0.85	68	0	2	2	1	1	36.38	39.9
10	32.3	0.19	0.35	1.5	1.2	0.75	0.8	44.07	49.58	0.87	0.89	43	1	1	2	0	1	50.68	67.7
11	33.6	0.24	0.35	1.4	1.12	0.76	0.85	35.42	40.26	0.74	0.81	39	1	2	2	1	1	30.25	41.22
12	33.1	0.37	0.44	1.23	1.1	0.63	0.98	51.29	57.31	0.85	0.89		0	1	2	0	1	65.88	67.28
13	34	0.32	0.48	1.15	1.09	0.73	0.9	45.46	49.26	0.87	0.9		0	2	2	0	1	25.8	35.68
14	32.1	0.18	0.34	1.53	1.19	0.72	0.81	33.17	38.98	0.85	0.89		1	1	2	0	1	51.64	61.59
15	33.2	0.36	0.45	1.22	1.11	0.58	0.9	50.89	58.11	0.86	0.9		0	1	2	0	1	64.99	65.39
средна в.	33.12666667	0.23266667	0.382667	1.28	1.126	0.6373333	0.90867	47.132667	55.5153	0.82333	0.87467	56.3	0.33333	1.2	1.93333	0.13333	0.93333	45.8453	58.596
Student T test пред и по Th		10.735171		-5.332279		5.155972		5.331675		7.85294				6.204837		7.48332		4.46365	
p<0.05		< 0.00001		5.30E-05		7.30E-05		5.30E-05		< 0.00001				1.10E-05		< 0.00001		0.00027	
Метода/ LBC Pearson кор.		-0.2965		-0.6914		0.8846		0.8722		0.0002								-0.2662	
p<0.05		0.406311		0.026916		0.00067		0.001		0.99956								0.45758	
Метода/ RDS, Spearman's Rho кор.		-0.065938		0.662994		-0.82798		-0.78558		-0.43174								0.36006	
p<0.05		0.81539		0.00706		0.00014		0.00052		0.10806								0.18741	
Линеарна регресија метода(X) во однос на RDS (Y)																			
p<0.05		0.9088		0.0266		< 0.0001		0.0047		0.1683								0.1169	

Легенда: Со црна боја мерење пред терапија, со зелена боја мерење по терапија, со сина боја сигнификантен резултат, со црвена боја не сигнификантен резултат.

Во третата група средна вредност на гестациската недела беше 33,13. Средна вредност на мерењата беа: AT/ET пред терапија-0,23; AT/ET по терапија 0,38; таламус/мозок пред терапија 1,28; а по терапија 1,13; бели дробови/хепар пред терапија 0,64, а по терапија 0,91; тотален волумен на бели дробови пред терапија беше 47,13 mL, а по терапија 55,51 mL; торакална циркумференција/абдоменална циркумференција пред терапија 0,82, а по терапија 0,87; LBC беше 56,3; и систолниот пик пред терапија беше 45,85 cm/s, а по терапија 58,60 cm/s. Student-овиот t тест покажа сигнификантна разлика помеѓу мерењата пред и 72h по дадената терапија кај сите методи. По статистичката обработка се заклучи дека постои сатистички значајна корелација со респираторниот дистрес синдром, како и со LBC, само кај 3 методи и тоа кај мерењето на хистограмскиот интензитет на сигналот на феталниот таламус/околно мозочно ткиво (Th/Mo); мерењето на хистограмскиот интензитет на сигналот на феталните бели дробови/хепар (BD/Нер); и мерењето на тоталниот волумен на бели дробови mL (Vol.BD), со сигнификантност p<0,05. Истотака, по направената статистичка

обработка на податоците со линеарна регресија, статистичка сигнификантност за предикција на RDS се утврди кај истите три претходно наведени методи (Фигура 19).

Фигура 19- Линеарна регресија кај методите кои покажаа сигнификантност од 32(+1)-34 г.н.



Во четвртата група од 34(+1)-36 г.н. се добија следните резултати:

Табела 10-Мерења од 34(+1)-36 г.н. со математичко подесување за Th/Мо и BD/Нер.

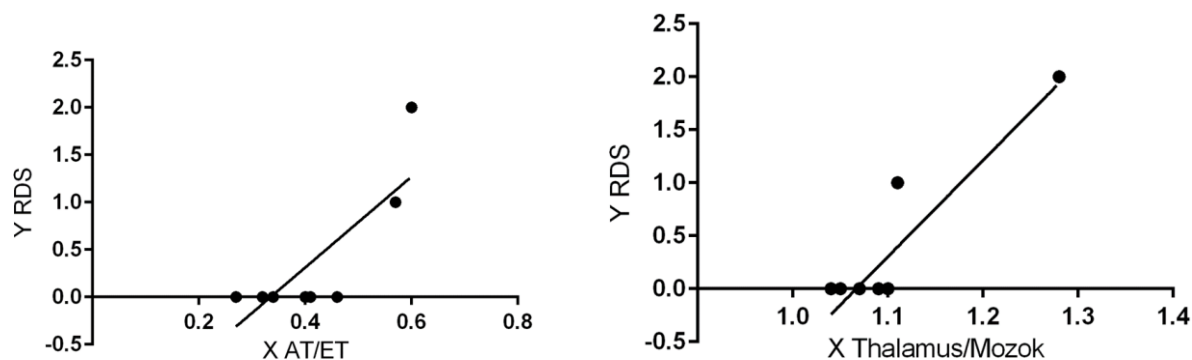
Ред. бр.	GN	AT/ET	Th/Мо	BD/Нер	Vol. BD	TC/AC	LBC	RDS	Placenta	ДПВ парт	PSV
1	34.4	0.57	1.11	0.81	91.5	0.92	35	1	2	0	65.28
2	34.6	0.6	1.28	0.71	85.96	0.96	10	2	1	0	54.72
3	34.3	0.41	1.09	0.95	64.63	0.92		0	2	1	39.18
4	34.5	0.34	1.1	0.96	61.42	0.8		0	2	1	47.63
5	34.1	0.27	1.05	0.91	53.75	0.66		0	2	1	51.45
6	34.4	0.32	1.07	0.91	53.28	0.8		0	2	1	52.43
7	34.2	0.27	1.04	0.92	52.88	0.77		0	2	1	50.95
8	34.4	0.4	1.09	0.95	60.58	0.8		0	2	1	48.62
9	35.1	0.46	1.1	0.91	53.84	0.77		0	2	0	39.52
средна вр.	34.44444444	0.40444	1.10333	0.89222	64.2044	0.82222	22.5	0.33333	1.88889	0.66667	49.9756
Метода/ RDS, Sperman's Rho кор.		0.73336	0.73646	-0.74600	0.70748	0.70244		-0.75	-0.75	0.70748	0.70748
p<0.05		0.02455	0.02364	0.02099	0.03301	0.03485		0.01994	0.01994	0.03301	0.03301
Линеарна регресија на метода(x) со RDS(y)											0.3079
p<0.05		0.0073	0.0008	< 0.0001	0.0031	0.0362				0.121	0.121

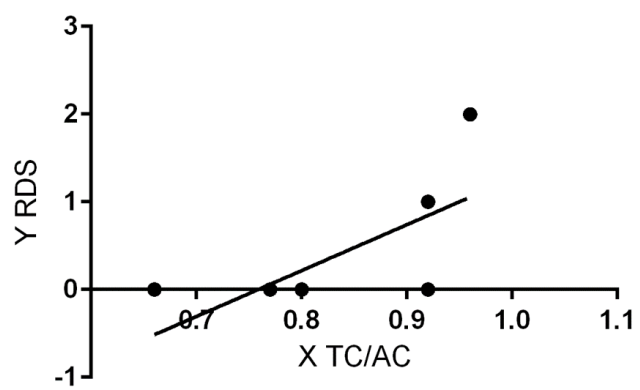
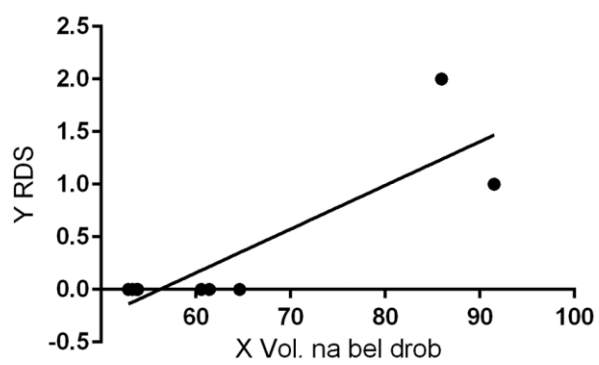
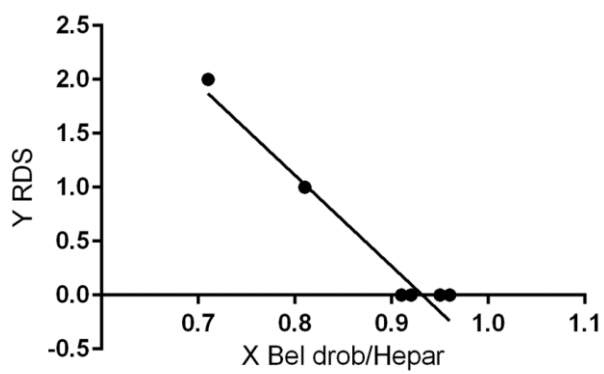
Легенда: Со сина боја сигнификантен резултат, со црвена боја не сигнификантен резултат.

Во четвртата група средна вредност на гестациската недела беше 34,44. Со оглед дека според светските стандарди зреење на плодот не се дава над 34 г.н., кај овие пациентки е правено само едно мерење и е споредено со постпарталната фетална зрелост, најдоцна 72h од извршените мерења. Со оглед дека во оваа група постоеше можност да се направи инвазивна метода за испитување на фетална зрелост само кај две пациентки, споредба со LBC не е направена. Според тоа добиени се следните резултати. Средна вредност на мерењата беа: AT/ET 0,40; таламус/мозок 1,10; бели дробови/хепар 0,89; тотален волумен на бели дробови 64,20 mL; торакална циркумференција/абдоменална циркумференција 0,82; LBC беше 22,5; и систолниот пик 49,98 cm/s. По статистичката обработка се заклучи дека постои статистички значајна корелација со респираторниот дистрес синдром, кај сите методи со сигнификантност $p<0,05$. Истотака, по направената статистичка обработка на податоците со линеарна регресија, статистичка сигнификантност за предикција на RDS се утврди кај првите пет наведени методи, и тоа кај мерењето на AT/ET на протокот на пулмоналната артерија на плодот, мерењето на хистограмскиот интензитет на сигналот на феталниот таламус/околно мозочно ткиво

(Th/Mo); мерењето на хистограмскиот интензитет на сигналот на феталните бели дробови/хепар (BD/Нер); и мерењето на тоталниот волумен на бели дробови mL (Vol.BD), и торакална циркумференција/абдоменална циркумференција TC/AC, со сигнификантност $p < 0,05$. (Фигура 20).

Фигура 20- Линеарна регресија кај методите кои покажаа сигнификантност од 34(+1)-36 г.н.





Во контролната група (≥ 37 г.н.) се добија следни резултати:

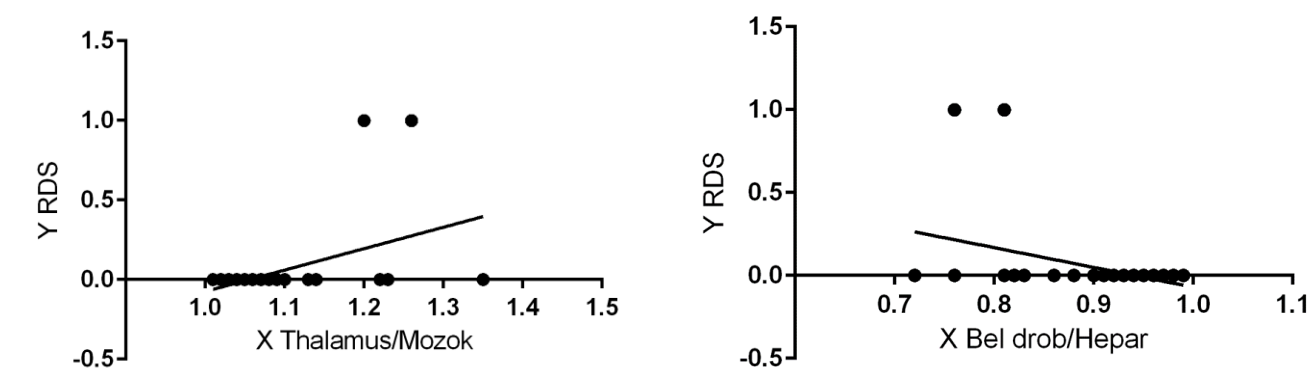
Табела 11- Мерења над 37 г.н. со математичко подесување за Th/Мо и BD/Нер.

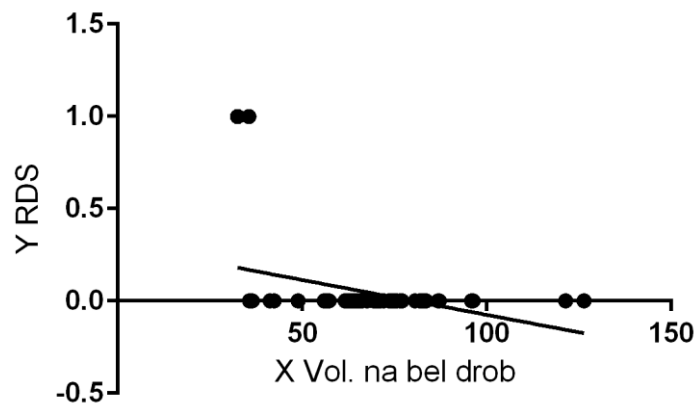
Ред.бр.	GN	AT/ET	Th/Мо	BD/Нер	Vol. BD	TC/AC	RDS	Placenta	ДПВ парт	PSV
1	41.3	0.27	1.35	0.97	83.51	0.83	0	2	1	49.4
2	40.6	0.38	1.13	0.99	86.91	0.93	0	3	1	33.42
3	41.4	0.72	1.09	0.93	126.37	0.93	0	3	1	50.66
4	38	0.39	1.01	0.9	64.6	0.85	0	3	1	42.79
5	41.2	0.33	1.1	0.82	48.91	0.72	0	3	1	57.29
6	40.4	0.5	1.02	0.98	63.74	0.88	0	3	1	147.25
7	38.2	0.34	1.14	0.83	76.58	0.74	0	2	1	54.74
8	40.6	0.5	1.1	0.93	80.66	0.86	0	3	1	55.62
9	37.1	0.4	1.1	0.91	74.82	0.86	0	3	1	51.68
10	41	0.33	1.2	0.76	32.42	0.78	1	3	1	33.51
11	42.5	0.4	1.03	0.93	65.41	0.79	0	3	1	32.97
12	40.2	0.37	1.04	0.76	35.67	0.73	0	3	1	39.02
13	40	0.21	1.09	0.97	62.95	0.81	0	2	1	39.62
14	39.6	0.4	1.06	0.81	56.5	0.85	0	2	1	35.76
15	40.6	0.33	1.23	0.97	36.45	0.84	0	3	1	43.19
16	40.1	0.37	1.1	0.86	42.36	0.77	0	3	1	68.26
17	41.6	0.31	1.1	0.88	70.44	0.83	0	2	1	30.1
18	39.3	0.3	1.07	0.72	74.34	0.86	0	2	1	33.87
19	40	0.33	1.1	0.92	95.86	0.82	0	3	1	39.92
20	39.5	0.5	1.07	0.91	67.61	0.84	0	3	1	51.38
21	38.2	0.17	1.02	0.98	82.1	0.85	0	3	1	30.65
22	38.3	0.45	1.22	0.92	41.28	0.75	0	3	1	35.43
23	40.2	0.24	1.08	0.97	63.05	0.83	0	2	1	41.56
24	39.4	0.41	1.09	0.82	55.92	0.85	0	2	1	36.82
25	40.5	0.33	1.26	0.81	35.58	0.87	1	3	1	42.56
26	40.1	0.38	1.04	0.86	35.57	0.72	0	3	1	39.89
27	41.4	0.31	1.1	0.94	71.05	0.83	0	2	1	31.65
28	39.5	0.35	1.08	0.83	73.56	0.84	0	2	1	38.67
29	40.4	0.36	1.08	0.96	96.28	0.84	0	3	1	38.56
30	39.3	0.57	1.05	0.92	62.63	0.83	0	3	1	52.65
31	38.3	0.31	1.03	0.97	81.99	0.85	0	3	1	42.75
32	38.5	0.47	1.09	0.92	62.33	0.75	0	3	1	45.33
33	38.2	0.35	1.08	0.92	77.01	0.74	0	2	1	55.02
34	41	0.54	1.1	0.94	81.72	0.86	0	3	1	55.72
35	37.1	0.4	1.1	0.91	75.62	0.85	0	2	1	52.65
36	41	0.45	1.09	0.9	62.43	0.83	0	3	1	44.52
37	42.6	0.47	1.03	0.95	66.28	0.81	0	3	1	53.01
38	41.4	0.41	1.07	0.94	69.58	0.74	0	3	1	58.31
39	41	0.46	1.05	0.96	82.68	0.84	0	2	1	51.62
40	40.4	0.48	1.02	0.98	87.16	0.91	0	3	1	54.26
41	41.6	0.71	1.03	0.92	121.36	0.93	0	3	1	51.26
42	39.6	0.42	1.03	0.81	57.25	0.88	0	3	1	39.42
43	41.1	0.38	1.04	0.92	69.44	0.88	0	3	1	45.29
44	40.4	0.39	1.05	0.93	64.82	0.8	0	3	1	67.92
45	41.3	0.5	1.02	0.91	72.13	0.8	0	2	1	56.17
46	39.6	0.44	1.04	0.95	75.82	0.86	0	3	1	49.56
47	40.2	0.43	1.05	0.93	96.01	0.81	0	3	1	42.56
48	39.5	0.5	1.07	0.95	61.65	0.85	0	3	1	52.64
49	38.6	0.35	1.03	0.98	81.65	0.84	0	3	1	41.65
50	40.1	0.46	1.07	0.94	67.8	0.85	0	3	1	42.86
Средана	40.04	0.4034	1.0848	0.9078	69.5572	0.8282	0.04	2.72	1	47.6282
Spearman's Rho кор. метода/ RDS		-0.2054	0.31296	-0.3087	-0.3324	0.01421				-0.1733
p<0.05		0.15236	0.0269	0.02917	0.01835	0.92197				0.22881
Линеарна регресија метода/ RDS		0.02101	0.2033	0.1525	0.1401	0.00016				0.01342
p<0.05		0.3152	0.001	0.0051	0.0074	0.9311				0.423

Легенда: Со сина боја сигнификантен резултат, со црвена боја не сигнификантен резултат.

Во петата, контролната група средна вредност на гестациската недела беше 40,04. Средна вредност на мерењата беа: АТ/ЕТ 0,40; таламус/мозок 1,08; бели дробови/хепар 0,90; тотален волумен на бели дробови 69,56 mL; торакална циркумференција/абдоменална циркумференција 0,83; и систолниот пик 47,63 cm/s. По статистичката обработка се заклучи дека постои сатистички значајна корелација со респираторниот дистрес синдром, само кај 3 методи и тоа кај мерењето на хистограмскиот интензитет на сигналот на феталниот таламус/околно мозочно ткиво (Th/Mo); мерењето на хистограмскиот интензитет на сигналот на феталните бели дробови/хепар (BD/Hep); и мерењето на тоталниот волумен на бели дробови mL (Vol.BD), со сигнификантност $p < 0,05$. Истотака, по направената статистичка обработка на податоците со линеарна регресија, статистичка сигнификантност за предикција на RDS се утврди кај истите три претходно наведени методи (Фигура 21).

Фигура 21- Линеарна регресија кај методите кои покажаа сигнификантност ≥ 37 г.н.

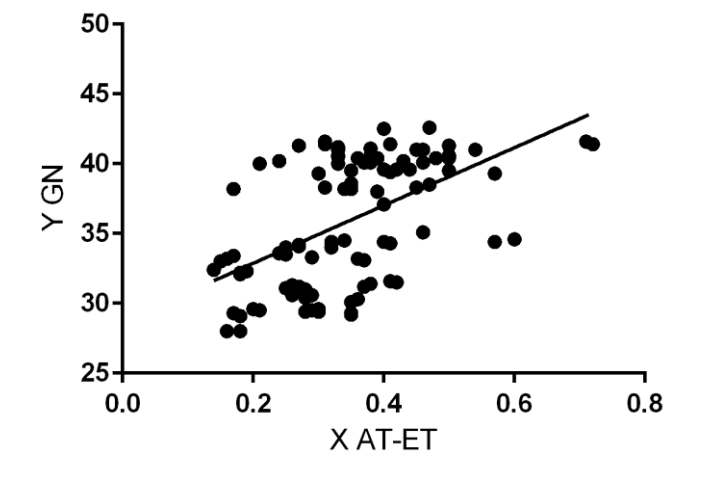




Во тек на истражувањето се направи регресиона анализа на трендот на вредностите на мерењата во однос на гестациската недела кај сите пациенти. При тоа се добија следниве резултати:

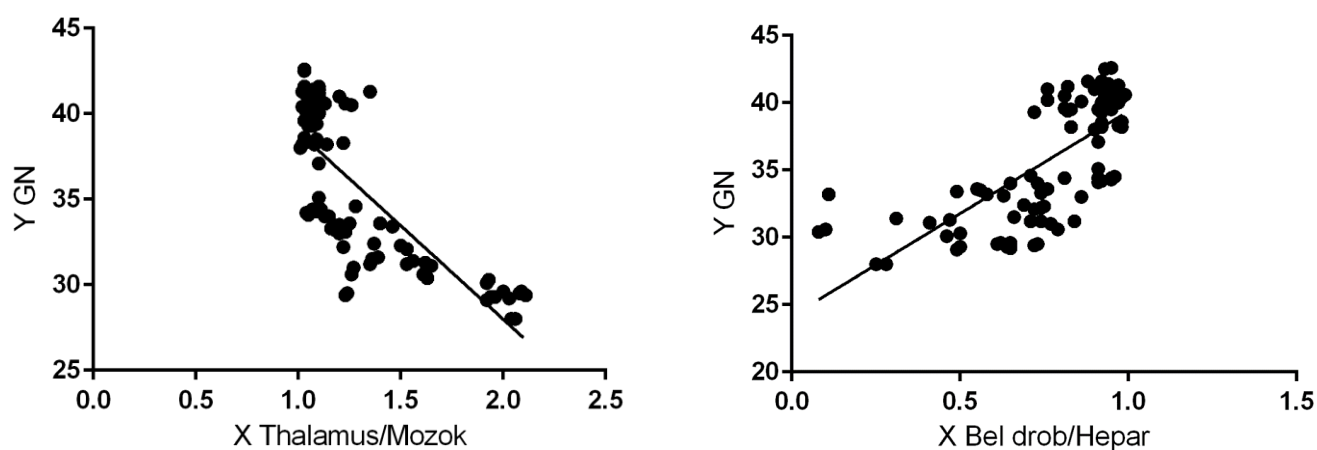
За вредностите на АТ/ЕТ се покажа дека со порастот на гестациската старост вредностите на АТ/ЕТ линеарно растат, со сигнификантност $<0,0001$ (Фигура 22).

Фигура 22- Линеарна регресија на АТ/ЕТ по гестациски недели со сигнификантност $<0,0001$



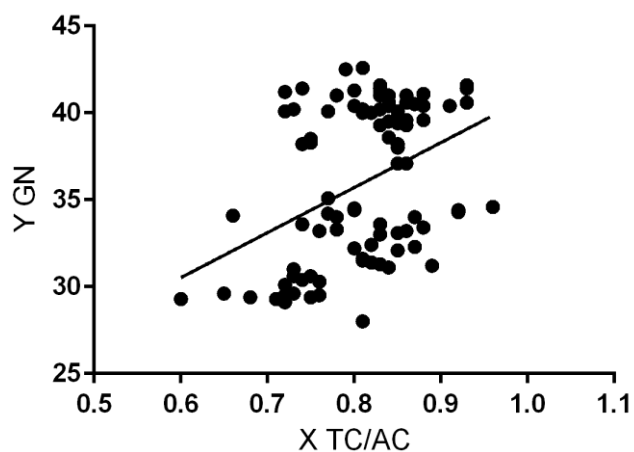
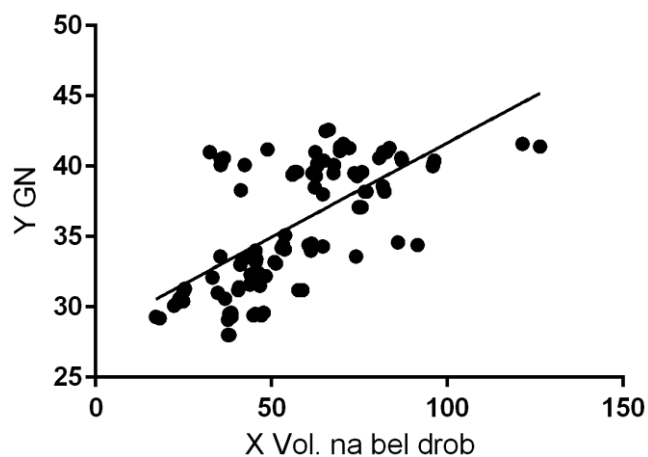
Во однос на мерењето на хистограмскиот интензитет на сигналот на феталниот таламус во однос на околното мозочно ткиво, како и на феталните бели дробови во однос на феталниот црн дроб, линеарната регресиона анализа покажа дека со порастот на гестациската старост вредностите се приближуваат до 1. Колку се вредностите подалеку од еден, толку и гестациската возраст е помала, а со тоа се очекува и феталната зрелост да биде помала. (Фигура 23).

Фигура 23- Линеарна регресија на Th/Mo и BD/HeP по гестациски недели со сигнификантност <0,0001



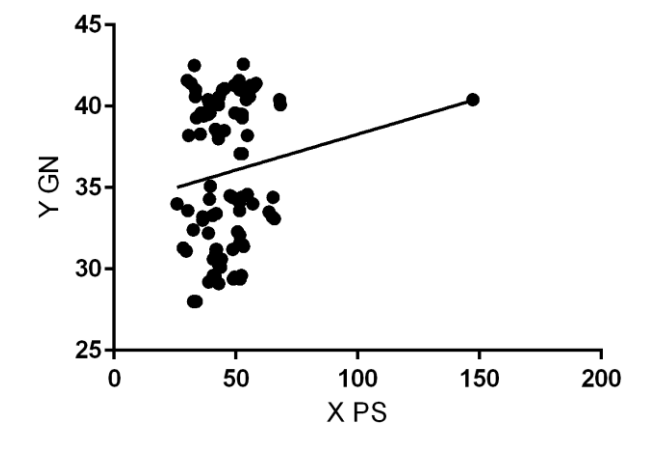
Регресионата анализа на мерењето на тоталниот волумен на феталните бели дробови (VolBD) како и односот на торакалната и абдоменалната циркумференција (TC/AC) покажа дека и тие како и вредностите на AT/ET, линеарно растат со порастот на гестациската старост (Фигура 24).

Фигура 24- Линеарна регресија на VolBD и TC/AC по гестациски недели со сигнификантност $<0,0001$



За разлика од сите други методи, регресионата анализа на систолниот пик на протокот во феталната пулмонална артерија, не покажа сигнификантен пораст на вредностите, со порастот на гестациската недела (Фигура 25).

Фигура 25- Линеарна регресија на PSV на *a. pulmonalis* по гестациски недели со сигнификантност 0,1763



Со оглед на тоа, дека сигнификантна разлика во сите мерења покажаа само 3 методи, и тоа мерење на хистограмскиот интензитет на сигналот помеѓу феталниот таламус и окоlnото мозочно ткиво (Th/Mo), мерењето на хистограмскиот интензитет на сигналот помеѓу феталните бели дробови и хепар (BD/Hep), и тоталниот волумен на белите дробови, за натамошна евалуација ќе се користат само овие 3 методи.

За да се утврди сензитивноста, специфичноста, позитивната и негативната предиктивна вредност, на методите, направивме тестирање на секоја метода во донос на респираторниот дистрес синдром кај сите 100 пациентки со логистичка регресија. При тоа ги добивме следните резултати:

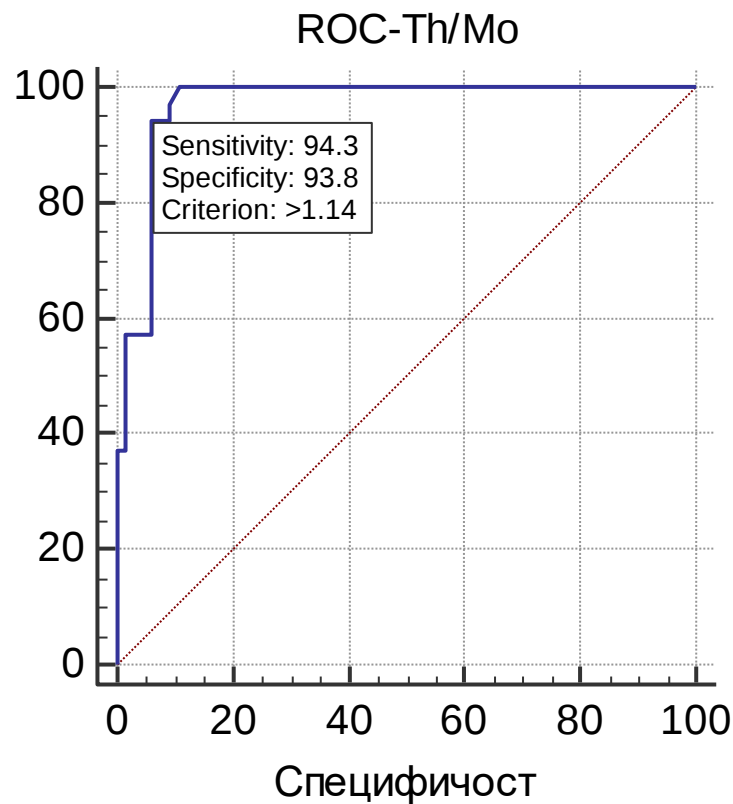
Табела 12-Логистичка регресија за тестирање на методите

	N	M	SD	95%CI	SE	SP	+LR	-LR	PPV	NPV	Cut-Off
Th/Mo	100	1.18	0.20	1.14-1.22	94.29%	93.85%	15.32	0.06	89.19%	96.83%	0.86-1.14
BD/Hep	100	0.85	0.12	0.83-0.88	88.6%	87.7%	7.20	0.13	79.49%	93.44%	0.85-1.15
					77.14%	92.31%	10.03	0.25	84.38%	88.24%	0.83-1.17
VolBD	100	59.6	18.7	55.9-63.2	72.22%	76.56%	3.08	0.36	63.41%	83.05%	55.9

Легенда: N-Број на пациенти, M-средна вредност, SD-стандардна девијација, 95% CI-интервал на доверба, SE-сензитивност, SP-специфичност, LR-likelihood ratio, PPV-позитивна предиктивна вредност, NPV-негативна предиктивна вредност.

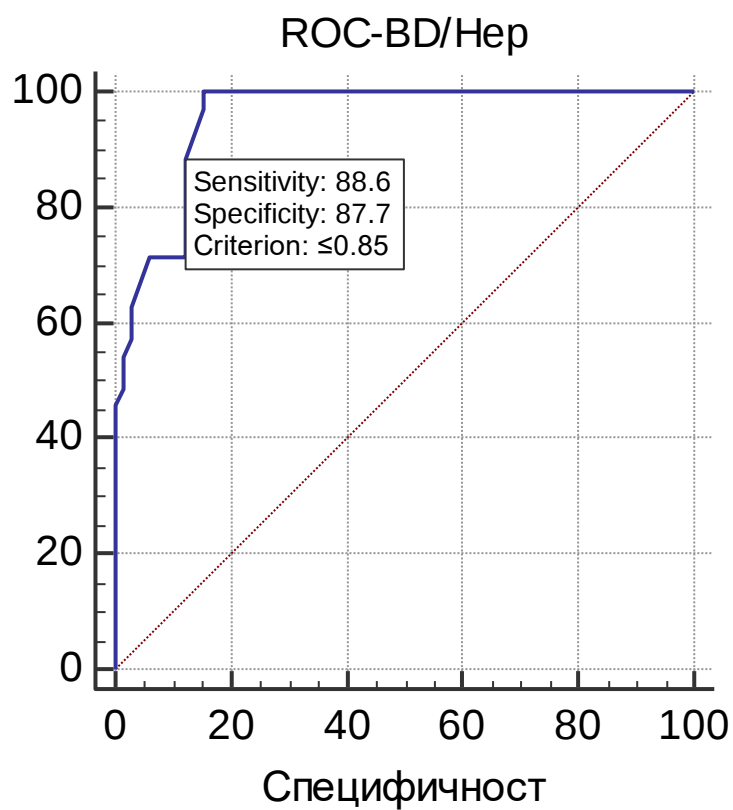
Од добиените резултати изработивме ROC (Receiver operating characteristic) криви за да се прикаже графички предиктивната вредност на користените методи сами по себе, а потоа и комбинирано сите 3 заедно (Фигури 26, 27, 28).

Фигура 26-ROC крива за Th/Mo во предикција на RDS кај сите пациентки



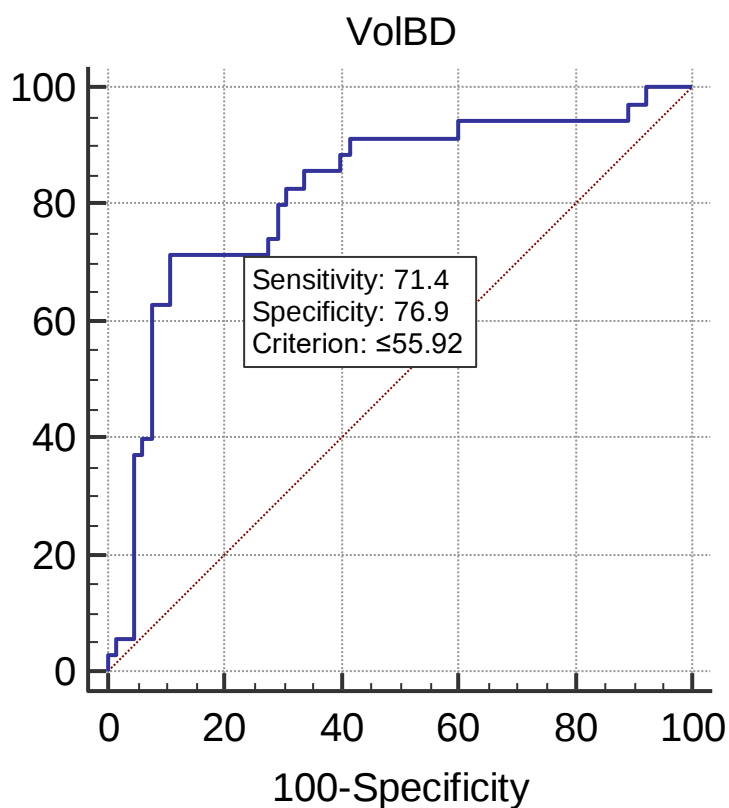
ROC кривата за мерењето на хистограмскиот интензитет на сигналот помеѓу феталниот таламус и околното мозочно ткиво (Th/Mo), покажа висока сензитивност од 94,3%, и специфичност од 93,8% при cut-off вредност од >1,14, односно под 0,86; со ара под кривата AUC 0,9696, и сигнификантност од $p < 0,0001$.

Фигура 27-ROC крива за BD/Нер во предикција на RDS кај сите пациентки



ROC кривата за мерењето на хистограмскиот интензитет на сигналот помеѓу феталните бели дробови и црниот дроб (BD/Нер), покажа висока сензитивност од 88,6%, и специфичност од 87,7% при cut-off вредност од $\leq 0,85$, односно $\geq 1,15$; со area под кривата AUC 0,955, и сигнификантност од $p < 0,0001$. Но со оглед дека cut-off вредноста $\leq 0,83$, односно $\geq 1,17$ иако со помала сензитивност, има повисока позитивна и негативна предиктивна вредност, заради што понатаму ја користевме во формирање на феталниот матурационен скор.

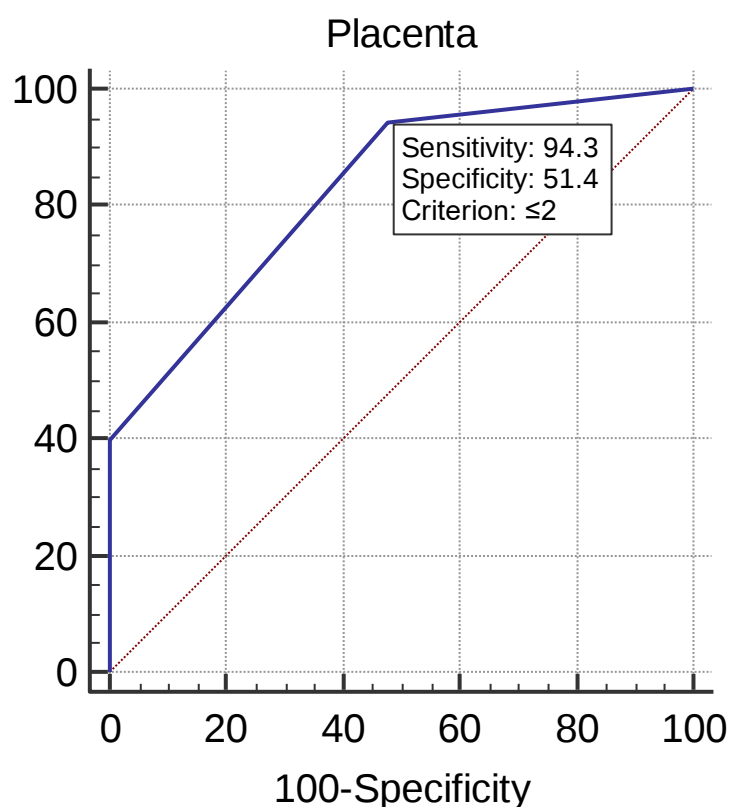
Фигура 28-ROC крива за VolBD во предикција на RDS кај сите пациентки



ROC кривата за мерењето на феталниот тотален пулмонален волумен (VolBD), покажа висока сензитивност од 71,4%, и специфичност од 75,9% при cut-off вредност од $\leq 55,92$, со ара под кривата AUC 0,821, и сигнификантност од $p < 0,0001$.

Во натамошните иследувања за да го изградиме моделот на феталниот матурационен скор ја испитавме и сензитивноста и специфичноста на степенот на зрелост на плацентата и присутните партики во плодовата вода за да се одреди можноста за настанување на RDS. Од тоа произлегоа следните резултати (Фигура 29 и 30).

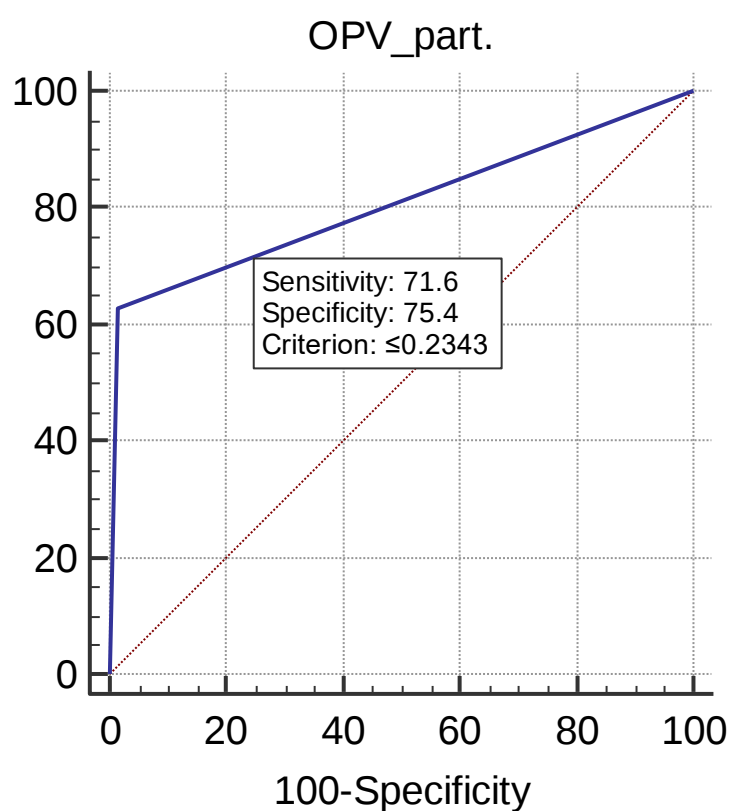
Фигура 29-ROC крива за степенот на зрелост на постелката во предикција на RDS.



ROC кривата за степенот на зрелост на постелката во предикција на RDS, покажа дека за вредности ≤ 2 степен на зрелост, сензитивноста е 94,3%, специфичноста е 51,4%, AUC е 0,828, со

сигнификантност од $p < 0,0001$. Специфичноста е прилично ниска, поради тоа што зрелоста на постелката може да се должи и на други фактори поврзани со здравјето на мајката, а не само со гестациската возраст.

Фигура 30-ROC крива за присуство на партикли во ОПВ во предикција на RDS



ROC кривата за присуството на партикли во плодовата вода во предикција на RDS, покажа дека доколку нема присутни партикли во плодовата вода, предикцијата за RDS има сензитивност од 71,6% и специфичност од 75,4%, AUC 0,807, и присутна сигнификантност од $p < 0,0001$.

Сите претходно прикажани резултати покажаа дека оптимални cut-off вредности за трите методи за предикција на RDS се:

1. $Th/Mo > 1,14$ или $<0,86$
2. $Hep/BD \leq 0,83$ или $\geq 1,17$
3. $VolBD \leq 55,9$

Овие вредности, како и вредностите од 95% CI, понатаму ги користевме заедно со присутните партикли и зрелоста на плацентата, за креирање на новиот оригинален модел - феталниот матурационен скор (FMS) (Табела 13).

Табела 13-Фетален матурационен скор (FMS)

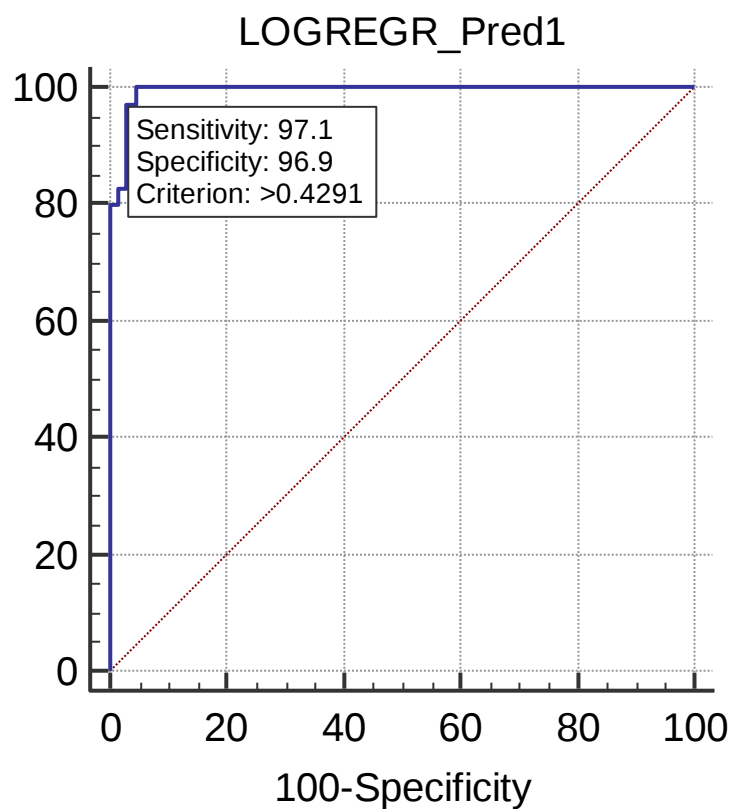
Оцена	Th/Mozok	BD/Hepar	Vol.BD	ЗРЕЛОСТ НА ПОСТЕЛКА(PL)	ОПВ Партикли (OPVp)	Вкупно
2	0,86-1,14	0.88 -1,12	≥ 63.2	III	ДА (крупни, многу на број)	10
1	1.14-1.22 или 0,78-0,86	0.83-0.88 или 1,12-1,17	55.9-63.2	II	ДА (ситни, малку на број)	5
0	>1.22 или $<0,78$	<0.83 или $>1,17$	<55.9	I	НЕ	0

$$FMS = \text{Оцени}(Th/Mo + BD/Hep + VolBD + PL + OPVp)$$

0-4 = Изразен RDS
 5-7 = Лесен RDS
 8-10 = Нема RDS

За да ја утврдиме предиктивната вредност на моделот за фетален матурационен скор (FMS), направивме мултипла логистичка регресија и креиравме следната ROC крива (Фигура 31).

Фигура 31-ROC крива за предикција со феталниот матурационен скор (FMS).



Оваа ROC крива покажа дека за вредности помали од >0,4, моделот за предикција на RDS има сензитивност од 97,1%, и специфичност од 96,9%. AUC беше 0,994, и сигнифактност <0,0001, позитивната предиктивна вредност (PPV) беше 94.403, а негативната предиктивна вредност (NPV) беше 98.414. Односно за оценки од 0-4 има изразен степен на RDS, 5-7 лесен степен на RDS, а од 8-10 нема RDS.

Дискусија

Кога се очекува предвремено породување, одредување на феталната зрелост е клучен фактор кој ни дава одредени сознанија за степенот на ризик од постпартален морбидитет и морталитет на плодот. Еден од најважните органи за кои најмногу е значајна феталната матурација е феталното белодробие. Доколку тоа е недоволно развиено или кај него се развила хијалино-мембранска болест, тогаш неопходен е интензивен третман кај плодот кој често пати може да биде недоволен, и да заврши со неуспех. Најчеста компликација од фетална незрелост е неонаталниот респираторен дистрес синдром или така наречената хијалино-мембранска болест.

Респираторниот дистрес синдром настанува како резултат на пореметувања во синтезата и секрецијата на сурфактант, кои водат до ателектаза, нееднаква вентилација/перфузија и хиповентилација кои водат до хипоксија со последователна хиперкапнија. Сето ова доведува до настанување на метаболичка ацидоза, која пак доведува до пулмонална вазоконстрикција која води кон нарушен ендотелен и епителен интегритет кој доведува до пропуштање на протеински ексудат при што се формираат хијалини мембрани. Од таму и името на болеста, хијалино-мембранска болест. Релативниот дефицит на сурфактант ја намалува површинската напнатост на алвеолите со што се намалува белодробниот капацитет, а се зголемува мртвиот простор во обете белодробиија. Хипоксијата, ацидозата, хипотермијата и хипотензијата можат во голем степен да придонесат за продлабочување на пореметената продукција на сурфактант, а со тоа и влошување на состојбата на новороденото. Хијалините мембрани кои се формираат на линијата на алвеолите, може да се формираат во тек на половина час после породувањето. Кај поголемите прематурни новороденчиња, епителот почнува да заздравува 36-72 часа после породување, при што започнува ендогена синтеза на сурфактант, односно

започнува фазата на регенерација на алвеоларните клетки, особено тип II клетките, при што се зголемува и активноста за создавање на сурфактант. Овој процес е многу комплексен. Кај екстремно иматурните новородени, овој процес на заздравување оди многу потешко, при што може да настане преод во хронична бронхо-пулмонална дисплазија. Особено овој процес е потенциран доколку кај мајката бил присутен хориоамнионит.

За развој на активноста на сурфактантот особено се важни сурфактант протеин В и сурфактант протеин А. Овие протеини го обезбедуваат распространувањето, адсорбцијата и стабилноста на сурфактантските липиди неопходни за да се намали површинската напнатост на алвеолите, со што обезбедуваат нивно нормално функционирање и комплетна фетална адаптација постпартално⁴⁹.

Сурфактантот е липидно-протеински комплекс. Тој како секрет на пнеумоцитите тип II, се излева во тенок течен слој и ги препокрива алвеолите и потоа спонтано се адсорбира во водено-воздушниот слој над алвеолите. Филмот од сурфактант кој ги покрива алвеолите, на крајот на експирацијата ја намалува нивната површинската напнатост и со тоа го намалува/оневозможува нивниот колапс.

Прематурните новороденчиња, особено оние со изразен прематуритет, многу често развиваат неонатален респираторен дистрес синдром како резултат на недостиг на сурфактант, висока површинска напнатост на алвеолите и нивен колапс. Денес постои терапија со егзоген вештачки подготвен сурфактант кој ги имитира фракциите на сурфактант А, Б и Ц, и може да доведе до брза и ефикасна реставрација на феталното белодробие. Сепак и во услови на модерна медицина и фармација, понекогаш и овој третман е неефективен и може да заврши со висок морбидитет или уште полошо, летален исход кај новороденото. Поради тоа кога се очекува предвремено породување, многу е важно да се одреди степенот на фетална матурација која има голем импакт на неонаталната прогноза после породување. Денес постојат различни методи за одредување на фетална матурација, како што е

одредување на соодносот помеѓу лецитинот и сфингомиелинот во плодовата вода L/S, како предиктори на создадениот сурфактант неопходен за намалување на површинската напнатост на белодробните алвеоли, а со тоа нивна експанзија која е неопходна за процесот на дишење - една од најстарите техники и сеуште еден од златните стандарди за одредување на фетална зрелост. Соодносот лецитин/сфингомиелин (L/S) е еднаков некаде до 32/33 г.н. а потоа расте нивото на лецитин кој го прави сурфактантот по ефективен со што го подобрува процесот на дишење. Неопходно е разликата меѓу лецитинот и сфингомиелинот да достигне висока вредност така да нивниот сооднос биде поголем од 1.5, а најдобро 2 и повеќе, за да плодот биде со полна белодробна и воопшто фетална зрелост.

Во поново време, како поедноставна метода со голема сензитивност и специфичност е опишана методата на одредување на ламеларни телца во плодова вода (LBC), која е инвазивна метода, но е полесна за лабораториска изработка и дава побрз резултат. Оваа метода полека но сигурно станува златен стандард за пренатално одредување на феталната зрелост и скоро комплетно ја замени методата на одредување на L/S соодносот во плодова вода.

Сепак овие методи се инвазивни и имаат одреден степен на ризик кој се проценува околу 0,7%⁵⁰, за компликации како што се предвремено прскање на плодови обвивки, болки, предвремено одлепување на постелката, крварење, и др. Истотака, го намалува комодитетот на мајката и може кај неа да предизвика страв и сигнификантно да го зголеми нивото на стрес, кој кај пациентки кај кои бременоста е комплицирана со пропратно заболување, како што е прееклампсија, дијабетес, невролошко заболување, и др. може да ја влоши состојбата на мајката, а со тоа и состојбата на плодот.

Поради тоа цели на оваа студија беа:

- Да се испита валидноста на нов интегриран метод за предикција на фетална зрелост кој ќе биде не-инвазивен, ефтин, достапен, едноставен, повторлив и ќе може да се изведува во рутинска употреба во секоја болничка установа каде ќе има достапен добар ултразвучен апарат и едуциран кадар, преку одредување на неговата сензитивност и специфичност.
- Да се утврди во која група според гестациската возраст на плодот најдобро делува третманот и каде е неопходно тој да се повтори за да се добие подобра фетална зрелост, а со тоа и намалување на феталниот морталитет и морбидитет кои се едни од главните цели на акциониот план на Светската здравствена организација од 2012 год.⁴⁶, Healthy people 2020⁴⁷.

Оваа студија испита поединечно 5 неинвазивни ултразвучни методи за испитување на фетална зрелост, и тоа:

1. Мерење на протокот на а. pulmonalis;

- Сооднос межу времето на акцелерација и ежекција (AT/ET);
- Брзината на систолниот пик (PSV) на протокот на а. pulmonalis.

2. Мерење на тоталниот пулмонален волумен;

3. Хистограмски интензитет на сигналот од феталното белодробие во однос на дензитетот на феталниот црн дроб;

4. Хистограмски интензитет на сигналот на феталниот таламус во однос на околното мозочно ткиво;

5. Мерење на односот на торакалната и абдоменалната циркумференција (TC/AC).

Како дополнителни методи за споредба се користеа:

- Присуство на партикли во плодова вода;
- Степен на зрелост на постелката;

Првите пет методи ги споредувавме кај дел од пациентките со досегашната инвазивна стандардна процедура, иследување на LBC во плодова вода. Заради безбедност на пациентката и плодот, етички не беше оправдано да се користи инвазивната метода кај пациентки каде таа може да го загрози здравјето на мајката или плодот. Поради тоа, таа не беше изведена кај сите пациентки и како златен стандард се користеше постпарталниот RDS. Поради тоа, сензитивноста и специфичноста на новата метода, се споредуваа и со златниот стандард, постпарталниот RDS. Истотака се испитуваа и соодносот на феталната незрелост и феталниот одговор на третманот. По поединечното одредување на сензитивноста и специфичноста на методите, добиените резултати ги интегриравме во ФЕТАЛЕН МАТУРАЦИОНЕН СКОР (FMS), НОВ ОРИГИНАЛЕН МЕТОД, со кој може да се одреди степенот на фетална матурација пред и по третманот, како и да се одреди феталниот одговор на дозата на кортикостероиди која како стандардна процедура е користена за фетална матурација.

Прва метода која се испитуваа беше мерење на протокот во пулмоналната артерија. Како што претходно наведовме, во тек на феталниот развој направени се неколку студии, една од нив е и студијата на Azrigua 2010⁴¹, во која е забележано дека во тек на феталната матурција настануваат промени и во феталната циркулација, особено феталната пулмонална артерија чии параметри се менуваат со гестациските недели и на тој начин постои објективна можност да корелираат и со феталната зрелост. Поради тоа и овој параметар стана интересен во однос на одредување на феталната

зрелост и се одлучи да биде вклучен во оваа студија. Во тек на нашата студија ние ги испитувавме, времето на акцелерација и ежeksiја како и нивниот сооднос, исто така ја испитувавме брзината систолниот пик, резистентниот и пулсатилниот индекс и срцевата фреквенција. Но сепак како најважен параметар кој се менува во сооднос со гестациската старост на плодот беше односот акцелерација/ежeksiја и брзината на систолниот пик во феталната пулмонална артерија. Истражувањето го изведовме во сооднос со инклузионите и ексклузионите критериуми на оваа студија, кај здрава популација каде се очекува предвремено породување, и во отсуство на фетални аномалиии. Сите мерења се изведуваа во полу-седната позиција на мајката, која што и обезбедува комодитет во текот на прегледот, со помош на високо софистициран ултразвучен апарат GE Voluson E8 expert со полуконвексна сонда од 3,5 MHz.

Во тек на нашата студија, мерењето на односот на акцелерација/ежeksiја во феталната пулмонална артерија линеарно растеше со гестациската старост, така да средна вредност по терапевската процедура, во првата група од 28-30 г.н. беше 0,33; за да до термин порасне на 0,40. Порастот беше со сигнификантност 0,0001. Нашите наоди корелираат со наодите на Chaoui и сор.⁵¹. Исто така во групите каде што беше дадена терапија по протокол за зреење на фетално белодробие, постоеше сигнификантна разлика пред и по администрирање на терапијата. Во нашата студија оваа метода покажа корелација со RDS во групите од 30(+1)-32 г.н. и од 34(+1) до 36 г.н. слично како во студијата на Azpiguа и сор⁴¹. 2010 и студијата на Schenone и сор⁵². од 2014 година. Меѓутоа, со оглед на тоа дека во нашата студија методата не покажа сигнификантна разлика во предикција на RDS, во понатамошната евалуација, како и во феталниот матурационен скор, оваа метода не се користеше. Брзината на систолниот пик не покажа сигнификантен пораст во тек на гестациските недели, слично како во студијата на Laudy и сор.⁵³ Истотака не покажа сигнификантни резултати и во предикцијата

на RDS, заради што и таа се отфрли во понатамошната евалуација на најоптималните методи за предикција на фетална зрелост.

Втора метода која ја користевме во тек на нашето истражување како метода за испитување на феталната зрелост е мерењето на хистограмскиот интензитет на сигналот на феталниот таламус во однос на околното мозочно ткиво. Нашата студија беше базирана на денешните сознанија од феталната ембриологија и науката за феталното мозочно ткиво. Матурационите процеси во мозокот за првпат биле детектирани со imaging методи како што е магнетната резонанца, ултрасонографијата на мозок, кај новородени, а дури потоа пренатално. Интраутерино, невралниот развој започнува многу рано околу 3та, 4та гестациска недела, трае во тек на целата бременост и завршува постпартално. Диенцефалонот се формира во 5та недела од бременоста⁵⁴. Миелинизацијата е најважниот процес во невралниот развој. Миелинот е бела липидна материја која ги обвива аксоните и има извонредно важна улога во когнитивните функции и процесот на учење. Миелинизацијата започнува во 12та гестациска недела во 'рбетниот мозок. Потоа продолжува во мозочното стебло во 14та гестациска седмица, таламичните аксони во 20 гестациска недела, и на крајот кортексот во 35 гестациска седмица. Натамошниот развој на мозочното ткиво продолжува низ декадите во животот. Тешкиот матерален стрес може да предизвика инхибиција на феталната интраутерина миелинизација и со тоа да доведе до невролошки развојни проблеми и психолошки пореметувања кај плодот^{55, 56, 57}.

Нашата студија беше базирана на миелинизацијата како водечки процес во матурацијата на феталното мозочно ткиво. Со оглед дека поради процесот на миелинизација, дензитетот на таламусот се менува со растот на гестациската недела наспроти дензитетот на околното мозочно ткиво во ниво на париеталната коска кое во тек на бременоста скоро воопшто да не се менува така да може да се користи како стандард за споредба. Со оглед дека е ова нова метода која е сеуште во фаза на развој, во тек на нашето истражување успеавме да пронајдеме многу малку студии кои ја обработуваат оваа тема,

за да направиме споредба со нашите добиени резултати. Во студијата на Rosier-van Dunné, од 2007 година⁵⁸, покажале дека ехогеност на површината на таламусот била видена во 28% од испитуваните случаи. Исто така, промени во ехогеноста биле видени во тек на целиот испитуван гестациски период и во 32% од испитуваните случаи ултразвучниот дензитет перзистирал во базалните ганглии и таламусот и постпартално. Некои од овие промени биле детектирани како резултат на созревање на плодот, но некои од нив биле резултат на патолошки процес како што се едеми, крвваење и глиоза. поради тоа во оваа студија се заклучило дека се неопходни натамошни истражувања за да може да се диференцираат патолошките од физиолошките процеси на феталната матурација.

Во нашето истражување, мерењето на интензитетот на сигналот на феталниот таламус во однос на околното мозочно ткиво покажа сигнификантна разлика во сите групи пред и по администрирањето на терапија (Табела 9-11). Истотака се покажа дека постои сигнификантна корелација со респираторниот дистрес синдром и во испитуваната и во контролната група на пациентки, што се совпаѓа и со претходно направената пилот студија на помала серија на пациентки⁵⁹. По направената логистичка регресија и ROC кривата, се докажа дека методата е со висока сензитивност за предикција на RDS од 94,3% и специфичност од 93,8% за вредности $>1,14$, односно $<0,86$; , со арена под кривата AUC 0,9696, и сигнификантност од $p<0,0001$ (Фигура 26). Студијата покажа и сигнификантна корелација со инвазивната метода, испитување на ламеларни телца, онаму каде што инвазивната метода можеше да се изведе (Табела 7, 8, 9). Испитувањето на оваа метода во однос на гестациската возраст покажа дека со пораст на гестациската возраст трендот на вредностите се приближува кон бројот 1 (Фигура 23).

Следна метода која ја истражувавме е мерење на хистограмски интензитет на сигналот од феталното белодробие во однос на дензитетот на феталниот црн дроб. Дензитетот на феталното белодробие зависи од присуството на течност во него. Во почетокот на бременоста феталното

белодробие заради отсуство на течност има хиперехоген дензитет. Тој се менува со феталната зрелост. Со формирање на сурфактантот се менува дензитетот на феталното белодробие, како и со експанзијата на алвеолите, и станува хистограмски близок до сигналот на феталниот црн дроб. Затоа интензитетот на хистограмскиот сигнал на црниот дроб, се користи за стандардизација на мерењето на интензитетот на сигналот на феталното белодробие, особено поради тоа што ги содржи и другите елементи потребни за стандардизација на мерењето а тоа се: слична големина, блиска позиција, хомогеност и стабилност во тек на бременоста. Иако интензитетот на сигналот на феталниот црн дроб може да биде дискретно променлив во тек на бременоста, како што претходно наведовме дека е презентирано во студиите на Duncan et al. 1997³⁴ и Li et al. 2013³⁵, сепак феталниот црн дроб најмногу ги исполнува сите овие барања.

Во процесот на матурација на феталното белодробие, феталниот бел дроб станува секреторен орган по периодот на псеудо-гландуларната фаза. Следствениот воздушен простор станува исполнет со течност богата со Cl^- , K^+ , H^+ , како резултат на пумпата на Cl^- . Белодробната течност која е продукт на епителните клетки, плови низ трахеата и се ослободува во амнионската течност. Бланасот меѓу создавањето и екскрецијата на оваа течност е многу важна за нормалниот развој на феталното белодробие⁶⁰. Дренажата на феталната белодробна течност доведува до фетална белодробна хипоплазија^{61, 62}. продукцијата на феталната белодробна течност започнува во касната каналикуларна фаза кога се формираат епителните клетки. Нејзината количина прогресивно се зголемува со растот и феталната матурација. Поради тоа со феталната матурација расте ултразвучниот сигнал на феталното белодробие. На тој начин ако интензитетот на феталното белодробие е низок, значи дека станува збор за иматурен плод. Секрецијата на феталната белодробна течност напредува со зголемување на гестациската возраст како резултат на зголемување на белодробната микроваскуларизација и епителната површина, како и зголемен број на алвеоли и бронхи⁶³. Целиот овој физиолшки процес се

искористи како основа за одредување на феталната матурација преку ултразвучно мерење на хистограмски интензитет на сигналот од феталното белодробие во однос на дензитетот на феталниот црн дроб. Слична студија но со употреба на магнетна резонанца како imaging метода користел и Ока и сор⁶⁴. кои покажале дека соодносот на дензитетите на феталните белидробови и феталниот црн дроб сигнификантно можат да го покажат степенот на фетална зрелост. За разлика од нив студијата на Bhanu Prakash и сор⁶⁵. покажа дека ултразвучната слика сама по себе не може да даде недвосмислен резултат за степенот на фетална зрелост. Нашата метода покажа слични резултати како студијата на Ока и сор.⁶⁴, претходно прикажани и на помала серија на пациентки⁶⁶ дека ултразвучното мерење на хистограмски интензитет на сигналот од феталното белодробие во однос на дензитетот на феталниот црн дроб сигнификантно ($p < 0,0001$) корелира со златниот стандард постпарталниот RDS, со сензитивност од 88,6% и специфичност од 87,7% при cut-off вредност од $< 0,85$, односно $> 1,15$; со area под кривата AUC 0,955, и сигнификантност од $p < 0,0001$, а исто така и со инвазивната метода, испитување на ламеларни телца во плодова вода добиена по пат на амниоцентеза која беше изведена онаму каде што постоеше можност да се примени без да се наруши здравјето на мајката или плодот (Табела 5, 6 и 7). Но со оглед дека cut-off вредноста $< 0,83$, односно $> 1,17$ иако со помала сензитивност, има повисока позитивна и негативна предиктивна вредност, заради што понатаму ја користевме во формирање на феталниот матурационен скор. Истотака, обработката на податоците со линеарна регресија за соодносот на оваа метода со гестациската возраст покажа дека со порастот на гестациската возраст вредноста на мерењето се приближува кон бројот еден (Фигура 23).

Следна метода која ја испитувавме во тек на нашата студија беше мерење на тоталниот пулмонален волумен. Оваа метода истотака се изведуваше во полу-легната позиција на мајката според сите претходно наведени инклузиони и екслузиони критериуми предвидени за оваа студија. Методата се изведуваше трансабдоминално во тек на рутинскиот ултразвучен преглед. Со оглед дека не можеше

на сите апарати кои ни беа на располагање да ја користиме VOCAL методата, користевме 2D метода под претпоставка дека феталните бели дробови имаат геометриска фигура на пирамида, за да се измери нивниот волумен потребно е да се измери плоштината на нивната база и да се помножи со $1/3$ од нивната висина. Потоа со математичка формула претходно прикажана во делот материјал и методи, резултатите од 2D мерењата се трансформираа во 3D. Оваа метода претходно е користена од повеќе автори како Gerards и сор.⁶⁷ во 2006 година за да се предвиди пулмонална хипоплазија кај пациентки со предвременно прснати плодови обвивки. Целта беше да се утврди нарушена фетална белодробна функција која може да биде причина за неонатален респираторен дистрес синдром.

Во нашето истражување мерењето на тоталниот пулмонален волумен покажа сигнификантна разлика во мерењето пред и по администрираната терапија за зреење на фетално белодробие по протокол (Табела 7, 8, и 9). Истотака, се утврди дека постои сигнификантна корелација на тоталниот пулмонален волумен и со постпарталниот респираторен дистрес синдром и со инвазивната метода испитување на ламеларни телца во плодова вода, добиени по пат на амниоцентеза, онаму каде што можеше да се изведе без да се наруши здравјето на мајката или на плодот, со $p < 0,05$. Направената логистичка регресија за мерењето на феталниот тотален пулмонален волумен во предикција на постпарталниот респираторен дистрес синдром беше со висока сензитивност од 71,4% и специфичност од 76,9%, за cut-off вредност $\leq 55,9$; со ареа под кривата AUC 0,821, и сигнификантност од $p < 0,0001$ (Фигура 28). За разлика од тоа, мерењето на односот помеѓу торакалната и абдоменалната циркумференција не покажа сигнификантни резултати доволни за да биде вклучено во моделот на фетален матурационен скор, поради што беше исклучено од натамошните тестови за евалуација. Ова мерење покажа сигнификантна разлика во сите групи кои подлежеа на администрација на терапија за зреење на фетално белодробие по протокол (Табела 7, 8, и 9). Нашите резултати корелираат и со студијата на Laban и сор. од 2015 год⁶⁸.

Постои мислење веќе подолго време дека дензитетот на плодовата вода од бистра кон млечна се менува во тек на гестациската старост⁶⁹. Ова е поврзано со појавата слободни партикли кои пливаат во плодовата вода и го менуваат нејзиниот дензитет со порастот на гестациската старост. Во периодот на созревањето на плодот, лојните жлезди ја зголемуваат својата активност, своот број и производството на себум, кој е главната состојка во формирањето на vernix caseosa, пред почетокот на терминското породување. Зголеменото присуство на сурфактант во плодовата вода кое настанува во процесот на созревање на феталното белодробие, предизвикува одвојување на верниксот од кожата и на тој начин го зголемува дензитетот на плодовата вода. Присуство на верникс во плодовата вода, истотака се користи како знак на фетална зрелост⁷⁰, но истотака и зголемување на оптичкиот дензитет на плодовата вода на 650 nm⁷¹, кое пак освен од присутниот верникс, се зголемува и поради зголемената количина на сурфактант во плодовата вода. причинителот за настанување на партикли во плодовата вода може да биде различна во зависност од гестациската старост⁷². Постојат студии кои укажуваат дека присуство на партикли во плодовата вода во првиот триместар може да укажува на заболување на невралната цевка⁷³. За разлика од прв и втор триместар, во третиот триместар присуството на партикли кои слободно пливаат во плодовата вода скоро 100% се како резултат на присуството на vernix caseosa, освен во одредени случаи каде има присуство на мекониум^{74, 75}. Слободните партикли кои пливаат во плодовата вода се јавуваат некаде помеѓу 35 и 36 гестациска недела. Во почетокот се малку по број и по димензии, отприлика околу 2 mm, слободно се движат и се јавуваат во еден или два квадранти. Со порастот на гестациската седмица тие растат по големина и број и се прошируваат и на другите квадранти, така да нивниот број и големина рапидно растат некаде една до две недели пред породувањето. Пред самото породување нивната големина достигнува околу 4-5 mm. Студијата на Ram SHS⁷⁶ покажа дека кај сите пациентки со слободни партикли во плодовата вода, кои биле над 4,5 mm, респираторен дистрес синдром не се појавил.

Сето ова го искористивме како мотив за да присуството на слободни партикли во плодовата вода го користиме како еден од параметрите за утврдување на фетална зрелост. Во нашата студија логистичката регресија направена на овој параметар во предикција на респираторниот дистрес синдром покажа сензитивност од 71,6% и специфичност од 75,4% за критериум отсуство на партикли, AUC 0,807, и присутна сигнификантност од $p < 0,0001$ (Фигура 30). Тоа значи дека доколку во плодовата вода нема присутни партикли, тоа е сигурен знак за фетална незрелост. Поради тоа и овој параметар понатаму се искористи за креирање на моделот фетален матурационен скор (FMS), за предикција на фетална незрелост.

Како последен параметар кој го користевме во текот на нашата студија беше одредување на степенот на зрелост на постелката. Постелката започнува да се формира околу 6-тата гестациска недела. Во тој период може ултразвучно да се забележи како хипердензична линија која го опкружува гестацискиот сакус. Подоцна околу 8та гестациска недела исхраната почнува постепено да се префрла од жолчната вреќичка на постелката, за да веќе во 12-тата гестациска недела, нејзината структура може добро ултразвучно да се диференцира.

Grannum и сор.⁴² во 1979 година направиле класификација за одредување на степенот на зрелост на постелката. Според оваа класификација плацентата во тек на својата матурација може да ги има следните степени (Фигура 32, 33, 34, 35):

0 степен < 18 г.н.

- униформна ехогеност,
- мазна хорионска плоча.

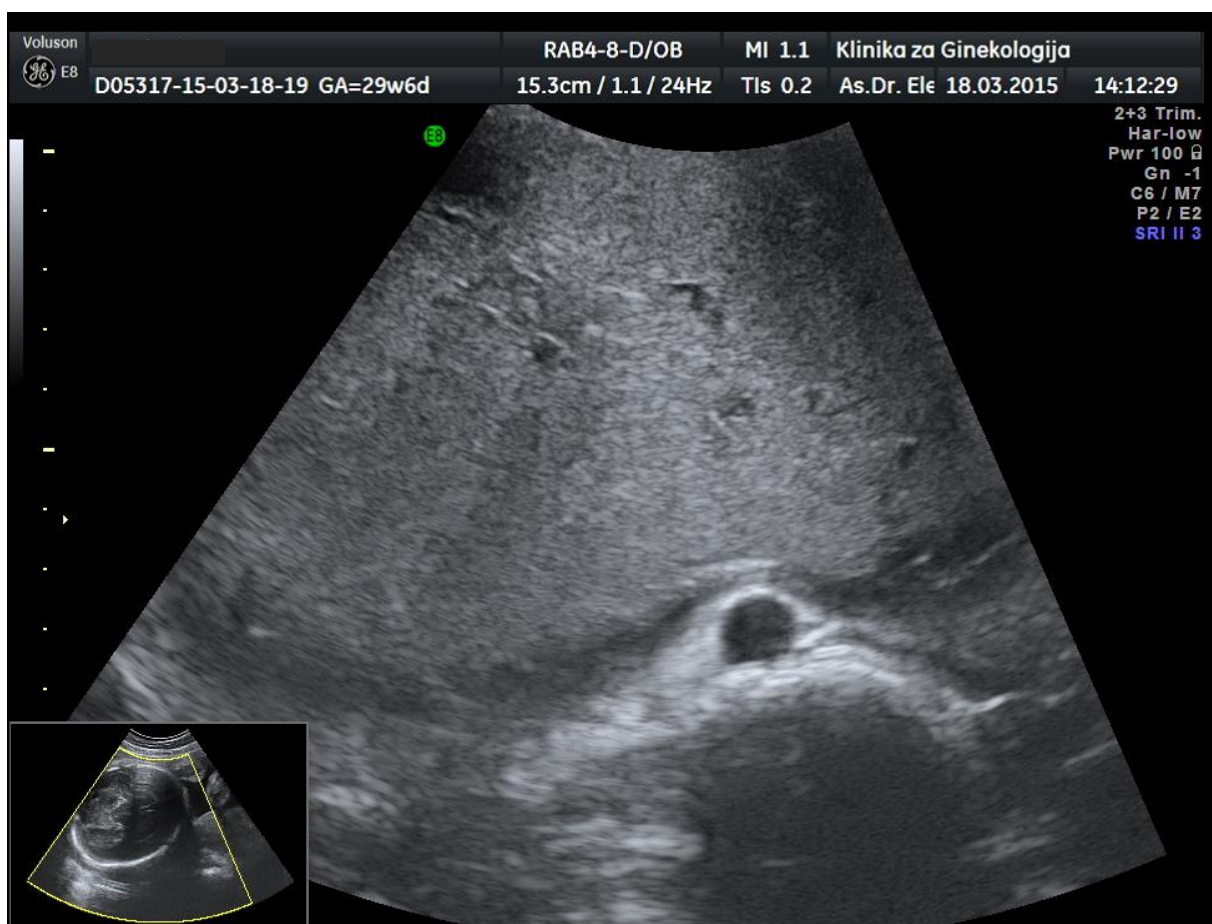
Фигура 32-0 степен на зрелост на постелката



I степен 18-29 г.н.

- повремени калцификации на паренхимот,
- субтилни вдлабнувања на хорионската плоча.

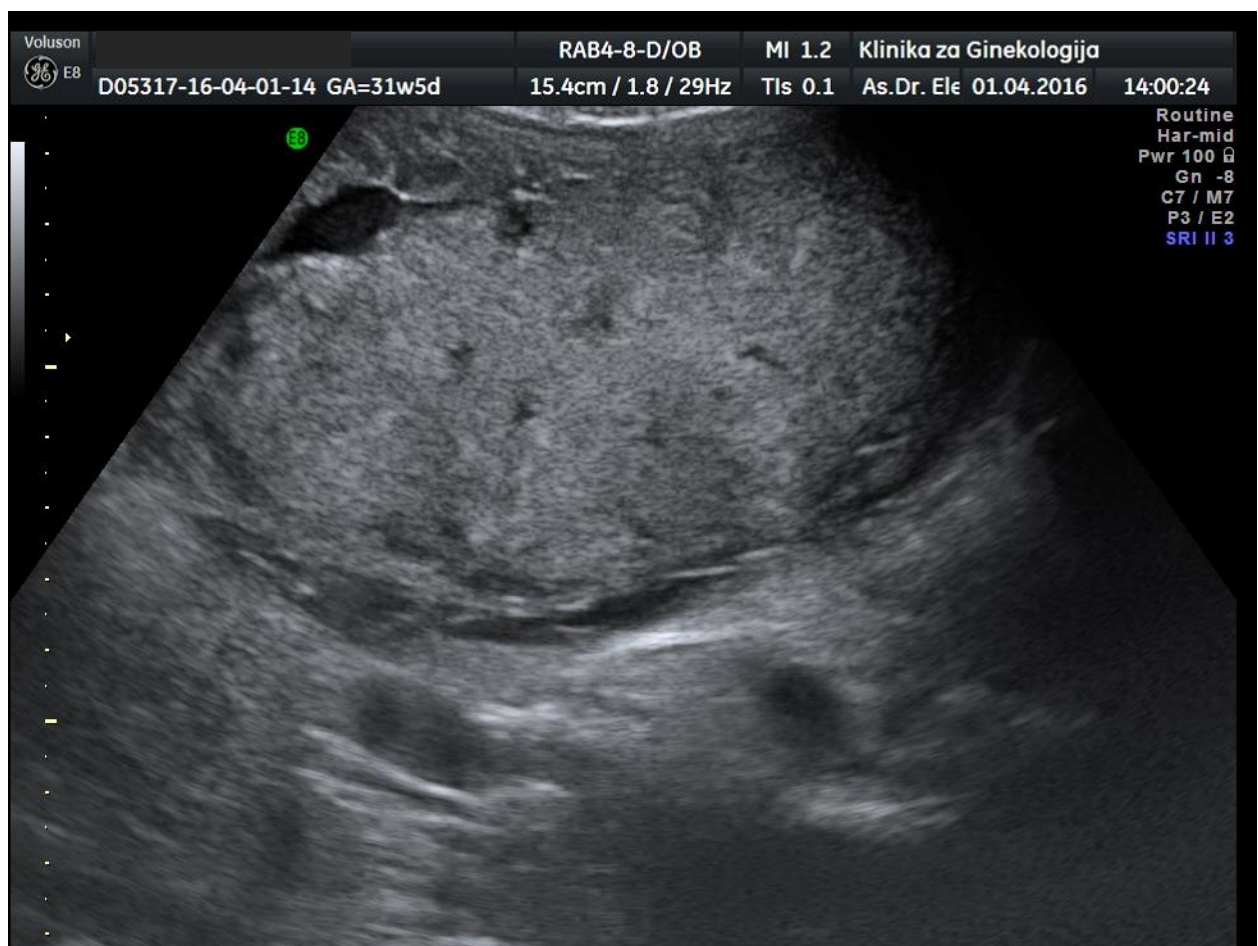
Фигура 33-I степен на зрелост на постелката



II степен >30 г.н.

- повремени калцификации на базалната плоча
- подлабоки вдалбнувања на хорионската плоча кои не стигнуваат до базата (тип на запирка)

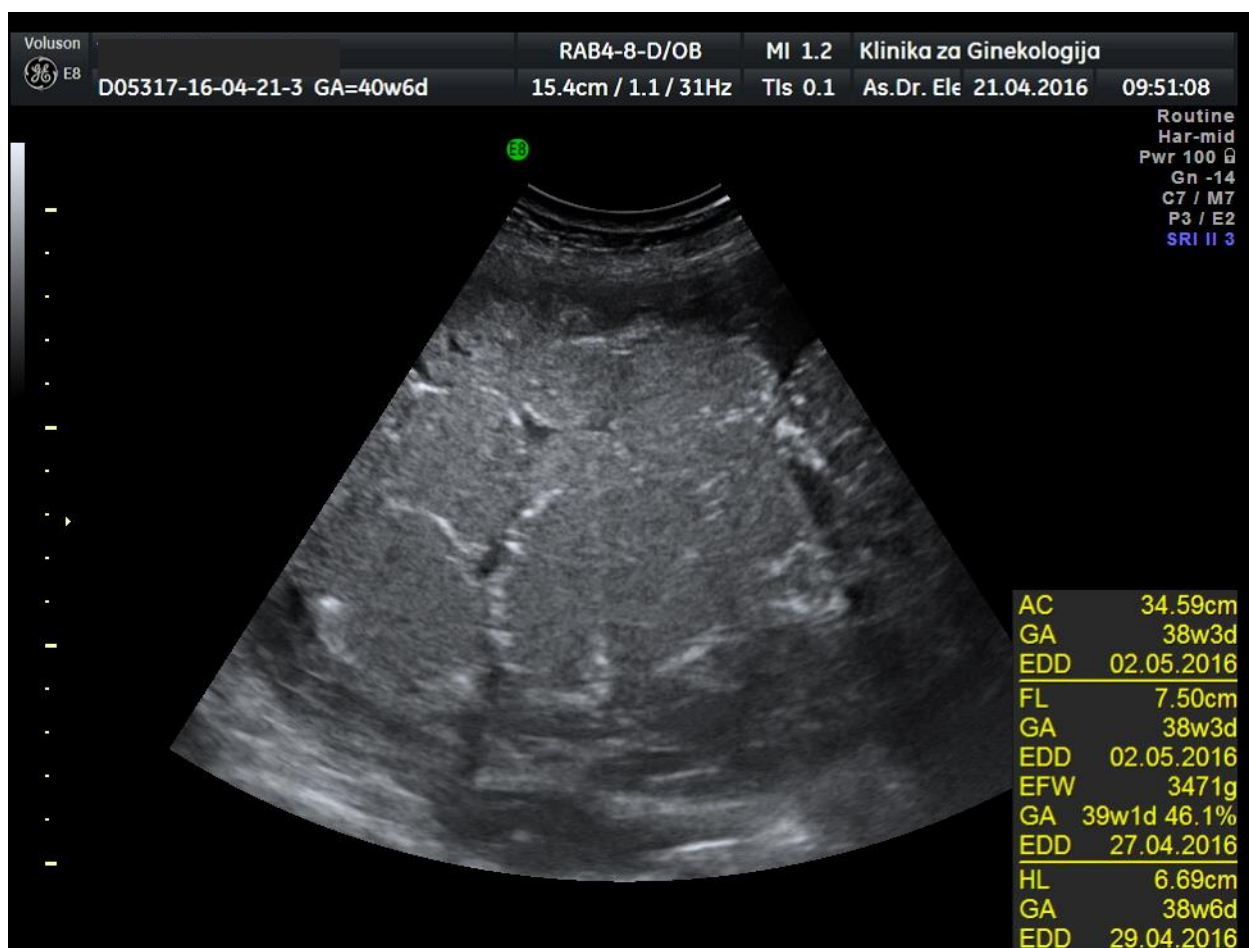
Фигура 34-II степен на зрелост на постелката



III степен >39 г.н.

- сигнификантна базална калцификација,
- длабоки вдлабнувања до базалната плоча, често со калцификати и одвојување на цели котиледони.

Фигура 33-I степен на зрелост на постелката



Сепак, Норрег и сор. во 1984⁷⁷, укажале дека доколку созревањето на плацентата започне пред 27 г.н., односно ако плацентата е во I стадиум на зрелост пред 27 гестациска недела, во II стадиум на

зрелост пред 32 гестациска седмица, и во III стадиум на зрелост пред 34 гестациска седмица, тогаш постои голема веројатност дека бременоста ќе биде комплицирана со интраутерин застој во растот на плодот или прееклампсија. Подоцна и Zhang LY и сор.⁷⁸ во 2005 год. и McKenna и сор.⁷⁹ исто во 2005 год. потврдиле дека прерано созревање на постелката III степен пред 36/37 гестациска недела може да се бидезнак кој се јавува истовремено со намалена плодова вода, интраутерин застој во растот или хипертензивно заболување кај мајката, најчесто пропратено со протеинурија.

Нашето истражување покажа дека степенот на зрелост на постелката е значаен фактор во предикција на феталната зрелост. Направената логистичка регресија за моќта на предикција на овој параметар во однос на постпарталниот респираторен дистрес синдром покажа дека оваа метода има сензитивност од 94,3% и специфичност од 51,4% за зрелост на постелката под втор степен, AUC од 0,828, со сигнификантност од $p < 0,0001$. (Фигура 29). Пониската специфичност се претпоставува дека се должи на други фактори поврзани со здравјето на мајката кои можат да придонесат за предвремено созревање на постелката. Сепак високата сензитивност на методата придонесе оваа метода да се вклучи во креирање на феталниот матурационен скор, како комбиниран модел за предикција на фетална зрелост.

Сублимирајќи ги сите претходно добиени резултати, дојдовме на идеја да креираме нов оригинален модел од комбинација на методите кои покажаа сигнификантни резултати од $p < 0,0001$. За да се креира моделот ги искористивме најоптималните cut-off вредности со најдобра сензитивност и специфичност на методите, како 95% интервалот на доверба (95%CI). Така го добивме моделот за ФЕТАЛЕН МАТУРАЦИОНЕН СКОР (FMS), прикажан на Табела 13. Во овој скор ги искористивме мерењата на односот на хистограмските интензитети на сигнал на феталниот таламус и околното мозочно ткиво (Th/Mo) со најоптимална cut-off вредност за предикција на фетална зрелост 0,86-1,14 и 95% CI од 1,14-1,22, односно 0,78-0,86, при што за вредности помали од 0,86-1,14 даваме оценка 2; за

вредности од 1,14-1,22 односно 0,78-0,86 даваме оценка 1; а за вредности над 1,22 односно 0,78 даваме оценка 0. Втор метод кој го искористивме во овој модел беше мерење на односот на хистограмските интензитети на сигналот на феталното белодробие и црниот дроб, каде највисока оценка 2 доделивме на вредности 0,88-1,12; оценка 1 доделивме на вредностите помеѓу 0,83-0,88 односно 1,12-1,17; а за вредности под 0,83, доделивме оценка 0. За третиот метод, мерење на тоталниот пулмонален волумен, највисока оценка 2 доделивме за вредности $\geq 63,2$; оценка 1 доделивме за вредностите од 55,9-63,2; и најниска оценка 0 доделивме на вредности под 55,9. Во однос на присуството на партикли на плодовата вода, а ослонувајќи се на претходно наведената студија на Ram SHS⁷⁶, оценка 2 доделивме онаму кадешто има крупни и доста на број партикли, оценка 1 доделивме онаму кадешто партикли беа присутни, но беа ситни и малку на број, и оценка 0 доделивме онаму кадешто воопшто немаше присутни партикли. Последен параметар кој го користевме за креирање на феталниот матурационен скор беше зрелоста на постелката, при што оценка 2 доделивме кај присутна зрелост од 3 степен, оценка 1 доделивме кај присутна зрелост од 2 степен и оценка 0 доделивме онаму кадешто постелката беше од прв степен на зрелост. Со сумирање на оценките од сите параметри го добивме резултатот на феталниот матурационен скор добиен по неинвазивен пат.

$$FMS = \text{Оцени}(Th/Mo + BD/Hep + VolBD + PL + OPVp)$$

Во овој скор вредноста од 8-10 значи дека плодот е зрел, од 5-7 значи дека плодот може да има лесен степен на незрелост, а вредностите од 0-4 зборуваат дека плодот може да има изразен степен на незрелост.

- За да ја утврдиме предиктивната вредност на овој модел за предикција на фетална незрелост, направивме логистичка регресија на моделот при што за вредности под 4 за фетална незрелост добивме сензитивност од 97,1%, специфичност од 96,9%, ареа под кривата (AUC) 0,994, и

сигнифактност $<0,0001$, позитивната предиктивна вредност (PPV) беше 94.403, а негативната предиктивна вредност (NPV) беше 98.414. Ова покажува дека неинвазивниот фетален матурационен скор како комбиниран модел за предикција има највисока сензитивност и специфичност, позитивна и негативна предиктивна вредност во однос на сите методи поединечно. Со ова ја исполнивме целта на нашето истражување:

- Ја испитавме валидноста на новиот интегриран метод за предикција на фетална зрелост, фетален матурационен скор (FMS) кој е не-инвазивен, ефтин, достапен, едноставен, повторлив метод и може да се изведува во рутинска употреба во секоја болничка установа каде ќе има достапен добар ултразвучен апарат и едуциран кадар, преку одредување на неговата сензитивност и специфичност.
- Пронајдовме високо сензитивен и специфичен метод со кој може да утврдиме во која група на пациентки според гестациската возраст на плодот најдобро делува третманот и каде е неопходно тој да се повтори за да се добие подобра фетална зрелост, а со тоа и намалување на феталниот морталитет и морбидитет кои се едни од главните цели на акциониот план на Светската здравствена организација од 2012 год.⁴⁶, Healthy people 2020⁴⁷.

Заклучоци

Од се погоре изнесено можеме да заклучиме дека:

1. Методите мерење на односот на хистограмските сигнали на интензитетот на таламусот и околотото мозочно ткиво, и односот на хистограмските сигнали на интензитетот на феталните бели дробови и црниот дроб, како и тоталниот пулмонален волумен на фетусот, зрелоста на

плацентата и присуството на партикли во плодовата вода, се методи со висока сензитивност и специфичност во предикција на фетална зрелост со сигнификантност $p < 0,0001$;

2. Сите овие методи ако се интегрираат во нов оригинален комбиниран модел, фетален матурационен скор, предикцијата на феталната зрелост ќе биде со повисока сензитивност и специфичност од секој метод одделно;
3. Новиот оригинален интегриран метод, фетален матурационен скор, е високо сензитивен и специфичен метод, со одлична предикција на фетална незрелост;
4. Феталниот матурационен скор (FMS), како нов оригинален метод е не-инвазивен, ефтин, достапен, едноставен, повторлив метод и може да се изведува во рутинска употреба во секоја болничка установа каде ќе има достапен добар ултразвучен апарат и едуциран кадар;
5. Истотака, феталниот матурационен скор, како нов оригинален метод ни дава можност со висока сензитивност и специфичност да утврдиме во која група на пациентки според гестациската возраст на плодот најдобро делува третманот и каде е неопходно тој да се повтори за да се добие подобра фетална зрелост, а со тоа и намалување на феталниот морталитет и морбидитет кои се едни од главните цели на акциониот план на Светската здравствена организација од 2012 год.⁴⁶, Healthy people 2020⁴⁷.

Литература

1. World Health Organization (WHO), Global Health Observatory (GHO) data, Child mortality and causes of death; 2015. [Internet]. [cited 2017 Mar 25]. Available from:

http://www.who.int/gho/child_health/mortality/en/

2. WHO. Preterm birth. Fact sheet N°363 [Internet]. WHO, Media Centre; 2016 [Accessed on: 2016 Aug 5]. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs363/en/>
3. Mikolajczyk RT, Zhang J, Betran AP, Souza JP, Mori R, Gülmezoglu AM, et al. A global reference for fetal-weight and birthweight percentiles. *The Lancet*. 2011 May;377(9780):1855–61.
4. Battaglia FC, Lubchenco LO. A practical classification of newborn infants by weight and gestational age. *J Pediatr*. 1967 Aug;71(2):159–63.
5. Reddy UM, Abuhamad AZ, Levine D, Saade GR. Fetal imaging: executive summary of a joint Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development, Society for Maternal-Fetal Medicine, American Institute of Ultrasound in Medicine, American College of Obstetricians and Gynecologists, American College of Radiology, Society for Pediatric Radiology, and Society of Radiologists in Ultrasound Fetal Imaging workshop. *Fetal Imaging Workshop Invited Participants. Obstet Gynecol* 2014;123:1070–82.
6. Wegienka G, Baird DD. A comparison of recalled date of last menstrual period with prospectively recorded dates. *J Womens Health* 2005;14:248–52.
7. Savitz DA, Terry JW Jr, Dole N, Thorp JM Jr, Siega-Riz AM, Herring AH. Comparison of pregnancy dating by last menstrual period, ultrasound scanning, and their combination. *Am J Obstet Gynecol* 2002;187:1660–6.
8. Barr WB, Pecci CC. Last menstrual period versus ultrasound for pregnancy dating. *Int J Gynaecol Obstet* 2004;87:38–9.

9. Bennett KA, Crane JM, O'Shea P, Lacelle J, Hutchens D, Copel JA. First trimester ultrasound screening is effective in reducing postterm labor induction rates: a randomized controlled trial. *Am J Obstet Gynecol* 2004;190:1077–81.
10. Westerway SC, Davison A, Cowell S. Ultrasonic fetal measurements: new Australian standards for the new millennium. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. 2000 Aug;40(3):297–302.
11. Hadlock FP, Harrist RB, Shah YP. Estimating fetal age using multiple parameters: A prospective evaluation in a racially mixed population. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 1987;156(4):955–957.
12. Chervenak FA, Skupski DW, Romero R, Myers MK, Smith-Levitin M, Rosenwaks Z, Thaler HT, Hobbins JC, Spinnato JA. How accurate is fetal biometry in the assessment of fetal age? *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 1998;178(4):678–687.
13. Lohr PA, Reeves MF, Creinin MD. A comparison of transabdominal and transvaginal ultrasonography for determination of gestational age and clinical outcomes in women undergoing early medical abortion. *Contraception*. 2010 Mar;81(3):240–4.
14. Chaudhuri K, Su L-L, Wong P-C, Chan Y-H, Choolani MA, Chia D, et al. Determination of gestational age in twin pregnancy: Which fetal crown-rump length should be used?: Gestational dating in twins. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*. 2013 Apr;39(4):761–5.
15. Skupski DW, Owen J, Kim S, Albert P, Grantz KL. 105: The NICHD Fetal Growth Studies: Development of a contemporary formula for estimating gestational age from ultrasound fetal biometrics. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2016 Jan;214(1):S74.

16. Hadlock FP, Deter RL, Harrist RB, Park SK. Estimating fetal age: computer-assisted analysis of multiple fetal growth parameters. *Radiology*. 1984 Aug;152(2):497–501.
17. Mahony BS, Bowie JD, Killam AP, Kay HH, Cooper C. Epiphyseal ossification centers in the assessment of fetal maturity: sonographic correlation with the amniocentesis lung profile. *Radiology*. 1986 May;159(2):521–4.
18. Mahony BS, Callen PW, Filly RA. The distal femoral epiphyseal ossification center in the assessment of third-trimester menstrual age: sonographic identification and measurement. *Radiology*. 1985 Apr;155(1):201–4.
19. National Institute for health and Clinical Excellence (NICE) Guidelines for Antenatal care: Routine care for healthy pregnant women [Internet]. National Institute for health and Clinical Excellence (NICE); [cited 2017 Mar 24]. Report No.: CG62. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/CG62>
20. World Health Organization (WHO) Preterm birth, Fact sheet No. 363, Reviewed November 2016 [Internet]. World Health Organization (WHO Media centre); 2016 Nov [cited 2017 Mar 24]. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs363/en/>
21. Blencowe H, Cousens S, Oestergaard M, Chou D, Moller AB, Narwal R, Adler A, Garcia CV, Rohde S, Say L, Lawn JE. National, regional and worldwide estimates of preterm birth. *The Lancet*, June 2012. 9;379(9832):2162-72. Estimates from 2010.
22. Avery ME, Mead J. Surface properties in relation to atelectasis and hyaline membrane disease. *AMA J Dis Child*. 1959 May;97(5, Part 1):517–23.

23. Mahaffey L. A convulsive syndrome in newborn foals resembling pulmonary syndrome in the newborn infant. *The Lancet*. 1959;273(7085):1223–5.
24. Adams FH, Desilets DT, Towers B. Control of flow of fetal lung fluid at the laryngeal outlet. *Respiration Physiology*. 1967;2(3):302–9.
25. Northway WH, Rosan RC, Porter DY. Pulmonary disease following respirator therapy of hyaline-membrane disease. Bronchopulmonary dysplasia. *N Engl J Med*. 1967 16;276(7):357–68.
26. Gluck L, Kulovich MV, Borer RC, Brenner PH, Anderson GG, Spellacy WN. Diagnosis of the respiratory distress syndrome by amniocentesis. *Am J Obstet Gynecol*. 1971 1;109(3):440–5.
27. C. R. Whitfield, W. H. Chan, W. B. Sproule, A. D. Stewart. Amniotic Fluid Lecithin: Sphingomyelin Ratio and Fetal Lung Development. *Br Med J*. 1972 Apr 8;5805(2):85–6.
28. Џиков З. и сор. Концентрацијата на гликозата во плодовата вода при нормални и ризични бремености. *Год 36 Мед Фак Скопје*. 1979;25:227-232.
29. Џиков З. и сор. Концентрацијата на креатининот, ацидум урикум и уреата во плодовата вода како индикатор за гестациската старост. *Год 36 Мед Фак Скопје*. 1979;25:219-226.
30. Џиков Златан. Значењето на релевантните показатели од плодовата вода во антенаталната детекција на страдањето на плодот. Хабилитација на Медицински факултет, Универзитет „Св. Кирил и Методиј“, Скопје, Македонија; 1981.
31. Dubin SB. Characterization of amniotic fluid lamellar bodies by resistive-pulse counting: relationship to measures of fetal lung maturity. *Clin Chem*. 1989;35(4):612–6.

32. Bowie LJ, Shammo J, Dohnal JC, Farrell E, Vye MV. Lamellar body number density and the prediction of respiratory distress. *Am J Clin Pathol.* 1991;95(6):781–6.
33. Ashwood ER, Palmer SE, Lenke RR. Rapid fetal lung maturity testing: commercial versus NBD-phosphatidylcholine assay. *Obstet Gynecol.* 1992;80(6):1048–53.
34. Duncan KR, Baker PN, Gowland PA, Issa B, Moore R, Worthington B, et al. Demonstration of changes in fetal liver erythropoiesis using echo-planar magnetic resonance imaging. *Am J Physiol.* 1997;273(4 Pt 1):G965–7.
35. Li X, Brugger PC, Huang M, Kasprian G, Li H, Bettelheim D, et al. Signal intensity changes of the fetal liver on MRI in-phase and out-of-phase sequence: Fetal liver signal intensity changes. *Prenatal Diagnosis.* 2013;1–5.
36. Haddad GG. Development of the Lung and Respiratory System. In: Elzouki AY, Harfi HA, Nazer HM, Stapleton FB, Oh W, Whitley RJ, editors. *Textbook of Clinical Pediatrics* [Internet]. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2012 [Accessed on: 2015 Mar 25]. p. 2125–8. Available from: http://link.springer.com/10.1007/978-3-642-02202-9_221
37. Bland RD, Nielson DW. Developmental Changes in Lung Epithelial Ion Transport and Liquid Movement. *Annual Review of Physiology.* 1992;54(1):373–94.
38. Greenough A. Long-Term Pulmonary Outcome in the Preterm Infant. *Neonatology.* 2008;93(4):324–7.
39. Serizawa M, Maeda K. Noninvasive fetal lung maturity prediction based on ultrasonic gray level histogram width. *Ultrasound Med Biol.* 2010;36(12):1998–2003.
40. Griffiths P, editor. *Atlas of fetal and postnatal brain MR.* Philadelphia, PA: Mosby/Elsevier; 2010. 266 p.
41. Azpurua H, Norwitz ER, Campbell KH, Funai EF, Pettker CM, Kleine M, et al.

Acceleration/ejection time ratio in the fetal pulmonary artery predicts fetal lung maturity. American Journal of Obstetrics and Gynecology. 2010 Jul;203(1):40.e1–40.e8.

42. Grannum PAT, Hobbins JC. *The ultrasound changes in the maturing placenta and their relationship to fetal pulmonic maturity.* Am J Obstet Gynecol 1979;133:915.
43. Petrucha RA, Golde SH, Platt LD. Real-time ultrasound of the placenta in assessment of fetal pulmonic maturity. Am J Obstet Gynecol. 1982 Feb 15;142(4):463–7.
44. Tabsh KM. Correlation of real-time ultrasonic placental grading with amniotic fluid lecithin/sphingomyelin ratio. Am J Obstet Gynecol. 1983 Feb 15;145(4):504–8.
45. Gross TL, Wolfson RN, Kuhnert PM, Sokol RJ. Sonographically detected free-floating particles in amniotic fluid predict a mature lecithin-sphingomyelin ratio. J Clin Ultrasound. 1985 Aug;13(6):405–9.
46. WHO. Newborns: reducing mortality Fact sheet N°333 [Internet]. WHO, Media Centre; 2012 [Accessed on: 2015 Mar 25]. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs333/en/>.
47. Healthy People 2020. Maternal, Infant, and Child Health [Internet]. Washington DC 20201, USA: Office of Disease Prevention and Health , Department of Health and Human Services, USAPromotion; 2014 [Accessed on: 2015 Mar 25]. Available from: <https://www.healthypeople.gov/2020/topics-objectives/topic/maternal-infant-and-child-health/objectives>.
48. Silverman WA, Andersen DH. A controlled clinical trial of effects of water mist on obstructive respiratory signs, death rate and necropsy findings among premature infants. Pediatrics. 1956 Jan;17(1):1–10.
49. Serrano AG, Ryan M, Weaver TE, Pérez-Gil J. Critical Structure-Function Determinants within the

- N-Terminal Region of Pulmonary Surfactant Protein SP-B. *Biophysical Journal*. 2006 Jan;90(1):238–49.
50. Gordon MC, Narula K, O'Shaughnessy R, Barth WH. Complications of third-trimester amniocentesis using continuous ultrasound guidance. *Obstet Gynecol*. 2002 Feb;99(2):255–9.
51. Chaoui R, Taddei F, Rizzo G, Bast C, Lenz F, Bollmann R. Doppler echocardiography of the main stems of the pulmonary arteries in the normal human fetus. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 1998 Mar;11(3):173–9.
52. Schenone MH, Samson JE, Jenkins L, Suhag A, Mari G. Predicting Fetal Lung Maturity Using the Fetal Pulmonary Artery Doppler Wave Acceleration/Ejection Time Ratio. *Fetal Diagnosis and Therapy*. 2014;36(3):208–14.
53. Laudy JAM, Gaillard JLJ, Anker JNVD, Tibboel D, Wladimiroff JW. Doppler ultrasound imaging: a new technique to detect lung hypoplasia before birth? *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*. 1996 Mar;7(3):189.
54. Hill MA. Embryology Neural - Thalamus Development. In: Embryology [Internet]. 2016 [accessed 2016 Aug 5]. Available from: [https://embryology.med.unsw.edu.au/embryology/index.php/Neural -
_Thalamus_Development](https://embryology.med.unsw.edu.au/embryology/index.php/Neural_-_Thalamus_Development)
55. Miller JH, McKinstry RC, Philip JV, et al. Diffusion-tensor MR imaging of normal brain maturation: a guide to structural development and myelination. *AJR Am J Roentgenol*. 2003 Mar;180(3):851–9.
56. Welker K, Patton A. Assessment of Normal Myelination with Magnetic Resonance Imaging. *Seminars in Neurology*. 2012 Feb;32(01):015–28.

57. Linderkamp, O., Janus, L., Linder, R., et al. Time table of normal foetal brain development. *International Journal of Prenatal and Perinatal Psychology and Medicine*, 2009;21, 4–16.
58. Rosier-van Dunné FMF, van Wezel-Meijler G, Odendaal HJ, et al. Changes in echogenicity in the fetal brain: a prevalence study in fetuses at risk for preterm delivery. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2007 Jun;29(6):644–50.
59. Цикова Е., Димитров Го., Стојчева-Танева О. Детерминирање на фетална зрелост преку утврдување на трансформации на сигналот на феталниот таламус. *Мак Мед Преглед* 2017; 71(1): 33-38.
60. Bland R. Fetal lung liquid and its removal near birth. In: Crystal RD, West JB, Weibel ER, et al, editors *The Lung* Philadelphia: Lippincott-Raven; 1997;2115–27.
61. Kizilcan F, Tanyel FC, Cakar N, Büyükpamukçu N, Hiçsönmez A. The effect of low amniotic pressure without oligohydramnios on fetal lung development in a rabbit model. *Am J Obstet Gynecol*. 1995 Jul;173(1):36–41.
62. Moessinger AC, Harding R, Adamson TM, Singh M, Kiu GT. Role of lung fluid volume in growth and maturation of the fetal sheep lung. *Journal of Clinical Investigation*. 1990 Oct 1;86(4):1270–7.
63. Wigglesworth JS, Desai R, Guerrini P. Fetal lung hypoplasia: biochemical and structural variations and their possible significance. *Arch Dis Child*. 1981 Aug;56(8):606–15.
64. Oka Y, Rahman M, Sasakura C, Waseda T, Watanabe Y, Fujii R, et al. Prenatal diagnosis of fetal respiratory function: evaluation of fetal lung maturity using lung-to-liver signal intensity ratio at

- magnetic resonance imaging: Prenatal diagnosis of fetal respiratory function by MRI. *Prenatal Diagnosis*. 2014 Dec;34(13):1289–94.
65. Prakash KNB, Ramakrishnan AG, Suresh S, Chow TWP. Fetal lung maturity analysis using ultrasound image features. *IEEE Trans Inf Technol Biomed*. 2002 Mar;6(1):38–45.
66. Dzikova E., Dimitrov Go., Stojceva-Taneva O. Non-invasive prenatal determination of fetal maturity. *Mak Med Pregled* 2016; 70(3): 159-163.
67. Gerards FA, Twisk JWR, Fetter WPF, Wijnaendts LCD, Van Vugt JMG. Two- or three-dimensional ultrasonography to predict pulmonary hypoplasia in pregnancies complicated by preterm premature rupture of the membranes. *Prenatal Diagnosis*. 2007 Mar;27(3):216–21.
68. Laban M, Mansour GM, Elsafty MSE, Hassanin AS, EzzElarab SS. Prediction of neonatal respiratory distress syndrome in term pregnancies by assessment of fetal lung volume and pulmonary artery resistance index. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*. 2015 Mar;128(3):246–50.
69. Verpoest MJ, Seelen JC, Westerman CF. Changes in appearance of amniotic fluid during pregnancy — The macroscore. *Journal of Perinatal Medicine*. 1976 Jan;4(1):12–25.
70. Vera-Medrano C, Ramirez J, Canovas G, Aguad G, Zuleta S, Pescio S, et al. Determination of fetal maturity from the measurement of the sedimentary fraction of the amniotic fluid (amniocrit). *Journal of Perinatal Medicine*. 1978 Jan;6(1):28–31.
71. Copeland W. Rapid assessment of fetal pulmonary maturity. *Am J Obstet Gynecol*. 1979 Dec 15;135(8):1048–50.

72. Hallak M, Zador IE, Garcia EM, Pryde PG, Cotton DB, Evans MI. Ultrasound-detected free-floating particles in amniotic fluid: correlation with maternal serum alpha-fetoprotein. *Fetal Diagn Ther*. 1993 Dec;8(6):402–6.
73. Cafici D, Sepulveda W. First-trimester echogenic amniotic fluid in the acrania-anencephaly sequence. *J Ultrasound Med*. 2003 Oct;22(10):1075-1079; quiz 1080-1081.
74. Brown DL, Polger M, Clark PK, Bromley BS, Doubilet PM. Very echogenic amniotic fluid: ultrasonography-amniocentesis correlation. *J Ultrasound Med*. 1994 Feb;13(2):95–7.
75. Sherer DM, Abramowicz JS, Smith SA, Woods JR. Sonographically homogeneous echogenic amniotic fluid in detecting meconium-stained amniotic fluid. *Obstet Gynecol*. 1991 Nov;78(5 Pt 1):819–22.
76. Ram SHS, Ram S. Role of Echogenic Amniotic Fluid Particles and Optical Density in prediction of Respiratory Distress Syndrome and Labor. *Internet J Med Update*. 2010 Jan;5(1):3-11.
77. Hopper KD, Komppa GH, Bice P, Williams MD, Cotterill RW, Ghaed N. A reevaluation of placental grading and its clinical significance. *J Ultrasound Med*. 1984 Jun;3(6):261–6.
78. Zhang L-Y, Yu Y-H, Hu M-L. [Association between ultrasonographic signs of placental premature aging and pregnancy outcome]. *Di Yi Jun Yi Da Xue Xue Bao*. 2005 Mar;25(3):318–20.
79. McKenna D, Tharmaratnam S, Mahsud S, Dornan J. Ultrasonic evidence of placental calcification at 36 weeks' gestation: maternal and fetal outcomes. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2005 Jan;84(1):7–10.

Прашалник за научна студија

**Наслов на студијата: НЕ-ИЗВАЗИВНИ МЕТОДИ ЗА ПРЕНАТАЛНО
ОДРЕДУВАЊЕ НА ФЕТАЛНА ЗРЕЛОСТ**

Име и презиме на истражувачот: Ас. д-р Елена Цикова

Ментор: Проф. д-р Оливера Стојчева-Танева

Датум:

Идентификационен број на пациентот:

Формулар - Прашалник за пациенти

Наслов на студија	
Установа	
Адреса	
Датум на прием	
Потпишана согласност на студија	Да / Не

Демографски податоци за пациентот:

Име и презиме	
Идентификационен број	
Број на историја	
ЕМБГ	
Датум на раѓање	
Возраст	
Адреса	
Телефон	
Етничка припадност	

Степен на образование	
Професија	
Вработување	
Брачна состојба	
Верска припадност	

Анамнеза и приемна дијагноза

Приемна дијагноза	
Гестациска недела	
П.М.	
ВТР	
Висина	
Тежина	
Артериска тензија (во седечка положба)	
Пулс	
ВМІ	
Пушач	Да / Не
Земен серум	Да / Не
Земена урина	Да / Не
Гравидност	Бременост - _____ Partus - _____
Претходни спонтани абортуси	

Претходни предвремени породувања	
Претходна историја за инфертилитет или стерлитет	
Претходни гинеколошки интервенции или операции	
Дијабетес	Да / Не
Фамилијарна историја за болест	
Лекови во тек на бременост	
Интервенции во бременост	
Дополнителни болести во бременост	

Клинички преглед на пациентот

Датум на преглед	
Г.Н. на преглед	
Презентација на плод	
BPD	
HC	
AC	
FL	

HL		
EFW		
FHR		
Placenta		
OPV		
Doppler на a. umbilicalis	PS	cm/s
	ED	
	S/D	
	PI	
	RI	
	MD	cm/s
	TAm_{ax}	cm/s
	HR	bpm
Doppler на a. cerebri media (MCA)	PSV	cm/s
	ED	
	S/D	
	PI	
	RI	
	MD	cm/s
	TAm_{ax}	cm/s
	HR	bpm

1. Вагинален преглед

<u>Датум на преглед</u>	
<u>PVU</u>	
<u>OUE</u>	
<u>Воденик</u>	
<u>Presentatio/Situs</u>	

2. NST (заокружи):

- a. реактивен
- b. нереактивен
- c. контракции присутни
- d. контракции отсутни

FS = _____

ИНДИКАТОРИ КОИ ЌЕ СЕ СПОРЕДУВААТ:

Фаза 1-Проценка на фетална зрелост пред терапија:

1. <u>Мерење на проток во феталната главната пулмонална артерија на:</u>	
a. AT (Acceleration time)	
b. ET (Ejection time)	
c. PSV (Peak systolic velocity)	

d. EDV (End diastolic velocity)	
e. MV (Mean velocity)	
f. PI (Pulsatility index)	
g. RI (Resistance index)	
h. Systola/Dyastola ratio	
i. AT/ET ratio со спектрален Doppler на ултразвук	
2. <u>Интензитет на сигнал на таламус во сооднос на мозочното ткиво</u>	
a. Хистограм на таламус	
b. Хистограм на околното мозочно ткиво	
3. <u>Интензитет на сигнал на белодробие во однос на хепар</u>	
a. Хистограм на бел дроб	
b. Хистограм на хепар	
4. <u>Процена на тотален пулмонален волумен</u>	
a. Плоштина на лев бел дроб	
b. Плоштина на десен бел дроб	
c. Висина на бел дроб	
d. Обем на торакс	
e. Плоштина на срце	
5. <u>*Lamellar body count (LBC)</u>	
6. <u>Присуство на партикли во ОПВ</u>	<u>Да / Не</u>
7. <u>Степен на зрелост на постелката</u>	

Фаза 2-Проценка на фетална зрелост по терапија:

1. <u>Мерење на проток во феталната главната пулмонална артерија на:</u>	
a. AT (Acceleration time)	
b. ET (Ejection time)	
c. PSV (Peak systolic velocity)	
d. EDV (End diastolic velocity)	
e. MV (Mean velocity)	
f. PI (Pulsatility index)	
g. RI (Resistance index)	
h. Systola/Dyastola ratio	
i. AT/ET ratio со спектрален Doppler на ултразвук	
2. <u>Интензитет на сигнал на таламус во сооднос на мозочното ткиво</u>	
a. Хистограм на таламус	
b. Хистограм на околното мозочно ткиво	
3. <u>Интензитет на сигнал на белодробие во однос на хепар</u>	
a. Хистограм на бел дроб	
b. Хистограм на хепар	
4. <u>Процена на тотален пулмонален волумен</u>	
a. Плоштина на лев бел дроб	
b. Плоштина на десен бел дроб	
c. Висина на бел дроб	
d. Обем на торакс	

е. Плоштина на срце	
5. ¹ <u>Lamellar body count (LBC)</u>	
6. <u>Присуство на партикли во ОПВ</u>	<u>Да / Не</u>
7. <u>Степен на зрелост на постелката</u>	

ПОДАТОЦИ ЗА ПОРОДУВАЊЕ:

<u>Родилен бој</u>	
<u>Датум на породување</u>	
<u>Породилни Dg</u>	
<u>Породилни интервенции</u>	
<u>Пол</u>	
<u>Тежина/должина</u>	
<u>A/S</u>	

Фаза 3 - Споредба на вредностите на LBC и Doppler на фетална а. pulmonalis со феталниот outcome

СТЕПЕН НА RDS	
Лесен	1
Средно-тежок	2

¹ Само таму кадешто има можност и не дава дополнителен ризик за пациентката или плодот.

Тежок	3
-------	---

ОБЈАСНУВАЊЕ:

RDS во примарна фаза (1 ден после раѓање) - се карактеризира со:

1. Тахипнеја;
2. Експираторен стридор како резултат на парцијално затварање на глотисот;
3. Субкостална и интеркостална ретракција;
4. Цијаноза;
5. Ширење на ноздрвите;
6. Апнеја или хипотермија;
7. Потребa од администрација на егзоген пулмонален сурфактант;
8. Rtg pulmo.

RDS во секундарна фаза со потреба од инкубатор поради:

1. Вентилација
2. Hypoxia
3. Ischemia

Дополнителни клиничко-лабораториски иследувања само кај одредени пациенти по барање на иследувачот

Ултразвук со вагинална сонда (биометрија на цервикс)		
Брис од цервикс		
Брис од вагина		
рН на вагина		
Фактори на хемостаза и Д димери		
Комплет лабораторија	Гликоза	
	Тот. протеини	
	Алб.	
	Билирубин	
	AST	
	ALT	
	CK	
	UA	
	LDH	
	CRP	
	Mg	
Крвна слика	Le	
	Er	
	HgB	
	Hct	
	Plt	

Урина	Протеини 24h	
	Протеини	
	Кетони	
	Бактерии	
	Епителни клетки	
	Спец. тежина	

ПРОТОКОЛ НА РАБОТА ЗА НАУЧНА СТУДИЈА

**Наслов на студијата: НЕ-ИЗВАЗИВНИ МЕТОДИ ЗА ПРЕНАТАЛНО
ОДРЕДУВАЊЕ НА ФЕТАЛНА ЗРЕЛОСТ**

Име и презиме на истражувачот: Ас. д-р Елена Цикова

Ментор: Проф. д-р Оливера Стојчева-Танева

Датум:

Идентификационен број на пациентот:

1. **ИНКЛУЗИОНИ КРИТЕРИУМИ:** Во студијата ќе се вклучат пациентки со предвременно прснати плодови обвивки (PPROM), со предвремени болки и очекувано предвременно породување (PPI), со очекуван предвремен царски рез (PSC).
2. **ЕКСКЛУЗИОНИ КРИТЕРИУМИ:** Аномалии на плодот, Повеќеплодна бременост, Заболувања кај мајката

Во тек на студијата ќе се користат демографските податоци за пациентката, податоци од анамнезата, основниот ултразвучен наод, Допплер на a. umbilicalis, MCA, вагиналниот наод кај пациентката, и NST (non stress test).

Првата фаза на испитувањето ќе се изведува пред давање на стандардната терапија по протокол за зреење на фетално белодробие, втората фаза ќе се изведува 72 часа по давање на стандардната терапија за зреење на феталното белодробие. И во двете фази ќе се испитуваат следниве параметри:

Ќе се испитува протокот на пулмоналната артерија односно:

- a. AT (Acceleration time)
- b. ET (Ejection time)
- c. PSV (Peak systolic velocity)
- d. EDV (End diastolic velocity)
- e. MV (Mean velocity)
- f. PI (Pulsatility index)
- g. RI (Resistance index)
- h. Systola/Dyastola ratio
- i. AT/ET ratio со спектрален Doppler на ултразвук;

Потоа ќе се испитаат:

1. Интензитет на сигнал на таламус во сооднос на мозочното ткиво
 - a. Хистограм на таламус
 - b. Хистограм на окоlnото мозочно ткиво
2. Интензитет на сигнал на феталното белодробие во однос на хепар
 - a. Хистограм на фетален бел дроб
 - b. Хистограм на хепар

Хистограмскиот интензитет ќе се добие преку соодветни мерења на дензитетот на органите и софтверските можности за негова пресметка кои ги овозможува софистицираниот ултразвучен апарат апаратот Волусон Е8.

3. Процена на тотален пулмонален волумен
 - a. Плоштина на лев бел дроб
 - b. Плоштина на десен бел дроб
 - c. Висина на фетален бел дроб
 - d. Обем на торакс
 - e. Плоштина на срце

Сите овие мерки ќе се добијат или со виртуелна органска компјутерски потпомогната евалуација на волумени на ткива и органи добиени со 3D ултрасонографија, или добиените резултати од 2D ултрасонографијата ќе обезбедат математичко пресметување на волуменот на феталното белодробие со соодветна формула за волумен на пирамида коригирана со линерна регресија според методата на францускиот центар за фетална ехосонаграфија која се покажа како најсоодветна за двата типа на мерења.

4. *Lamellar body count (LBC)
5. Присуство/отсуство на партикли во ОПВ

6. Степен на зрелост на постелката

Cut-off вредностите се очекува да се добијат во текот на студијата со оглед дека и во светот ова се релативно нови истражувања и има резултати на релативно мал број пациенти на ова поле.

Во третата фаза ќе се користат податоците за породувањето на пациентката, односно:

- Родилен бој
- Датум на породување
- Породилни Dg
- Породилни интервенции
- Пол
- Тежина/должина
- A/S

Во фаза 3 ќе се направи споредба на вредностите на LBC и Doppler на фетална a. pulmonalis со феталниот outcome

СТЕПЕНОТ НА RDS ќе се одредува во примарна и по потреба и во секундарна фаза.

Примарната фаза ќе го опфаќа периодот од 1 ден после раѓање и ќе се градуира спрема

Европските консензус водичи за RDS, според кои за дијагноза на RDS потребно е да има најмалку два од следниве 3 критериуми:

1. Евидентирано компромитирање на дишењето (тахипнеа, ретракција на респираторна мускулатура и ширење на неонаталните ноздрви) веднаш по породување и потреба на кислородна поддршка во период по долг од 24 часа (Silverman scoring system);
 2. Потреба од администрација на егзоген пулмонарен сурфактант;
 3. Радиолошка дијагностика на хијалино мембранска болест во соодветен стадиум
- Доколку 24 часа по породување се појави или се уште постои потреба од инкубатор тогаш ќе се следи најмногу до 72 часа по породување, Градацијата на RDS ќе се одвива на следниов начин:
- a. Нема 0
 - b. Лесен 1
 - c. Средно-тежок 2
 - d. Тежок 3

Од дополнителни податоци ќе се користат следниве дококу се укаже таква потреба во тек на изработка на студијата:

Дополнителни клиничко-лабораториски иследувања по барање на иследувачот се наведуваат

*Ултразвук со вагинална сонда (биометрија на цервикс)		
*Брис од цервикс		
*Брис од вагина		
*рН на вагина		
*Фактори на хемостаза и Д димери		
*Комплет лабораторија	Гликоза	
	Тот. протеини	
	Алб.	
	Билирубин	
	AST	
	ALT	
	CK	
	UA	
	LDH	
	CRP	
	Mg	
*Крвна слика	Le	
	Er	
	HgB	
	Hct	
	Plt	

*Урина	Протеини 24h	
	Протеини	
	Кетони	
	Бактерии	
	Епителни клетки	
	Спец. тежина	