

УНИВЕРЗИТЕТ „СВ. КИРИЛ И МЕТОДИЈ“ - СКОПЈЕ  
ШКОЛА ЗА ДОКТОРСКИ СТУДИИ  
МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ  
Студиска програма: Клиничка медицина  
Докторска дисертација

---



**ХИСТОПАТОЛОШКИ ПРОМЕНИ НА  
ПОСТЕЛКАТА И НИВНАТА КОРЕЛАЦИЈА СО  
МИКРОБНАТА ИНВАЗИЈА КАЈ ПАЦИЕНТКИТЕ  
СО ПРЕДВРЕМЕНО ПОРОДУВАЊЕ**

**КАНДИДАТ: ГОРАН КОЧОСКИ**

Универзитетска клиника за гинекологија и акушерство - Скопје

**МЕНТОР: ПРОФ. Д-Р ЛИЛЈАНА СПАСЕВСКА**

Институт за патологија

Медицински факултет - Скопје

Скопје

***На моите родители,***  
*За нивната несебична пожртвуваност и  
безрезервна поддршка на патот кон академските  
височини*

## Содржина

<b>РЕЗИМЕ</b> .....	<b>7</b>
<b>I. ВОВЕД</b> .....	<b>9</b>
<i>I.1 Класификација на хисто-патолошките промени на постелката</i> .....	<b>11</b>
<i>I.2 Микробната инвазија и нејзината улога</i> .....	<b>15</b>
<i>I.3 Имунолошка основа на предвременото породување</i> .....	<b>19</b>
<b>II. МОТИВ</b> .....	<b>22</b>
<b>III. ЦЕЛИ</b> .....	<b>23</b>
<b>IV. ОЧЕКУВАНИ РЕЗУЛТАТИ</b> .....	<b>24</b>
<b>V. МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДИ</b> .....	<b>24</b>
<i>V.1 Инклузиони критериуми</i> .....	<b>24</b>
<i>V.2 Ексклузиони критериуми</i> .....	<b>25</b>
<i>V.3 Стратификација на примерокот</i> .....	<b>25</b>
<i>V.4 Материјал за микробиолошка анализа</i> .....	<b>26</b>
<i>V.5 Материјал за хистопатолошка анализа</i> .....	<b>27</b>
<i>V.6 Материјал за проценка на перинатлниот исход</i> .....	<b>31</b>
<b>VI. ХИПОТЕЗА</b> .....	<b>31</b>
<b>VII. СТАТИСТИЧКА АНАЛИЗА</b> .....	<b>32</b>
<b>VIII. РЕЗУЛТАТИ</b> .....	<b>33</b>
<i>VIII.1 Хистопатолошки промени на постелката</i> .....	<b>38</b>
<i>VIII.1.1 Дистрибуција на хистопатолошките промени на постелката папочникот и околуплодовите обвивки зависно од гестациската возраст</i> .....	<b>41</b>
<i>VIII.1.2 Дистрибуција на хистопатолошките промени на постелката папочникот и околуплодовите обвивки зависно од присуството на nПРОМ</i> .....	<b>46</b>
<i>VIII.1.3 Дистрибуција на хистопатолошките промени на постелката папочникот и околуплодовите обвивки зависно од должината на грлото на матката (Cervical length - CL)</i> .....	<b>51</b>
<i>VIII.1.4 Дистрибуција на хистопатолошките промени на постелката папочникот и околуплодовите обвивки зависно од степенот на цервикална дилатација</i> .....	<b>56</b>

<i>VIII.1.5 Дистрибуција на хистопатолошките промени на постелката на почникот и околу плодовите обвивки зависно од присуството на контракции (регуен утерин активитет) .....</i>	<b>62</b>
<i>VIII.1.6 Дистрибуција на хистопатолошките промени на постелката на почникот и околу плодовите обвивки зависно од начинот на завршување на породувањето .....</i>	<b>67</b>
<i>VIII.1.7 Проценка на статистичката сигнификантност на разликите во дистрибуцијата на фреквенциите на хистопатолошките промени зависно од инклузионите критериуми и начинот на завршување на породувањето... ..</i>	<b>72</b>
<i>VIII.1.8 Корелација и асоцијација помеѓу тежината на инфламаторниот одговор според стадиумот и степенот на акутните инфламаторни промени и анализираните варијабли .....</i>	<b>77</b>
<i>VIII.2 Дистрибуција на хистопатолошките промени на постелката на почникот и околу плодовите обвивки, и нивниот стадиум и степен зависно од времето поминато од пПРОМ до породување и нивната корелација .....</i>	<b>80</b>
<i>VIII.3 Микробна инвазија на постелката, на почникот и околу плодовите обвивки и нивната корелација со хистопатолошките промени на фетоплацентарната единица .....</i>	<b>87</b>
<i>VIII.3.1 Влијание на интегритетот на околу плодовите обвивки врз фреквенцијата на позитивните микробиолошки наоди.....</i>	<b>96</b>
<i>VIII.3.2 Ureaplasma Urealythicum како ризик фактор во појавата на акутните инфламаторни промени на фето-плацентарната единица .....</i>	<b>102</b>
<i>VIII.4 Микробна инвазија на амнионскиот простор .....</i>	<b>122</b>
<i>VIII.5 Евалуација на перинаталниот исход во корелација со хистопатолошките промени на фето-плацентарната единица и микробиолошкиот наод .....</i>	<b>123</b>
<b>IX. ДИСКУСИЈА .....</b>	<b>132</b>
<i>IX.1 Значење на акутните инфламаторни промени на постелката, на почникот и околу плодовите обвивки .....</i>	<b>132</b>
<i>IX.1.1 Клинички манифестен и хистопатолошки верификуван хориоамнионитис.....</i>	<b>133</b>

<i>IX.1.2 Дали дистрибуцијата на акутните инфламаторни промени и тежината на инфламаторниот одговор се во корелација со гестациската возраст .....</i>	<b>133</b>
<i>IX.1.3 Влијанието на пПРОМ врз дистрибуцијата и тежината на матерналниот и феталниот инфламаторен одговор .....</i>	<b>135</b>
<i>IX.1.4 Какво е влијанието на времето поминато од пПРОМ до породувањето врз дистрибуцијата на акутните инфламаторни промени на фетоплацентарната единица и тежината на инфламаторниот одговор ..</i>	<b>136</b>
<i>IX.1.5 Степенот на цервикална дилатација и должината на глото на матката како ризик фактори за развој на акутните инфламаторни промени на постелката, околу плодовите обвивки и папочникот .....</i>	<b>138</b>
<i>IX.1.6 Дали утерините контракции се причина или последица на акутните инфламаторни промени во рамките на фетоплацентарната единица .....</i>	<b>140</b>
<i>IX.1.7 Како влијае начинот на завршување на породувањето врз дистрибуцијата и тежината на матерналниот и феталниот акутен инфламаторен одговор .....</i>	<b>141</b>
<i>IX.2 Значењето на микробиолошките резултати од студијата врз акутните инфламаторни промени на постелката, околу плодовите обвивки и папочникот .....</i>	<b>142</b>
<i>IX.2.1 Дистрибуција на акутните инфламаторни промени на постелката, околу плодовите обвивки и папочникот и нивната корелација со позитивниот микробиолошки наод при аеробна и анаеробна култивација .....</i>	<b>143</b>
<i>IX.2.2 пПРОМ, колонизацијата на екстраамнионскиот простор и акутните инфламаторни промени на постелката, околу плодовите обвивки и папочникот .....</i>	<b>145</b>
<i>IX.2.3 Ureaplasma urealyticum и нејзиното влијание врз фреквенцијата и тежината на акутните инфламаторни промени на фетоплацентарната единица – дали актуелните препораки треба да се ревидираат? .....</i>	<b>146</b>
<i>IX.2.4 Таксономија на најчесто изолираните микробиолошки соеви – дали микробиомот на постелката е нова реалност? .....</i>	<b>150</b>
<i>IX.3 Влијанието на акутните инфламаторни промени на постелката, папочникот и околу плодовите обвивки врз перинаталниот исход .....</i>	<b>151</b>

<i>IX.3.1 Зависноста на Apgar-скорот во 1' и 5' од фреквенцијата и тежината на акутните инфламаторни промени на постелката, околуплодовите обвивки и папочникот .....</i>	<b>151</b>
<i>IX.3.2 Дали матерналниот и феталниот инфламаторен одговор влијаат врз стапката на респираторниот дистрес-синдром и конаталната сепса .....</i>	<b>153</b>
<b>X. ЗАКЛУЧОК .....</b>	<b>154</b>
<b>XI. РЕФЕРЕНЦИ .....</b>	<b>160</b>

## РЕЗИМЕ

**Вовед:** Предвременото породување, со преку 15 милиони случаи годишно, претставува еден од најсериозните и најупорните проблеми во современата перинатологија. И покрај сите досега вложени напори, стапката од приближно 10% во светски рамки, останува непроменета, па дури покажува и тренд на пораст. Поврзаноста на овој синдром со стапката на перинатален и неонатален морбидитет и морталитет е јасно дефинирана и потврдена. Испитувањето на хистопатолошките промени на постелката во рамките на овој ентитет, покажува променлива стапка на акутната инфламаторна лезија на постелката, околуплодовите обвивки и папочникот, која се движи 22-60%. Истото се однесува и на стапката на детектирана микробна инвазија на ткивото на постелката која се движи 7,4-72%.

**Цел:** Да се одреди честотата на акутните инфламаторни промени на постелката, околуплодовите обвивки и папочникот и нивниот степен и стадиум, како и корелацијата помеѓу овие промени и присуството на микробна инвазија во случаите на предвременно породување, со или без претходна спонтана руптура на околуплодовите обвивки, и да се одреди нивното влијание врз перинаталниот исход.

**Материјал и методи:** Студијата беше организирана како пресечна студија во која беа опфатени 150 пациентки со единечна прва или друга бременост, со клинички манифестни знаци на предвременно породување, гестациска возраст  $24^{+0}$ - $37^{+0}$  гестациски недели (г.н.). Групата беше стратифицирана според гестациската возраст на четири подгрупи:  $24^{+0}$ - $27^{+6}$  г.н.,  $28^{+0}$ - $31^{+6}$  г.н.,  $32^{+0}$ - $34^{+0}$  г.н. и  $34^{+1}$ - $37^{+0}$  г.н. Независно од начинот на породувањето, по настанатата експулзија или евакуација на постелката беше земен примерок за хистопатолошка анализа согласно со препораките на **Amniotic Fluid Infection Nosology Committee of the Perinatal Section of the Society of Pediatric Pathology**.

За проценка на микробната инвазија беа земени примероци за микробиолошка анализа од субхорионскиот фибрински слој, на границата помеѓу плацентарниот диск и амнионските обвивки, согласно со препораките содржани во Упатството за ревизија на перинаталниот морталитет издадено од Здружението на перинатолози на Австралија и Нов Зеланд.

Статистичкиот примерок беше обезбеден од пациентките примени на Универзитетската клиника за гинекологија и акушерство во Скопје, како референтен терциерен центар.

**Резултати:** Статистичката обработка на податоците покажа дека стапката на хистолошки потврден акутен хорионамнионитис и фунитис во испитуваната популација изнесува 59,3% за матерналниот и 22,7% за феталниот инфламаторен одговор, и го потврди десцендентниот тренд на овие промени во функција на гестациската возраст. Резултатите од микробиолошката анализа покажаа присуство на сигнификантна корелација помеѓу хистопатолошкиот наод и позитивните микробиолошки резултати, а беше утврдено и статистички сигнификантно влијание на хистопатолошките промени на постелката, околуплодовите обвивки и папочникот врз вредностите на Апгар скор во 1' и 5'.

**Клучни зборови:** постелка, патологија на постелката, хорионамнионитис, фунитис, вилитис, предвременно породување, пПРОМ, интраамнионска инфекција и интраамнионска инфламација.

## ABSTRACT

**Introduction:** Preterm delivery, with over 15 million cases per year, represents one of the most serious, most challenging and most persistent problems of contemporary perinatology. Despite all the efforts, the rate of nearly 10% worldwide is still unchanged, showing a tendency to increase. The association of this syndrome with perinatal mortality rate, neonatal mortality and morbidity has been well defined and confirmed. Evaluation of the histopathological changes of the placenta within this entity, show a variable rate of the acute inflammatory changes of the placenta, fetal membranes and the umbilical cord, ranging from 22 to 60%. The same statement is valid for the rate of detected microbial invasion of the placental tissue that ranges from 7.4 to 72%.

**Aim:** To determine the frequency of the acute inflammatory changes of the placenta, fetal membranes and the umbilical cord, their stage and grade, as well as the correlation between these changes and the presence of the microbial invasion, in the cases of preterm delivery, with or without preexisting premature rupture of the membranes, and to determine their impact on the perinatal outcome.

**Material and methods:** This is a cross-sectional study which included 150 patients with singleton, first or other consecutive pregnancy, with clinically manifested signs of preterm delivery, gestational age from 24<sup>+0</sup>-37<sup>+0</sup> weeks of gestation (w.g). Patients were stratified, according to the gestational age, in four subgroups: 24<sup>+0</sup>-27<sup>+6</sup> w.g, 28<sup>+0</sup>-31<sup>+6</sup> w.g, 32<sup>+0</sup>-34<sup>+0</sup> w.g and 34<sup>+1</sup>-37<sup>+0</sup> w.g. Regardless of the delivery mode, after the expulsion or the evacuation, the placenta was prepared for histopathological analysis according to the recommendations of the **Amniotic Fluid Index Nosology Committee of the Perinatal Section of the Society of Pediatric Pathology**.

For the microbiological analysis, samples were taken from the sub chorionic fibrin layer at the border between the placental disc and the amniotic membranes, according to the recommendations incorporated in the Clinical practice guideline for perinatal mortality audit issued by the Perinatal Society of Australia and New Zealand.

Statistical sample was provided from the patients admitted at the University Clinic for Obstetrics and Gynecology in Skopje, as a referent tertiary center.

**Results:** Statistical analysis of the data showed that the rate of the histopathologically proven chorioamnionitis and funisitis, within the study group, is 59.3% for the maternal inflammatory response and 22.7% for the fetal inflammatory response. Declining trend of the acute inflammatory changes as a function of gestational age was confirmed. Data from the microbiological analysis showed a significant correlation between histopathological changes and positive microbiological findings. Histopathological changes of the placenta, fetal membranes and the umbilical cord showed a statistically significant influence over the values of the Apgar score in 1' and 5'.

**Key words:** placenta, placental pathology, chorioamnionitis, funisitis, vilitis, preterm delivery, pPROM, intraamniotic infection and intraamniotic inflammation.



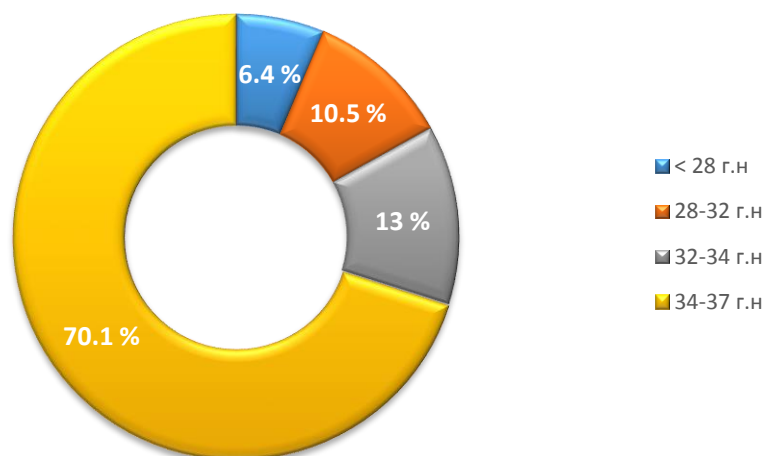
## I. ВОВЕД

Предвременото породување претставува еден од најсериозните глобални проблеми со кој се соочува современата перинатологија. Според проценките на Светската здравствена организација (СЗО), секоја година, околу 15 милиони новороденчиња се раѓаат пред 37. гестациска недела (г.н.) [1]. Компликациите асоцирани со предвременото породување се директна причина за речиси 35% од вкупно 3,1 милион смртни исходи кај новороденчињата и се причина втора по големина за смртноста пред 5. година од животот. Од друга страна, предвремеродените новороденчиња се изложени на зголемен ризик од нарушувања во психо-моторниот развој заради зголемениот ризик од церебрална парализа, аудитивни нарушувања (5-10% од екстремно прематурните новороденчиња) и нарушувања во видот (25% од екстремно прематурните новороденчиња), хронични белодробни и ендокринолошки заболувања (до 40% од екстремно прематурните новороденчиња), нарушувања во однесувањето поврзани со вниманието и концентрацијата (синдром на хиперактивно дете), а неретко и послаби академски достигнувања во споредба со терминските новороденчиња [2, 3, 5].

Според глобално прифатената дефиниција на СЗО од 1977 година, за предвременно породување се смета секое породување пред 37 полни гестациски недели или 259 дена од датумот на последната менструација. Зависно од гестациската возраст, прематуритетот понатаму може да се подели на: екстреман прематуритет, <28 г.н., ран прематуритет, 28-32 г.н. и умерен прематуритет 32-37 г.н., во чии рамки како посебна категорија се одвојува т.н. доцен прематуритет, кој ги опфаќа новородените 34-37 г.н. [3].

Најголемиот дел од предвремените породувања отпаѓаат на групата умерен до доцен прематуритет (32-37 г.н.). Имено, некаде 83-84% од предвремеродените новороденчиња се на оваа гестациска возраст, со доминација на групата на доцни прематурни новороденчиња, на гестациска возраст 34-37 г.н. (70,1%). На останатите две групи отпаѓаат далеку помал број од случаите на прематуритет, и тоа 5,2-6,4% на групата под 28 г.н., и 10,4-10,5% на групата 28-32 г.н., како што е прикажано на графиконот 1. [4, 6]

**Графикон 1. Дистрибуција на предвремените породувања според гестациската возраст како процент од вкупниот број на предвремени породувања**



Предвременото породување претставува синдром за чијашто појава се одговорни две главни групи причини. Од една страна, тоа се причини кои произлегуваат од потребата за итно или селективно завршување на бременост пред 37 г.н. заради индикации од страна на мајката или плодот (хипертензивна болест во бременоста, прееклампсија/еклампсија, синдром HELLP, интраутерин застој во феталниот раст, интраутерина фетална асфиксија, т.н. fetal distress, повеќеплодна бременост, прегестациски коморбидитети кои се комплицираат во текот на бременоста итн.), на што отпаѓаат околу 15-25% од предвремените породувања. Од друга страна, во околу 30% од случаите предвременото породување е резултат на предвремена руптура на околуплодовите обвивки, но во скоро 45-50% од случаите, предвременото породување настапува како резултат на спонтано отпочнување на процесот т.е. како резултат на спонтана појава на родилни контракции. Во литературата се наведуваат голем број ризик фактори кои придонесуваат во етиологијата на предвременото породување, помеѓу кои како најзначајни се издвојуваат: акушерското минато т.е. историја за предвременно породување во претходните бремености, повеќеплодната бременост, младата или напредната возраст на мајката, кус интервал помеѓу соседните бремености, пушењето, лош социо-економски статус, конгенитални аномалии на утерусот, периодонтална болест [2, 5, 6, 7].

Сепак, еден од етиолошките фактори на кои се осврнува најголемо внимание се интраутерините инфекции и со нив асоцираните инфламаторни промени на фетоплацентарната единица. Речиси една четвртина (26%) од предвремеродените новороденчиња умираат заради инфекција [8]. Испитувањата на хистопатолошките промени на постелката во рамките на овој ентитет покажуваат променлива стапка на акутната инфламаторна лезија на постелката, околуплодовите обвивки и папочникот, која се движи 22-60%, а инциденцата се менува обратнопропорционално во однос на гестациската старост [9,10,11].

Во втората половина на XX век, научната јавност започнува да пројавува посериозен интерес за асоцијацијата помеѓу предвременото породување и инфекциите на фетоплацентарната единица. Во 60-тите и 70-тите години на минатиот век, Fujikura T. и Naeye R.L започнале да ги објавуваат податоците од своите истражувања во кои се разработува поврзаноста меѓу асцендентните вагинални инфекции од вирусна, бактериска и фунгална етиологија и хистопатолошките промени на постелката од типот на плацентитис и хориоамнионитис [12, 13, 14]. Сепак посериозен напредок во ова поле е постигнат во последната деценија од XX и почетокот на XXI век.

Borrallho P. и сор. во 1996 година ги објавиле своите резултати од студијата реализирана во 1993 год. во чии рамки хистопатолошки биле обработени 280 постелки од пациентки со предвременно породување. Кај дури 38% од анализираните ткивни примероци, биле детектирани знаци за хориоамнионитис, а сепак само 13% од овие пациентки имале клинички манифестни знаци за хориоамнионитис. Како што истакнуваат авторите, останува нејасна преваленцата и типот на микробиолошките чинители кои се одговорни за манифестацијата на хистопатолошките промени на постелката [15].

Во 1995 година, Monga M. и Blanco J.D. објавиле резултати од преглед на 15 студии во кои кај пациентките со предвременно породување била направена амниоцентеза за амниокултура. Позитивен наод од амниокултурата бил добиен во 12,2%, со варијации 0-48% зависно од испитуваната група и начинот на култивација на примерокот. Хистопатолошката анализа на постелките во овие студии покажала дека кај 60% од предвремените породувања присутни се знаци за хориоамнионитис.

Бидејќи нивната анализа покажала корелација помеѓу позитивната амниокултура и хистопатолошките промени на постелката, логично се наметнал заклучокот дека интраутерината инфекција која доведува до инфламаторно оштетување на постелката е одговорна за започнување на процесот на предвремено породување [16].

### ***1.1 Класификација на хистопатолошките промени на постелката***

Во 2003 год., Redline R.W и сор. врз база на направената анализа на 20 случаи од архивата на Универзитетската клиника во Кливленд, САД промовирале и валидизирале комплетен пакет на обрасци на инфламаторен одговор на постелката во случаите со инфекција на амнионскиот простор, со надеж дека ќе обезбедат стандардна дијагностичка рамка која ќе биде прагматична за употреба во секојдневната патолошка практика. Во студијата биле вклучени 6 патолози кои анализирале по 3 ткивни примероци од секој индивидуален случај (папочната врвка, околуполодовите обвивки и дискот на постелката во целата негова дебелина). По примарната евалуација, добиените резултати биле групно обработени, а потоа ревидирани врз основа на изменетите критериуми со што била постигната сензитивност 67-100% и специфичност 85-100%, зависно од понудениот дијагностички критериум [17].

Истиот автор во 2015 го објавува својот експертски преглед во кој се рedefинирани критериумите за патохистолошка евалуација на постелката презентирани во Амстердамскиот интернационален консензус на критериуми за дијагноза на лезиите на постелката. Според авторот, овие стандарди, дадени во табела 1, претставуваат основа за сеопфатен систем или шематизирана рамка која ги опфаќа сите лезии на постелката [18].

**Табела 1. Класификација на лезиите на постелката (ги инкорпорира критериумите на работната група за Постелка од Амстердам, 2014 год.)**

Нарушувања во васкуларното корито на постелката		А. Матернални стромални васкуларни лезии	Развојни	Суперфицијална имплантација/децидуална артериопатија		
			Зголемен иматурен екстравилозен трофобласт			
Нарушувања на протокот	Глобално/парцијално	Рано: дистална вилозна хипоплазија	Доцно: забрзана вилозна матурација	Сегментна/комплетна		
					Вилозни инфаркти	
						Абрупција (артериска)
	Маргинална абрупција (венска)					
		Акутна				
	Хронична					
		Вилозни капиларни лезии	Задочнета вилозна матурација (матурациски дефект)	Дисморфични ресички		
	Глобална/Парцијална				Опструктивни лезии на папочната врвка	Свежа интамурална депозиција на фибрин во големите фетоплацентарни крвни садови
		Големи зони на аваскуларни или кариорективни ресички				
Руптура на големи крвни садови (фетална хеморагија)	Руптура на мали крвни садови (фето-матернална хеморагија)		Вилозен едем			
		Губиток на интегритетот				
				Губиток на интегритетот		

Инфламаторно-имунолошки нарушувања на постелката	А. Инфективни инфламаторни лезии	Акутни	Матернален инфламаторен одговор: хориоамнионитис, субхорионитис
			Фетален инфламаторен одговор: хорионски/умбиликален васкулитис
		Хроничен	Вилитис (CMV – Cytomegalo virus, друго)
			Интервилитис (маларија, друго)
	Б. Имунолошки/идиопатски инфламаторни лезии	Вилитис од непозната етиологија и асоцирани лезии	Хроничен вилитис
			Хроничен хорионамнионитис
			Лимфоплазмоцитски децидуитис
			Еозинофилен Т-клеточен васкулитис
	Хроничен интервилитис посредуван од хистиоцити		
Други нарушувања на постелката	Масивни фибриноидни перивилозни депозити, инфаркти на матерналната страна		
	Абнормална форма на постелката или абнормална инсерција на папочникот		
	Прекумерно атхерентна постелка (placenta accreta)		
	Промени асоцирани со присуство на мекониум		
	Засилено присуство на циркулирачки нуклеирани еритроцити		

Иако не биле во фокусот на работната група, биле дадени и следниве препораки за адекватно прибирање на примероци за евалуација на постелката:

- Да се приложат најмалку 5-7 примероци;
- Едниот примерок да содржи 2 напречно пресечени примероци од папочната врвка и ролна од екстра плацентарните обвивки која вклучува и дел од маргиналниот паренхим;
- Другите примероци да бидат земени од дискот на постелката со нормален изглед (без макроскопски видливи морфолошки промени), засечени по целата негова дебелина. Истите треба да потекнуваат од централните две третини на дискот на постелката и да го опфаќа местото на инсерцијата на папочната врвка.

Користејќи ги критериумите на Redline, прифатени од Amniotic Fluid Infection Nosology Committee of the Perinatal Section of the Society of Pediatric Pathology (AFINCPSSPP), Kim C.J и неговите соработници направиле анализа на 7505 постелки од пациентки со единечна бременост, кои се породиле по 20. гестациска недела, при што како контролна група биле одвоени постелките добиени од пациентки породени во термин,  $>37^{+0}$  г.н. Анализата покажала дека присуството на промени во прилог на акутен хорионамнионитис било далеку почесто кај пациентките кои се породиле во периодот помеѓу 21 и 24 г.н., со десцендентен тренд во групите со поголема гестациска возраст. Имено, дури 94,4% од овие случаи покажале хистопатолошки промени на постелката од инфламаторен карактер, наспроти 39,6% од постелките кај пациентките породени помеѓу 25 и 28 г.н., 35,4% во групата 29-32 г.н. и само 10,7% во групата со доцен прематуритет т.е. во групата на пациентки породени во периодот помеѓу 33 и 36 г.н. Анализирајќи ги постелките од пациентките кои биле распоредени во контролната група, утврдиле дека присуството на спонтани контракции и цервикалната дилатација  $> 4$  cm, дополнително се покажале како лош прогностички фактор, особено доколку се разгледуваат во функција на времето. Застапеноста на промените била речиси 3 пати поголема во оваа група, наспроти групата на пациентки кои немале спонтани контракции (11,6% наспроти 4,7%,  $p<0.01$ ), дотолку повеќе што фреквенцијата на акутниот хориоамнионит се зголемува доколку времетраењето на породувањето и цервикалната дилатација  $> 4$  cm, траат подолго (30,4% наспроти 11,6%) [19].

Како можно објаснување се наметнуваат следниве две констатации. Прво, микробната инвазија на амнионскиот простор кај пациентките со спонтано отпочнување на контракциите во услови на интактни околуплодови обвивки е поголема (17% наспроти 1,5%) [20], и второ, родилните контракции сами по себе имаат инфламаторна подлога. Имено, хорионот и амнионските мембрани, добиени од пациентки со манифестни контракции (дури и во отсуство на евидентни знаци за акутен хорионамнионитис), покажуваат изразена експресија на рецепторите за хемокините специфични за неутрофилите и моноцитите, како и на инфламаторните протеини специфични за макрофагите. Овие наоди се во корелација со извештаите за зголемена концентрација на хемокините како IL-8, цитокините IL-1 и IL-6, хемотактичните протеини за моноцитите и онкогените асоцирани со растот, во амнионската течност на пациентките во термин со спонтани контракции, наспроти оние кои немаат контракции.

Кога е во прашање потеклото на неутрофилите од инфламаторниот инфилтрат кај пациентките со хорионамнионитис, примената на флуоресцентна *in situ* хибридизација (FISH) со маркери за хромозомите X и Y, направена на цитоспин слајдови од постелки на машки фетуси покажала дека речиси 90% од неутрофилите во обвивките се по потекло од мајката. Во дополнение, примената на FISH во комбинација со имунхистохемиските испитувања за CD45 за идентификација на леукоцитите, покажува дека CD45 позитивните клетки во мембраните се од матернално потекло. Од друга страна, инфламацијата на папочната врвка и хорионските крвни садови на хорионската плоча на постелката е по потекло од плодот, што корелира со анатомијата на комплексот. Неурофилите кои продираат во сидот на умбиликалните крвни садови, артерии и вена, мора да мигрираат од феталната циркулација за да продрат во сидот на овие крвни садови [19].

Со оглед на тоа што FISH е семиквантитативен метод, истиот не нуди комплетна проценка на хромозомскиот комплемент. Земајќи го предвид овој факт, Gomez-Lopez N. и сор., направиле анализа на неутрофилите во амнионската течност добиена од 15 пациентки со сомнение за интраамнионска инфекција, преку примена на Short tandem repeat DNA profiling (STA), популарно позната како ДНК профилирање или ДНК

дактилоскопија. Резултатите покажале дека кај 43% од пациентките, кои биле подложени на еднократна амниоцентеза, доминираат фетални неутрофили, кај 36% од пациентките во амнионската течност доминираат матернални неутрофили, а кај 21% од испитаниците, неутрофилната популација е од мешано потекло (и матернално, и фетално). Авторите заклучуваат дека ваквото мешано потекло на неутрофилите во амнионската течност сугерира дека обата субјекти, и мајката и плодот, учествуваат во заштитата на домаќинот од интраамнионската инфекција. Она што е веројатно од поголемо прагматично значење, а произлегува од резултатите на оваа студија, е дека во случаите на преминација на феталните неутрофили во амнионската течност, 71% од бременостите завршиле со породување пред 28 г.н. (екстреман прематуритет), додека во случаите со преминација на матернални неутрофили, бременоста завршила со породување во термин или т.н. доцно прематурно породување (34-37 г.н.). И на крај, кај 87% од испитаниците, хистопатолошката анализа на постелката, папочникот и околуплодовите обвивки покажала присуство како на матернален, така и на фетален инфламаторен одговор [21].

## ***1.2 Микробната инвазија и нејзината улога***

Во нормални услови, во амнионскиот простор владеат стерилни услови. Патот на интраутерината инфекција не е разјаснет во целост. Предложени се четири основни механизми: асцендентен пат на пренос на инфектот од долните партии на гениталниот тракт, хематогена дисеминација, ненамерен внес на инфекции во тек на инвазивните процедури (амниоцентеза, кордоцентеза, фетоскопија итн.) и ретрограден продор од јајцеводите, за што во основа постојат ограничен број докази. Асцендентниот пат на пренос на инфективните агенси се смета за најчест механизам за појава на интраамнионската инфекција. Предложени се два механизма. Според првиот, микроорганизмите ја преминуваат цервикалната бариера и стигнуваат до децидуата каде што постојат поволни услови за нивна делба, а од таму продираат во амнионскиот простор. Вториот предложен механизам е директен продор на микроорганизмите во амнионскиот простор како во случај на интактни околуплодови обвивки, така и во случај на ПРОМ. Досегашните сознанија укажуваат на тоа дека инфламаторниот одговор започнува на ниво на децидуа кај двата предложени механизма на микробна инвазија, со следнава разлика. Доколку инфективните агенси продрат во децидуата, матерналните инфламаторни клетки ќе бидат сконцентрирани во тој компартман, но доколку продорот настапи директно во амнионскиот простор, хемотактичниот градиент ќе ги привлече инфламаторните клеточни елементи во хорионот и последователно во амнионот [19, 22].

Уште во 1968 година, Jones D.M и Tobin B.M, во обид да ја утврдат корелацијата помеѓу присуството на *Mycoplasma hominis* и другите микроорганизми на површината на постелката, и постпарталниот матернален морбидитет, земале примероци за микробиолошка анализа, микробиолошки брис, од површината на амнионот. Земените примероци од 120 постелки, добиени по породување со царски рез, биле култивирани во аеробни и анаеробни услови на подлога од коњска крв, Brewer-ова подлога и медиуми за култивација на *Mycoplasma*. Иако најголемиот дел од примероците (95) биле негативни, од 16 примероци биле изолирани вариетет на микроорганизми меѓу кои доминирала T-strain *Mycoplasma* [23].

Во претстојните децении, поголем број автори се обидуваат да утврдат каква е клиничката поврзаност помеѓу инфламаторните промени на постелката и присуството

на *Mycoplasma*, *Ureaplasma*, *Gardnerella vaginalis* и другите микроорганизми добиени од површината на постелката или од ткивни примероци од ткивото на постелката. Embree J.E и соработниците, направиле анализа на постелките од 446 високоризични и 108 т.н. нормални бремености. Преку култивација на земените примероци и хистопатолошка анализа на ткивните примероци од постелките, дошле до заклучок дека присуството на *Ureaplasma urealyticum* е сигнификантно повисоко во испитуваната група во однос на контролната, и покажало позитивна корелација со предвременото породување, но и со ниската родилна тежина и интраутериниот застој во растот [24]. Zhang J.M и соработниците, во нивната компаративна анализа на хистолошките, бактериолошките и клиничките карактеристики кај 224 породувања комплицирани со инфекција, утврдиле присуство на патогени микроорганизми во 49 од 111 постелки кои покажале знаци за хориоамнионитис. Споредбата на двете техники за добивање на примерокот за микробиолошка анализа, брис од површината на постелката и брис од субхорионскиот слој, покажала дека нема разлика во стапката на позитивните резултати, но стапката на контаминација била помала кај примероците добиени со втората техника [25]. Користејќи слична техника на добивање примерок за микробиолошка анализа, брис од зоната помеѓу амнионот и хорионот, Hillier S.L. и соработниците, успеале да добијат позитивен микробиолошки резултат во 61% од анализираниите случаи на пациентки кои се породиле пред 37 г.н. Најчесто изолираните бактериски видови биле *Ureaplasma urealyticum* (47%) и *Gardnerella vaginalis* (26%). Идентично како и во студиите кои се занимаваат со хистопатолошките промени на постелката кај пациентките со синдром на предвременно породување, кои покажуваат обратнопропорционална релација помеѓу стадиумот и степенот на акутниот хориоамнионитис и гестациската возраст, резултатите од оваа студија покажале дека делот од постелките кај кои постојат знаци за инфекција е поголем во групите со помала гестациска возраст [26].

Во обидот да се квантифицираат и да се идентификуваат аеробните и анаеробните бактерии во паренхимот на постелката во случаите на екстреман прематуритет (23-27 г.н.), како и да се утврди присуството на *Ureaplasma* и *Mycoplasma* во ткивните примероци кај овие пациентки, Onderdonk A.B и соработниците анализирале 1365 постелки, преку култивација на примероците и PCR. Анализата покажала дека резултатите со култивацијата на ткивните примероци се почесто позитивни кај пациентките кои се породиле вагинално наспроти оние кои се породиле со царски рез (68% наспроти 41%). При тоа, во 30% од случаите биле изолирани само аеробни бактерии, а во 21% само анаеробни. Најчесто изолирани соеви биле *Staphylococcus* sp., *Corynebacterium* sp. и микроорганизми асоцирани со бактериска вагиноза. Само од 9% од примероците биле изолирани *Mycoplasma/Ureaplasma*, но во концентрации кои биле сигнификантно повисоки од оние на аеробите и анаеробите заедно. За изненадување е тоа што со примената на PCR не биле изолирани PCR продукти ниту од случајно избраните примероци, ниту од оние примероци чија култура била позитивна [27].

Истиот автор во соработка со Andrew B., во студијата во која се разработува колонизацијата на паренхимот на постелката во вториот триместар од бременоста, со обработка на постелките од 1083 породувања кои настапиле пред почетокот на 28 г.н. го докажале десцендентниот тренд на изолација на микроорганизмите од ткивните примероци на постелката во релација на гестациската возраст. Имено, резултатите од нивната анализа покажале дека во повеќе од 1/2 од случаите кои завршиле со породување пред 24 полни гестациски недели и во 1/3 од случаите кои завршиле со породување пред крајот на 27 гестациска недела, во паренхимот на постелката се присутни еден или повеќе бактериски видови. Најголемиот пад на позитивните



микробиолошки наоди во функција на гестациската возраст бил утврден кај бременостите кои завршиле како резултат на предвремена појава на контракции (79% во 24 г.н. наспроти 43% во 27 г.н.). Авторите ја анализирале и улогата на предвремената руптура на околуплодовите обвивки и заклучиле дека стапката на изолација на микроорганизмите од ткивните примероци на постелката е поголема во оние случаи, во кои породувањето настапува за повеќе од 1 час по настанувањето на руптурата (77% наспроти 76% во 23 г.н., 66% наспроти 57% во 24 г.н., 58% наспроти 47% во 25 г.н., 56% наспроти 36% во 26 г.н. и 56% наспроти 34% во 27 г.н.), независно од начинот на породување (вагинално или со царски рез) [28].

Корелацијата помеѓу присуството на бактериските чинители и патохистолошките промени на постелката од типот акутен хорионамионитис не е изразено само преку нивното симултано присуство туку и преку конкордантноста на негативните наоди. Во својата проспективна анализа на 376 постелки (патохистолошка анализа и микробиолошка култивација) од бремености со докажана инфекција на мајката или новороденото, Queires da Mota и соработниците утврдиле присуство на акутен хорионамнионитис во 26,9% од анализираниите примероци. Од нив, 27,7% биле со позитивна бактериска култура, доминантно Грам (+) коки и Грам (-) бацили. Нивната анализа покажала јасна поврзаност помеѓу присуството на патохистолошките промени на постелката и бактериската инвазија. Иако во само 7,4% од случаите присуството на акутен хорионамнионитис било поткрепено со позитивна микробиолошка култура, авторите гледаат позитивна асоцијација на овие два феномени во негативните наоди. Имено, во 61,1% од анализираниите примероци, отсуството на патохистолошки промени на постелката од типот на акутен хорионамнионитис било проследено со отсуство на микробиолошки чинители на културата од ткивото на постелката [29].

Докази за асоцијацијата помеѓу интраамнионската инфекција и акутниот хорионамнионитис, произлегуваат и од студијата на Romero R. и соработниците. Во оваа студија, која е спроведена на популација од 92 пациентки со предвремени контракции и интактни мембрани, материјалот за микробиолошка анализа, амнионска течност, е добиен со перкутана амниоцентеза, а хистопатолошката обработка на постелките е направена по 48 часа од процедурата. Резултатите покажуваат дека преваленцата на микробната инвазија на амнионскиот простор изнесува 38%. Акутен хорионамнионитис бил присутен во 71,1% од анализираниите примероци од постелките, додека акутен фунизитис бил присуен во 78,7% од случаите. Негативната предиктивна вредност на хистопатолошкиот наод во однос на присуството на интраамнионска инфекција била 87% за акутниот хорионамнионитис и 82% за фунизитис [30].

Преваленцата на микробната инвазија на амнионскиот простор е слична помеѓу пациентките со спонтан почеток на контракциите во термин и пациентките со спонтан почеток на контракциите и интактни околуплодови обвивки пред термин (17% наспроти 22%). Сепак, кај прематурните новороденчиња се забележува почеста појава на неонатална сепса, поинтензивен инфламаторен одговор и почесто присуство на фунизитис. Се нудат неколку објаснувања како одговор на прашањата кои се однесуваат на презентираниите разлики. Микробната инвазија на амнионскиот простор кај терминските пациентки е со покусо времетраење и се јавува по отпочнувањето на контракциите. Ваквата микробна инвазија е главно претставена со мал инокулум, предизвикува благ инфламаторен одговор и ретко е проследена со фетална микробна инвазија. Од друга страна, кај пациентките со предвремени контракции, со интактни мембрани или ПРОМ, микробната инвазија настанува пред иницијацијата на контракциите, оптоварена е со повисок квантум на микробиолошки чинители,

веројатно трае подолго и заради тоа условува поинтензивен инфламаторен одговор [19].

Постојат голем број докази кои укажуваат на тоа дека окултната интраутерина инфекција игра битна улога во генезата на предвремената појава на родилните контракции и предвременото породување. Се смета дека често пати потешкотиите во детекцијата произлегуваат од супклиничкиот карактер на инфекциите како и од потешкотиите во култивацијата на соевите на микроорганизми одговорни за нејзината појава.

Иако во една студија од 1984 год. Pankuch G.A. и неговите соработници објавиле преваленца на микробната инвазија од дури 72%, кога се во прашање постелките од пациентки со хистопатолошки потврден хорионамнионитис [31], сепак во понатамошните студии не е постигната ваква стапка на детекција.

Со примена на PCR или амниокултура, Di Giulio и неговите соработници, на примероци амнионска течност добиена со амниоцентеза од 166 пациентки, постигнале стапка на детекција од 15%, со напомена дека комбинацијата на двете техники е далеку посензитивна од примената на амниокултурата како самостоен метод за микробиолошка детекција (56% наспроти 9,6%). Од примероците кои биле позитивни, биле изолирани или детектирани 17 бактериски соеви, од кои 6 со комбинација на обете техники (*Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma*, *Streptococcus agalactiae*, *Lactobacillus*, *Prevotella* и *Fusobacterium nucleatum*), 6 со употреба на амниокултура (*Staphylococcus* коагулаза нег., *Bacillus* sp., *Peptostreptococcus*, *Gardnerella vaginalis*) и 7 со примена на PCR (*Streptococcus mitis*, *Delfia acidovorans*, *Neisseria cinerea*, *Sneathia sanguinegens*, *Leptotrichia amnii*, некултивирани *Bacteroidetes* и еден досега недетектиран филотип). Со понатамошната обработка на резултатите, утврдено е дека позитивната предиктивна вредност (ППВ) на комбинираниот пристап изнесува 100% за сите четири анализирани категории (предвремено породување пред 25 г.н., пред 32 г.н., пред 37 г.н. и породување во тек на еден ден по направената амниоцентеза) [32].

Некои од посовремените студии, како онаа на Combs A.C и сор., работена на материјал од 305 пациентки со спонтани предвремени контракции и интактни мембрани, објавуваат дури и пониска преваленца на микробната инвазија на амнионскиот простор од 10,1%, со повисока стапка на детекција при примена на молекуларните техники (rDNA PCR) во споредба со амниокултурата (65% наспроти 16%). Сепак анализата на вредностите на IL-6 во амнионската течност, покажала покачени вредности кои одат во прилог на тешка до умерена инфламација кај 36,1% од пациентките (20,7% тешка инфламација, 15,4% умерена инфламација). Кај поголемиот дел од овие пациентки не била докажана микробна инвазија на амнионскиот простор [33].

Се поставува прашањето, што го иницира инфламаторниот одговор во услови на недокажана амнионска инфекција? Авторите наведуваат дека една од можностите е микробната инвазија на екстраамнионскиот компартман (децидуа, постелка, околуплодови обвивки). Другата можност би можела да биде инфламаторен одговор на неинфективен стимулус како на пр: траума, исхемија или абрупција. Интеракцијата помеѓу интраамнионската бактериска колонизација и инфламаторниот одговор може да се сумира во 4 фази: хомеостаза, поттикнување, еволуција и резолуција. Некои микроорганизми, како на пр. *Ureaplasma* и некои од гениталните микоплазми, можат во мали концентрации да егзистираат in utero кај голем број некомплицирани бремености. Доколку нивното присуство не предизвикува абудантен инфламаторен одговор (хомеостаза), ваквата колонизација нема несакани ефекти ниту врз мајката, ниту врз

плодот. Сепак во некои случаи хомеостазата се нарушува преку неконтролирана пролиферација или инвазија со агресивни соеви, што резултира со интензивен инфламаторен одговор (поттикнување). Авторите сметаат дека инфламаторниот одговор, а не микробната инвазија, е тој што е одговорен за ослободување на простиноидите кои предизвикуваат контракции и промени на грлото на матката, кој пак од своја страна се клиничка одлика на предвременото породување (еволуција). Кога еднаш ќе се развие, тешката интраамнионска инфламација речиси секогаш води, многу брзо, до предвременно породување (резолуција). Сè уште не е во целост познато, кои фактори се одговорни за транзицијата од една фаза во друга, па оттаму останува отворено и прашањето, дали клиничките интервенции во раните фази на процесот би можеле да резултираат со поинаков тип резолуција т.е. до продолжување на бременоста, наместо до незапирлива прогресија кон предвременно породување.

Согледувајќи ја улогата на интраутерината инфекција во генезата на предвременото породување и нејзиното влијание врз перинаталниот исход, Перинатолошкото здружение на Австралија и Нов Зеланд, во 2009 година издава клиничко упатство за ревизија на перинаталниот морталитет, во кое меѓу останатите процедури за проценка на причините, како задолжителна се наведува и земањето на примерок за микробиолошка анализа (брис) од границата помеѓу амнионот и хорионот на матката на посталката [34, 35].

### ***1.3 Имунолошка основа на предвременото породување***

Контракциите кај хуманите индивидуи, во сите фази од бременоста, се базираат на инфламаторен одговор кој се карактеризира со зголемување на нивоата на простагландините и цитокините [36]. Во периодот помеѓу 23 и 32 г.н., овој процес, најчесто е условен од присуството на микроорганизмите во интраутериниот компартман. Сепак, прецизната врска помеѓу присуството на бактериите и инфламаторниот одговор сè уште не е јасно дефинирана.

Steel J.H. и нејзините соработници, преку употреба на FISH на 50 примероци од амнионски обвивки и постелка детектирале присуство на бактерии во повеќето ткивни примероци во случаите со предвременно породување. Ваквиот наод бил конзистентен со дотогашните сознанија за улогата на бактерискиот фактор во генезата на предвремените контракции, пПРОМ и во крајна линија предвременото породување. Но од друга страна, авторите потенцираат дека и во случаите на предвременно породување со царски рез, без претходно присуство на предвремени контракции или спонтан пПРОМ, присуството на бактерии во испитуваните ткивни примероци е речиси еднакво. Врз основа на овие податоци во студијата се изнесува заклучок дека присуството на бактериите во интраутериниот простор е далеку почесто од очекуваното, но, веројатно недоволно само по себе да предизвика предвремени контракции, пПРОМ или фетален инфламаторен одговор [37].

Разгледувајќи го прашањето на генезата и механизмот на предвременото породување, Romero R. и соработниците објавиле ревиски труд во кој предлагаат, предвременото породување да се разгледува како адаптивен механизам. Имено авторите наведуваат дека предвремената појава на родилните контракции претставува одбранбен механизам преку кој домаќинот (мајката) настојува да го елиминира инфицираното ткиво (децидуата, постелката, околуплодовите обвивки и плодот) и со

тоа да ја одржи репродуктивната способност. При тоа, инфекцијата како етиолошки фактор и инфламацијата како патофизиолошки механизам играат пресудна улога [38].

Првата линија на одбрана против бактериските инфекции ја претставува вродениот имунитет. Вродената компонента на имунолошкиот систем обезбедува заштита од микробната инвазија преку препознавање на присуството на микроорганизмите, превенција на микробната инвазија и активација на одговорот на домаќинот кој треба да ја ограничи микробната пролиферација. Еден од механизмите со кој се служи вродениот дел од имунолошкиот систем во ваквите ситуации се т.н. рецептори за препознавање на обрасци (РПО; pattern recognition receptors) кои се врзуваат за т.н. патоген асоцирани молекуларни обрасци на површината на микроорганизмите. Зависно од функцијата и нивната супклеточна локализација, РПО вклучуваат 3 класи рецептори: солубилни, трансмембрански и интрацелуларни, од кои за имунологијата и патофизиологијата на предвременото породување најважна е една подкласа од трансцелуларните РПО позната како Toll-like receptors (TLR), во македонската литература познати како толовидни рецептори (ТВР) [39, 40, 41].

Досега се познати 12 различни ТВР од кои ТВР-4 го препознаваат присуството на липополисахариди (Грам (-) бактерии), ТВР-2 препознаваат пептидогликани, липопротеини и зимосан (Грам (+) бактерии, фунги и *Mycoplasma*), ТВР-3 ја препознаваат двојно верижната вирусна РНК, а лиганд за ТВР-5 се флагелините. Врзувањето на специфичните лиганди за ТВР доведува до активација на нуклеарните фактори и продукција на цитокини, хемокини и антимикробни пептиди [39]. ТВР-1, 2, 3, 5 и 6 се идентификувани на епителните клетки на вагината, екто и ендоцервиксот, ендометриумот и тубарниот епител, додека ТВР-4 на епителот на екто и ендоцервиксот, тубарниот епител и ендометриумот, што зборува за улогата на ТВР-4 во модулацијата на имунолошкиот одговор на женскиот генитален тракт во одбраната кон инфективните агенси [42]. Трофобласните клетки се способни да ги препознаваат патогените и да одговорот на нивното присуство преку експресија на ТВР-2 и ТВР-4, при тоа активацијата на ТВР-4 доведува до продукција на цитокини [43].

Доколку се земе предвид дека ТВР се пресудни во препознавањето на микроорганизмите може да се очекува дека дефектната сигнализација преку овие рецептори може да ја наруши рамнотежата и да доведе до појава на контракции под влијание на бактериските чинители. Во текот на бременоста, ТВР-2 и ТВР-4 покажуваат експресија на амнионскиот епител. Од друга страна, кај пациентките со хистолошки докажан хориоамнионитис во термин или пред термин, независно од статусот на околуплодовите обвивки (интактни или ПРОМ) се бележи засилен активност на мРНК и засилена експресија на овие два транс мембрански РПО, што сугерира дека вродениот имунитет има улога во појавата на контракциите [44].

Инфламаторните медијатори играат битна улога во механизмот на предвременото породување. Особено внимание се обрнува на улогата на проинфламаторните цитокини како што се: интерлеукин -  $1\beta$  (IL- $1\beta$ ), туморскиот некротичен фактор  $-\alpha$  (TNF-  $\alpha$ ) и интерлеукиноот - 8 (IL-8), иако и другите проинфламаторни фактори и антиинфламаторни цитокини како хемокините, факторот на тромбцитна активација и просталандините играат своја улога. Според актуелните гледишта, во услови на асцендентна интраутерина инфекција, микороорганизмите кои стигнуваат до децидуата го стимулираат локалниот инфламаторен одговор и продукцијата на проинфламаторните цитокини и инфламаторните медијатори. Доколку инфламаторниот одговор е недоволен да предизвика појава на контракции, микроорганизмите транзитираат преку интактните околуплодови обвивки во

интраамнионскиот простор и ја стимулираат продукцијата на инфламаторните медијатори од страна на локалните макрофаги и другите клетки на домаќинот [38].

Постојат голем број докази кои ја потврдуваат централната улога на цитокините во механизмот на инфламација/инфекција кај предвременото породување. IL-1 е првиот за кој се сметало дека е вмешан во генезата на предвременото породување кај пациентките со инфекција. Romero R. и соработниците објаснуваат дека IL-1 $\beta$  заедно со TNF- $\alpha$ , кои се создаваат како одговор на микробните продукти во утерусниот компартман, ја стимулираат простагландинската продукција и доведуваат до предвремена појава на контракции. Нивната анализа на генетски модифицирани експериментални животни покажува дека нарушениот сигнален пат на овие проинфламаторни цитокини ја намалува можноста за предвремена појава на контракции [45]. Претходните истражувања на материјал од хумани испитаници (фетални мембрани) покажуваат дека бактериските ендотоксини, кортикотропин рилизинг хормонот и факторот на тромбоцитна активација ја засилуваат експресијата на мРНК за IL-1 $\beta$  и доведуваат до ослободување на зрели молекули на овој медијатор од интактните фетални мембрани. Главен извор на IL-1 $\beta$  се децидуалните макрофаги [46]. На еднослојна култура од амнионски клетки IL-1 $\beta$ , природен прочистен или рекобинантен ја индуцира синтезата на простагландинот E2. Во услови на интраамнионска инфекција, предвремената појава на контракции е асоцирана со сигнификантно зголемена активност на IL-1, преодминантно на IL-1 $\beta$ , во амнионската течност. Кај пациентките со предвременно породување, утврдена е силна корелација помеѓу IL-1 $\beta$  и концентрациите на простагландините E2 и F2 $\alpha$ , што ја потврдува хипотезата за улогата на IL-1 $\beta$  во иницијацијата на предвремените контракции во услови на интраамнионска инфекција [47, 48]. Имено, IL-1 $\beta$  ја индуцира експресијата на генот за простагландин-ендопероксид синтетаза 2 (PTGS2), што од своја страна доведува до тројно го зголемува нивото на простагландинот E2 [49].

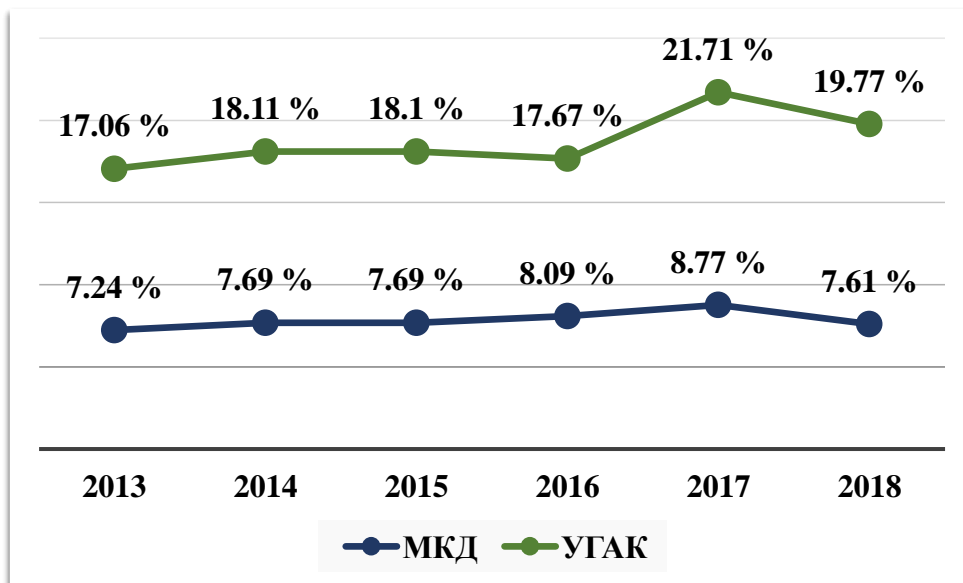
Што се однесува до улогата на TNF- $\alpha$ , доказите кои ја поддржуваат неговата улога во механизмот на предвремената појава на родилните контракции покажуваат дека TNF- $\alpha$  ја стимулира простагландинската продукција од страна на амнионот, децидуата и миометриумот. Имено, децидуалното ткиво може да продуцира TNF- $\alpha$  како одговор на бактериските продукти. Неговите концентрации и биоактивноста се поголеми во амнионската течност на пациентките со интраамнионска инфекција, особено кај оние со ПРОМ, но не се мерливи кај пациентките кај кои не постои интраамнионска инфекција независно од тоа дали се работи за терминско или предтерминско породување [50]. Меѓу другото, TNF- $\alpha$  може да ја стимулира продукцијата на матрикс металопротеиназите, што игра улога во руптурата на околуплодовите обвивки и размекнувањето и скратувањето на грлото на матката.

И покрај докажаната улога на IL-1 $\beta$  и TNF- $\alpha$  во етиопатогенезата на предвременото породување, експерименталните модели покажуваат дека досегашните сознанија укажуваат на тоа дека овие цитокини се само стартна позиција во една долга каскада на цитокини и хемокини (IL-6, IL-8, IL-10, IL-16, факторот на инхибиција на макрофагната миграција, хемотактичниот протеин-1 за моноцитите) кои со помало или поголемо значење учествуваат во генезата на предвременото породување [38].

## II. МОТИВ

Стапката на прематуритет во Република Македонија покажува блага тенденција на пораст во последните три години. Сметано според датумот на последната менструација, во 2013 година од вкупниот број породувања 7,42% биле пред 37<sup>+0</sup> г.н. Најголемиот број од нив се реализирани на Универзитетската клиника за гинекологија и акушерство во Скопје (УГАК), како терциерен перинатолошки центар. Од вкупниот број породувања на клиниката, во 2013 година, 17,06% биле предвремени породувања. Овие бројки незначително се менуваат во следниот период, и во 2018 год., од вкупниот број породувања во Република Македонија, 7,61% биле предвремени породувања, додека на УГАК, 19,77% од вкупниот број породувања се породувања пред 37<sup>+0</sup> г.н. Динамиката на овој феномен, согласно со податоците на Државниот центар за репродуктивно здравје на Република Македонија за периодот 2013-2018 година, е прикажана во Графикон 2 [51-56].

**Графикон 2. Динамика на стапката на предвремено породување во Република Македонија и на Универзитетската клиника за гинекологија и акушерство – Скопје (УГАК)**



Промената во националната стапка на прематуритет не е драматична за анализираниот временски период, севкупно +0,37%. Покрај тоа во последниве години интензивно се работи на спроведување на мерки за превенција и предикција на предвременото породување во Република Македонија преку едукативни програми на Македонската асоцијација за перинатална медицина за рано откривање и селекција на ризичната популација и преку Националната стратегија на Министерството за здравство за безбедно мајчинство [57]. Објавувањето на националното упатство за антенатална грижа од страна на Министерството за здравство го дефинира бројот на антенатални контроли и опфаќа пакет на предложени мерки за откривање на етиолошките фактори на предвременото породување, особено кога се во прашање инфекциите на гениталниот тракт.

Сепак и покрај сето горенаведено и спроведените мерки и програми, националната стапка на прематуритет покажува, најблаго речено, стагнантна динамика.

Мотивот за изработката на оваа докторската теза е потребата од продлабочување на знаењата кои се однесуваат на причините за предвременото породување преку

проширување на дијапазонот на микробиолошки иследувања и хистопатолошки анализи кај бременостите кои се погодени од овој синдром.

Иако е јасно дека добиените резултати од анализите на постелката во постпарталниот период не придонесуваат во превенцијата на предвременото породување во актуелната бременост, сепак мотивацијата произлегува од очекувањата дека добиените резултати ќе помогнат во подобрувањето на перинаталниот исход (намалување на перинаталниот морбидитет и морталитет) и во превенцијата на предвременото породување во идните бремености и во општата популација.

### **III. ЦЕЛИ**

Целите на докторската теза произлегуваат од мотивот и досегашните сознанија за улогата на инфламаторните промени на постелката кај пациентките со синдром на предвременно породување, како и од потребата за одредување на корелацијата помеѓу хистопатолошките промени на постелката и присуството на бактериските чинители во амнионскиот компартман и на постелката.

- Одредување на инциденцата на инфламаторните промени на постелката, околуплодовите обвивки и папочникот, во услови на предвременно породување, како и нивната дистрибуција во различните гестациски групи.
- Одредување на степенот и стадиумот на инфламаторните промени на постелката, папочникот и околуплодовите обвивки според критериумите на AFINCPSSPP [14], во испитуваната популација, како и нивната дистрибуција согласно со гестациската возраст.
- Одредување на корелацијата помеѓу гестациската возраст и степенот и стадиумот на инфламаторните промени.
- Одредување на присуството на бактериски агенси во амнионскиот простор и постелката и идентификација на најчестите микробиолошки агенси.
- Одредување на корелацијата помеѓу присуството на инфламаторните промени и присуството на бактериските чинители чие присуство може да се докаже.
- Одредување на корелацијата помеѓу степенот и стадиумот на инфламаторните промени на постелката, присуството на микробната инвазија и перинаталниот исход, изразен преку вредностите на Апгар скорот во 1' и 5', како и стапката на респираторен дистрес синдром - РДС и конатална сепса.

## IV. ОЧЕКУВАНИ РЕЗУЛТАТИ

По статистичката обработка на добиените резултати се очекува:

1. Инциденцата на инфламаторните промени на постелката, папочникот и околуплодовите обвивки, од кој било стадиум и степен, кај испитуваната група да биде во рамките на досега објавените резултати, а нивната дистрибуција да биде поизразена во групите со помала гестациска возраст.
2. Степенот и стадиумот на инфламаторните промени на постелката, папочникот и околуплодовите обвивки од типот акутен плацентитис, хорионамнионитис и фунизитис, да бидат во обратна корелација со гестациската возраст.
3. Преваленцата на микробната инвазија на постелката и амнионскиот простор кај испитуваната група, како и видот на микробиолошки чинители да се во согласност со досега објавените резултати.
4. Инфламаторните промени на постелката, папочникот и околуплодовите обвивки да бидат од повисок степен и стадиум кај пациентките со докажано присуство на микробиолошки чинители.
5. Обратнопорпорционална зависност помеѓу степенот и стадиумот на инфламаторните промени на постелката, папочникот и околуплодовите обвивки и перинаталниот исход (Апгар скор во 1' и 5', стапката на РДС, конатална сепса).

## V. МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДИ

Студијата претставува пресечна студија во која беа опфатени 150 пациентки со единечна прва или друга бременост, со клинички манифестни знаци на предвремено породување, на гестациска возраст од 24<sup>+0</sup> до 37<sup>+0</sup> г.н.

Статистичкиот примерок на популацијата од интерес беше обезбеден од пациентките примени на Универзитетската клиника за гинекологија и акушерство, при Медицинскиот факултет во Скопје, како референтен терциерен центар.

### V.1 Инклузиони критериуми

Изборот на пациенти кои се вклучени во студијата беше извршен врз основа на еден или повеќе од следните инклузиони критериуми:

- Присуство на регуларен утерин активитет пред 37. гестациска недела, дефиниран како присуство на 2-5 контракции во период од 10 минути, регистрирани на кардиотокограм во времетраење од 30 минути;
- Дилатација на грлото на матката  $\geq 2$  cm, утврдена со дигитален преглед;
- Скратување на грлото на матката за  $> 50\%$ , т.е. должина на грлото на матката, утврдено со трансвагинален ултразвук  $< 25$  mm;



- Спонтана предтерминска предвремена руптура на околуплодовите обвивки (пПРОМ), пред 37. гестациска недела, независно од присуството на погоренаведените критериуми, утврдено на преглед под спекулум.

Кај пациентките кои даваат анамнестички податок за спонтана предтерминска предвремена руптура на околуплодовите обвивки која не може да се потврди на преглед под спекулум, за потврда на податокот беше направена рН-метрија со употреба на тест ленти. Вредноста на  $pH \geq 7$  се сметаше како потврда за нарушениот интегритет на околуплодовите обвивки, но само во услови на отсуство на крварење од гениталниот тракт.

## ***V.2 Ексклузиони критериуми***

Во студијата не беа вклучени пациентки кај кои предвременото породување е јатрогено условено т.е. пациентки кај кои постоеше потреба од предвремено завршување на бременоста заради:

- Тешка прееклампсија, заканувачка еклампсија, еклампсија или синдром HELLP;
- Интраутерин застој во растот;
- Крвавечка Placenta previa;
- Abruptio placentae;
- Конгенитални аномалии инкомпатибилни со живот или аномалии кои бараат предремено завршување на породувањето;
- Преегзистирачки коморбидитет кај мајката кој се влошува во текот на бременоста и наметнува потреба од предремено породување;
- Пациентки кај кои е пласиран абдоминален или цервикален серклаж заради претходно утврдена цервикална инсуфициенција, освен оние пациентки кај кои е потребно завршување на бременоста заради некој од наведените инклузиони критериуми.

## ***V.3 Стратификација на примерокот***

Пациентките кои според инклузионите критериуми беа вклучени во студијата беа поделени според гестациската возраст во четири подгрупи:

- I група:  $24^{+0} - 27^{+6}$  гестациски недели;
- II група:  $28^{+0} - 31^{+6}$  гестациски недели;
- III група:  $32^{+0} - 34^{+0}$  гестациски недели;
- IV група:  $34^{+1} - 37^{+0}$  гестациски недели.

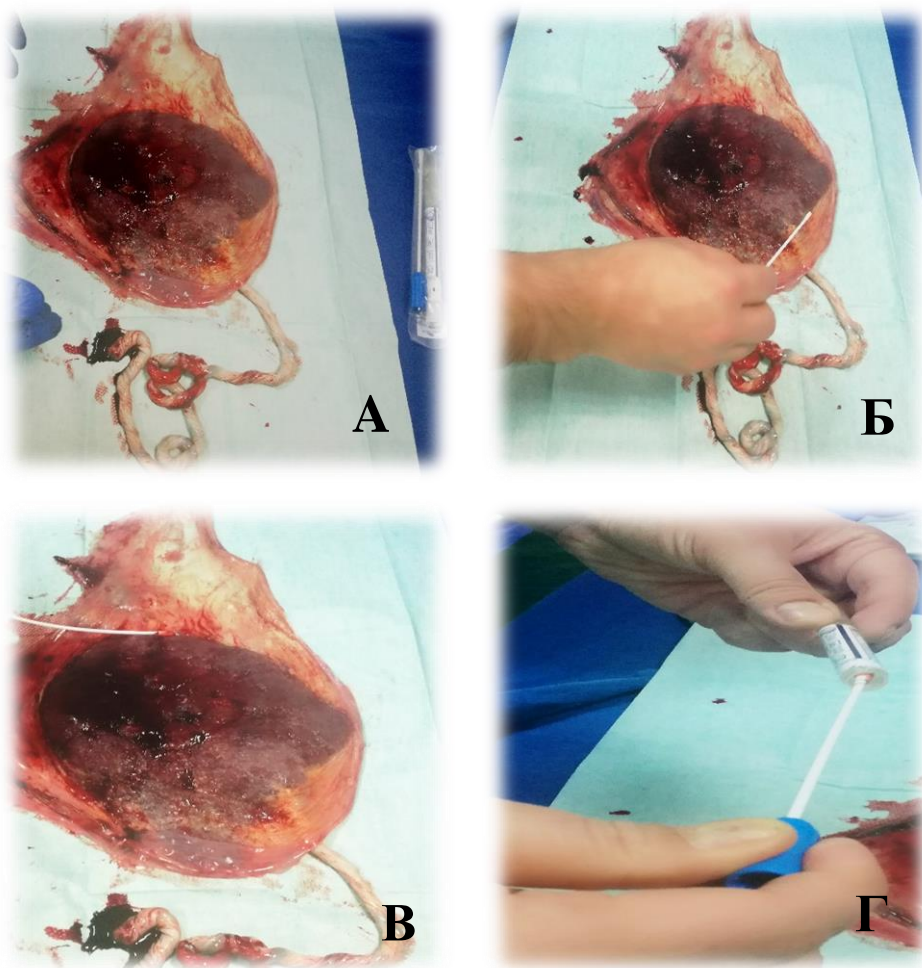
Во рамките на четирите групи се направи дополнителна стратификација на примерокот, зависно од интегритетот на околуплодовите обвивки т.е.

- Подгрупа со спонтана предтерминска предвремена руптура на околуплодовите обвивки;
- Подгрупа со интактни околуплодови обвивки.

#### ***V.4 Материјал и методи за микробиолошка анализа***

За проценка на микробната инвазија беа земени по 3 примероци за микробиолошка анализа. Согласно со препораките на Перинатолошкото здружение на Австралија и Нов Зеланд, микробиолошките брисеви беа земени од субхорионскиот фибрински слој т.е. од границата помеѓу хорионската плоча и околуплодовите обвивки на матерналната страна на постелката, непосредно по експулзијата на постелката, запазувајќи ги притоа принципите за работа во стерилни услови, како што е прикажано на слика 1[34, 35].

**Слика 1. Начин на земање на примерок за микробиолошка анализа**



**А.** Поставување на постелката на стерилна подлога; **Б и В.** Земање на примерок за микробиолошка анализа од границата помеѓу хорионската плоча и амнионските обвивки – матернална страна; **Г.** Поставување на земениот примерок во епрувета со транспортен медиум

Материјалот за микробиолошка анализа беше земен со стандарден памучен апликатор за земање на микробиолошки брисеви. По земањето на материјалот, апликаторот беше поставен во епрувета со 5 ml транспортен медиум, Stuart агар гел. Составот на транспортниот медиум е прикажан во Табела 2.

<b>STUART АГАР ГЕЛ БЕЗ АКТИВЕН ЈАГЛЕН</b>	
• Натриум глицерофосфат	10.0 g
• NaCl	0.1 g
• Меркаптооцетна (тиогликолна) киселина - C <sub>2</sub> H <sub>4</sub> O <sub>2</sub> S	1 ml
• Бактериолошки агар	7.5 g
• Дестилирана вода	1L

Земените примероци беа испратени на Институтот за микробиологија и паразитологија при Медицинскиот факултет од Скопје каде беа засадени на соодветни подлоги во рок од најмногу 24 часа од земањето на примерокот. Примероците беа култивирани на следниве подлоги:

- подлога за аеробна култивација,
- подлога за анаеробна култивација,
- подлога за изолација на *Ureaplasma urealyticum*/*Mycoplasma hominis*,
- подлога за изолација на *Streptococcus agalactiae* (Група Б стрептокок – ГБС).

Примерокот за анаеробна култивација беше засаден на Schaedler-ов агар. Инкубацијата е на t од 37°C во период од 48 часа.

Примерокот за аеробна култивација беше засаден на три посебни подлоги:

- Columbia агар, кој се инкубира на t од 37°C во период од 24 часа,
- декстрозен бујон, кој се инкубира на t од 37°C во период од 24 часа,
- хромогена подлога за култивација на *Candida*, која се инкубира на t од 37°C во период од 48 часа.

За изолација на *Ureaplasma*/*Mycoplasma*, примерокот беше поставен во транспортен медиум кој се инкубира на t од 37°C во период од 24 часа, во аеробни услови. Промената на бојата на медиумот се сметаше за позитивен наод.

За изолација на група Б стрептокок - ГБС (*Streptococcus agalactiae*) примерокот беше засаден на Columbia крвен агар и култивиран во аеробни услови на температура од 37°C во период од 24/48 часа, а за верификација на изолатот се користеше комерцијална хроматогена STRB подлога.

Од примерокот беше изработен и директен препарат за бојење по грам.

Во рамките на студијата беше земен примерок од околуплодовата вода (амниоцентеза) за изработка на амниокултура кај 10% од пациентките кои беа вклучени во студијата (15 пациентки). Амниоцентезата за оваа пригода се работеше според востановениот протокол на Клиниката за гинекологија и акушерство:

- Трансабдоминален пристап со употреба на стерилна игла со мандрен со дебелина 22 G;
- Под контрола на ултразвук со употреба на ултразвучен апарат Voluson E8 expert со трансабдоминална УЗ сонда со јачина од 5-8 MHz;
- Обезбедени услови на антисепса преку премачкување на контактната површина на предниот абдоминален сид на пациентката со антисептичен раствор на Октенидин дихидрохлорид и Феноксietанол.

Добиениот примерок, 10 ml амнионска течност, беше обработуван и култивиран на Институтот за микробиологија и паразитологија при Медицинскиот факултет, непосредно по неговото добивање. Примерокот од амнионската течност беше микробиолошки обработен по претходно презентираниот методологија за аеробна и анаеробна култивација, за *Streptococcus agalactiae* и *Mycoplasma/Ureaplasma*.

Сите постапки што се однесуваат на вклучувањето на пациентките во студијата, земање и испраќање на материјалот за хистопатолошка и микробиолошка анализа, беа спроведени по претходно потпишана информирана согласност од страна на пациентката. Студијата беше спроведена по претходно добиено одобрение од Управата на Универзитетската клиника за гинекологија и акушерство – Скопје, како и од Етичката комисија за истражување на луѓе при Медицинскиот факултет, Универзитет „Св. Кирил и Методиј“ – Скопје.

### ***V.5 Материјал и методи за хистопатолошка анализа***

Независно од начинот на породувањето (спонтано вагинално, со вагинална акушерска операција или оперативно со царски рез), по настанатата експулзија или евакуација на постелката, истата беше поставена во стандарден контејнер и беше доставена до Институт за патологија при Медицинскиот факултет во Скопје, за хистопатолошка обработка.

Од доставениот материјал беа земени 6 примероци, од 4 зони, за обработка и хистопатолошка анализа од следниве зони:

- границата хорион-амнион,
- хорионска плоча,
- папочна врвка,
- околуплодовите обвивки во форма на долги ленти од слободната површина на амнионските обвивки, спакувани во ролни.

За проценка на степенот на акутниот хорионамнионит се користеше системот на проценка предложен од **Amniotic Fluid Infection Nosology Committee of the Perinatal Section of the Society of Pediatric Pathology**. Целокупниот систем за класификација на нарушувањата на постелката е претставен во табела 3.

**Табела 3. Облици на нарушувања на постелката асоцирани со амнионска инфекција: номенклатура и дефиниција**

Дијагностички категории	Предложена дијагностичка терминологија	Дефиниции
<b>МАТЕРНАЛЕН ИНФЛАМАТОРЕН ОДГОВОР</b>		
Стадиум		
1 – Ран	Акутен субхорионитис или хорионитис	ПМН инфилтрација во субхорионскиот фибрин и/или мембранскиот трофобласт
2 – Интермедиерен	Акутен хорионамнионитис	Дифузна/кофлуентна ПМН инфилтрација во фиброзниот хорион и/или во амнионот
3 – Напреднат	Некротизирачки хорионамнионитис	ПМН кариорекса, некроза на амниоцитите, и/или задебелување/хиперезинофилија на амнионската базална мембрана
Степен		
1 – Благ – умерен	Не е потребна специфична терминологија	Не е тежок како подолунаведеното
2 – Тежок	Тежок акутен хорионамнионитис или субхоријални микроапсцеси	Конфлуентна ПМН инфилтрација ( $\geq 10 \times 20$ клетки во поле) помеѓу хорионот и децидуата; $\geq 3$ изолирани фокуси или континуирани траки
Друго	Хроничен (или субакутен) хорионамнионитис	Субамнионска моноклеарна инфилтрација со поединечни ПМН (исклучува макрофаги исполнети со мекониум и хемосидерин)

<b>ФЕТАЛЕН ИНФЛАМАТОРЕН ОДГОВОР</b>		
<b>Стадиум</b>		
1 – Ран	Со хроничен васкулитис или умбиликален флебитис	Интрамурална ПМН – хронична васкуларна инфилтрација и/или умбиликалната вена
2 – Интермедиерен	Со умбиликален васкулитис (една или две артерии ± вена) или умбиликален панваскулитис (сите крвни садови)	Интрамурална ПМН инфилтрација на умбиликалната артерија или артерии (± вена)
3 – Напреднат	Со (субакутен) некротизирачки фунизитис или концентричен умбиликален периваскулитис	ПМН ± присутен дебри во концентрични тракасти прстеновидни халоа околу еден или повеќе умбиликални крвни садови
<b>Степен</b>		
1 – Благ – умерен	Не е потребна специфична терминологија	Не е тежок како подолунаведеното
2 – Тежок	Со тежок фетален инфламаторен одговор или со интензивен хроничен (умбиликален) васкулит	Речиси конфлуентна интрамурална ПМН хронична инфилтрација и/или умбиликални крвни садови со атенуирани/дегенеративни промени на васкуларната мазна мускулатура
Друго	Со присутни фетални васкуларни тромби	Скорешна тромбоза асоцирана со интрамурална ПМН инфилтрација
Други специфични промени	Периферен фунизитис Акутен вилитис Акутен интервилитис со интервилозни апсцеси Децидуални плазма клетки	Фокални агрегати од ПМН на површината на папочникот ПМН во вилозната строма (или помеѓу трофобластот и стромата) Фокален-дифузен ПМН инфилтрат во интервилозните простори Јасно присуство на плазма клетки во decidua basalis или capsularia

При анализата и интерпретацијата на стадиумот на инфламаторните промени, со 0 беше означено отсуство на акутни инфламаторни промени на анализираните ткивни примероци, со 1 беше означен ран стадиум на инфламаторни промени, со 2 интермедиерен, а со 3 напреднат стадиум на инфламаторни промени, кој подразбира присуство на некротизирачки хоринамнионитис, кога е во прашање матрналниот

инфламаторен одговор, односно некротизирачки фунизитис или концентричен умбиликален периваскулитис кога е во прашање феталниот инфламаторен одговор.

При анализата и интерпретацијата на степенот на инфламаторните промени, со 0 беше означено отсуство на акутни инфламаторни промени на анализираните ткивни примероци, со 1 беше означен благ до умерен стапан, со 2 тежок степен на акутни инфламаторни промени кој подразбира присуство на тежок акутен хорионамнионитис или присуство на субхоријални микроапсцеси, за матерналниот инфламаторен одговор, односно присуство на интензивен хроничен умбиликален васкулитис за феталниот инфламаторен одговор. Присуството на хроничен или субакутен хорионамнионитис т.е. присуството на фетални васкуларни тормби, што според прифатената номенклатура е означено како „друго“, при интерпретацијата на резултатите од анализираните ткивни примероци беше означено со 3.

### ***V.5 Материјал и методи за проценка на перинаталниот исход***

За проценка на перинаталниот исход беа анализирани следниве параметри:

- Висина на Апгар скор во 1' и 5';
- Развој на респираторен дистрес синдром (РДС);
- Појава на конатална сепса.

Вредностите на Апгар скорот во 1' и 5' беа одредени од страна на педијатар-неонатолог кој беше одговорен за иницијалната проценка на новороденото непосредно по раѓањето. Вредностите беа заведени во медицинската документација т.е. во стандардизиран формулар (акушерска историја и историја на новородено).

Појавата на респираторниот дистрес синдром беше утврдена врз основа на податоците регистрирани во историјата на новороденото, во која овој клинички ентитет се заведува под соодветен код, доделен во Меѓународната класификација на болести и причини за смртта – 10. ревизија, Р-22, Респираторен дистрес на новороденчето.

Појавата на конатална сепса, исто така беше утврдена врз основа на податоците регистрирани во историјата на новороденото, во која овој клинички ентитет се заведува под соодветен код, доделен во Меѓународната класификација на болести и причини за смртта – 10. ревизија, Р-36, Бактериска сепса кај новороденчето.

## **VI. ХИПОТЕЗА**

Главната хипотеза во рамките на истражувањето е следнава:

Акутните инфламаторни промени на постелката, папочникот и околуплодовите обвивки претставуваат органска основа на процесот на предвремено породување, а нивната тежина, изразена преку степенот и стадиумот, е директно поврзана со гестациската возраст.

## VII. СТАТИСТИЧКА АНАЛИЗА

Сите добиени податоци беа дигитализирани и внесени во соодветна база на податоци која понатаму подлежеше на статистичка обработка.

Податоците најпрво беа анализирани со дескриптивна статистика и беа прикажани сумарни статистички податоци. Разликите во дистрибуцијата на категоријките променливи беше испитувана со Parson-овиот Chi square тест и Fisher-овиот exact тест. Разликите меѓу ординалните променливи беа испитувани со Mann-Whitney U тестот. Корелацијата помеѓу испитуваните фактори и тежината на матерналниот и феталниот инфламаторен одговор беше испитувана со Kruskal and Goodman Gamma тестот. За непараметриска анализа на дистрибуцијата на примероците беше користен Kruskal-Wallis H тест на редови.

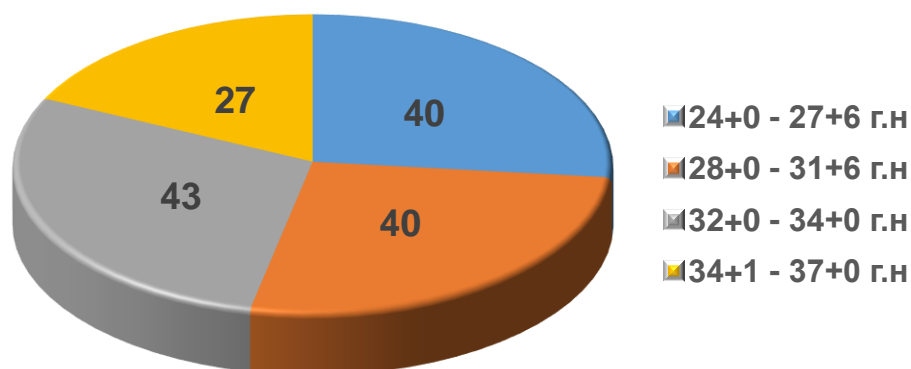
Сите статистички пресметки беа направени со користење на софтверот IBM SPSS Statistics software package, верзија 23 (IBM SPSS Statistics for Windows, Version 23.0. Armonk, NY: IBM Corp.). За статистички значајна беше сметана вредност за  $p \leq 0.05$ .



## VIII. РЕЗУЛТАТИ

Во студијата беа вклучени 150 пациентки на гестациска возраст  $24^{+0}$ - $37^{+0}$  г.н., дистрибуирани во 4 речиси рамномерни кластери согласно со гестациската возраст. Дистрибуцијата на пациентките од испитуваната група, според гестациската возраст е прикажана на графикон 2.

**Графикон 2. Број на пациентки во испитуваната група според гестациската возраст**



Поголемиот дел од испитаниците се без анамнеза за предвремено породување, што е еден од ризик факторите за предвремено породување (127 или 84,7% наспроти 23 или 15,3%). Возрасната дистрибуција на пациентките покажува доминација на пациентките на возраст 25-35 години. Дистрибуцијата на пациентките според овие дескриптивни карактеристики се прикажани во табелата 3.

**Табела 3. Дистрибуција според анамнеза за предвремено породување и возраст**

<b>Анамнеза за предвремено породување n (%)</b>	<b>ДА</b>	23 (15.3%)
	<b>НЕ</b>	127 (84.7 %)
	<b>Вкупно</b>	150 (100%)
<b>Возраст (%)</b>	<b>&lt; 18</b>	4 (2.7%)
	<b>18-25</b>	46 (30.7 %)
	<b>25-35</b>	81 (54%)
	<b>35-40</b>	18 (12 %)
	<b>&gt; 40</b>	1 (0.6%)
	<b>Вкупно</b>	150%

Останатите карактеристики на испитуваната група, согласно со инклузионите критериуми на оваа студија презентирани се во табела 4.

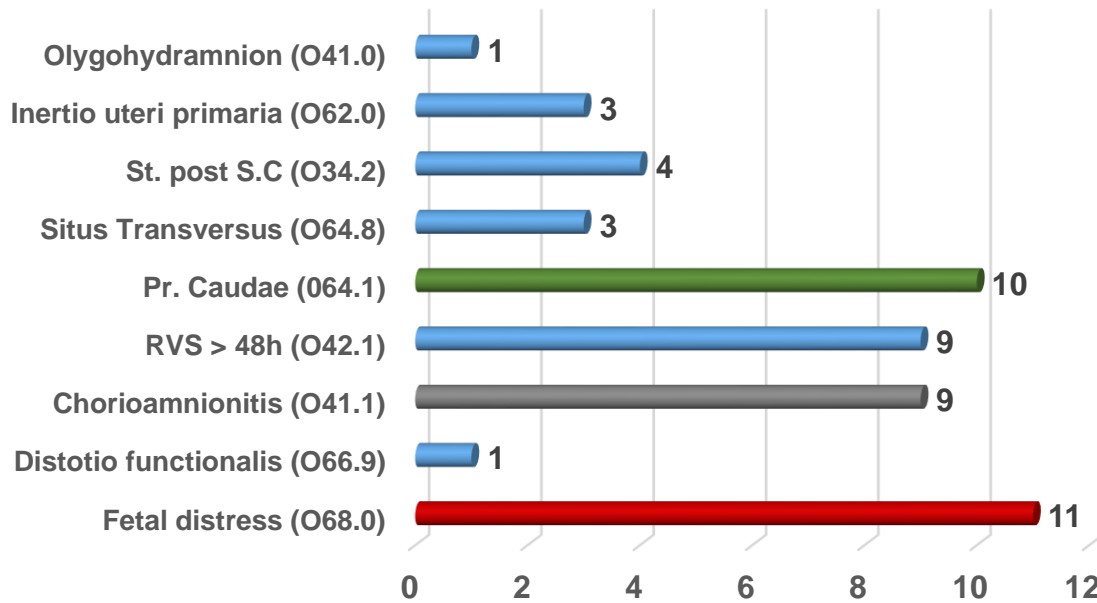
**Табела 4. Дистрибуција на пациентките во испитуваната група согласно со инклузионите критериуми и начинот на завршување на породувањето**

<b>Паритет, n (%)</b>	Прворотки	70 (46,7%)
	Второротки	48 (32%)
	Повеќеротоки	32 (21,3%)
<b>nПРОМ, n (%)</b>	ДА	77 (51,4 %)
	НЕ	73 (48,6%)
<b>CL*, n (%)</b>	< 25 mm	81 (54%)
	> 25 mm	69 (46%)
<b>Степен на цервикална дилатација, n (%)</b>	< 2 cm	71 (47,3%)
	> 2 cm	79 (52,7%)
<b>Контракции при прием, n (%)</b>	ДА	81 (54%)
	НЕ	69 (46%)
<b>Начин на породување, n (%)</b>	Вагинално	99 (66%)
	Царски рез	51 (34%)
* CL – Cervical length (должина на грлото на матката)		

Поголемиот дел од пациентките вклучени во студијата се прворотки или пациентки со прва бременост која е завршена со породување, 70 (46,7%) (вклучително и оние со една или повеќе претходни бремености завршени пред 20. г.н.). На второротките отпаѓаат 32% (48), додека на треторотки или повеќеротки отпаѓаат 21,3% (32) од испитуваната популација. Цервикална должина под 25 mm, мерена со трансвагинален УЗ е регистрирана кај 81 (54%) од пациентките, наспроти 69 (46 %) кај кои овој параметар бил > 25 mm. Регуларен утерин активитет т.е. присуство на 2-5 контракции на приемниот кардиотокографски запис, во период од минимум 30' бил регистриран кај 81 (54%) од испитаничките, наспроти 69 (46%) кои на приемниот кардиотокографски запис не покажувале или покажувале продромален утерин активитет. Поголемиот дел од породувањата, 99 (66%) се завршени по вагинален пат, наспроти 51 (34%) кои се завршени со царски рез.

Причините или индикациите за оперативно завршување на породувањето се прикажани на графиконот 3.

**Графикон 3. Најчести индикации за оперативно завршување на породувањето (царски рез) според клиничката дијагноза и МКБ-10 класификација**



Како што се гледа од приложениот графикон, најголемиот дел од оперативно завршените породувања, 11 (21,6%), се резултат на интраутерино фетално страдање со промени во феталната срцева фреквенција. Карличната презентација на плодот е регистрирана како причина за оперативно завршување на породувањето во 10 (19,6%) случаи, и тоа во најголемиот број случаи (7/10) во групите на гестациска возраст од 24<sup>+0</sup>-27<sup>+6</sup> г.н. (3) и 28<sup>+0</sup>-31<sup>+6</sup> г.н. (4). Предвремената руптура на околуплодовите обвивки со неповолен вагинален наод за индукција на породувањето, како причина за оперативно завршување на породувањето е регистрирана во 9 (17,6%) случаи.

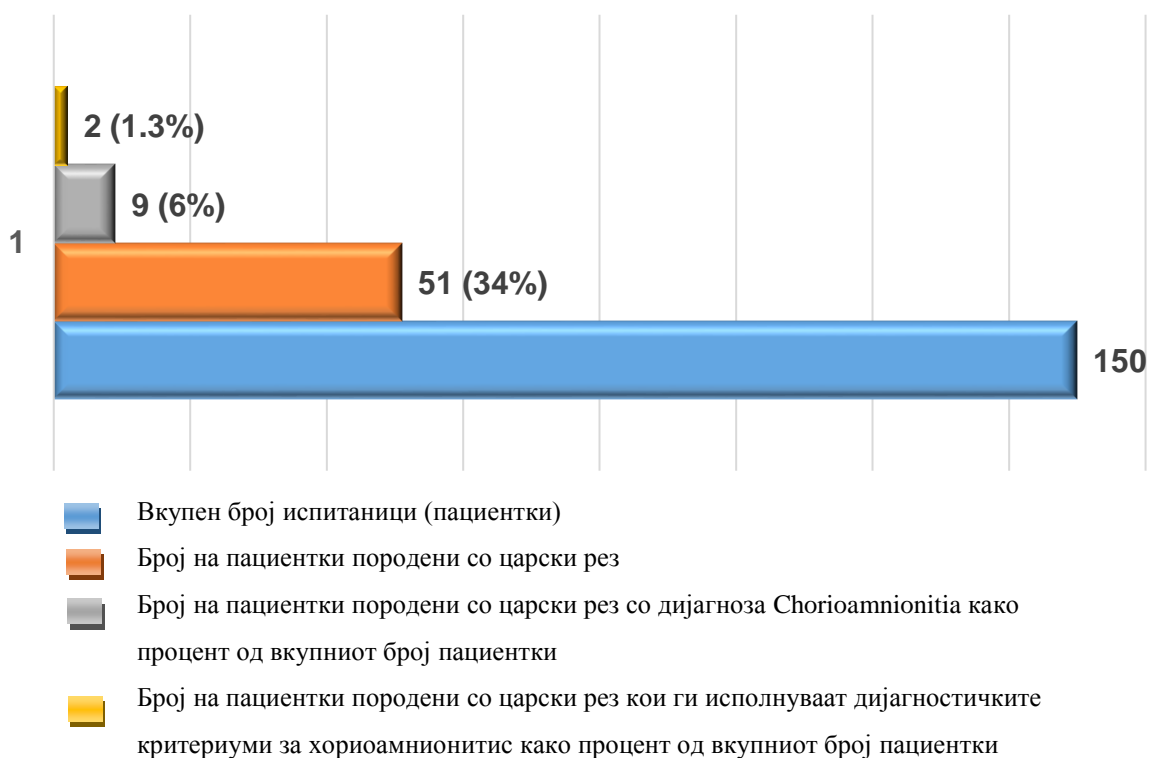
За одбележување е бројот на породувања завршени оперативно со царски рез под работна дијагноза „инфекција на амнионската кеса (амнионитис, хориоамнионитис, плацентитис; МКБ-10, O41.1) на кои отпаѓаат 17,6% од оперативно завршените породувања (9/51). Сепак, од овие 9 пациентки, само 2 (22,2%) ги исполнуваат дијагностичките критериуми за клинички манифестен хориоамнионитис.

Од вкупниот број пациентки вклучени во студијата само 2 (1,3%) ги исполнуваат дијагностичките критериуми за клинички манифестен хориоамнионитис, а кај 58 (38,6%) се регистрирани 1-2 од лабораториски или клинички знаци (најчесто леукоцитоза или тахикардија на мајката) кои сами по себе или во меѓусебна комбинација не ги задоволуваат критериумите за дијагноза на клинички манифестен хориоамнионитис. Во табелата 5 се дадени клиничките и лабораториските дијагностички критериуми за дијагноза на клинички манифестен хориоамнионитис дефинирани од Gibbs R.S., додека на графиконот 4 е прикажана споредба помеѓу групата на пациентки со клинички манифестен хориоамнионитис и оние кај кои породувањето е завршено оперативно под истата дијагноза во споредба со оние кај кои се исполнети дијагностичките критериуми.

**Табела 5. Клинички и лабораториски критериуми за дијагноза на хориоамнионитис според Gibbs R.S.**

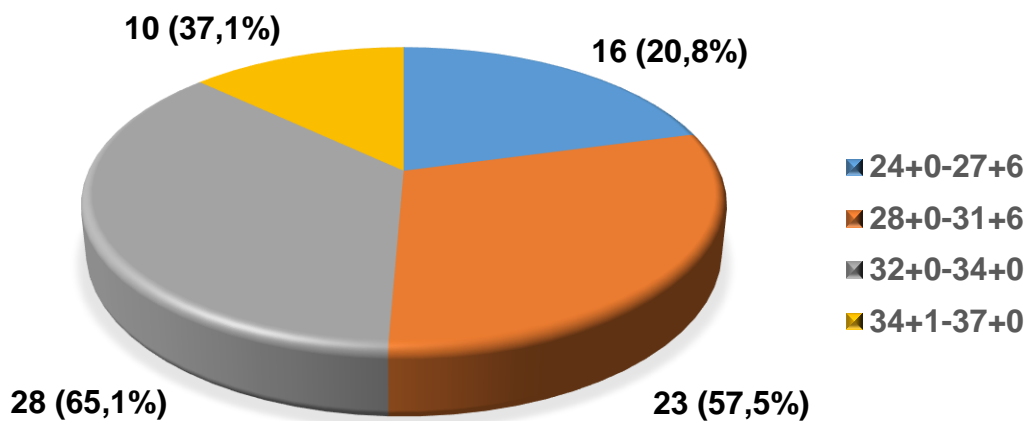
ДИЈАГНОСТИЧКИ КРИТЕРИУМ	ЗАДАДЕНИ ВРЕДНОСТИ
Покачена телесна температура на мајката (t°C)	≥37.8° C
<b>И ЕДЕН ИЛИ ПОВЕЌЕ ОД СЛЕДНИВЕ ДИЈАГНОСТИЧКИ КРИТЕРИУМИ</b>	
Тахикардија на мајката	> 100 bpm*
Тахикардија на плодот	> 160 bpm, во период подолг од 10', не сметајќи ги при тоа акцелерациите, децелерациите и периодите на изразена варијабилност
Вагинален исцедок	пурулентен, смрдлив исцедок кој се исцедува од вагината или цервикалниот канал на преглед под спекулум
Осетливост на матката	Болна осетливост при допир
Le	> 15 x 10 <sup>3</sup> / mm <sup>3</sup>
* bpm – beats per minute (удари во минута)	

**Графикон 4. Споредба на групата со клинички манифестен хориоамнионитис и групата со оперативно завршено породување заради оваа дијагноза**



Кога е во прашање спонтаната предвремена прематурна руптура на околуплодовите обвивки (мембрани) или пПРОМ, дистрибуцијата не покажува значителни разлики во однос на гестациската возраст. Имено од вкупниот број пациентки со пПРОМ, 20,8% се на гестациска возраст  $24^{+0}$ - $27^{+6}$  г.н., 29,9% се на гестациска возраст  $28^{+0}$ - $31^{+6}$  г.н., 36,4% се на гестациска возраст  $32^{+0}$ - $34^{+0}$  г.н., а 13% на гестациска возраст  $34^{+1}$ - $37^{+0}$  г.н. Дистрибуцијата на пациентките во однос на овој инклузионен критериум помеѓу различните подгрупи, врзано за гестациската возраст, како и во рамките на самите гестациски групи е прикажана на графикон 5 и табела 6.

**Графикон 5. Пациентки со пПРОМ според гестациската возраст како процент од вкупниот број пациентки со пПРОМ**



**Табела 6. Дистрибуција на пациентките со пПРОМ во рамките на групите по гестациска возраст**

Гестациска возраст	пПРОМ	п,%	Σ
$24^{+0}$ - $27^{+6}$ г.н.	Да	16 (40%)	40 (100%)
	Не	24 (60%)	
$28^{+0}$ - $31^{+6}$ г.н.	Да	23 (57,5%)	40 (100%)
	Не	17 (42,5%)	
$32^{+0}$ - $34^{+0}$ г.н.	Да	28 (65,1%)	43 (100%)
	Не	15 (34,9%)	
$34^{+1}$ - $37^{+0}$ г.н.	Да	10 (37,1%)	27 (100%)
	Не	17 (62,9%)	

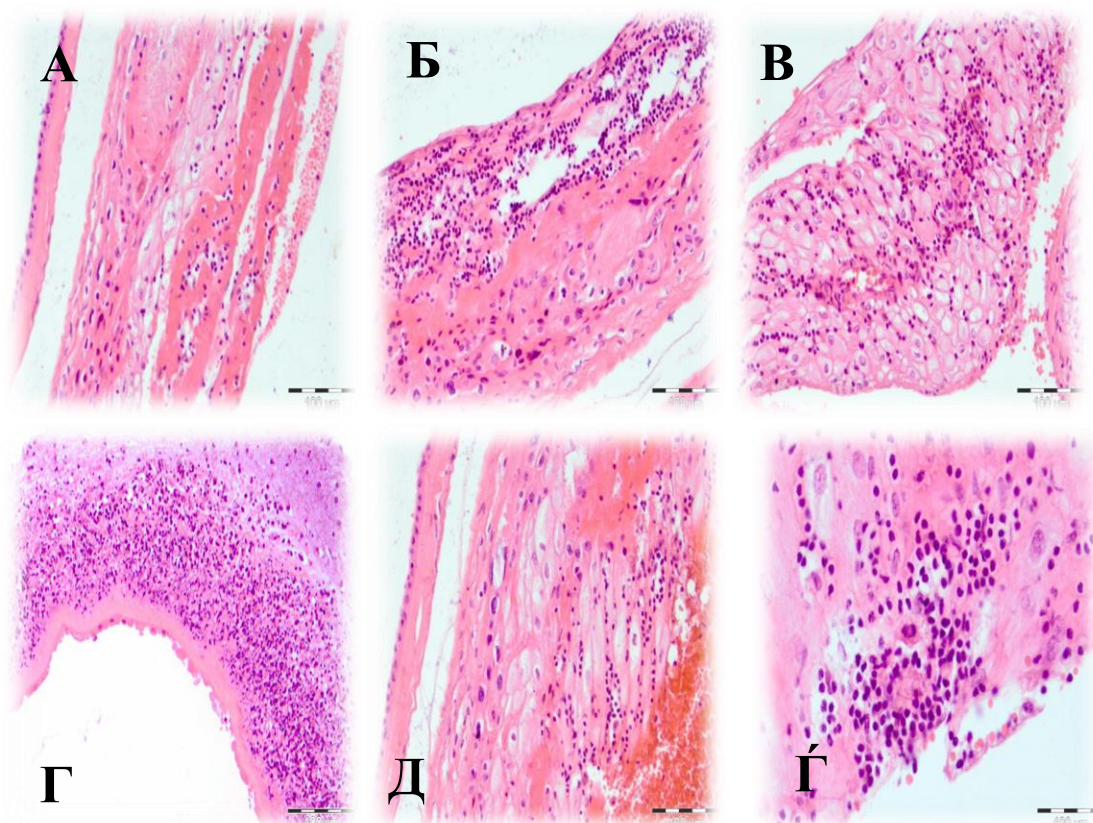
### ***VIII.1 Хистопатолошки промени на постелката***

Согласно со критериумите и препораките на Amniotic Fluid Infection Nosology Committee of the Perinatal Section of the Society of Pediatric Pathology, кај сите испитаници вклучени во студијата, направена е хистопатолошката анализа на ткивните примероци од постелката, папочникот и околуплодовите обвивки, а хистопатолошките промени беа класифицирани, согласно со истите препораки според стадиумот и степенот на инфламаторните промени (Слика 2 и Слика 3).

Во статистичката анализа на добиените резултати од хистопатолошката анализа, обработена е дистрибуцијата на хистопатолошките промени за сите инклузиони критериуми (гестациска возраст, пПРОМ, степен на цервикална дилатација, должина на грлото на матката, присуство на контракции), како и за неколку други дескриптивни параметри (начин на завршување на породувањето, времето поминато од пПРОМ до породувањето, присуството или отсуството на микробиолошки чинители на анализираните примероци).

Од вкупниот број анализирани ткивни примероци ( $n=150$ ), хистопатолошки знаци на акутни инфламаторни промени тип акутен хориоамнионитис, плацентитис, вилитис, фунизитис, умиликален васкулитис или тромбоза на умбиликалните крвни садови, како одраз на инфламаторниот одговор на фето-плацентарната единица, беа регистрирани во 89 (59,3%) од случаите, и тоа 55 (61,8%) само со акутни инфламаторни промени на постелката и околуплодовите обвивки (матернален инфламаторен одговор), а 34 (38,2%) со акутни инфламаторни промени на постелката, околуплодовите обвивки и папочникот (матернален и фетален инфламаторен одговор).

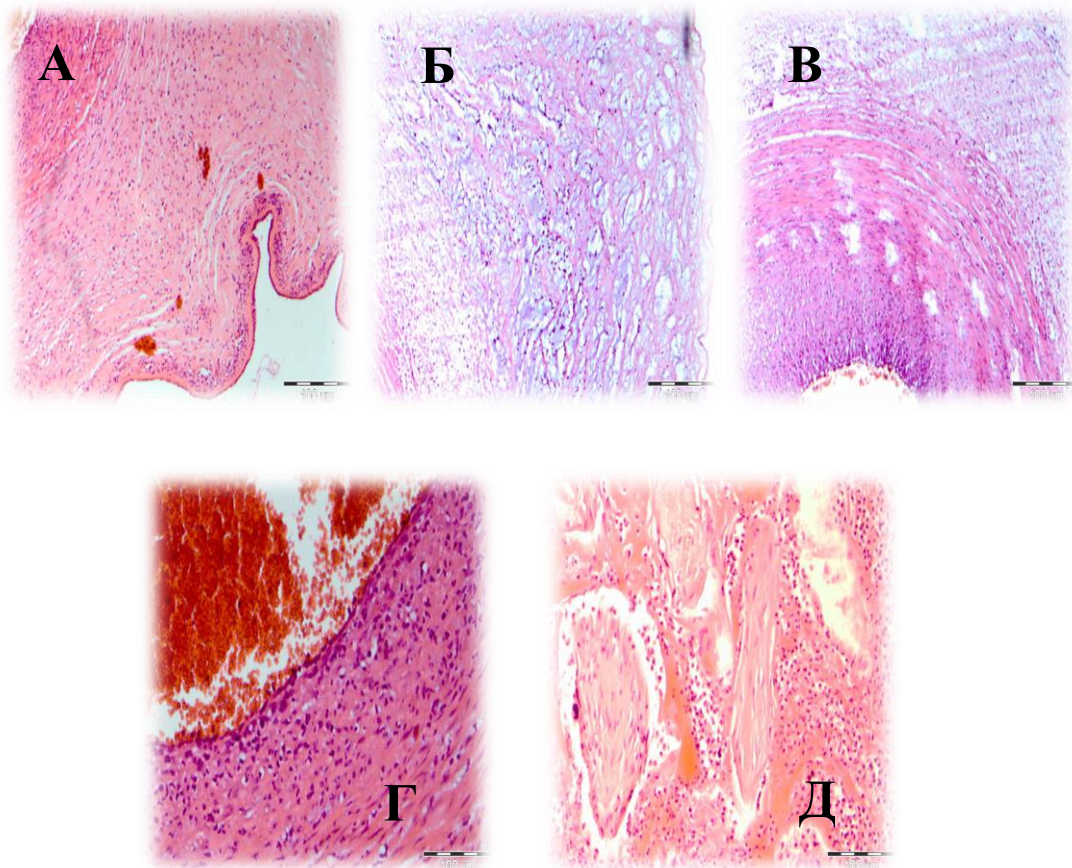
**Слика 2. Стадиуми и степени на акутни инфламаторни промени на постелката и околу плодовите обвивки, согласно калсификационите критериуми на Amniotic Fluid Infection Nosology Committee of the Perinatal Section of the Society of Pediatric Pathology – Матернален инфламаторен одговор**



**А.** Стадиум 1, Степен 1; **Б.** Стадиум 2, Степен 2; **В.** Степен 2 – децидуитис; **Г.** Стадиум 3, Степен 2; **Д** и **Ѓ.** Други специфични инфламаторни промени на постелката кои одат во прилог на матернален инфламаторен одговор (субакутен хориоамнионитис)



**Слика 3. Стадиуми и степени на акутни инфламаторни промени папочникот, согласно калсификационите критериуми на Amniotic Fluid Infection Nosology Committee of the Perinatal Section of the Society of Pediatric Pathology – Фетален инфламаторен одговор**



**А и Б. Стадиум 3, Степен 2 (фуниситис); В и Г. Васкулитис, Стадиум 2; Степен 2 (васкулитис); Д. Други специфични инфламаторни промени кои одат во прилог на фетален инфламаторен одговор (интервилитис)**



### VIII.1.1 Дистрибуција на хистопатолошките промени на постелката, папочникот и околуплодовите обвивки зависно од гестациската возраст

Анализата на дистрибуцијата на акутните инфламаторни промени на постелката, папочникот и околуплодовите обвивки покажа најизразено присуство на инфламаторните промени од кој било стадиум и степен во групата со најмала гестациска возраст ( $24^{+0}$ - $27^{+6}$  г.н.). Кај 85% од пациентките во оваа група присутни се акутни инфламаторни промени кои одат во прилог на матернален инфламаторен одговор, а кај 42% присутни се промени кои одат во прилог на фетален инфламаторен одговор. Анализата покажува најмало присуство на акутен инфламаторен одговор во групата со најголема гестациска возраст ( $34^{+1}$ - $37^{+0}$  г.н.) како за матерналниот така и за феталниот инфламаторен одговор (40% за матерналниот и 7,4% за феталниот), додека во останатите две групи ( $28^{+0}$ - $31^{+6}$  г.н. и  $32^{+0}$ - $34^{+0}$  г.н.), дистрибуцијата е речиси рамномерна за матерналниот инфламаторен одговор (52,5% наспроти 53,5%), но нешто поизразена во групата на гестациска возраст  $28^{+0}$ - $31^{+6}$  за феталниот инфламаторен одговор (22,5% наспроти 14% во групата на гестациска возраст од  $32^{+0}$ - $34^{+0}$ ). Дистрибуцијата на акутните инфламаторни промени на постелката, папочникот и околуплодовите обвивки, од кој било стадиум и степен е прикажана во табела 7.

**Табела 7. Дистрибуција на акутните инфламаторни промени на постелката, папочникот и околуплодовите обвивки од кој било стадиум и степен, зависно од гестациската возраст**

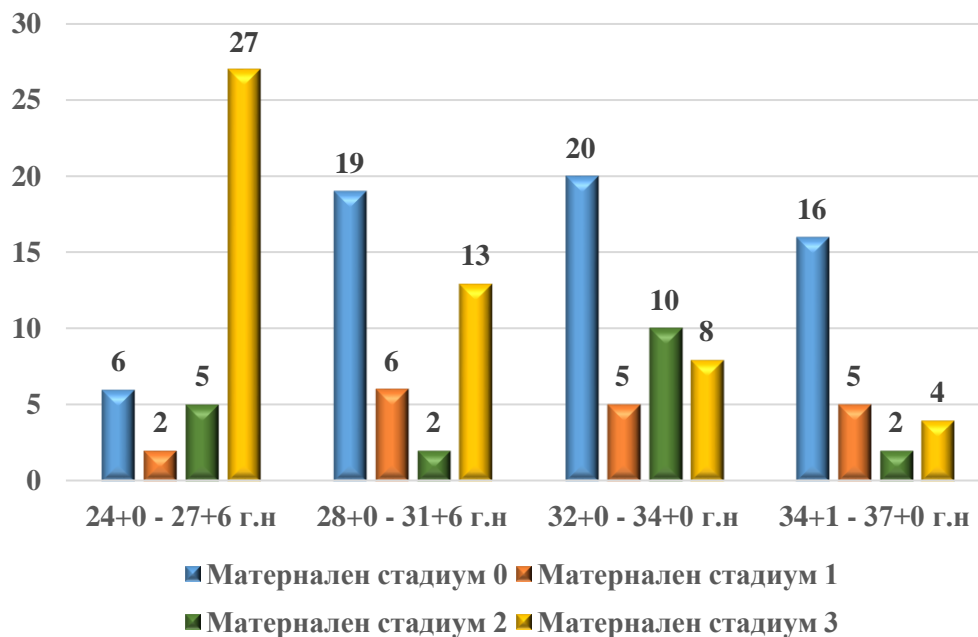
Гестациска возраст	Матернален инфламаторен одговор		Фетален инфламаторен одговор	
	Не	Да	Не	Да
$24^{+0}$ - $27^{+6}$ г.н. (n,%)	6 (15%)	34 (85%)	23 (57.5%)	17 (42.5%)
$28^{+0}$ - $31^{+6}$ г.н. (n,%)	19 (47.5%)	21 (52.5%)	31 (77.5%)	9 (22.5%)
$32^{+0}$ - $34^{+0}$ г.н. (n,%)	20 (46.5%)	23 (53.5%)	37 (86%)	6 (14%)
$34^{+1}$ - $37^{+0}$ г.н. (n,%)	16 (59.3%)	11 (40.7%)	25 (92.6%)	2 (7.4%)

Понатамошната анализа на дистрибуцијата на различните стадиуми и степени на акутните инфламаторни промени на постелката, папочникот и околуплодовите обвивки, покажа преминација на напредниот стадиум (стадиум 3) и тешкиот степен (степен 2) на акутни инфламаторни промени на постелката и околуплодовите обвивки т.е. на тешките форми на матернален инфламаторен одговор во групата со најмала гестациска возраст ( $24^{+0}$  -  $27^{+6}$  г.н.), со десцендентна динамика во останатите три групи. Дистрибуцијата на различните стадиуми и степени на матерналниот инфламаторен одговор зависно од гестациската возраст е прикажана во табелите 8 и 9, а графички презентирани на графиконите 6 и 7.

**Табела 8. Дистрибуција на хистопатолошките промени според стадиум на инфламаторните промени (матернален одговор) во испитуваната група зависно од гестациската возраст**

Гестациска возраст	Матернален стадиум				Вкупно
	0	1	2	3	
24 <sup>+0</sup> - 27 <sup>+6</sup> г.н. (n,%)	6 (15%)	2 (5%)	5 (12.5%)	27 (67.5%)	40 (100%)
28 <sup>+0</sup> - 31 <sup>+6</sup> г.н. (n,%)	19 (46.3%)	6 (14.6%)	2 (4.9%)	13 (32.5%)	40 (100%)
32 <sup>+0</sup> - 34 <sup>+0</sup> г.н. (n,%)	20 (46.5%)	5 (11.6%)	10 (23.3%)	8 (18.6%)	43 (100%)
34 <sup>+1</sup> - 37 <sup>+0</sup> г.н. (n,%)	16 (59.3%)	5 (18.5%)	2 (7.4%)	4 (14.8%)	27 (100%)
<b>Вкупно</b>	61 (40.7%)	18 (12%)	19 (12.7%)	52 (34.7%)	150 (100%)

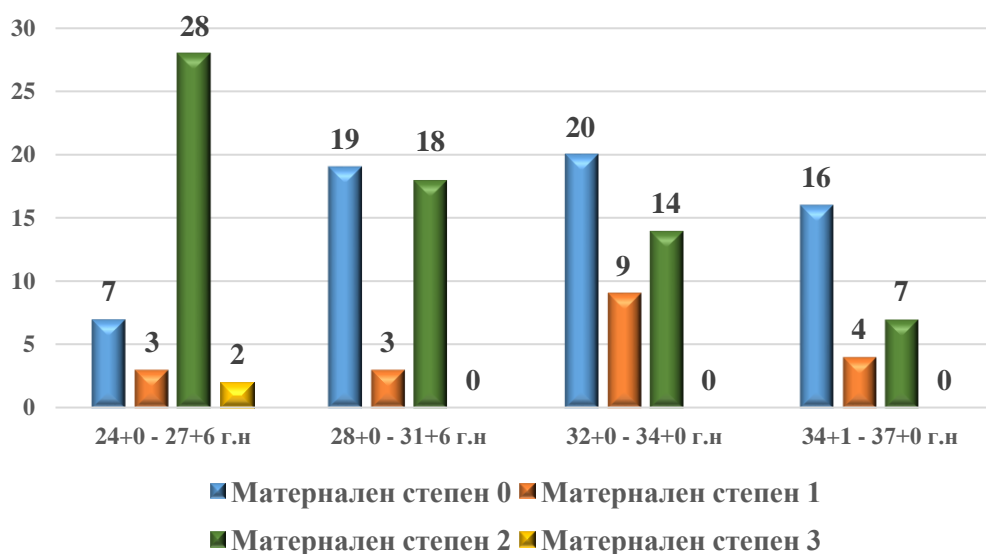
**Графикон 6. Графички приказ на дистрибуцијата на хистопатолошките промени според стадиум на инфламаторните промени (матернален одговор) во испитуваната група зависно од гестациската возраст**



**Табела 9. Дистрибуција на хистопатолошките промени според степенот на акутните инфламаторни промени (матернален одговор) во испитуваната група зависно од гестациската возраст**

Гестациска возраст	Матернален степен				Вкупно
	0	1	2	3	
24 <sup>+0</sup> - 27 <sup>+6</sup> г.н. (n,%)	7 (17.5%)	3 (7.5%)	28 (70%)	2 (5%)	40 (100%)
28 <sup>+0</sup> - 31 <sup>+6</sup> г.н. (n,%)	19 (47.5%)	3 (7.5%)	18 (45%)	0 (0%)	40 (100%)
32 <sup>+0</sup> - 34 <sup>+0</sup> г.н. (n,%)	20 (46.5%)	9 (20.9%)	14 (32.6%)	0 (0%)	43 (100%)
34 <sup>+1</sup> - 37 <sup>+0</sup> г.н. (n,%)	16 (59.3%)	4 (14.8%)	7 (25.9%)	0 (0%)	27 (100%)
<b>Вкупно</b>	<b>62 (41.3%)</b>	<b>19 (12.7%)</b>	<b>67 (44.7%)</b>	<b>2(1.3%)</b>	<b>150 (100%)</b>

**Графикон 7. Графички приказ на дистрибуцијата на хистопатолошките промени според степен на инфламаторните промени (матернален одговор) во испитуваната група зависно од гестациската возраст**



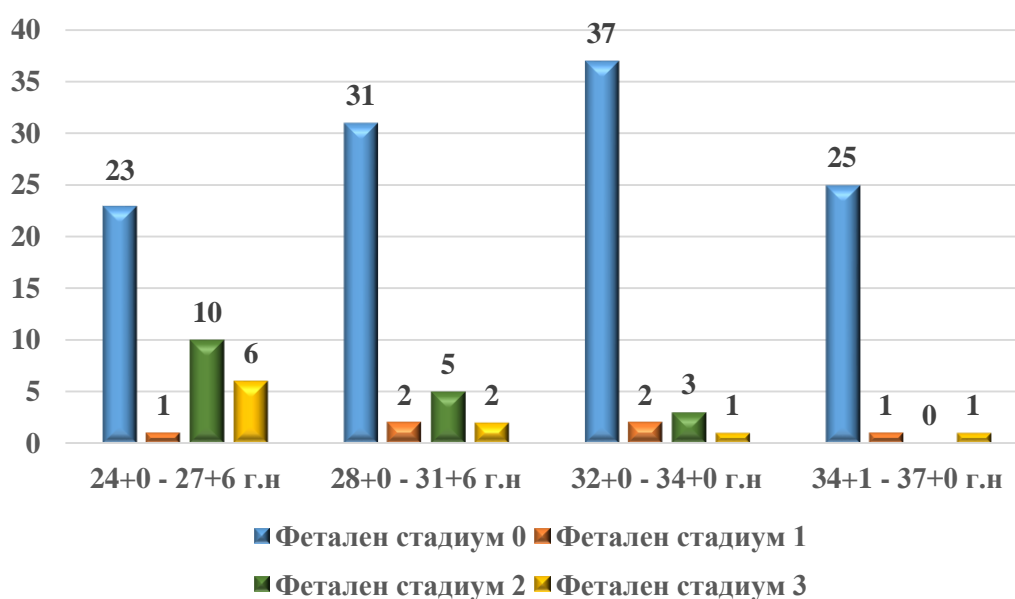
Анализата на дистрибуцијата на фреквенцијата на феталниот инфламаторен одговор, покажува присуство на интермедиерен стадиум (стадиум 2) и тежок степен (степен 2) на акутни инфламаторни промени на папочникот кај 25% (за стадиумот на инфламаторни промени), односно 17,5% (за степенот на инфламаторни промени) од

случаите на гестациска возраст  $24^{+0} - 27^{+6}$  г.н., со исто така десцендентна динамика на дистрибуцијата на феталниот инфламаторен одговор во групите со повисока гестациска возраст. Дистрибуцијата на различните стадиуми и степени на фетален инфламаторен одговор е прикажана во табелите 10 и 11, а графички презентирана во графиконите 8 и 9.

**Табела 10. Дистрибуција на хистопатолошките промени според степенот на акутните инфламаторни промени (фетален одговор) во испитуваната група зависно од гестациската возраст**

Гестациска возраст	Фетален стадиум				Вкупно
	0	1	2	3	
$24^{+0} - 27^{+6}$ г.н. (n,%)	23 (57.5%)	1 (2.5%)	10 (25%)	6 (15%)	40 (100%)
$28^{+0} - 31^{+6}$ г.н. (n,%)	31 (77.5%)	2 (5%)	5 (12.5%)	2 (5%)	40 (100%)
$32^{+0} - 34^{+0}$ г.н. (n,%)	37 (86%)	2 (4.7%)	3 (7%)	1 (2.3%)	43 (100%)
$34^{+1} - 37^{+0}$ г.н. (n,%)	25 (92.6%)	1 (3.7%)	0 (0%)	1 (3.7%)	27 (100%)
<b>Вкупно</b>	116 (77.3%)	6 (4%)	18 (12%)	10 (6.7%)	150 (100%)

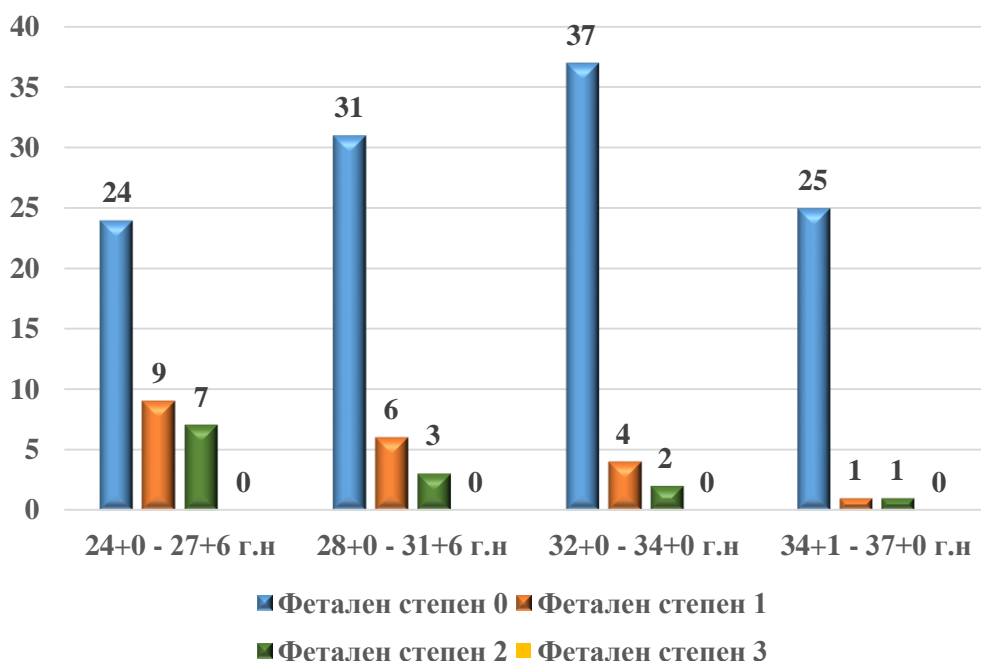
**Графикон 8. Графички приказ на дистрибуцијата на хистопатолошките промени според стадиум на инфламаторните промени (фетален одговор) во испитуваната група зависно од гестациската возраст**



**Табела 11. Дистрибуција на хистопатолошките промени според степенот на акутните инфламаторни промени (фетален одговор) во испитуваната група зависно од гестациската возраст**

Гестациска возраст	Фетален степен				Вкупно
	0	1	2	3	
24 <sup>+0</sup> - 27 <sup>+6</sup> г.н. (n,%)	24 (60%)	9 (22.5%)	7 (17.5%)	0 (0%)	40 (100%)
28 <sup>+0</sup> - 31 <sup>+6</sup> г.н. (n,%)	31 (77.5%)	6 (15%)	3 (7.5%)	0 (0%)	40 (100%)
32 <sup>+0</sup> - 34 <sup>+0</sup> г.н. (n,%)	37 (86%)	4 (9.3%)	2 (4.7%)	0 (0%)	43 (100%)
34 <sup>+1</sup> - 37 <sup>+0</sup> г.н. (n,%)	25 (92.6%)	1 (3.7%)	1 (3.7%)	0 (0%)	27 (100%)
<b>Вкупно</b>	<b>117 (78%)</b>	<b>20 (13.3%)</b>	<b>13 (8.7%)</b>	<b>0 (0%)</b>	<b>150 (100%)</b>

**Графикон 9. Графички приказ на дистрибуцијата на хистопатолошките промени според стадиум на инфламаторните промени (матернал одговор) во испитуваната група зависно од гестациската возраст**



### ***VIII.1.2 Дистрибуција на хистопатолошките промени на постелката, папочникот и околуплодовите обвивки зависно од присуството на пПРОМ***

Присуството на спонтана прематурна предвремена руптура на околуплодовите обвивки (пПРОМ), според добиените резултати од анализата во рамките на испитуваната група, не покажува значителни разлики во дистрибуцијата на хистопатолошките промени на постелката, папочникот и околуплодовите обвивки, за кој било стадиум и степен на акутните инфламаторни промени. Во групата со пПРОМ, во 59% од анализираните примероци, присутни се хистопатолошки знаци на хориоамнионитис (матернален инфламаторен одговор), а во 26% од случаите присутни се знаци на фунизитис, васкулитис или умбиликални тромбози (фетален инфламаторен одговор). Од друга страна, во групата без пПРОМ, кај 58,9% од анализираните примероци детектирани се хистопатолошки промени во прилог на акутен хориоамнионитис (матернален инфламаторен одговор), а во 19,2% од случаите биле присутни промени кои одат во прилог на присутен фетален инфламаторен одговор (акутен фунитис, васкулитис или убиликални тромбози). Дистрибуцијата на хистопатолошките промени, зависно од присуството или отсуството на пПРОМ е прикажана во табела 12.

**Табела 12. Дистрибуција на акутните инфламаторни промени на постелката, папочникот и околуплодовите обвивки (матернален и фетален) од кој било стадиум и степен во зависност од присуството на пПРОМ**

пПРОМ	Матернален инфламаторен одговор		Фетален инфламаторен одговор
	Да	Не	
Присутна	Да	46 (59,7%)	20 (26%)
	Не	31 (40,3%)	57 (74%)
Отсутна	Да	43 (58,9%)	14 (19,2%)
	Не	30 (41,1%)	59 (80,8%)

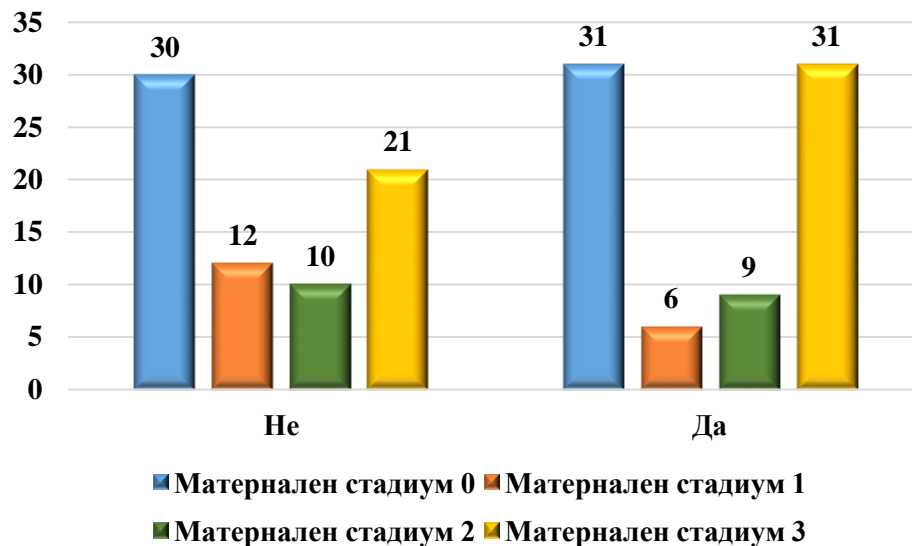
Сепак, кога се анализира дистрибуцијата на различните стадиуми и степени на матерналниот инфламаторен одговор во групата со пПРОМ, се регистрира преобладавајќи напредниот стадиум на акутни инфламаторни промени (стадиум 3) и дискретна разлика во присуството на тежок степен на акутни инфламаторни промени (степен 2). Кај 40,3% од пациентките со пПРОМ, наспроти 28,8% од пациентките без пПРОМ присутен е стадиум 3 на акутни инфламаторни промени на постелката и околуплодовите обвивки, тип некротизирачки хориоамнионитис, додека пак степен 2 на акутните инфламаторни промени т.е. тежок акутен хориоамнионитис или присуство на субхоријални микроапсцеси, се бележи кај 13% од пациентките со пПРОМ, наспроти 11% со сочуван интегритет на околуплодовите обвивки. Дистрибуцијата на различните стадиуми и степени на матерналниот инфламаторен

одговор зависно од присуството на пПРОМ се дадени во табелите 13 и 14 , а графички презентирани на графиконите 10 и 11.

**Табела 13. Дистрибуција на хистопатолошките промени според стадиумот на акутните инфламаторни промени (матернален одговор) во испитуваната група, зависно од присуството на пПРОМ**

пПРОМ	Матернален стадиум				Вкупно
	0	1	2	3	
Не (n, %)	30 (41.1%)	12 (16.4%)	10 (13.7%)	21 (28.8%)	73 (100%)
Да (n, %)	31 (40.3%)	6 (7.8%)	9 (11.7%)	31 (40.3%)	77 (100%)
<b>Вкупно</b>	61 (40.7%)	18 (12%)	19 (12.7%)	52 (34.7%)	150 (100%)

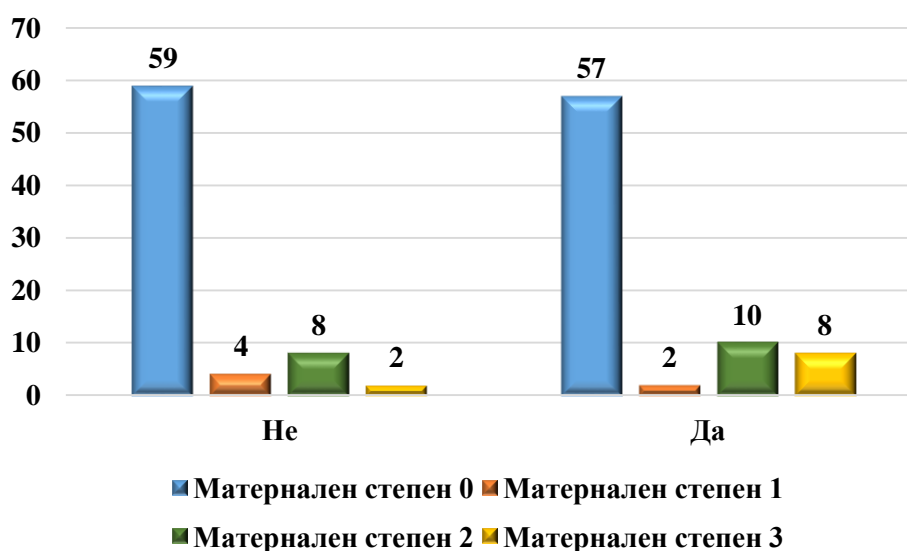
**Графикон 10. Графички приказ на дистрибуцијата на хистопатолошките промени според стадиум на инфламаторните промени (матернален одговор) во испитуваната група зависно од присуството на пПРОМ**



**Табела 14. Дистрибуција на хистопатолошките промени според степенот на акутните инфламаторни промени (матернален одговор) во испитуваната група, зависно од присуството на пПРОМ**

пПРОМ	Матернален степен				Вкупно
	0	1	2	3	
Не (n, %)	59 (80.8%)	4 (5.5%)	8 (11%)	2 (2.7%)	73 (100%)
Да (n, %)	57 (74%)	2 (2.6%)	10 (13%)	8 (10.4%)	77 (100%)
<b>Вкупно</b>	<b>116 (77.3%)</b>	<b>6 (4%)</b>	<b>18 (12%)</b>	<b>10 (6.7%)</b>	<b>150 (100%)</b>

**Графикон 11. Графички приказ на дистрибуцијата на хистопатолошките промени според степен на инфламаторните промени (матернален одговор) во испитуваната група зависно од присуството на пПРОМ**



Дистрибуцијата на хистопатолошките промени на папочникот како одраз на феталниот инфламаторен одговор покажува најизразена разлика во дистрибуцијата како на напреднатиот стадиум (стадиум 3), така и на тешкиот степен (степен 2) на акутните инфламаторни промени на папочникот во групата со пПРОМ, наспроти групата без пПРОМ. Имено, во 10,4% од случаите со пПРОМ, наспроти само 2,7% од случаите без спонтана руптура на околуплодовите обвивки, присутен е напреднат стадиум на инфламаторни промени на папочникот кој подразбира присуство на умбиликален васкулитис или умбиликален панваскулитис, додека тежок степен на фетален инфламаторен одговор се детектира кај 10,4% од случаите со пПРОМ и кај

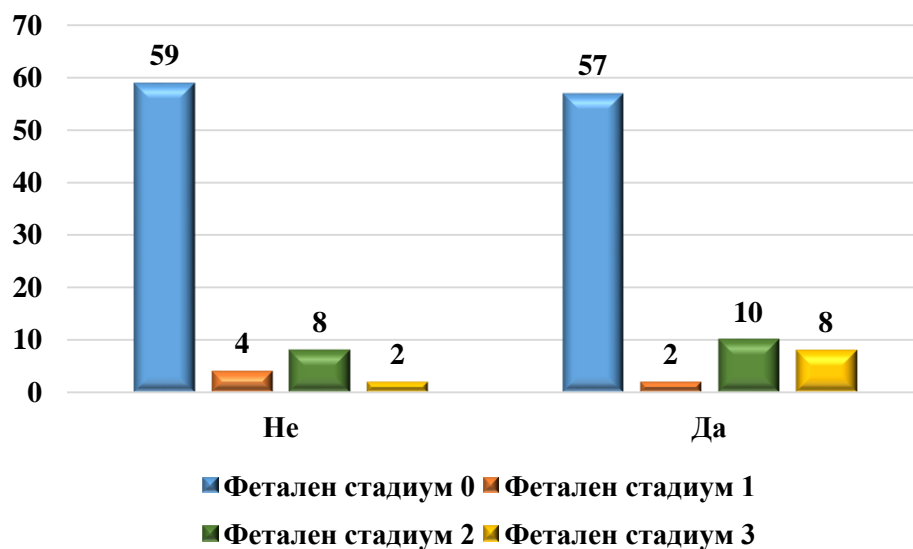


6,8% од случаите без пПРОМ. Дистрибуцијата на различните стадиуми и степени на феталниот инфламаторен одговор зависно од присуството на пПРОМ се дадени во табелите 15 и 16, а графички презентирани на графиконите 12 и 13.

**Табела 15. Дистрибуција на хистопатолошките промени според стадиумот на акутните инфламаторни промени (фетален одговор) во испитуваната група, зависно од присуството на пПРОМ**

пПРОМ	Фетален стадиум				Вкупно
	0	1	2	3	
Не (n, %)	59 (80.8%)	4 (5.5%)	8 (11%)	2 (2.7%)	73 (100%)
Да (n, %)	57 (74%)	2 (2.6%)	10 (13%)	8 (10.4%)	77 (100%)
Вкупно	116 (77.3%)	6 (4%)	18 (12%)	10 (6.7%)	150 (100%)

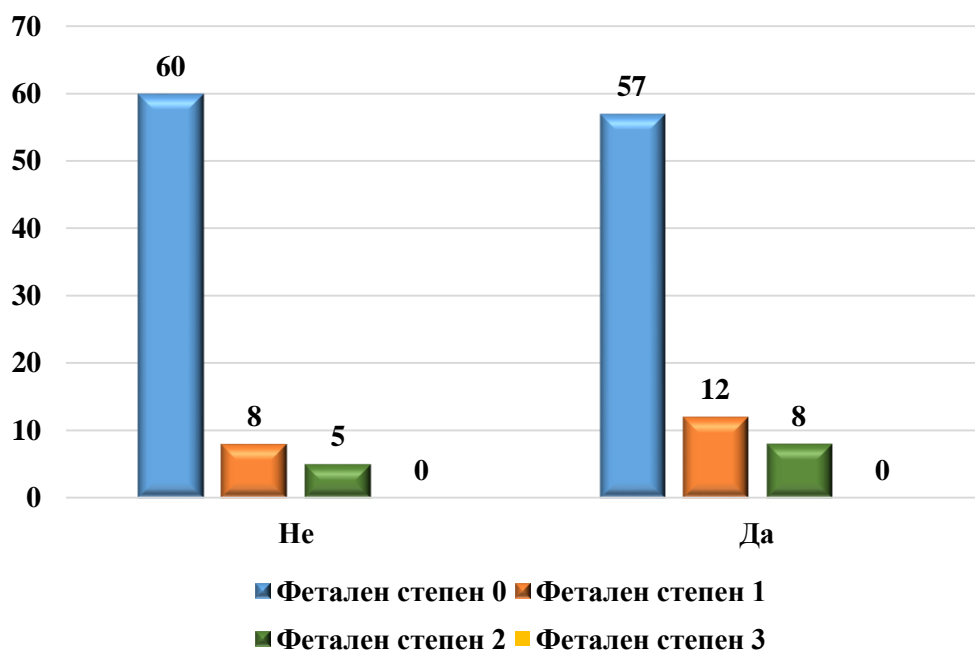
**Графикон 12. Графички приказ на дистрибуцијата на хистопатолошките промени според стадиумот на инфламаторните промени (фетален одговор) во испитуваната група зависно од присуството на пПРОМ**



**Табела 16. Дистрибуција на хистопатолошките промени според степенот на акутните инфламаторни промени (матернален одговор) во испитуваната група, зависно од присуството на пПРОМ**

пПРОМ	Фетален степен				Вкупно
	0	1	2	3	
Не (n, %)	60 (82.2%)	8 (11%)	5 (6.8%)	0 (0%)	73 (100%)
Да (n, %)	57 (74%)	12 (15.6%)	8 (10.4%)	0 (0%)	77 (100%)
<b>Вкупно</b>	<b>117 (78%)</b>	<b>20 (13.3%)</b>	<b>13 (8.7%)</b>	<b>0 (0%)</b>	<b>150 (100%)</b>

**Графикон 13. Графички приказ на дистрибуцијата на хистопатолошките промени според степен на инфламаторните промени (фетален одговор) во испитуваната група зависно од присуството на пПРОМ**



### VIII.1.3 Дистрибуција на хистопатолошките промени на постелката, папочникот и околуплодовите обвивки зависно од должината на грлото на матката (Cervical length – CL)

Анализирајќи ја должината на грлото на матката т.е. должината на цервиксот (cervical length - CL) како независен ризик фактор во генезата на предвременото породување, утврдивме дека во рамките на испитуваната група, овој ризик фактор е присутен кај 69 (46%) од пациентките. Кај остатокот од испитуваната група, 81 (54%), должината на грлото на матката при прием, мерено со вагинална сонда е над cut off вредноста која се смета за ризик фактор за предвременно породување или  $CL \geq 25$  mm, како што е прикажано во табела 4.

Хистопатолошката анализа на ткивните примероци од постелката, папочникот и околуплодовите обвивки, покажа дека во групата со  $CL < 25$  mm, постои речиси рамномерна дистрибуција на подгрупите со и без акутни инфламаторни промени на постелката тип акутен хорионамнионитис. Имено, кај 52,2% од пациентките присутни се акутни инфламаторни промени од кој било стадиум и степен, но кај дури 47,8% од пациентките хистопатолошката анализа не покажува присуство на вакви промени. Од друга страна, кога се разгледува групата на пациентки кои не го исполнуваат овој инклузионен критериум, не се забележува изразена разлика во дистрибуцијата во однос на групата со позитивен ризик фактор. Во групата со  $CL \geq 25$  mm, кај 65,4% од пациентките, хистопатолошката анализа покажува присуство на акутни инфламаторни промени на постелката и околуплодовите обвивки од кој било стадиум и степен, наспроти 34,6% кај кои нема инфламаторни промени.

Анализата на феталниот инфламаторен одговор, тип акутен фунизитис, цваскулити и умбиликални тромбози, покажа дека во 77,8% од случаите во групата со  $CL \geq 25$  mm и во 76,8% од случаите во групата со  $CL < 25$  mm, нема присуство на акутни инфламаторни промени од кој било стадиум или степен. Дистрибуцијата на инфламаторните промени на постелката, папочникот и околуплодовите обвивки, од кој било стадиум и степен, во зависност од цервикалната должина е презентирана во табела 17.

**Табела 17. Дистрибуција на акутни инфламаторни промени на постелката, папочникот и околуплодовите обвивки (матернален и фетален одговор) од кој било стадиум и степен, зависно од CL**

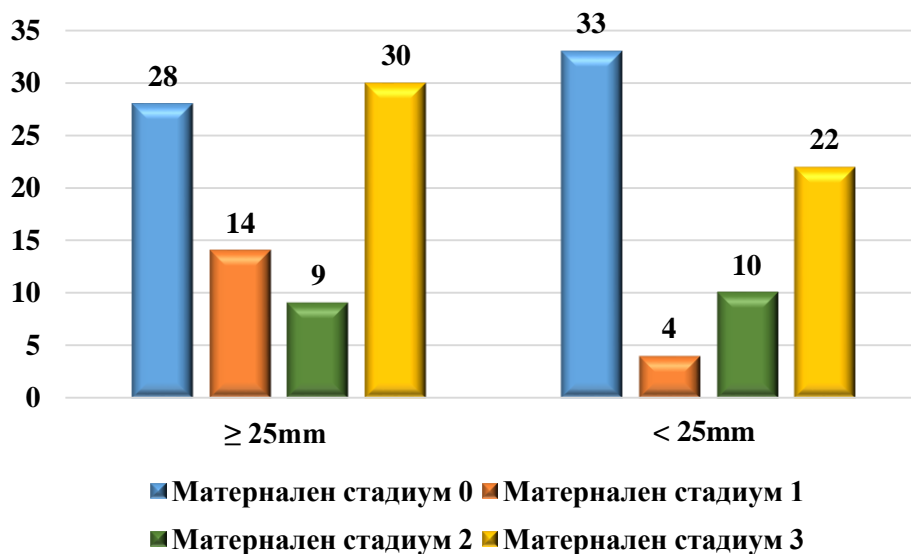
Должина на цервикс CL	Матернален инфламаторен одговор		Фетален инфламаторен одговор	
	Не	Да	Не	Да
$\geq 25$ mm (n, %)	28 (34.6%)	53 (65.4%)	63 (77.8%)	18 (22.2%)
$< 25$ mm (n, %)	33 (47.8%)	36 (52.2%)	53 (76.8%)	16 (23.2%)

Анализата на тежината на инфламаторниот одговор изразена преку предефинираните стадиуми и степени на акутен инфламаторен одговор, покажа дека во обете групи, во подгрупите со позитивен матернален инфламаторен одговор, поголема е застапеноста на случаите со највисок стадиум на акутен инфламаторен одговор (стадиум 3) или некротизирачки хориоамнионитис. Во групата со  $CL < 25$  mm, во 31,9% од анализираните ткивни примероци присутни се хистопатолошки промени кои инфламаторниот одговор го категоризираат во стадиум 3, додека во групата со  $CL \geq 25$  mm, во 37% од ткивните примероци е детектиран стадиум 3 на акутен инфламаторен одговор. Резултатите не се поразлични ниту во однос на степенот на матерналниот инфламаторен одговор. Во групата со  $CL < 25$  mm, дури кај 43,5% од анализираните примероци присутна е конфлуентна полиморфонуклеарна инфилтрација помеѓу амнионот и хорионот која одговара на степен 2 за матерналниот инфламаторен одговор, но од друга страна, ваков тип промени се присутни кај дури 45,7% од пациентките со  $CL \geq 25$  mm. Дистрибуцијата на различните степени и стадиуми на матерналниот инфламаторен одговор зависно од должината на цервиксот се прикажани во табелите 18 и 19, а графички презентирани во графиконите 14 и 15.

**Табела 18. Дистрибуција на хистопатолошките промени според стадиумот на акутните инфламаторни промени (матернален одговор) во испитуваната група, зависно од CL**

Должина на цервикс CL	Матернален стадиум				Вкупно
	0	1	2	3	
$\geq 25$ mm (n, %)	28 (34.6%)	14 (17.3%)	9 (11.1%)	30 (37%)	81 (100%)
$< 25$ mm (n, %)	33 (47.8%)	4 (5.8%)	10 (14.5%)	22 (31.9%)	69 (100%)
<b>Вкупно</b>	61 (40.7%)	18 (12%)	19 (12.7%)	52 (34.7%)	150 (100%)

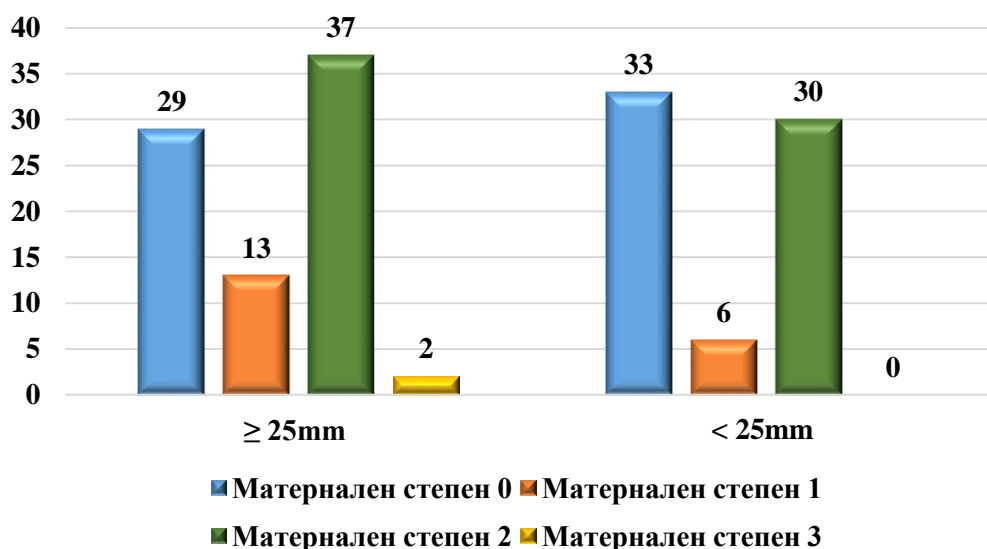
**Графикон 14. Графички приказ на дистрибуцијата на хистопатолошките промени според стадиум на инфламаторните промени (матернален одговор) во испитуваната група зависно од CL**



**Табела 19. Дистрибуција на хистопатолошките промени според степенот на акутните инфламаторни промени (матернален одговор) во испитуваната група, зависно од CL**

Должина на цервикс CL	Матернален степен				Вкупно
	0	1	2	3	
≥ 25 mm (n, %)	29 (35.8%)	13 (16%)	37 (45.7%)	2 (2.5%)	81 (100%)
< 25 mm (n, %)	33 (47.8%)	6 (8.7%)	30 (43.5%)	0 (0%)	69 (100%)
<b>Вкупно</b>	62 (41.3%)	19 (12.7%)	67 (44.7%)	2 (1.3%)	150 (100%)

**Графикон 13. Графички приказ на дистрибуцијата на хистопатолошките промени според стадиум на инфламаторните промени (матернален одговор) во испитуваната група зависно од CL**

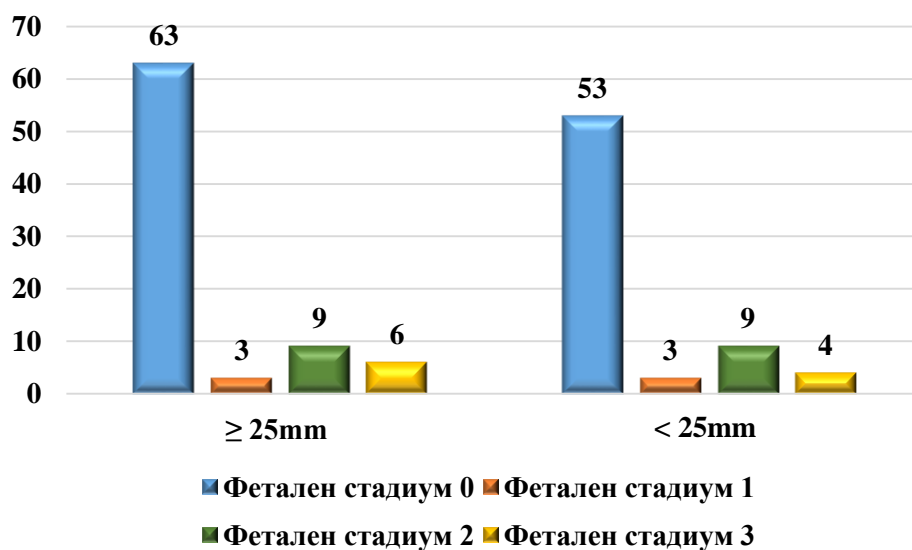


Феталниот инфламаторен одговор покажува малку поинаква дистрибуција. Во обете подгрупи, и онаа со CL  $\geq 25$  mm и онаа со CL  $< 25$  mm, поизразено е присуството на акутни инфламаторни промени од типот на умбиликален васкулитис или умбиликален панваскулитис кои одговараат на стадиум 2 или интермедиерен стадиум на фетален инфламаторен одговор (11,1% наспроти 13%). Истиот феномен се забележува и во однос на степенот на феталниот инфламаторен одговор. Анализираниите ткивни примероци во обете групи покажуваат поизразена дистрибуција на благ до умерен степен на фетален инфламаторен одговор (степен 1) во обете подгрупи (12,3% кај пациентките со CL  $\geq 25$  mm, наспроти 14,5% кај пациентките со CL  $< 25$  mm). Дистрибуцијата на различните стадиуми и степени на феталниот инфламаторен одговор зависно од должината на цервиксот се прикажани во табелите 20 и 21, а графички презентирани во графиконите 16 и 17.

**Табела 20. Дистрибуција на хистопатолошките промени според стадиумот на акутните инфламаторни промени (фетален одговор) во испитуваната група, зависно од CL**

Должина на цервикс CL	Фетален стадиум				Вкупно
	0	1	2	3	
≥ 25 mm (n, %)	63 (77.8%)	3 (3.7%)	9 (11.1%)	6 (7.4%)	81 (100%)
< 25 mm (n, %)	53 (76.8%)	3 (4.3%)	9 (13%)	4 (5.8%)	69 (100%)
<b>Вкупно</b>	116 (77.3%)	6 (4%)	18 (12%)	10 (6.7%)	150 (100%)

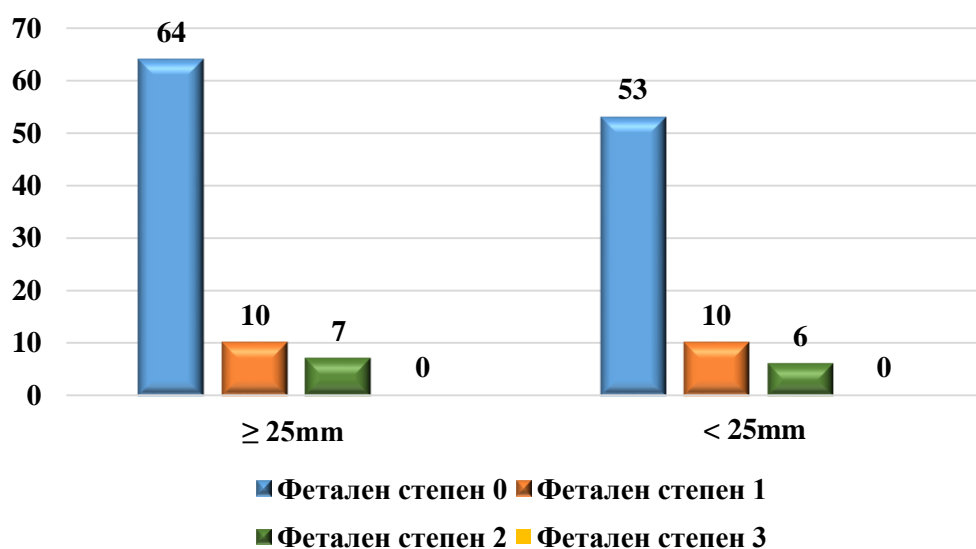
**Графикон 16. Графички приказ на дистрибуцијата на хистопатолошките промени според стадиум на инфламаторните промени (фетален одговор) во испитуваната група зависно од CL**



**Табела 21. Дистрибуција на хистопатолошките промени според степенот на акутните инфламаторни промени (фетален одговор) во испитуваната група, зависно од CL**

Должина на цервикс CL	Фетален степен				Вкупно
	0	1	2	3	
≥ 25 mm (n, %)	64 (79%)	10 (12.3%)	7 (8.6%)	0 (0%)	81 (100%)
< 25 mm (n, %)	53 (76.8%)	10 (14.5%)	6 (8.7%)	0 (0%)	69 (100%)
<b>Вкупно</b>	117 (78%)	20 (13.3%)	13 (8.7%)	0 (0%)	150 (100%)

**Графикон 17. Графички приказ на дистрибуцијата на хистопатолошките промени според стадиум на инфламаторните промени (фетален одговор) во испитуваната група зависно од CL**



#### ***VIII.1.4 Дистрибуција на хистопатолошките промени на постелката, папочникот и околуплодовите обвивки зависно од степенот на цервикална дилатација***

Анализата на добиените резултати од ткивните примероци на пациентките вклучени во студијата, поделени според степенот на цервикална дилатација во две подгрупи, подгрупа со дилатација < 2 cm и подгрупа со дилатација > 2 cm, истите покажаа дискретни разлики во дистрибуцијата како за матерналниот така и за феталниот инфламаторен одговор. Иако процентот на пациентки со позитивен наод во прилог на акутни инфламаторни промени на постелката и околуплодовите обвивки (матернален одговор), во подгрупата со дилатација > 2 cm е поголем во однос на процентот со негативен наод (56,4% наспроти 43,6%), истиот сооднос се бележи и во подгрупата со дилатација < 2 cm (62% наспроти 37,5%), со дури нешто поизразена дистрибуција на позитивните наоди во однос на оние со повисок степен на цервикална дилатација. Дистрибуцијата на феталниот инфламаторен одговор, од кој било стадиум и степен, покажува изразени разлики во корист на наодите со негативен хистопатолошки наод (отсуство на фетален инфламаторен одговор) во обете подгрупи (20,5% наспроти 79,5% во подгрупата со дилатација > 2 cm и 25% наспроти 75% во подгрупата со дилатација < 2 cm), повторно со дискретно поизразена дистрибуција во подгрупата со понизок степен на цервикална дилатација. Дистрибуцијата на инфламаторните промени на постелката, папочникот и околуплодовите обвивки, од кој било стадиум и степен, во зависност од степенот на цервикална дилатација е презентирани во табела 22.



**Табела 22. Дистрибуција на акутни инфламаторни промени на постелката, папочникот и околуплодовите обвивки (матернален и фетален одговор) од кој било стадиум и степен, зависно од степенот на цервикална дилатација**

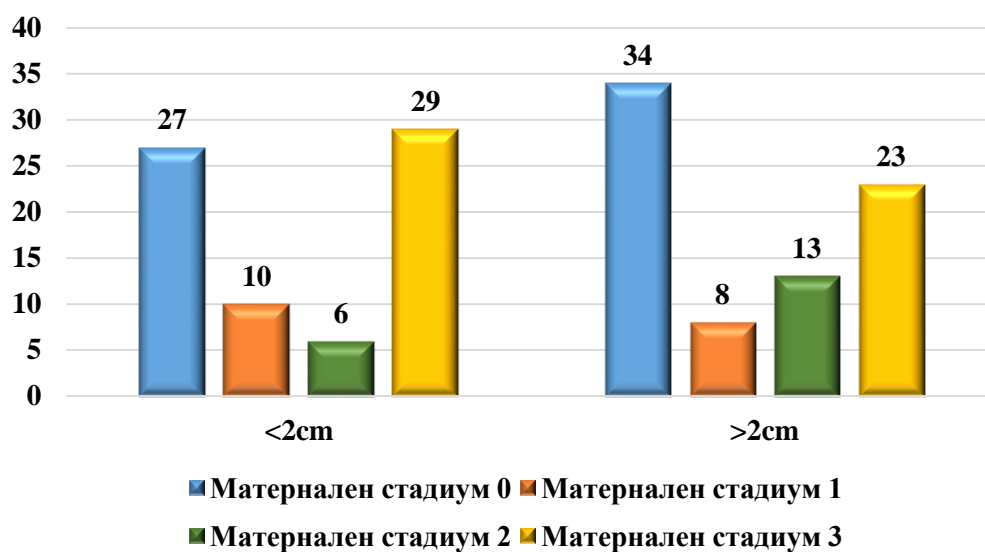
Дилатација	Матернален инфламаторен одговор		Фетален инфламаторен одговор	
	Не	Да	Не	Да
<2 cm (n, %)	27 (37.5%)	45 (62.5%)	54 (75%)	18 (25%)
>2 cm (n, %)	34 (43.6%)	44 (56.4%)	62 (79.5%)	16 (20.5%)

Како и за должината на грлото на матката (CL), така и за овој инклузионен параметар, анализата на дистрибуцијата зависно од стадиумот и степенот на матерналниот инфламаторен одговор, покажа дека во двете подгрупи, поизразена е застапеноста на најтешкиот стадиум (стадиум 3) и најтешкиот степен (степен 2) на акутни инфламаторни промени на постелката и околуплодовите обвивки (матернален инфламаторен одговор). Во подгрупата со дилатација > 2cm, во 29,5% од случаите анализата на ткивните примероци покажува присуство на стадиум 3, а во 38,5% од случаите на степен 2 на матернален инфламаторен одговор. Во подгрупата со дилатација < 2 cm, во 40,3% од случаите присутни се хистопатолошки знаци на матернален инфламаторен одговор од најтежок стадиум (стадиум 3), а во 51,4% од случаите хистопатолошки промени во прилог на степен 2 на матернален инфламаторен одговор. Дистрибуцијата на различните стадиуми и степени на матерналниот инфламаторен одговор зависно од степенот на цервикална дилатација се прикажани во табелите 23 и 24, а графички презентирани во графиконите 18 и 19.

**Табела 23. Дистрибуција на хистопатолошките промени според стадиумот на акутните инфламаторни промени (матернален одговор) во испитуваната група, зависно од степенот на цервикална дилатација**

Дилатација	Матернален стадиум				Вкупно
	0	1	2	3	
<2 cm (n, %)	27 (37.5%)	10 (13.9%)	6 (8.3%)	29 (40.3%)	72 (100%)
>2 cm (n, %)	34 (43.6%)	8 (10.3%)	13 (16.7%)	23 (29.5%)	78 (100%)
<b>Вкупно</b>	61 (40.7%)	18 (12%)	19 (12.7%)	52 (34.7%)	150 (100%)

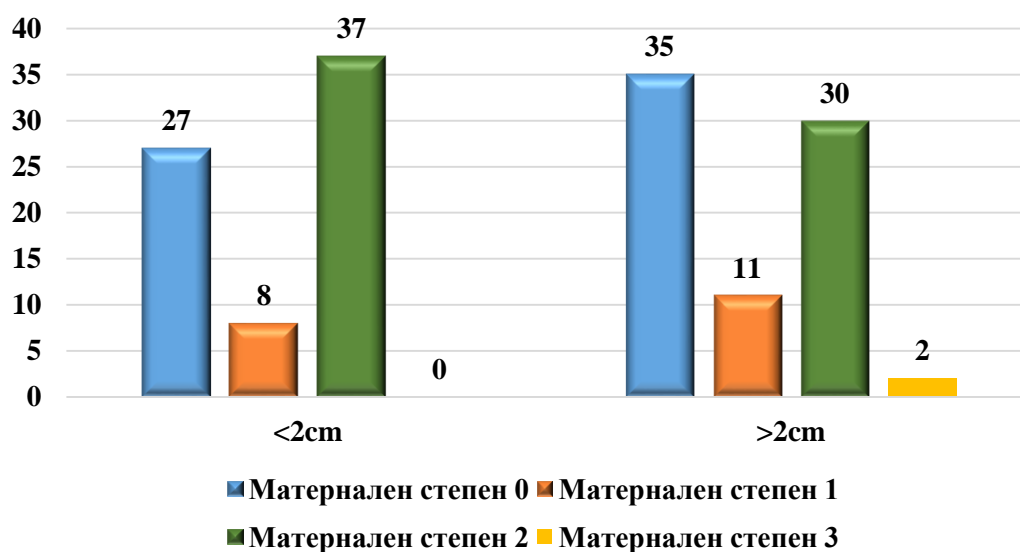
**Графикон 18. Графички приказ на дистрибуцијата на хистопатолошките промени според стадиумот на инфламаторните промени (матернален одговор) во испитуваната група зависно од степенот на цервикална дилатација**



**Табела 24. Дистрибуција на хистопатолошките промени според степенот на акутните инфламаторни промени (матернален одговор) во испитуваната група, зависно од степенот на цервикална дилатација**

Дилатација	Матернален степен				Вкупно
	0	1	2	3	
<2 cm (n, %)	27 (37.5%)	8 (11.1%)	37 (51.4%)	0 (0%)	72 (100%)
>2 cm (n, %)	35 (44.9%)	11 (14.1%)	30 (38.5%)	2 (2.6%)	78 (100%)
<b>Вкупно</b>	62 (41.3%)	19 (12.7%)	67 (44.7%)	2 (1.3%)	150 (100%)

**Графикон 19. Графички приказ на дистрибуцијата на хистопатолошките промени според степенот на инфламаторните промени (матернален одговор) во испитуваната група зависно од степенот на цервикална дилатација**

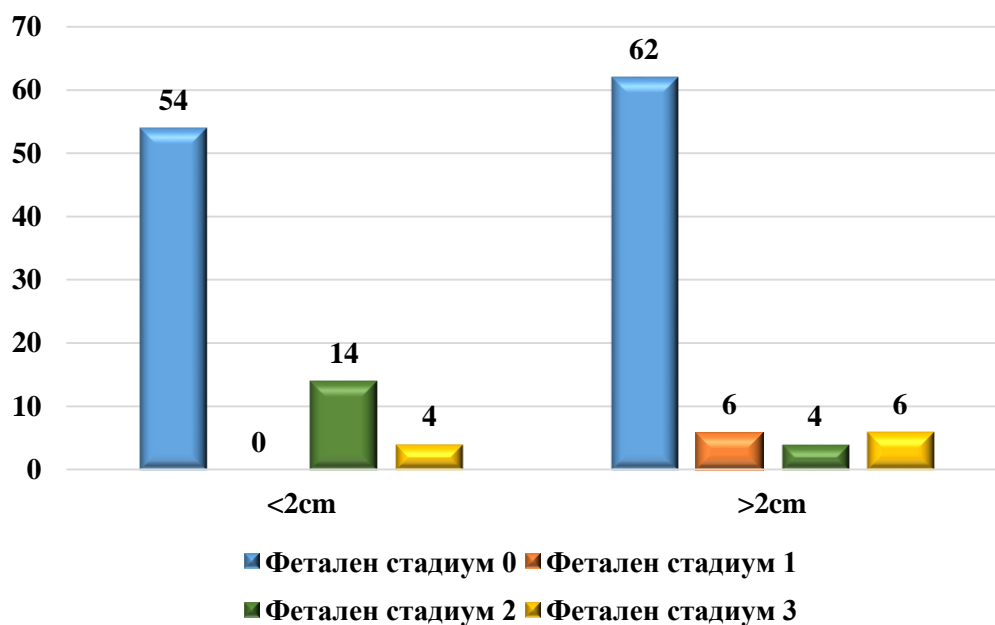


При евалуацијата на феталниот инфламаторен одговор, како и при анализата на ефектите на CL врз дистрибуцијата на различните стадиуми и степени на акутен инфламаторен одговор, добиените резултати покажаа поголема дистрибуција на интермедиерниот стадиум (стадиум 2) и благиот до умерен степен (степен 1) на фетален инфламаторен одговор, но само во подгрупата со дилатација < 2 cm. Во подгрупата со дилатација > 2 cm, рамномерна е дистрибуцијата на тешкиот и лесниот стадиум (стадиум 3 и 1) на фетален инфламаторен одговор, но многу е слична дистрибуцијата на благиот до умерен и тешкиот степен на фетален инфламаторен одговор. Дистрибуцијата на различните стадиуми и степени на феталниот инфламаторен одговор зависно од степенот на цервикална дилатација се прикажани во табелите 25 и 26, а графички презентирани во графиконите 20 и 21.

**Табела 25. Дистрибуција на хистопатолошките промени според стадиумот на акутните инфламаторни промени (фетален одговор) во испитуваната група, зависно од степенот на цервикална дилатација**

Дилатација	Фетален стадиум				Вкупно
	0	1	2	3	
<2 cm (n, %)	54 (75%)	0 (0%)	14 (19.4%)	4 (5.6%)	72 (100%)
>2 cm (n, %)	62 (79.5%)	6 (7.7%)	4 (5.1%)	6 (7.7%)	78 (100%)
<b>Вкупно</b>	116 (77.3%)	6 (4%)	18 (12%)	10 (6.7%)	150 (100%)

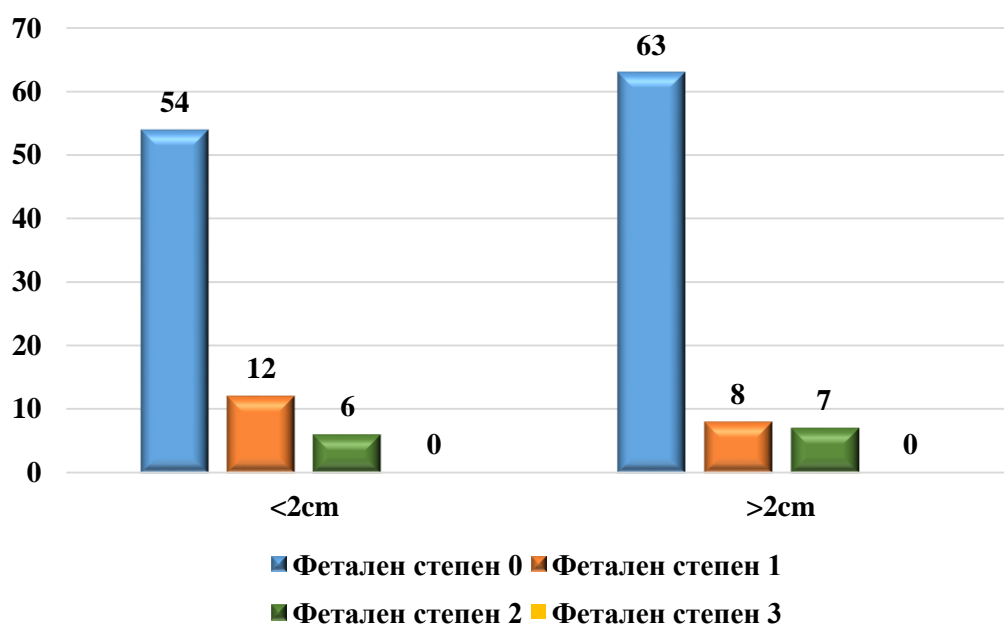
**Графикон 20. Графички приказ на дистрибуцијата на хистопатолошките промени според стадиумот на инфламаторните промени (фетален одговор) во испитуваната група зависно од степенот на цервикална дилатација**



**Табела 26. Дистрибуција на хистопатолошките промени според степенот на акутните инфламаторни промени (фетален одговор) во испитуваната група, зависно од степенот на цервикална дилатација**

Дилатација	Фетален степен				Вкупно
	0	1	2	3	
<2 cm (n, %)	54 (75%)	12 (16.7%)	6 (8.3%)	0 (0%)	72 (100%)
>2 cm (n, %)	63 (80.8%)	8 (10.3%)	7 (9%)	0 (0%)	78 (100%)
<b>Вкупно</b>	117 (78%)	20 (13.3%)	13 (8.7%)	0 (0%)	150 (100%)

**Графикон 21. Графички приказ на дистрибуцијата на хистопатолошките промени според степенот на инфламаторните промени (фетален одговор) во испитуваната група зависно од степенот на цервикална дилатација**



**VIII.1.5 Дистрибуција на хистопатолошките промени на постелката, папочникот и околуплодовите обвивки зависно од присуството на контракции (регуларен утерин активитет)**

Присуството на регуларен утерин активитет дефиниран како присуство на 2-5 (две до пет) контракции во период од 10 минути, во интервал не покус од 30 минути, е последниот инклузионен критериум чие влијание врз дистрибуцијата на акутните инфламаторни промени на постелката, папочникот и околуплодовите обвивки е евалуирано. Анализата на дистрибуцијата на хистопатолошките промени кои одат во прилог на матернален и фетален инфламаторен одговор од кој било стадиум и степен покажува дека кај пациентките со присутен регуларен утерин активитет почесто е присуството на знаци на акутен хорионамнионитис т.е. знаци на матернален инфламаторен одговор (55,6% наспроти 44,4%), но значително е поретка манифестацијата на промени кои одат во прилог на фетален инфламаторен одговор (21% наспроти 79%). Дистрибуцијата е слична кај пациентките кај кои не е регистриран утерин активитет при прием, но анализата на дистрибуцијата помеѓу овие две групи, покажа поизразена дистрибуција како на матерналниот така и на феталниот инфламаторен одговор во групата без утерин активитет (63% во групата без контракции наспроти 55,6% во групата со контракции за матерналниот и 24,6% наспроти 21% феталниот инфламаторен одговор). Дистрибуцијата на инфламаторните промени на постелката, папочникот и околуплодовите обвивки, од кој било стадиум и степен, во зависност од присуството на контракции е презентирани во табела 27.

**Табела 27. Дистрибуција на акутни инфламаторни промени на постелката, папочникот и околуплодовите обвивки (матернален и фетален одговор) од кој било стадиум и степен, зависно од присуството на контракции**

Контракции	Матернален инфламаторен одговор		Фетален инфламаторен одговор	
	Не	Да	Не	Да
Не (n, %)	25 (36.2%)	44 (63.8%)	52 (75.4%)	17 (24.6%)
Да (n, %)	36 (44.4%)	45 (55.6%)	64 (79%)	17 (21%)

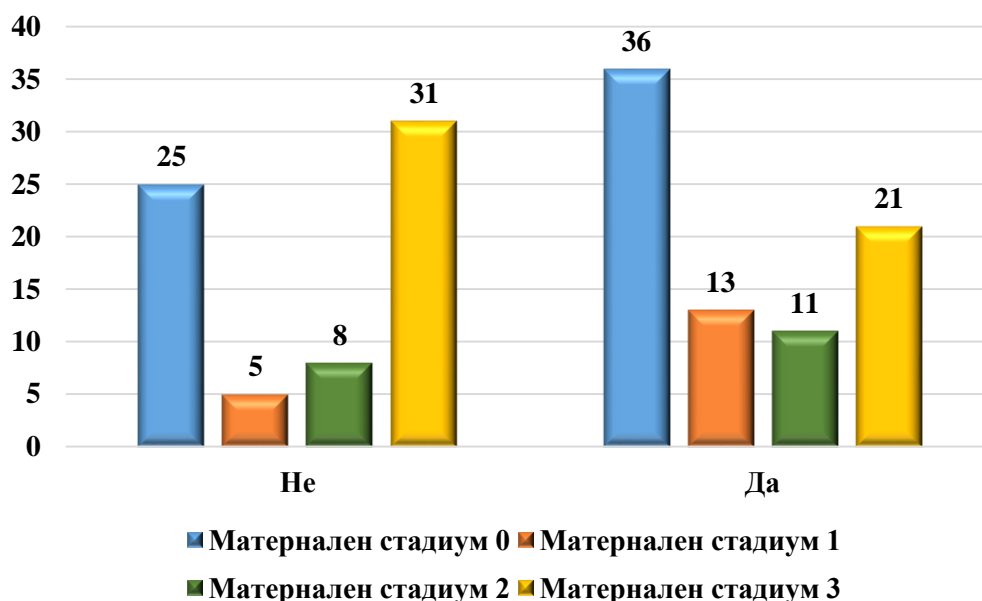
Анализата на дистрибуцијата на различните стадиуми и степени на акутните инфламаторни промени зависно од присуството на утерин активитет покажува засилена фреквенција на повисоките стадиуми и степени на актни инфламаторни промени кои одат во прилог на матернален инфламаторен одговор. Имено, и во подгрупата без контракции и во подгрупата со контракции присуството на напреднатиот стадиум (стадиум 3) и тешкиот степен (степен 2) е поизразено. Во подгрупата без контракции 44,9% од анализираниите ткивни примероци покажуваат присуство на стадиум 3, а 50,7% присуство на степен 2 на акутни инфламаторни промени на постелката и околуплодовите обвивки (матернален инфламаторен одговор). Во подгрупата со контракции, 25,9% од анализираниите ткивни примероци покажуваат инфламаторни

промени класифицирани како стадиум 3, а 39,5% инфламаторни промени класифицирани како степен 2, за матерналниот инфламаторен одговор. Дистрибуцијата на различните стадиуми и степени на матерналниот инфламаторен одговор зависно од присуството на контракции се прикажани во табелите 28 и 29, а графички презентирани во графиконите 22 и 23.

**Табела 28. Дистрибуција на хистопатолошките промени според стадиумот на акутните инфламаторни промени (матернален одговор) во испитуваната група, зависно од присуството на контракции**

Контракции	Матернален стадиум				Вкупно
	0	1	2	3	
Не (n, %)	25 (36.2%)	5 (7.2%)	8 (11.6%)	31 (44.9%)	69 (100%)
Да (n, %)	36 (44.4%)	13 (16%)	11 (13.6%)	21 (25.9%)	81 (100%)
Вкупно	61 (40.7%)	18 (12%)	19 (12.7%)	52 (34.7%)	150 (100%)

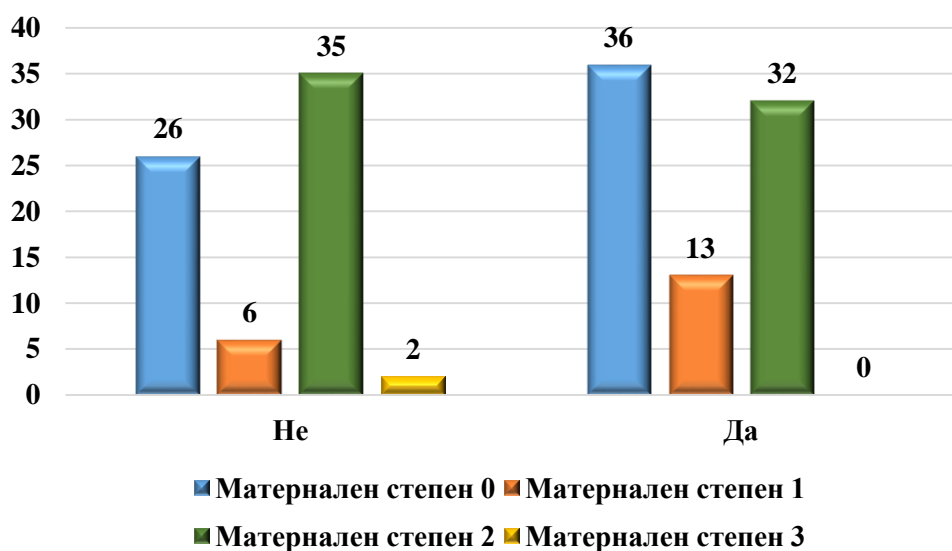
**Графикон 22. Графички приказ на дистрибуцијата на хистопатолошките промени според стадиумот на инфламаторните промени (матернален одговор) во испитуваната група зависно од присуството на контракции**



**Табела 29. Дистрибуција на хистопатолошките промени според степенот на акутните инфламаторни промени (матернален одговор) во испитуваната група, зависно од присуството на котракции**

Контракции	Матернален степен				Вкупно
	0	1	2	3	
Не (n, %)	26 (37.7%)	6 (8.7%)	35 (50.7%)	2 (2.9%)	69 (100%)
Да (n, %)	36 (44.4%)	13 (16%)	32 (39.5%)	0 (0%)	81 (100%)
Вкупно	62 (41.3%)	19 (12.7%)	67 (44.7%)	2 (1.3%)	150 (100%)

**Графикон 23. Графички приказ на дистрибуцијата на хистопатолошките промени според степенот на инфламаторните промени (матернален одговор) во испитуваната група зависно од присуството на контракции**



За разлика од матерналниот, анализата на стадиумите и степените на фетален инфламаторен одговор покажа отстапка од досега презентираниот дистрибутивен образец. Имено, иако матерналниот инфламаторен одговор, независно од присуството или отсуството на контракциите, доминантно е од напреднат стадиум, анализата на ткивните примероци од папочникот покажа поизразено присуство на интермедиерен стадиум (стадиум 2) и благ до умерен степен (степен 1) на инфламаторни промени на папочникот од типот на умбиликален васкулитис или панваскулитис. Како и за матерналниот, така и за феталниот инфламаторен одговор, погореопишаната дистрибуција е поизразена во групата без утерин активитет т.е. 15,9% од примероците

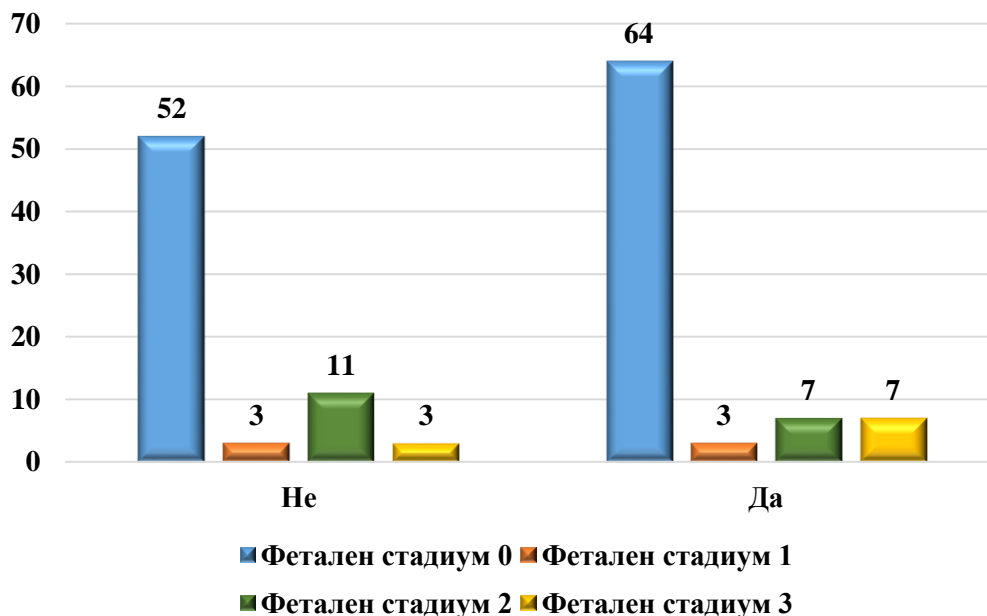


во подгрупата без контракции наспроти 8,6% од примероците во подгрупата со контракции покажуваат присуство на стадиум 2 за феталниот инфламаторен одговор. Дистрибуцијата на различните стадиуми и степени на феталниот инфламаторен одговор зависно од присуството на контракции се прикажани во табелите 30 и 31, а графички презентирани во графиконите 24 и 25.

**Табела 30. Дистрибуција на хистопатолошките промени според стадиумот на акутните инфламаторни промени (фетален одговор) во испитуваната група, зависно од присуството на контракции**

Контракции	Фетален стадиум				Вкупно
	0	1	2	3	
Не (n, %)	52 (75.4%)	3 (4.3%)	11 (15.9%)	3 (4.3%)	69 (100%)
Да (n, %)	64 (79%)	3 (3.7%)	7 (8.6%)	7 (8.6%)	81 (100%)
Вкупно	116 (77.3%)	6 (4%)	18 (12%)	10 (6.7%)	150 (100%)

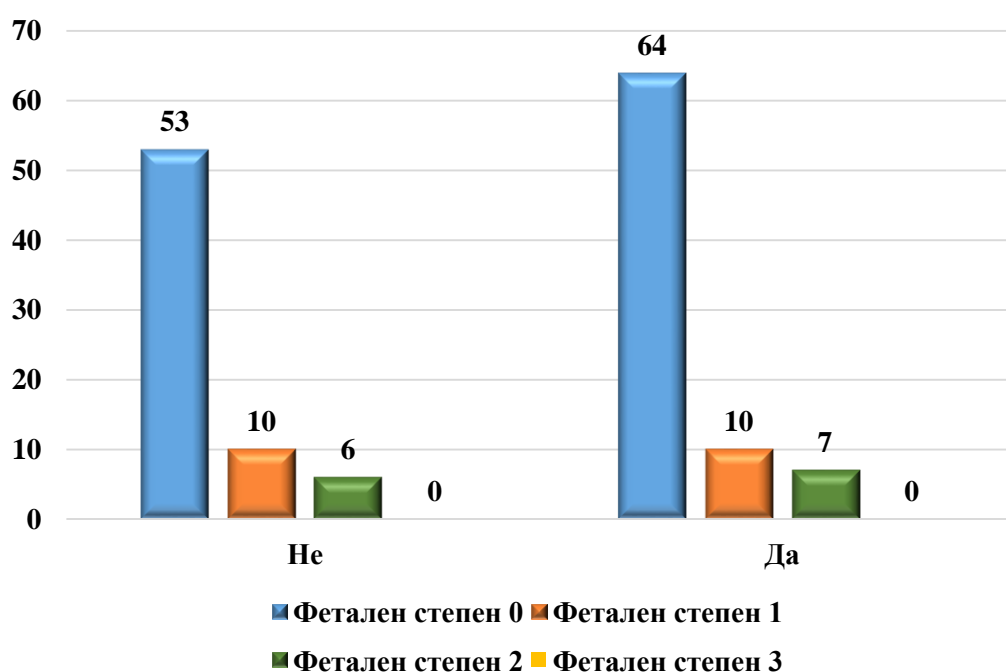
**Графикон 24. Графички приказ на дистрибуцијата на хистопатолошките промени според стадиумот на инфламаторните промени (фетален одговор) во испитуваната група зависно од присуството на контракции**



**Табела 31. Дистрибуција на хистопатолошките промени според степенот на акутните инфламаторни промени (фетален одговор) во испитуваната група, зависно од присуството на контракции**

Контракции	Фетален степен				Вкупно
	0	1	2	3	
Не (n, %)	53 (76.8%)	10 (14.5%)	6 (8.7%)	0 (0%)	69 (100%)
Да (n, %)	64 (79%)	10 (12.3%)	7 (8.6%)	0 (0%)	81 (100%)
Вкупно	117 (78%)	20 (13.3%)	13 (8.7%)	0 (0%)	150 (100%)

**Графикон 25. Графички приказ на дистрибуцијата на хистопатолошките промени според степенот на инфламаторните промени (фетален одговор) во испитуваната група зависно од присуството на контракции**



### **VIII.1.6 Дистрибуција на хистопатолошките промени на постелката, папочникот и околуплодовите обвивки зависно од начинот на завршување на породувањето**

Иако начинот на завршување на породувањето не претставува инклузионен критериум во оваа студија, сепак оваа варијабла е од поширок перинатолошки интерес и нејзината анализа може да даде одговор на одредени прашања во однос на еволуцијата на процесот на породување кај пациентките со предвремено породување.

Анализата на дистрибуцијата на акутните инфламаторни промени на постелката, папочникот и околуплодовите обвивки од кој било стадиум и степен, како за матерналниот, така и за феталниот инфламаторен одговор, покажува почесто присуство на позитивни хистопатолошки наоди од типот акутен хориоамнионитис, фунизитис, умбиликален васкулитис и тромбози на умбиликалните крвни садови кај пациентките кои се породени вагинално во однос на оние породени со царски рез. Според добиените резултати, кај 65,7% од пациентките породени по вагинален пат присутни се акутни инфламаторни промени на постелката и околуплодовите обвивки (матернална инфламаторна одговор) од кој било стадиум и степен, наспроти 47,1% од пациентките породени со царски рез. Разликите во дистрибуцијата се уште поизразени кога е во прашање феталниот инфламаторен одговор. Имено, во 29,8% од анализираните ткивни примероци, од пациентките породени по вагинален пат, присутни се знаци на фетална инфламаторна одговор од кој било стадиум и степен, наспроти само 9,8% од анализираните ткивни примероци од пациентките породени со царски рез. Дистрибуцијата на инфламаторните промени на постелката, папочникот и околуплодовите обвивки, од кој било стадиум и степен, во зависност од начинот на завршување на породувањето е презентирани во табела 32.

**Табела 32. Дистрибуција на акутни инфламаторни промени на постелката, папочникот и околуплодовите обвивки (матернална и фетална одговор) од кој било стадиум и степен, зависно од начинот на породување**

Начин на породување	Матернална инфламаторна одговор		Фетална инфламаторна одговор	
	Не	Да	Не	Да
Вагинално (n, %)	34 (34.3%)	65 (65.7%)	70 (70.7%)	29 (29.3%)
Царски рез (n, %)	27 (52.9%)	24 (47.1%)	46 (90.2%)	5 (9.8%)

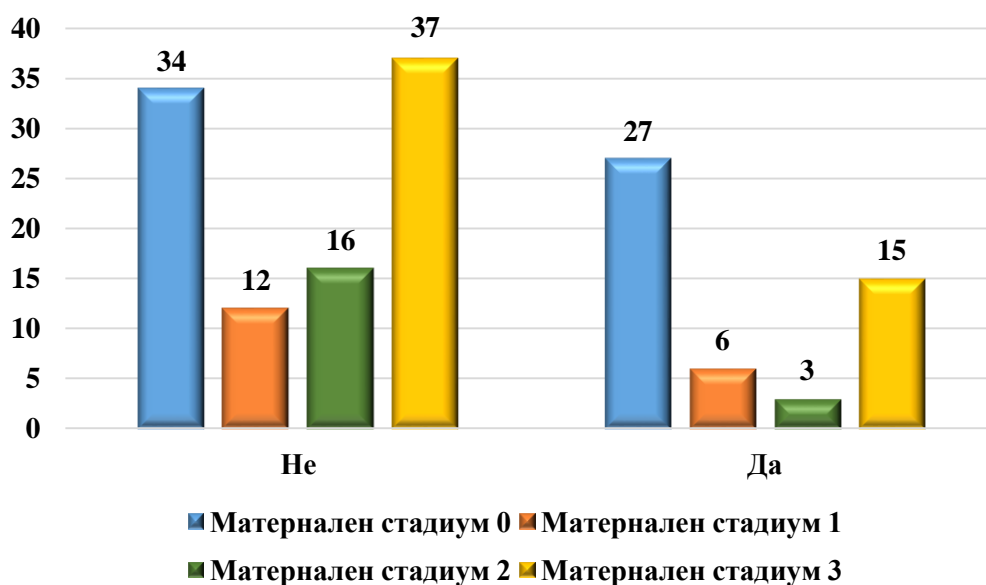
Сепак, независно од начинот на породување, во обете групи, кај пациентките со позитивна хистопатолошка наод, анализата на инфламаторните промени според предетерминираниот класификациски систем покажува дека во двете групи (вагинално породување и породување со царски рез) почесто се забележува присуство на највисок стадиум (стадиум 3) и највисок степен (степен 2) на матернална инфламаторна одговор. Кај пациентките породени по вагинален пат, до вкупниот број позитивни

хистопатолошки наоди (65), 37 се класифицирани како напреднат стадиум (стадиум 3), а дури 46 како тежок степен (степен 2) на инфламаторни промени на постелката и околуплодовите обвивки, додека пак кај пациентките породени со царски рез, до вкупно 24 позитивни хистопатолошки наоди, 15 се категоризирани како стадиум 3, а 21 како степен 2. Дистрибуцијата на различните стадиуми и степени на матерналниот инфламаторен одговор зависно од начинот на породување се прикажани во табелите 33 и 34, а графички презентирани во графиконите 26 и 27.

**Табела 33. Дистрибуција на хистопатолошките промени според стадиумот на акутните инфламаторни промени (матернален одговор) во испитуваната група, зависно од начинот на породување**

Начин на породување	Матернален стадиум				Вкупно
	0	1	2	3	
Вагинално (n, %)	34 (34.3%)	12 (12.1%)	16 (16.2%)	37 (37.4%)	99 (100%)
Царски рез (n, %)	27 (52.9%)	6 (11.8%)	3 (5.9%)	15 (29.4%)	51 (100%)
<b>Вкупно</b>	<b>61 (40.7%)</b>	<b>18 (12.0%)</b>	<b>19 (12.7%)</b>	<b>52 (34.7%)</b>	<b>150 (100%)</b>

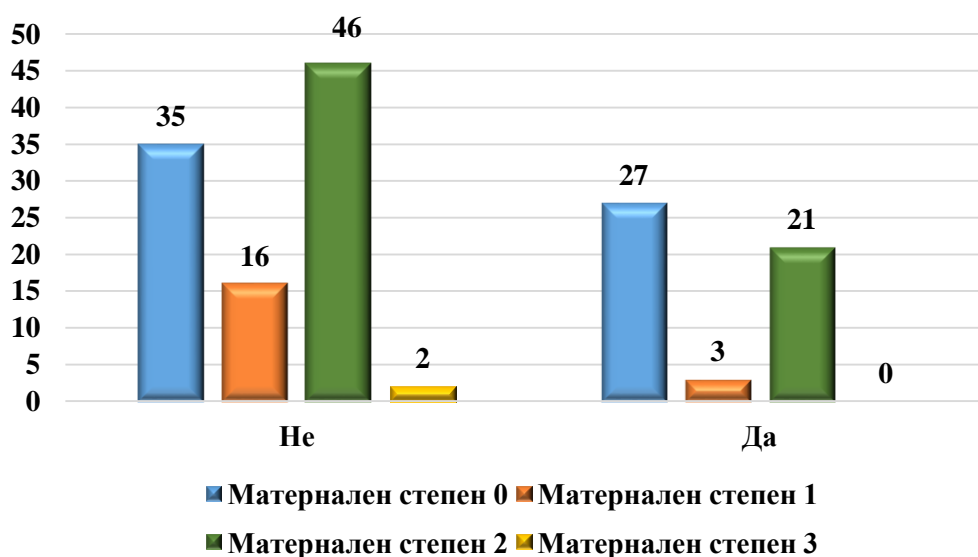
**Графикон 26. Графички приказ на дистрибуцијата на хистопатолошките промени според стадиумот на инфламаторните промени (матернален одговор) во испитуваната група зависно од начинот на породување**



**Табела 34. Дистрибуција на хистопатолошките промени според степенот на акутните инфламаторни промени (матернален одговор) во испитуваната група, зависно од начинот на породување**

Начин на породување	Матернален степен				Вкупно
	0	1	2	3	
Вагинално (n, %)	35 (35.4%)	16 (16.2%)	46 (46.5%)	2 (2%)	99 (100%)
Царски рез (n, %)	27 (52.9%)	3 (5.9%)	21 (41.2%)	0 (0%)	51 (100%)
<b>Вкупно</b>	<b>62 (41.3%)</b>	<b>19 (12.7%)</b>	<b>67 (44.7%)</b>	<b>2 (1.3%)</b>	<b>150 (100%)</b>

**Графикон 27. Графички приказ на дистрибуцијата на хистопатолошките промени според степенот на инфламаторните промени (матернален одговор) во испитуваната група зависно од начинот на породување**



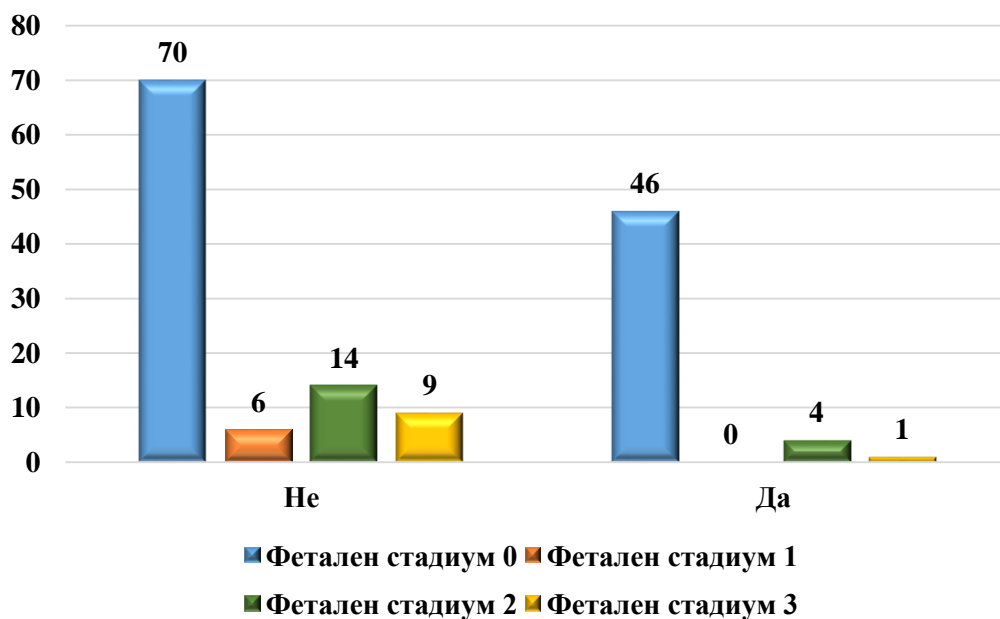
Анализата на дистрибуцијата на фреквенцијата на стадиумите и степените на фетален инфламаторен одговор не се поклопува со матерналниот инфламаторен одговор. Иако и во овој случај, фреквенцијата на феталниот инфламаторен одговор е поголема во групата породена вагинално (табела 32), сепак хистопатолошката анализа на ткивните примероци од папочникот покажува почесто присуство на инфламаторни промени од интермедиерен стадиум (стадиум 2) и благ до умерен степен (степен 1). Од вкупно 29 позитивни ткивни примероци, добиени од вагинално породените пациентки, 14 се со интермедиерен стадиум на фетален инфламаторен одговор, додека кај пациентките породени со царски рез, од вкупно 5 позитивни ткивни примероци, 4 се со интермедиерен степен на инфламаторни промени односно со хистопатолошка слика на

умбиликален васкулитис или панваскулитис, а само во еден случај се регистрира напреднат степен на фетален инфламаторен одговор од типот на некротизирачки фунизитис или концентричен умбиликален периваскулитис. Дистрибуцијата на различните степени и стадиуми на феталниот инфламаторен одговор зависно од начинот на породување се прикажани во табелите 35 и 36, а графички презентирани во графиконите 27 и 28.

**Табела 35. Дистрибуција на хистопатолошките промени според стадиумот на акутните инфламаторни промени (фетален одговор) во испитуваната група, зависно од начинот на породување**

Начин на породување	Фетален стадиум				Вкупно
	0	1	2	3	
Вагинално (n, %)	70 (70.7%)	6 (6.1%)	14 (14.1%)	9 (9.1%)	99 (100%)
Царски рез (n, %)	46 (90.2%)	0 (0%)	4 (7.8%)	1 (2%)	51 (100%)
<b>Вкупно</b>	<b>116 (77.3%)</b>	<b>6 (4%)</b>	<b>18 (12%)</b>	<b>10 (6.7%)</b>	<b>150 (100%)</b>

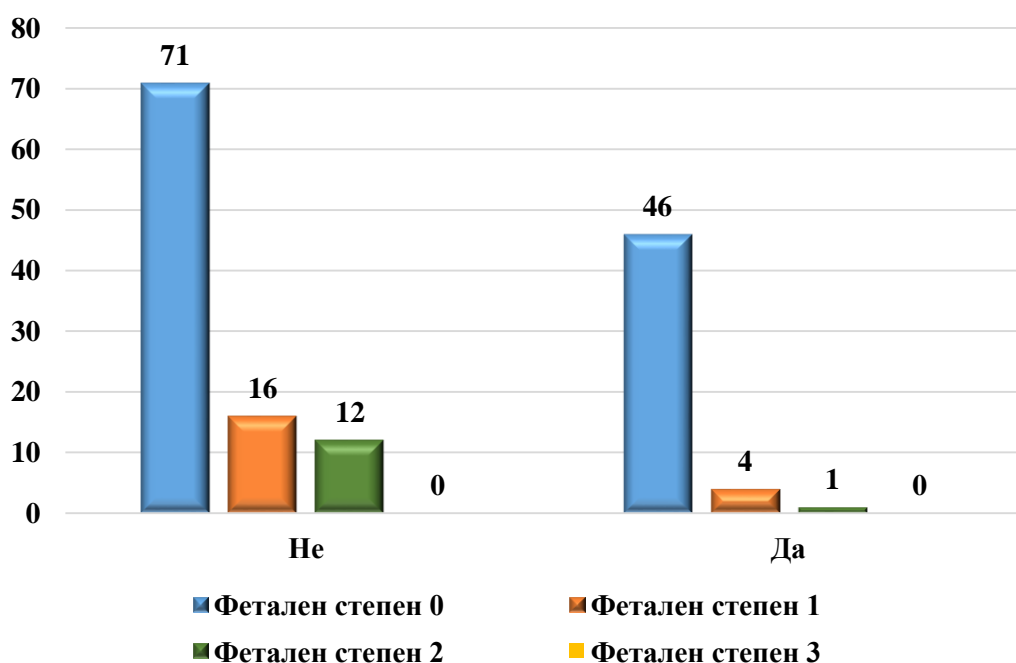
**Графикон 27. Графички приказ на дистрибуцијата на хистопатолошките промени според степенот на инфламаторните промени (фетален одговор) во испитуваната група зависно од начинот на породување**



**Табела 36. Дистрибуција на хистопатолошките промени според степенот на акутните инфламаторни промени (фетален одговор) во испитуваната група, зависно од начинот на породување**

Начин на породување	Фетален степен				Вкупно
	0	1	2	3	
Вагинално (n, %)	71 (71.7%)	16 (16.2%)	2 (12.1%)	0 (0%)	99 (100%)
Царски рез (n, %)	46 (90.2%)	4 (7.8%)	1 (2%)	0 (0%)	51 (100%)
<b>Вкупно</b>	117 (78%)	20 (13.3%)	13 (8.7%)	0 (0%)	150 (100%)

**Графикон 28. Графички приказ на дистрибуцијата на хистопатолошките промени според степенот на инфламаторните промени (фетален одговор) во испитуваната група зависно од начинот на породување**



### ***VIII.1.7 Проценка на статистичката сигнификантност на разликите во дистрибуција на фреквенциите на хистопатолошките промени зависно од инклузионите критериуми и начинот на завршување на породувањето***

Досегашните презентирани резултати ја отсликуваат дистрибуцијата на хистопатолошките промени на постелката, папочникот и околуплодовите обвивки, тип акутен хорионамнионитис, фунизитис, умбиликален васкулитис и умбиликални тромбози, изразена во апсолутни бројки. Иако ваквата анализа покажува присуство на разлики во дистрибуцијата на фреквенциите, за да се утврди дали испитуваните варијабли (инклузиони критериуми и начин на породување) статистички сигнификантно влијаат врз дистрибуцијата на фреквенциите или не, применет е Pearson-ов или  $X^2$  (Chi – квадрат тест).

Добиените резултати, презентирани во табела 37, покажуваат присуство на статистички сигнификантна разлика во дистрибуцијата на хистопатолошките промени кои одат во прилог на акутен инфламаторен одговор, како матернален така и фетален, од кој било стадиум и степен, само за две варијабли и тоа: гестациската возраст и начинот на завршување на породувањето, што ја потврдува алтернативната хипотеза за обратнопропорционалната зависност помеѓу гестациската возраст и фреквенцијата на хистопатолошките промени.

Анализата на разликите во дистрибуцијата на фреквенциите, покажа дека истата е статистички сигнификантна како за матерналниот така и за феталниот инфламаторен одговор од кој било стадиум и степен ( $X^2=16.172$ ,  $p = .001$  за матерналниот и  $X^2=14.426$ ,  $p = .002$  за феталниот инфламаторен одговор, за  $p<.05$ ), помеѓу групите со различна гестациска возраст. Присуството на акутни инфламаторни промени на постелката и околуплодовите обвивки (матернален одговор) од кој било стадиум и степен, во 85% од испитуваните ткивни примероци во групата на гестациска возраст  $24^{+0} - 27^{+6}$  г.н., како и присуството на акутни инфламаторни промени на папочникот (фетален одговор) во 42% од испитуваните ткивни примероци во оваа група, наспроти 52,5% за матерналниот и 22,5% за феталниот одговор во групата на гестациска возраст  $28^{+0} - 31^{+6}$  г.н., 53,5% за матерналниот и 14% за феталниот одговор во групата на гестациска возраст  $32^{+0} - 34^{+0}$  г.н. и 40,7% за матерналниот и 7,4% за феталниот одговор во групата на гестациска возраст  $34^{+1} - 37^{+0}$  г.н., е статистички сигнификантна.

Во испитуваната серија, матерналниот инфламаторен одговор од кој било стадиум и степен, е почесто регистриран кај пациентките кои биле породени по вагинален пат. Имено, во 65,7% од анализираните ткивни примероци од пациентките породени вагинално наспроти 47,1% од оние породени со царски рез, присутни се хистопатолошки промени тип акутен хорионамнионитис од кој било стадиум и степен, и оваа разлика е статистички сигнификантна ( $p=.03$ , за  $p<.05$ ). Аналогно на тоа, евидентирана е поголема стапка на фетален инфламаторен одговор од кој било стадиум/степен во групата на пациентки кои биле породени вагинално наспроти оперативно породените пациентки (29.3% версус 9.8%). И оваа разлика е статистички значајна ( $p=.007$ , за  $p<.05$ ) и ја потврдува алтернативната хипотеза според која пациентките со инфламаторни промени на постелката почесто ќе се породат вагинално заради еволутивните карактеристики на патолошкиот процес и тенденцијата кон резолуција на состојбата.

Анализата на разликите во дистрибуцијата на фреквенциите на хистопатолошките промени на постелката од кој било стадиум или степен, не покажа



статистички сигнификантни разлики, за  $p < .05$ , за ниту еден од останатите инклузиони критериуми (пПРОМ, должина на грлото на матката, степен на цервикална дилатација, присуство/отсуство на контракции). Можеби за изненадување е отсуството на статистички сигнификантна разлика во дистрибуцијата на акутните инфламаторни промени на фетоплацентарната единица од кој било стадиум или степен, кога е во прашање пПРОМ ( $p = .92$  за матерналниот, и  $p = .32$  за феталниот инфламаторен одговор, за  $p < .05$ ). Сепак, доколку се погледнат резултатите од дистрибуцијата на фреквенциите изразена во апсолутни броеви, прикажани во табела 12, јасно е дека не може да се очекува статистички сигнификантна разлика во дистрибуцијата на фреквенциите со оглед на тоа што позитивен хистопатолошки наод во прилог на акутен хориоамнионитис е регистриран кај 59,7% од пациентките со пПРОМ, но и кај 58,9% без пПРОМ, а хистопатолошки знаци во прилог на фунизитис, умбиликален васкулитис или умбиликални васкуларни тромбози е присутен кај 22,7% од случаите со пПРОМ, но и во 19,2% од случаите без пПРОМ. Сепак ваквиот резултат не принудува да ја отфрлиме претпоставката дека присуството на пПРОМ го зголемува ризикот од акутните инфламаторни промени на фетоплацентарната единица и покажува всушност дека истите се веќе присутни во моментот на експресијата, а клиничката состојба (предвремено породување) независно од статусот на околуплодовите мембрани.

Целокупната анализа на разликите во дистрибуцијата на фреквенциите и нивната статистичка сигнификантност е прикажана во табела 37.

**Табела 37. Влијание на инклузионите критериуми и начинот на завршување на породувањето врз дистрибуцијата на фреквенциите на акутните инфламаторни промени на фетоплацентарната единица од кој било стадиум/степен**

Варијабла (инклузионен критериум)		Инфламаторен одговор				
			Матернален	<i>p</i>	Фетален	<i>p</i>
Гестациска недела	24 <sup>+0</sup> - 27 <sup>+6</sup> Г.н (n,%)	Да	34 (85%)	.001*	17 (42,5%)	.002*
		Не	6 (15%)		23 (57,5%)	
	28 <sup>+0</sup> - 31 <sup>+6</sup> Г.н(n,%)	Да	21 (52,5%)		9 (22,5%)	
		Не	19 (47,5%)		31 (77,5%)	
	32 <sup>+0</sup> - 34 <sup>+0</sup> Г.н(n,%)	Да	23 (53,5%)		6 (14%)	
		Не	20 (46,5%)		37 (86%)	
	34 <sup>+1</sup> - 37 <sup>+0</sup> Г.н(n,%)	Да	11 (40,7%)		2 (7,6%)	
		Не	16 (49,3%)		25 (93,6%)	
пПРОМ	Присутна (n,%)	Да	46 (59,7%)	.92	20 (26%)	.32
		Не	31 (40,3%)		57 (74%)	
	Отсутна (n,%)	Да	43 (58,9%)		14 (19,2%)	
		Не	30 (41,1%)		59 (80,8%)	
Должина на цервикс - CL	≥ 25 mm (n,%)	Да	53 (65,4%)	.10	18 (22,2%)	.89
		Не	28 (34,6%)		63 (77,8%)	
	< 25 mm (n,%)	Да	36 (52,2%)		16 (23,2%)	
		Не	33 (47,8%)		53 (76,8%)	
Цервикална дилатација	< 2 cm (n, %)	Да	45 (62,5%)	.45	18 (25%)	.51
		Не	27 (37,5%)		54 (75%)	
	> 2 cm (n, %)	Да	44 (56,4%)		16 (20,5%)	
		Не	34 (43,6%)		62 (79,5%)	
Контракции	Има	Да	45 (55,6%)	.31	17 (21%)	.60
		Не	36 (44,4%)		64 (79%)	
	Нема	Да	44 (63,8%)		17 (24,6%)	
		Не	25 (36,2%)		52 (75,4%)	
Начин на породување	Вагинално	Да	65 (65,7%)	.03*	29 (29,3%)	.007*
		Не	34 (34,3%)		70 (70,7%)	
	Со царски рез	Да	24 (47,1%)		5 (9,8%)	
		Не	27 (52,9%)		46 (90,2%)	

\* Статистички сигнификантна разлика за  $p < .05$

Претходно воочените разлики во дистрибуцијата на матерналниот и феталниот инфламаторен одговор од кој било стадиум и степен, се потврдуваат и во анализата на дистрибуцијата на различните стадиуми на акутните инфламаторни промени на постелката, околуплодовите обвивки и папочникот, како за матерналниот така и за феталниот инфламаторен одговор. Резултатите покажаа статистички сигнификантна разлика во дистрибуцијата на повисоките стадиуми на матернален и фетален инфламаторен одговор зависно од гестациската возраст ( $p < .001$  за матерналниот, и  $p = .022$  за феталниот инфламаторен одговор, за  $p < .05$ ), односно во групата на гестациска возраст  $24^{+0}-27^{+6}$ , се очекува почеста појава на напреднат стадиум (стадиум 3) за матерналниот и интермедиерен и напреднат стадиум (стадиум 2 и 3) за феталниот инфламаторен одговор. Со тоа се потврдува алтернативната хипотеза за обратнопропорционалната зависност помеѓу тежината на инфламаторниот одговор на фетоплацентарната единица и гестациската возраст, или колку е помала гестациската возраст, толку е поголема веројатноста дека и матерналниот и феталниот инфламаторен одговор ќе бидат од повисок стадиум.

Исто како и за присуството на инфламаторниот одговор од кој било стадиум и степен, така и за тежината на матерналниот и феталниот инфламаторен одговор, прогресивно според стадиуми, анализата покажува дека категоричната променлива пПРОМ нема статистички сигнификантно влијание врз дистрибуцијата на различните стадиуми на акутни инфламаторни промени на фетоплацентарната единица, со што се потврдува поставената нулта хипотеза т.е. независно од присуството или отсуството на пПРОМ не може да се очекуваат разлики во дистрибуцијата на потешките во однос на полесните стадиуми на акутен инфламаторен одговор ниту за матерналниот ниту за феталниот одговор ( $X^2 = 37.51$ ,  $p = .27$  за матерналниот, односно  $X^2 = 4.42$ ,  $p = .22$  за феталниот одговор)

Целокупната анализа на разликите во дистрибуцијата на фреквенциите на различните стадиуми на матернален и фетален инфламаторен одговор, како и нивната статистичка сигнификантност е прикажана во табела 38.

**Табела 38. Влијание на инклузионите критериуми и начинот на завршување на породувањето врз дистрибуцијата на фреквенциите за предефинираните стадиуми на акутен инфламаторен одговор на фетоплацентарната единица**

Варијабла	Матернален стадиум				$X^2$	$p$	Фетален стадиум				$X^2$	$p$	
	0	1	2	3			0	1	2	3			
Гестациска недела	24 <sup>+0</sup> - 27 <sup>+6</sup>	6	2	5	27	37.51	< .001*	23	1	10	6	19.33	.022*
	28 <sup>+0</sup> - 31 <sup>+6</sup>	19	6	2	13			31	2	5	2		
	32 <sup>+0</sup> - 34 <sup>+0</sup>	20	5	10	8			37	2	3	1		
	34 <sup>+1</sup> - 37 <sup>+0</sup>	16	5	2	4			25	1	0	1		
пПРОМ	Не	30	12	10	31	3.88	.27	59	4	8	2	4.42	.22
	Да	31	6	9	31			57	2	10	8		
СЛ	≥ 25	28	14	9	30	6.33	.96	63	3	9	6	0.30	.96
	< 25	33	4	10	22			53	3	9	4		
Дилатација	< 2 cm	27	10	6	29	4.06	.25	54	0	14	4	12.19	.006*
	> 2 cm	34	8	13	23			62	6	4	6		
Контракции	Нема	25	5	8	31	7.02	.07	52	3	11	3	2.79	.42
	Има	36	13	11	21			64	3	7	7		
Начин на породување	Вагинално	34	12	16	37	6.29	.09	70	6	14	9	6.05	.11
	S.C	27	6	3	15			46	0	4	1		

\*Статистички сигнификантно за  $p < .05$

### ***VIII.1.8 Корелација и асоцијација помеѓу тежината на инфламаторниот одговор според стадиумот и степенот на акутните инфламаторни промени и анализираниите варијабли***

Се поставува прашањето, каква е корелацијата или асоцијацијата на испитуваните инклузиони критериуми и дополнителни варијабли и интензитетот на акутниот инфламаторен одговор, односно дали испитуваните варијабли сигнификантно влијаат врз стадиумот и/или степенот на матерналниот и феталниот инфламаторен одговор, разгледувани низ призмата на предефинираните дијагностички параметри?

За анализа на постојните меѓусебни условувања користени се два статистички теста, Goodman-Kruskal's Gama ( $\gamma$ ) за ординалните варијабли и Mann Withney (U) за категоријките варијабли.

Примената на Goddman-Kruskal's Gamma за анализа на корелацијата помеѓу гестациската возраст, должината на грлото на матката и степенот на цервикална дилатација (како ординални варијабли), покажува присуство на негативна корелација помеѓу гестациската возраст и степенот на цервикална дилатација од една страна и стадиумот и степенот на матерналниот и феталниот инфламаторен одговор од друга страна. Негативниот коефициент на корелација ( $\gamma = - 0,454$  за стадиумот,  $\gamma = - 0,437$  за степенот на матерналниот инфламаторен одговор) и исто таквиот коефициент за феталниот инфламаторен одговор ( $\gamma = 0,547$  за стадиумот,  $\gamma = - 0,512$  за степенот) потврдуваат дека колку е помала гестациската возраст толку се повисоки стадиумот и степенот на матерналниот и феталниот инфламаторен одговор, односно почесто ќе се најдат промени од типот на некротизирачки хориоамнионитис со конфлуентна полиморфонуклеарна инфилтрација помеѓу амнионот и хорионот и некротизирачки фунизитис и/или концентричен умбиликален периваскулитис. Негативната корелација помеѓу овие варијабли не само што е присутна, туку е и статистички сигнификантна ( $p < .001$ , за  $p < .05$ , за обата на матернален и фетален инфламаторен одговор), што ја потврдува алтернативната хипотеза за присуство на корелација помеѓу гестациската возраст и стадиумот/степенот на матернален инфламаторен одговор.

Негативен корелациски коефициент постои и помеѓу степенот на цервикална дилатација од една и стадиумот и степенот на матернален и фетален инфламаторен одговор од друга страна, но утврдената корелација не е статистички сигнификантна, што значи дека и покрај тоа што може да се детектира десцендентна динамика на стадиумите и степените на матернален и фетален одговор со прогресијата на вагиналниот наод, ваквата корелација не е статистички сигнификантна и не може да се прифати како стандарден образец при разгледувањето на сите случаи со предвремено породување.

Што се однесува до должината на грлото на матката (CL) и стадиумот и степенот на матерналниот и феталниот инфламаторен одговор, анализата покажува присуство на негативна корелација за матерналниот, но позитивна корелација за феталниот инфламаторен одговор. Тоа значи дека со прогресивно скратување на грлото на матката под 25 mm, како cut off вредност, може да се очекуваат пониски стадиуми/степени за матерналниот, но повисоки стадиуми/степени за феталниот инфламаторен одговор. Сепак, ваквата корелација во обата случаи, не е статистички сигнификантна.

Вредностите на Goodman–Kruskal's Gamma корелацискиот коефициент и нивната статистичка сигнификантност за испитуваните ординални варијабли се презентирани во табела 39.

Анализата на асоцијацијата помеѓу категоричките варијабли пПРОМ од една и стадиумот и степенот т.е. тежината на матерналниот и феталниот инфламаторен одговор од друга страна, изразена преку вредностите на Mann-Witney U тестот и добиените вредности за  $p$ , покажа дека не постои статистички сигнификантна поврзаност помеѓу овие две варијабли ( $p = .357$ ,  $p = .654$ , за  $p < .05$  за матерналниот стадиум и степен на инфламаторен одговор, односно,  $p = .219$ ,  $p = .228$  за  $p < .05$ , за феталниот инфламаторен одговор), што значи дека стадиумот и степенот на инфламаторните промени на фетоплацентарната единица не се асоцирани со присуството т.е. отсуството на пПРОМ.

Отсуство на статистички значајна асоцијација е утврдена и при анализата на тежината на матерналниот инфламаторен одговор и начинот на завршување на породувањето (вагинално или со царски рез) и тоа  $p = .055$  за стадиумот и,  $p = .11$ , за  $p < .05$  за степенот на матерналниот инфламаторен одговор, што корелира со претходно утврденото отсуство на статистички сигнификантна разлика во дистрибуцијата на различните стадиуми и степени на матернален инфламаторен одговор врзано за начинот на породување (табела 38). Од друга страна, во испитуваниот примерок е детектирана статистички сигнификантна асоцијација помеѓу тежината на феталниот инфламаторен одговор и начинот на завршување на породувањето ( $p = .008$ , за  $p < .05$  и за феталниот стадиум и за феталниот степен) што значи дека иако не постои статистички сигнификантна разлика во дистрибуцијата на различните стадиуми и степени на фетален инфламаторен одговор помеѓу плодовите породени вагинално и со царски рез, сепак постои поврзаност помеѓу овие две варијабли која вели дека кај плодовите породени со царски рез стадиумот и степенот на инфламаторни промени се пониски во однос на оние породени вагинално.

Вредностите на Mann-Witney U и соодветниот степен на сигнификантност за овие две варијабли за стадиумите и степените на матернален и фетален инфламаторен одговор за овие две варијабли се прикажани во табела 39.

**Табела 39. Корелација помеѓу стадиумот/степенот на матерналниот и феталниот инфламаторен одговор и ординалните и категоричките варијбли и нивната статистичка сигнификантност**

Варијабла (инклузионен критериум)	Инфламаторен одговор		Gamma ( $\gamma$ ) <sup>†</sup>	<i>p</i>
Гестациска возраст	Матернален	Стадиум	- 0,454	<.001*
		Степен	- 0,437	<.001*
	Фетален	Стадиум	- 0,547	<.001*
		Степен	- 0,512	<.001*
Должина на грлото на матката - CL	Матернален	Стадиум	- 0,143	.27
		Степен	-0,167	.23
	Фетален	Стадиум	0,14	.94
		Степен	0,055	.77
Цервикална дилатација	Матернален	Стадиум	- 0,06	.52
		Степен	- 0,057	.57
	Фетален	Стадиум	- 0,073	.58
		Степен	- 0,05	.72
Варијабла (инклузионен критериум)	Инфламаторен одговор		U <sup>‡</sup>	<i>p</i>
пПРОМ	Матернален	Стадиум	2579.6	.357
		Степен	2701.5	.654
	Фетален	Стадиум	2571.5	.219
		Степен	2579.5	.228
Начин на породување	Матернален	Стадиум	2068.6	.055
		Степен	2155.5	.11
	Фетален	Стадиум	2036.5	.008*
		Степен	2042.5	.008*
* Статистички сигнификантно за $p < .05$				
† Gamma – Goodman-Kruskal's Gamma ( $\gamma$ ) коефициент				
‡ U – Mann-Whitney U тест				

### ***VIII.2 Дистрибуција на хистопатолошките промени на постелката, папочникот и околуплодовите обвивки и нивниот стадиум и степен зависно од времето поминато од пПРОМ до породување и нивната корелација***

Со оглед на тоа што пПРОМ како изолиран инклузионен критериум и ризик фактор во еволуцијата на предвременото породување, не се покажа како фактор кој влијае врз честотата на појава на акутни инфламаторни промени на постелката, папочникот и околуплодовите обвивки, се поставува прашањето, дали времето поминато од спонтаната прематурна предвремена руптура на околуплодовите обвивки до моментот на породувањето има влијание врз дистрибуцијата на фреквенциите на акутните инфламаторни промени како за феталниот така и за матерналниот инфламаторен одговор. Во оваа студија, како cut off вредност за времето земен е интервал од 48 часа, време потребно за завршување на еден курс на кортикостероидна терапија за матурација на феталните бели дробови.

Од вкупно 77 пациентки со пПРОМ вклучени во студијата, 33 (42,8%) се породиле во период покус од 48 часа од спонтано настанатата руптура на околуплодовите обвивки (t од пПРОМ до породување < 48 часа), додека 44 (57,2%) се породиле во период подолг од 48 часа од спонтаната руптура на околуплодови обвивки (t од пПРОМ до породување > 48 часа). Од пациентките породени во интервал < 48 часа, кај 45,5% хистопатолошката анализа на ткивните примероци од постелката и околуплодовите обвивки оди во прилог на присутен матернален акутен инфламаторен одговор од кој било стадиум и степен, а во 18,2% од анализираните ткивни примероци од папочникот, присутни се хистопатолошки знаци на фетален акутен инфламаторен одговор од кој било стадиум и степен. Групата на пациентки породени во интервал > 48 часа од настанувањето на пПРОМ, покажува поизразена фреквенција на матерналниот акутен инфламаторен одговор. Кај дури 70,5% од анализираните ткивни примероци присутни се хистопатолошки карактеристики на акутен хориоамнионитис, но фреквенцијата на феталниот инфламаторен одговор, иако поголем во однос на претходната група (31,8% наспроти 18,2%), сепак не доминира во рамките на групата пациентки породени во интервал подолг од 48 часа. Дистрибуцијата на инфламаторните промени на постелката, папочникот и околуплодовите обвивки, од кој било стадиум и степен, зависно од времето поминато од пПРОМ до породувањето, е презентирана во табела 40.



**Табела 40. Дистрибуција на акутни инфламаторни промени на постелката, папочникот и околуплодовите обвивки (матернален и фетален одговор) од кој било стадиум и степен, зависно од времето поминато од пПРОМ до породување**

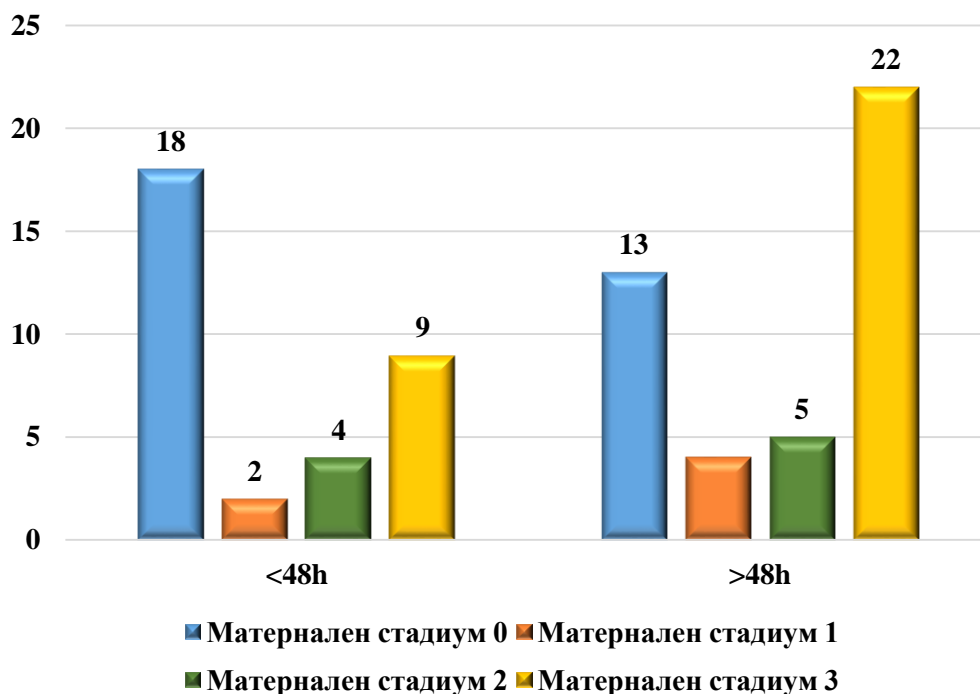
t од пПРОМ до породување	Матернален инфламаторен одговор		Фетален инфламаторен одговор	
	Не	Да	Не	Да
<48 часа(n, %)	18 (54.5%)	15 (45.5 %)	27 (81.8 %)	6 (18.2%)
>48 часа(n, %)	13 (29.5%)	31 (70.5%)	30 (68.2%)	14 (31.8%)

Понатамошната анализа на дистрибуцијата на различните стадиуми и степени на матерналниот инфламаторен одговор, покажува засилена фреквенција на напреднатиот стадиум (стадиум 3) и тешкиот степен (степен 2) на акутни инфламаторни промени на постелката и околуплодовите обвивки како во обете групи. Во групата со пПРОМ > 48 часа поминати до породувањето, кај половина (50%) од пациентките се детектираат хистопатолошки промени кои одговараат за некротизирачки хориоамнионитис (стадиум 3), а во 61,4% од случаите присутна е и конфлуентна полиморфонуклеарна инфилтрација помеѓу хорионот и амнионот презентирани со 3 или повеќе од 3 изолирани фокуси или конфлуентни траки (степен 2). Во групата на пациентки кои се породени во интервал < 48 часа од настапувањето на пПРОМ, фреквенцијата на стадиум 3 и степен 2 на матернален инфламаторен одговор е помала во однос на претходната група, но сепак доминантна во однос на останатите стадиуми и степени на матернален инфламаторен одговор. Во оваа група, кај 27,3% од пациентките, присутен е стадиум 3, а кај 33,4% степен 2 на матернален инфламаторен одговор. Дистрибуцијата на различните стадиуми и степени на акутни инфламаторни промени на постелката и околуплодовите обвивки (матернален инфламаторен одговор) зависно од времето поминато од пПРОМ до породувањето се презентирани во табелите 41 и 42, а графички прикажани во графиконите 29 и 30.

**Табела 41. Дистрибуција на хистопатолошките промени според стадиумот на акутните инфламаторни промени (матерален одговор) во испитуваната група, зависно од времето поминато од пПРОМ до породувањето**

t од пПРОМ до породување	Матерален стадиум				Вкупно
	0	1	2	3	
<48 часа (n, %)	18 (54,5%)	2 (6,1%)	4 (12,1%)	9 (27,3%)	33 (100%)
> 48 часа (n, %)	13 (29,5%)	4 (9,1%)	5 (11,36%)	22 (50%)	44 (100%)
<b>Вкупно</b>	31 (40,2%)	6 (7,8%)	9 (11,8%)	31(40,2%)	77 (100%)

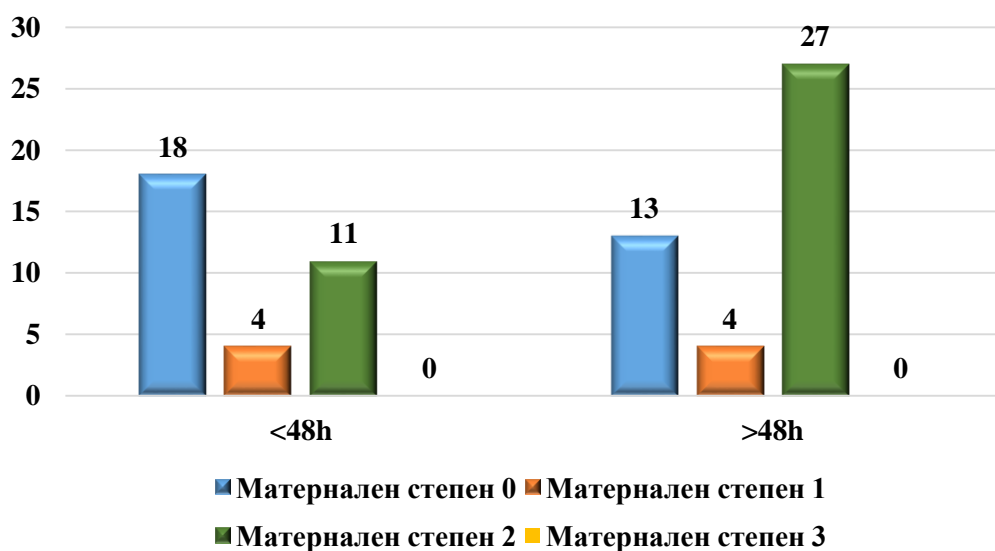
**Графикон 29. Графички приказ на дистрибуцијата на хистопатолошките промени според стадиумот на инфламаторните промени (матерален одговор) во испитуваната група зависно од времето поминато од пПРОМ до породувањето**



**Табела 42. Дистрибуција на хистопатолошките промени според степенот на акутните инфламаторни промени (матернален одговор) во испитуваната група, зависно од времето поминато од пПРОМ до породувањето**

t од пПРОМ до породување	Матернален степен				Вкупно
	0	1	2	3	
<48 часа (n, %)	18 (54.5%)	4 (12.1%)	11 (33.4%)	0 (0%)	33 (100%)
>48 часа (n, %)	13 (29.5%)	4 (9.1%)	27 (61.4%)	0 (0%)	44 (100%)
<b>Вкупно</b>	31 (40.2%)	8 (10.4%)	38 (49.4%)	0 (0%)	77 (100%)

**Графикон 30. Графички приказ на дистрибуцијата на хистопатолошките промени според степенот на инфламаторните промени (матернален одговор) во испитуваната група зависно од времето поминато од пПРОМ до породувањето**



Кога е во прашање феталниот инфламаторен одговор врзано за времето поминато од пПРОМ до породувањето, анализата на фреквенциите на акутните инфламаторни промени на папочникот покажува дека кај пациентките со интервал подолг од 48 часа почеста е појавата на акутни инфламаторни промени категоризирани како интермедиерен стадиум (стадиум 2) за разлика од пациентките породени во интервал покус од 48 часа од настанувањето на пПРОМ, кај кои почеста е појавата на лесен стадиум на акутни инфламаторни промени (стадиум 1) (9,1% за стадиум 3 кај пациентките со пПРОМ < 48 часа, наспроти 11,4% за стадиум 3 кај пациентките со пПРОМ > 48 часа, односно 6,05% за стадиум 2 кај пациентките со пПРОМ < 48 часа, наспроти 18,2% за стадиум 2 кај пациентките со пПРОМ > 48 часа). Што се однесува до

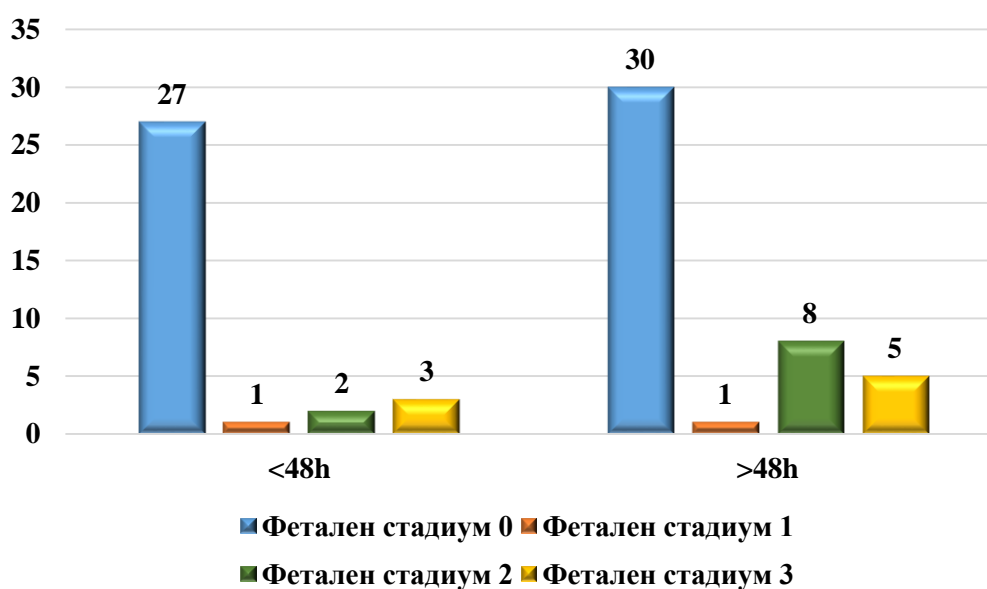
степенот на инфламаторните промени на папочникот, во обете групи дистрибуцијата на акутните инфламаторни промени покажува поголема фреквенција за степен 1 (12,1% во групата со пПРОМ < 48 часа односно 18,2% во групата со пПРОМ > 48 часа) во споредба со степен 2.

Дистрибуцијата на различните стадиуми и степени на акутни инфламаторни промени на папочникот (фетален инфламаторен одговор) зависно од времето поминато од пПРОМ до породувањето се презентирани во табелите 43 и 44, а графички прикажани во графиконите 31 и 32.

**Табела 43. Дистрибуција на хистопатолошките промени според стадиумот на акутните инфламаторни промени (фетален одговор) во испитуваната група, зависно од времето поминато од пПРОМ до породувањето**

t од пПРОМ до породување	Фетален стадиум				Вкупно
	0	1	2	3	
<48 часа (n, %)	27 (81,8%)	1 (3,05%)	2 (6,05%)	3 (9,1%)	33 (100%)
>48 часа (n, %)	30 (68,1%)	1 (2,3%)	8 (18,2%)	5 (11,4%)	44 (100%)
<b>Вкупно</b>	57 (74%)	2 (2,6%)	10 (13%)	8 (10,4%)	77 (100%)

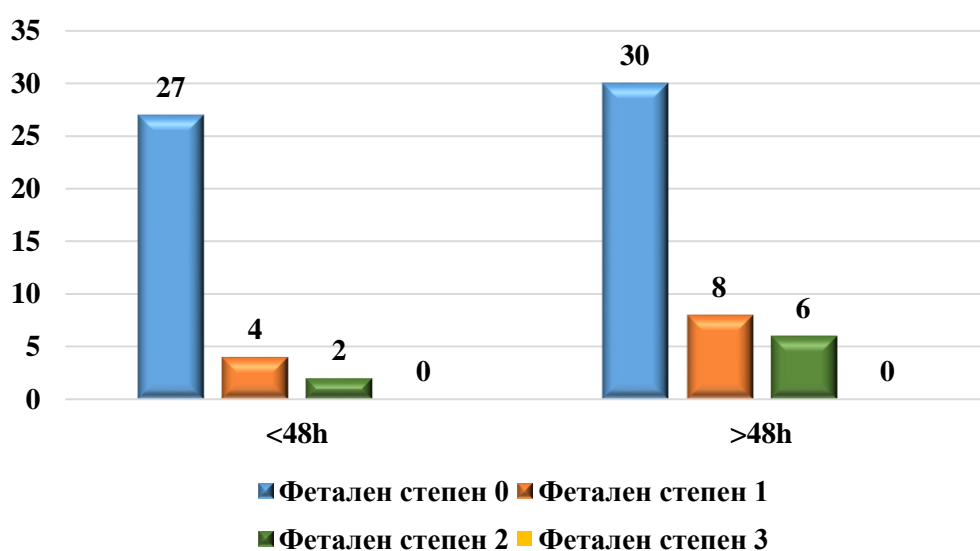
**Графикон 31. Графички приказ на дистрибуцијата на хистопатолошките промени според стадиумот на инфламаторните промени (фетален одговор) во испитуваната група зависно од времето поминато од пПРОМ до породувањето**



**Табела 44. Дистрибуција на хистопатолошките промени според степенот на акутните инфламаторни промени (фетален одговор) во испитуваната група, зависно од времето поминато од пПРОМ до породувањето**

t од пПРОМ до породување	Фетален степен				Вкупно
	0	1	2	3	
<48 часа (n, %)	27 (81.8%)	4 (12.1%)	2 (6.1%)	0 (0%)	33 (100%)
>48 часа (n, %)	30 (68.2%)	8 (18.2%)	6 (13.6%)	0 (0%)	44 (100%)
<b>Вкупно</b>	57 (74%)	12 (15.6%)	8 (10.4%)	0 (0%)	77 (100%)

**Графикон 32. Графички приказ на дистрибуцијата на хистопатолошките промени според степенот на инфламаторните промени (фетален одговор) во испитуваната група зависно од времето поминато од пПРОМ до породувањето**



Финалната анализа на сигнификантноста на разликите во дистрибуцијата на акутните инфламаторни промени на постелката, околуплодовите обвивки и папочникот (матернален и фетален инфламаторен одговор) од кој било стадиум и степен изразена преку вредностите на  $X^2$ , покажува статистички сигнификантна разлика во дистрибуцијата на фреквенциите за матерналниот инфламаторен одговор од кој било стадиум и степен ( $X^2 = 4.90$ ;  $p = .027$ , за  $p < .05$ ), но не и за феталниот инфламаторен одговор од кој било стадиум и степен ( $X^2 = 1.83$ ;  $p = .18$ , за  $p < .05$ ), потврдувајќи ја со тоа алтернативната хипотеза дека времето поминато од пПРОМ до породувањето (48 часа пПРОМ > 48 часа) ја зголемува фреквенцијата на акутните инфламаторни промени

на фетоплацентарната единица. Од друга страна, анализата на статистичката сигнификантност во дистрибуцијата на акутните инфламаторни промени, според стадиумот на инфламаторниот одговор, не покажа статистички сигнификантна разлика во дистрибуцијата на различните стадиуми врзано за времето поминато од пПРОМ до породувањето ( $X^2 = 5,59$ ;  $p = .13$ , за  $p < 0.05$  за матерналниот, односно  $X^2 = 2,74$ ;  $p = .43$ , за  $p < 0.05$  за феталниот инфламаторен одговор). Овие резултати покажуваат дека во групата со  $pPROM > 48$  часа, може да се очекува почеста појава на акутни инфламаторни промени на постелката, папочникот и околуплодовите обвивки, но не може да се очекува статистички сигнификантна разлика во дистрибуцијата на потешките стадиуми на акутен инфламаторен одговор, како матернален така и фетален.

Се поставува прашањето, дали ваквите разлики во дистрибуцијата на инфламаторните промени резултираат со извесен тип корелација помеѓу времето поминато од пПРОМ до породувањето. Анализата на добиените резултати покажа присуство на позитивна корелација помеѓу времето поминато од пПРОМ до породувањето и стадиумот и степенот на матернален инфламаторен одговор, и истата е статистички сигнификантна, односно во групата на пациентки со  $pPROM > 48$  часа статистички сигнификантно почесто се детектираат акутни инфламаторни промени од повисок стадиум и степен отколку во групата со  $pPROM < 48$  часа. Анализата покажа присуство на позитивна корелација и за стадиумот и степенот на феталниот инфламаторен одговор, но постојната корелација не е статистички сигнификантна. Вредностите на Goodman - Kruskal's Gamma корелациониот коефициент, и нивната статистичка сигнификантност, како за матерналниот, така и за феталниот инфламаторен одговор се презентирани во табела 45.

**Табела 45. Корелација помеѓу времето поминато од пПРОМ до породување и стадиумите и степените на акутни инфламаторни промени на постелката, папочникот и околуплодовите обвивки (матернален и фетален одговор)**

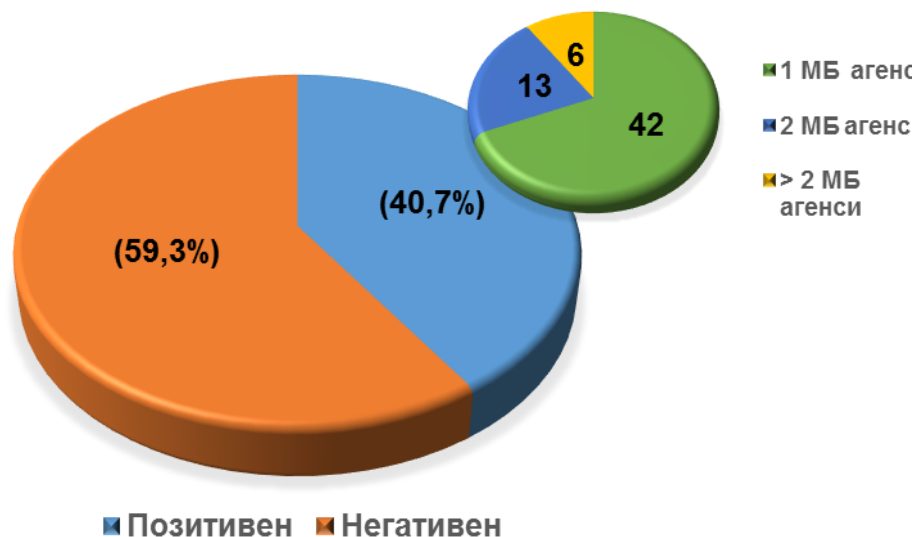
Независна варијабла t од пПРОМ до породување	Gamma†	p
Матернален стадиум	0,411	.018*
Матернален степен	0,472	.011*
Фетален стадиум	0,315	.181
Фетален степен	0,344	.146
†Goodman – Kruskal's Gamma		
* статистички сигнификантно за $p < .05$		

### ***VIII.3 Микробна инвазија на постелката, папочникот и околуплодовите обвивки и нивната корелација со хистопатолошките промени на фетоплацентарната единица***

Во воведниот дел на оваа дисертација наведено е дека 26% од предвремено родените новороденчиња умираат заради инфекција. Со оглед на важноста на овој етиолошки фактор во етиогенезата на предвременото породување, но и во понатамошниот пристап кон менаџментот како на овој клинички синдром така и на предвремероденото новородено, сериозно внимание во рамките на овој труд е посветено на анализата на микробната инвазија на постелката, папочникот и околуплодовите обвивки. Резултатите добиени при микробиолошката анализа на земените примероци (брисеви) од постелките на предвремено породените пациентки вклучени во студијата се презентирани во понатамошниот текст.

Микробиолошки материјал за анализа беше обезбеден од сите пациентки вклучени во студијата ( $n = 150$ ), независно од инклузионите критериуми по кои се вклучени во неа. Микробиолошката анализа покажа присуство на микроорганизми (позитивен микробиолошки наод) во 40,7% од случаите т.е. кај 61 испитаничка. Од вкупниот број пациентки со позитивен микробиолошки наод, кај најголем дел, 42 пациентки (68,9%), изолиран е само еден микробиолошки агенс, кај 13 (21,3%) се изолирани 2, а кај 6 (9,8%) повеќе од два (3) микробиолошки агенси, како што е прикажано на графикон 33.

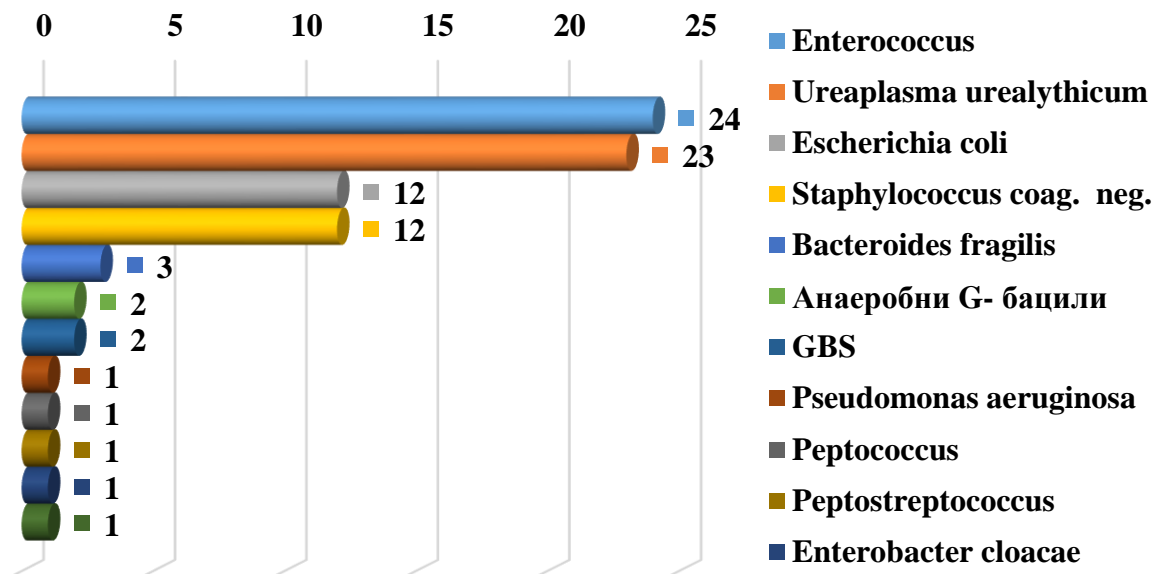
**Графикон 33. Процент на позитивни наспроти негативни микробиолошки наоди во испитуваната популација**



Во целокупната маса на изолирани бактерии, доминираат факултативно анаеробни Грам (+) коки (*Enterococcus*, *Staphylococcus coagulasa negative Methicillin resistant*) и факултативно анаеробни Грам (-) бацили (*Escherichia coli*), но изолирани се и облигаторно анаеробни Грам (-) бацили (*Bacteroides fragilis*) и анаеробни Грам (+) коки (*Peptococcus*, *Peptostreptococcus*). За одбележување е позитивниот наод за *Ureaplasma urealyticum* кај дури 23 пациентки (37,7%) самостојно или во комбинација со други бактериски чинители. Внимание заслужува и ниската стапка на изолација на

*Streptococcus agalactiae* (Група Б стрептокок), чие присуство е докажано само во 2 (два) од примероците земени за микробиолошка анализа. Целокупната палета на изолирани микробиолошки чинители прикажана е на графикон 34.

**Графикон 34. Микробиолошки агенси изолирани од постелките на пациентките во испитуваната група**



Во опфатот на оваа дисертација е и влијанието на присуството на микробиолошките чинители врз хистопатолошките промени на постелката, папочникот и околуплодовите обвивки. Анализата на дистрибуцијата на акутните инфламаторни промени на фетоплацентарната единица беше реализирана во два правци зависно од тоа дали е микробиолошкиот наод позитивен/негативен при аеробна/анаеробна култивацијата, односно при култивација на подлога за изолација на *Ureaplasma/Mycoplasma*. Наодите позитивни за *Streptococcus agalactiae*, не се обработувани како посебна група, туку во рамките на групата со позитивна/негативна аеробна/анаеробна култивација, заради нивниот мал квантум во испитуваната група.

Резултатите од анализата на инфламаторните промени на постелката, папочникот и околуплодовите обвивки, од кој било стадиум и степен, кај пациентките со позитивен микробиолошки наод при аеробна/анаеробна култивација, покажаа дека во оваа група повисока е фреквенцијата на акутни инфламаторни промени од типот акутен хориамнионитис, фунизитис, умбиликален панваскулитис или умбиликални тромбози т.е. повисока е фреквенцијата и на матерналниот и на феталниот инфламаторен одговор од кој било стадиум и степен. Од вкупно 54 пациентки со позитивен наод при аеробна/анаеробната култивација, кај 37 (68,5%) присутни се инфламаторни промени на постелката и околуплодовите обвивки (матернален инфламаторен одговор), наспроти 52 (54,2%) од вкупно 96 пациентки со негативен микробиолошки наод. Резултатите од анализата на феталниот инфламаторен одговор, покажаа дека кај 19 (35,2%) од 54 случаи со позитивен микробиолошки наод, присутни се инфламаторни промени на папочникот (фетален инфламаторен одговор), наспроти



15 (15,6%) од вкупно 96 случаи со негативен наод при аеробна/анаеробната култивација. Дистрибуцијата на инфламаторните промени на постелката, папочникот и околуплодовите обвивки, од кој било стадиум и степен, зависно од микробиолошкиот наод при аеробна/анаеробната култивација прикажани се во табела 46.

**Табела 46. Дистрибуцијата на инфламаторните промени на постелката, папочникот и околуплодовите обвивки, од кој било стадиум и степен, зависно од микробиолошки наод при аеробна/анаеробната култивација**

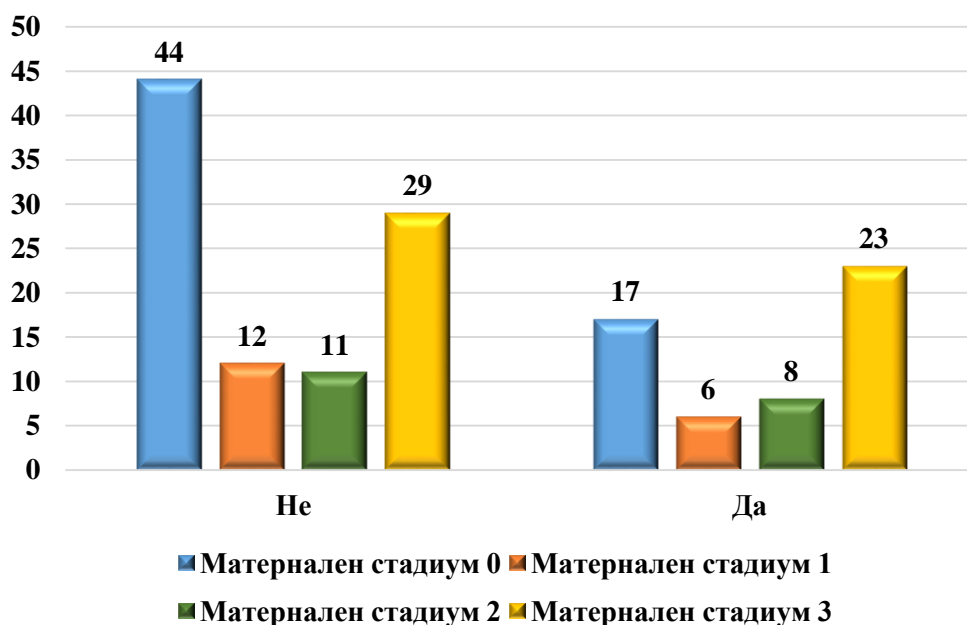
Позитивна аеробна/анаеробна култура	Матернален инфламаторен одговор		Фетален инфламаторен одговор	
	Не	Да	Не	Да
Не (n, %)	44 (45.8%)	52 (54.2%)	81 (84.4%)	15 (15.6%)
Да (n, %)	17 (31.5%)	37 (68.5%)	35 (64.8%)	19 (35.2%)

Понатамошната анализа на дистрибуцијата на акутните инфламаторни промени на постелката и околуплодовите обвивки (матернален инфламаторен одговор) зависно од стадиумот и степенот на истите, покажува повисока фреквенција на инфламаторните промени од напреднат стадиум (стадиум 3) и тежок степен (степен 2) во групата со позитивен микробиолошки наод при аеробна/анаеробната култивација. Кај пациентките со позитивен микробиолошки наод во 42,6% од анализираните ткивни примероци докажани се акутни инфламаторни промени од типот некротизирачки хориоамнионитис (стадиум 3), наспроти 30,2% од ткивните примероци од пациентките со негативен микробиолошки наод, односно во 55,6% од ткивните примероци од пациентките со позитивен микробиолошки наод докажани се акутни инфламаторни промени кои одат со тежок акутен хориоамнионитис со субхоријални микроапсцеси (степен 2), наспроти 38,5% од ткивните примероци со негативен микробиолошки наод. Дистрибуцијата на различните стадиуми и степени на акутни инфламаторни промени на постелката и околуплодовите обвивки (матернален инфламаторен одговор) зависно од наодот при аеробна/анаеробна култивација се презентирани во табелите 47 и 48, а графички прикажани во графиконите 35 и 36.

**Табела 47. Дистрибуција на хистопатолошките промени според стадиумот на акутните инфламаторни промени (матернален одговор) во испитуваната група зависно од резултатот на аеробно/анаеробната култивација**

Позитивна аеробна/анаеробна култура	Матернален стадиум				Вкупно
	0	1	2	3	
Не (n, %)	44 (45.8%)	12 (12.5%)	11 (11.5%)	29 (30.2%)	96 (100%)
Да (n, %)	17 (31.5%)	6 (11.1%)	8 (14.8%)	23 (42.6%)	54 (100%)
Вкупно	61 (40.7%)	18 (12.0%)	19 (12.7%)	52 (34.7%)	150 (100%)

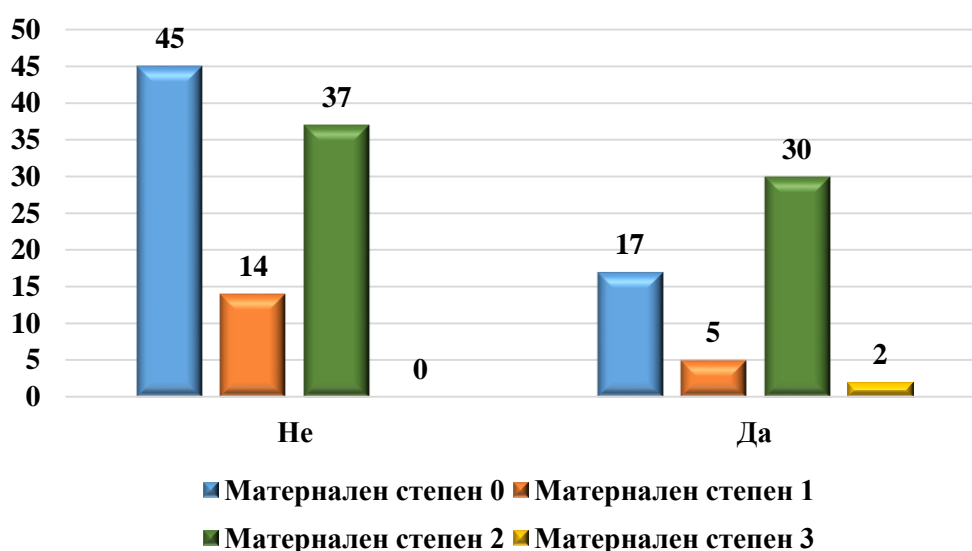
**Графикон 35. Графички приказ на дистрибуцијата на хистопатолошките промени според стадиумот на инфламаторните промени (матернален одговор) во испитуваната група зависно од резултатот на аеробно/анаеробната култивација**



**Табела 47. Дистрибуција на хистопатолошките промени според степенот на акутниот инфламаторен одговор (матернален одговор) во испитуваната група зависно од резултатот на аеробно/анаеробната култивација**

Позитивна аеробна/анаеробна култура	Матернален степен				Вкупно
	0	1	2	3	
Не (n, %)	45 (46.9%)	14(14.6%)	37 (38.5%)	0 (0%)	96 (100%)
Да (n, %)	17 (31.5%)	5 (9.3%)	30 (55.6%)	2 (3.7%)	54 (100%)
Вкупно	62 (41.3%)	19 (12.7%)	67 (44.7%)	2 (1.3%)	150 (100%)

**Графикон 36. Графички приказ на дистрибуцијата на хистопатолошките промени според степенот на инфламаторните промени (матернален одговор) во испитуваната група зависно од резултатот на аеробно/анаеробната култивација**



Анализата пак на дистрибуцијата на различните стадиуми и степени на акутните инфламаторни промени на папочникот (фетален инфламаторен одговор), покажуваат исто така повисока фреквенција на повисоките стадиуми на фетален инфламаторен одговор (стадиум 2 и 3) во групата на пациентки со позитивен микробиолошки наод при аеробно/анаеробната култивација, наспроти оние со негативен микробиолошки наод. Од 54 пациентки со позитивен микробиолошки наод кај 15 (27,8%) присутен е

интермедиерен или напреднат стадиум на фетален инфламаторен одговор (13% за стадиум 3 и 14,8% за стадиум 2), додека пак во групата со негативен микробиолошки наод, од вкупно 96 пациентки, само кај 13 (13,5%) присутни се хистопатолошки промени кои одговараат за интермедиерен или напреднат стадиум на фетален инфламаторен одговор (10,4% за стадиум 3 и 3,1% за стадиум 2). Варијациите во дистрибуцијата на степените на фетален инфламаторен одговор се слични. Во групата на пациентки со позитивен микробиолошки наод, кај 9 (16,7%) анализата на ткивните примероци открива присуство на тежок степен на акутни инфламаторни промени (степен 2), наспроти 4,2% од пациентките со негативен микробиолошки наод при аеробно/анаеробната култивација. Дистрибуцијата на различните стадиуми и степени на акутни инфламаторни промени на папочникот (фетален инфламаторен одговор) зависно од наодот при аеробна/анаеробна култивација се презентирани во табелите 49 и 50, а графички прикажани во графиконите 37 и 38.

**Табела 49. Дистрибуција на хистопатолошките промени според стадиумот на акутните инфламаторни промени (фетален одговор) во испитуваната група зависно од резултатот на аеробно/анаеробната култивација**

Позитивна аеробна/анаеробна култура	Фетален стадиум				Вкупно
	0	1	2	3	
Не (n, %)	81 (84.8%)	2 (2.1%)	10 (10.4%)	3 (3.1%)	96 (100%)
Да (n, %)	35 (64.8%)	4 (7.4%)	8 (14.8%)	7 (13%)	54 (100%)
<b>Вкупно</b>	116 (77.3%)	6 (4%)	18 (12%)	10 (6.7%)	150 (100%)

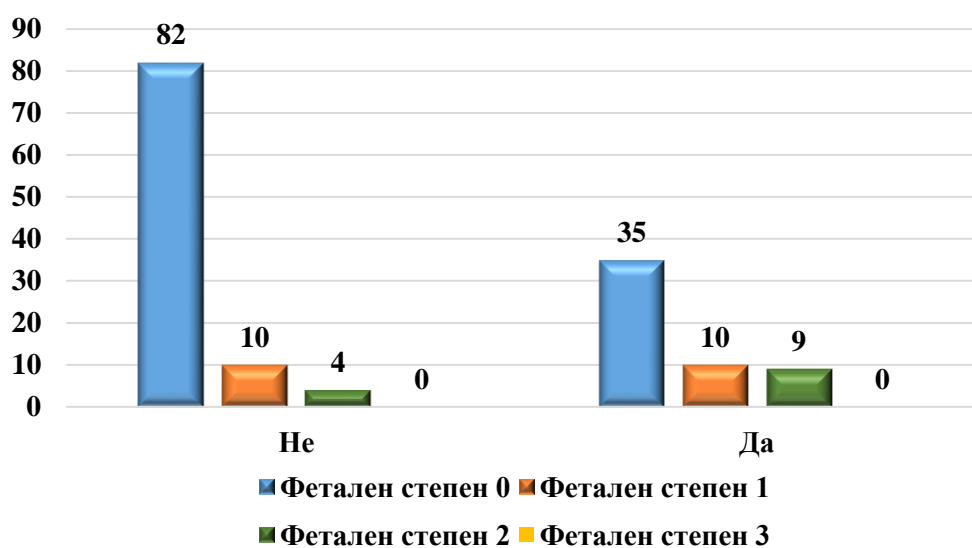
**Графикон 36. Графички приказ на дистрибуцијата на хистопатолошките промени според стадиумот на инфламаторните промени (фетален одговор) во испитуваната група зависно од резултатот на аеробно/анаеробната култивација**



**Табела 50. Дистрибуција на хистопатолошките промени според степенот на акутните инфламаторни промени (фетален одговор) во испитуваната група зависно од резултатот на аеробно/анаеробната култивација**

Позитивна аеробна/анаеробна култура	Фетален степен				Вкупно
	0	1	2	3	
Не (n, %)	81 (85.4%)	10 (10.4%)	5 (4.2%)	0 (0%)	96 (100%)
Да (n, %)	35 (64.8%)	10 (18.5%)	9 (16.7%)	0 (0%)	54 (100%)
<b>Вкупно</b>	<b>116 (78%)</b>	<b>20 (13.3%)</b>	<b>14 (8.7%)</b>	<b>0 (0%)</b>	<b>150 (100%)</b>

**Графикон 36. Графички приказ на дистрибуцијата на хистопатолошките промени според степенот на инфламаторните промени (фетален одговор) во испитуваната група зависно од резултатот на аеробно/анаеробната култивација**



Прикажаните разлики во фреквенцијата на акутните инфламаторни промени на постелката, папочникот и околуплодовите обвивки, од кој било стадиум и степен, како и според стадиумите и степените на матерналниот и феталниот инфламаторен одговор претставуваат само одраз на разликите во нивната дистрибуција, но не покажуваат дали се овие разлики статистички значајни. Поаѓајќи од хипотезата дека разликите во дистрибуцијата не се статистички значајни, Pearson-овиот  $\chi^2$  и Fisher exact тест покажаа статистички сигнификантна разлика во дистрибуцијата на фреквенциите на феталниот инфламаторен одговор од кој било стадиум и степен ( $\chi^2 = 7.54$ ,  $p=.006$ , за  $p<.05$ ) и за феталниот инфламаторен одговор според стадиум и степен ( $\chi^2 = 9.73$ ,  $p=.02$ , за  $p<.05$  за стадиумите и  $p=.009$ , за  $p<.05$  за степените на фетален инфламаторен одговор). Овие резултати ја потврдуваат алтернативната хипотеза и покажуваат дека утврдените разлики во дистрибуцијата на феталниот инфламаторен одговор, не се само случаен наод туку претставуваат образец кој се очекува кај пациентките со позитивен микробиолошки наод при аеробно/анаеробната култивација. Анализата на матерналниот инфламаторен одговор (кој било стадиум или степен, и различните стадиуми и степени) покажа статистички сигнификантна разлика во дистрибуцијата само за повисоките степени на матернален инфламаторен одговор ( $p=.033$ , за  $p<.05$ ). Резултатите од анализата на статистичката сигнификантност на утврдените разлики во дистрибуцијата на акутните инфламаторни промени се прикажани во табела 51.

**Табел 51. Статистичка сигнификантност на разликите во дистрибуцијата на акутните инфламаторни промени од кој било стадиум и степен, како и според стадиуми и степени зависно од резултатот на аеробно/анаеробната култивација**

Позитивна аеробна/анаеробна култура	$\chi^2$	$p$
Матернален инфламаторен одговор	2.95	.09
Фетален инфламаторен одговор	7.54	.006*
Матернален стадиум	3.64	.30
Фетален стадиум	9.73	.02*
	<i>p (Fisher exact test)</i>	
Матернален степен		.033*
Фетален степен		.009*
* статистички сигнификантно за $p < .05$		

Погореприкажаните резултати за разликите во дистрибуцијата на стадиумите и степените на матерналниот и феталниот инфламаторен одговор, зависно од наодот од аеробно/анаеробната култивација, се потврдуваат и преку анализата на меѓусебната поврзаност (асоцијација) помеѓу позитивниот микробиолошки наод и тежината на матерналниот и феталниот инфламаторен одговор, изразена преку предефинираните стадиуми и степени. Резултатите од ваквата анализа покажаа статистички сигнификантна асоцијација помеѓу присуството на микробиолошките чинители и тежината на степенот и стадиумот на феталниот инфламаторен одговор ( $p = .005$  за стадиумот и  $p = .002$  за степенот, за  $p < .05$ ), што значи дека кај пациентките со позитивен микробиолошки наод при аеробно/анаеробната култивација стадиумот и степенот на феталниот инфламаторен одговор ќе бидат повисоки. Изолацијата на микробиолошките чинители од плацентарниот диск, статистички сигнификантно го зголемува и степенот на матерналниот инфламаторен одговор ( $p = .015$ , за  $p < .05$ ), но не и стадиумот на истиот, како што е прикажано во табела 52.

**Табела 52. Асоцијација помеѓу изолацијата на микроорганизми при аеробна/анаеробна култивација и тежината на матерналниот и феталниот инфламаторен одговор**

Независна променлива: позитивна аеробна/анаеробна култура	U‡	p
Матернален стадиум	2143.5	.062
Матернален степен	2024.5	.015*
Фетален стадиум	2073	.005*
Фетален степен	2033	.002*
‡ Mann-Whitney U test		
* статистички сигнификантно за $p < .05$		

### ***VIII.3.1 Влијанието на интегритетот на околуплодовите обвивки врз фреквенцијата на позитивните микробиолошки наоди***

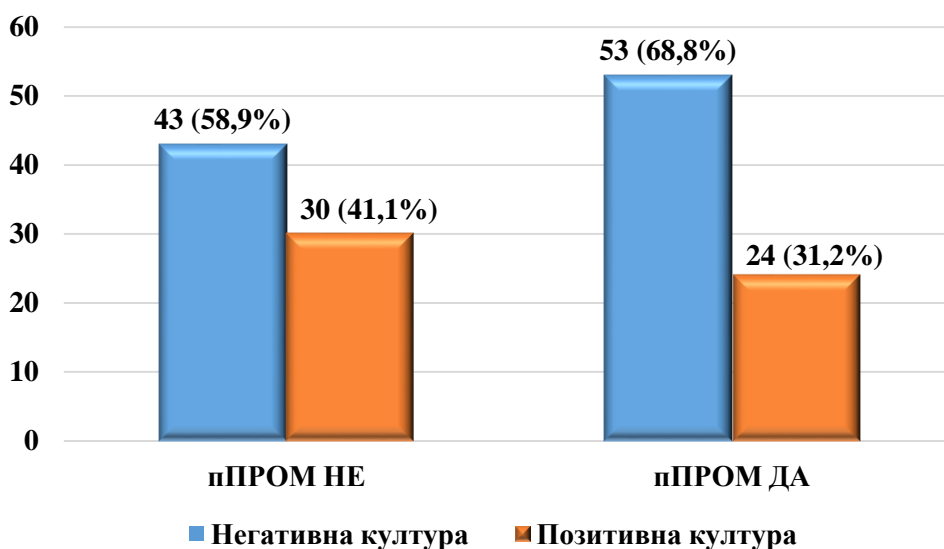
Интересно е прашањето за влијанието на интегритетот на околуплодовите обвивки врз фреквенцијата на изолација на микробиолошките чинители при аеробно/анаеробното култивирање. Со оглед на тоа што околуплодовите обвивки претставуваат своевидна бариера која би требало да го отежнува асцендентниот продор на микроорганизмите од вагината кон интраамниалниот простор, при анализата на резултатите во оваа студија тргнавме од претпоставката дека кај пациентките со нарушен интегритет на околуплодовите обвивки (пПРОМ) бројот на позитивни микробиолошки наоди при аеробно/анаеробната култивација ќе биде повисок. Сепак, анализата на дистрибуцијата на фреквенциите во испитуваната група покажа дека од 54 пациентки со позитивен микробиолошки наод, 31,2% се со пПРОМ, а 41,1 % се со сочуван интегритет на околуплодовите обвивки, односно кај пациентките со уреден интегритет на околуплодовите обвивки, во 58,9% од случаите аеробно/анаеробната култивација е негативна, а во 41,1% од случаите истата е позитивна, а во групата со пПРОМ 68,8% од културите се негативни, а 31,2% од културите се позитивни, како што е прикажано во табела 53 и графикон 37.



**Табела 53. Дистрибуција на микробиолошките резултати од аеробно/анаеробната култивација зависно од интегритетот на околуплодовите обвивки**

пПРОМ	Негативна аеробна/анаеробна култура	Позитивна аеробна/анаеробна култура	Вкупно
Не (n, %)	43 (58,9%)	30 (41,1%)	73 (100%)
Да (n, %)	53 (68,8%)	24 (31,2%)	77 (100%)
Вкупно	96 (64%)	54 (36%)	150 (100%)

**Графикон 37. Графички приказ на дистрибуција на микробиолошките резултати од аеробно/анаеробната култивација зависно од интегритетот на околуплодовите обвивки**



Добиените резултати покажуваат разлики во дистрибуцијата на позитивните микробиолошки наоди од аеробно/анаеробната култивација, и тоа во корист на групата со сочуван интегритет на околуплодовите обвивки, но Pearson-овиот  $X^2$  тест покажа дека оваа разлика не е статистички сигификантна ( $X^2 = 1.603$ ,  $p = .206$ , за  $p < .05$ ).

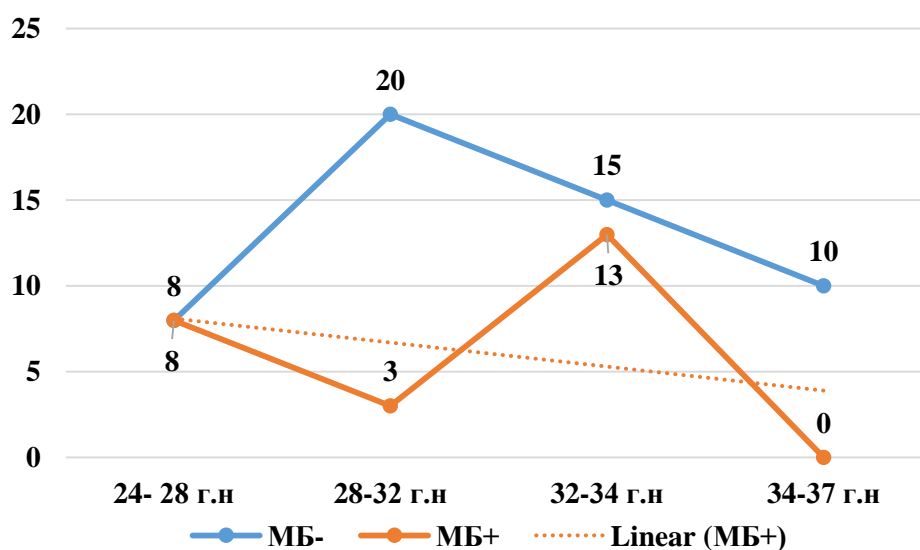
Доколку влијанието на интегритетот на околуплодовите обвивки врз стапката на изолација на микроорганизмите, се разгледува во функција на гестациската возраст, како независна варијабла, може да се забележи дека кај пациентите со пПРОМ, во сите четири групи стапката на позитивни микробиолошки култури е помала во однос на

стапката на негативни наоди (0% позитивни наспроти 100% негативни во групата на гестациска возраст  $34^{+1} - 37^{+0}$  Г.Н., 46% позитивни наспроти 53,6% негативни култури во групата на гестациска возраст  $32^{+0} - 34^{+0}$ ), но разликите помеѓу групите на различна гестациска возраст се евидентни (0% позитивни култури во групата на гестациска возраст  $34^{+1} - 37^{+0}$ , 46,6% во групата на гестациска возраст  $32^{+0} - 34^{+0}$ , 13,1% во групата на гестациска возраст  $28^{+0} - 31^{+6}$  и 50% во групата на гестациска возраст  $24^{+0} - 27^{+6}$ ), а добиената разлика е статистички сигнификантна (Fisher exact  $p=.002$ ,  $z_{p}<.05$ ) во полза на групите со помала гестациска возраст, како што е прикажано во табела 54, а графички претставено на графикон 38.

**Табела 54. Влијанието на пПРОМ во функција на гестациската возраст врз стапката на изолација на микроорганизми при аеробно/анаеробната култивација**

Пациентки СО пПРОМ по гестациска возраст	Негативна аеробна/анаеробна култура	Позитивна аеробна/анаеробна култура	Вкупно
$24^{+0} - 27^{+6}$ Г.Н. (n, %)	8 (50%)	8 (50%)	16 (100%)
$28^{+0} - 31^{+6}$ Г.Н. (n, %)	20 (86,9%)	3 (13,1%)	23 (100%)
$32^{+0} - 34^{+0}$ Г.Н. (n, %)	15 (53,6%)	13 (46,6%)	28 (100%)
$34^{+1} - 37^{+0}$ Г.Н. (n, %)	10 (100%)	0 (0%)	10 (100%)
<b>Вкупно</b>	53 (63,8%)	24 (31,2%)	77 (100%)

**Графикон 38. Графички приказ на влијанието на пПРОМ во функција на гестациската возраст врз стапката на изолација на микроорганизми при аеробно/анаеробната култивација**

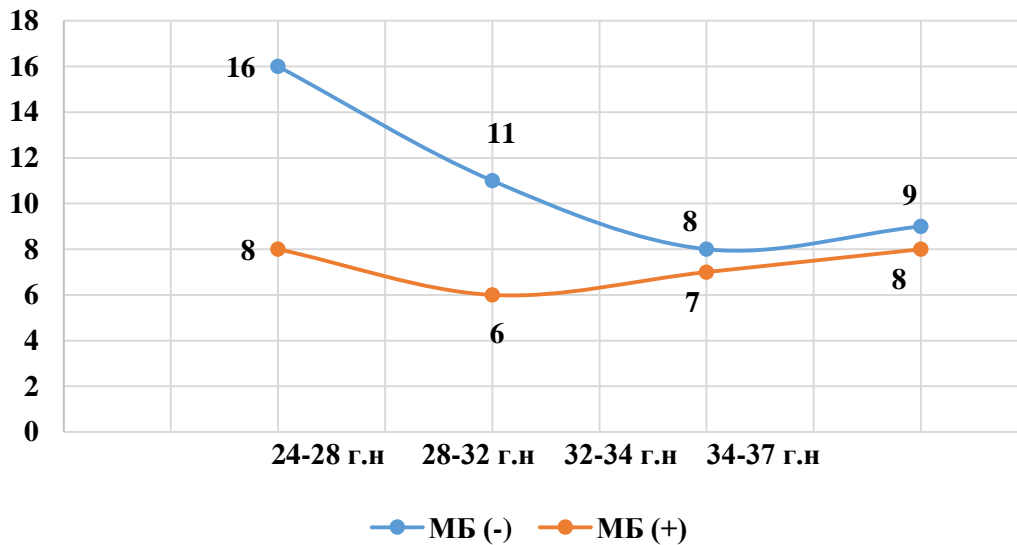


Кај пациентките со уреден интегритет на околуплодовите обвивки, иако се евидентира сличен сооднос помеѓу фреквенцијата на позитивни и негативни микробиолошки наоди во рамките на групите на различна гестациска возраст, разликите помеѓу групите со различна гестациска возраст покажуваат почеста изолација на микроорганизми кај пациентките на повисока гестациска возраст (47,1% во групата 34<sup>+1</sup> - 37<sup>+0</sup> г.н., наспроти 33,3% во групата 24<sup>+0</sup> - 27<sup>+6</sup> г.н.), како што е прикажано во табела 55 и графикон 39. Сепак евидентираните разлики не се статистички сигнификантни ( $\chi^2 = 1.233, p = .745$  за  $p < .05$ )

**Табела 55. Дистрибуција на микробиолошките наоди во рамките на различните гестациски групи кај пациентките со уреден интегритет на околуплодовите обвивки**

Пациентки БЕЗ пПРОМ по гестациска возраст	Негативна аеробна/анаеробна култура	Позитивна аеробна/анаеробна култура	Вкупно
24 <sup>+0</sup> - 27 <sup>+6</sup> г.н. (n, %)	16 (66,7%)	8 (33,3%)	24 (100%)
28 <sup>+0</sup> - 31 <sup>+6</sup> г.н. (n, %)	11 (64,7%)	6 (35,2%)	17 (100%)
32 <sup>+0</sup> - 34 <sup>+0</sup> г.н. (n, %)	8 (53,3%)	7 (46,7%)	15 (100%)
34 <sup>+1</sup> - 37 <sup>+0</sup> г.н. (n, %)	9 (52,9%)	8 (47,1%)	17 (100%)
<b>Вкупно</b>	<b>44 (60,3%)</b>	<b>29 (39,7%)</b>	<b>73 (100%)</b>

**Графикон 39. Графички приказ на дистрибуција на микробиолошките наоди во рамките на различните гестациски групи кај пациентките со уреден интегритет на околуплодовите обвивки**



Кога е во прашање времето поминато од пПРОМ до породувањето, како независна варијабла, анализата на резултатите од оваа студија покажаа дека кај пациентките кај кои  $t$  пПРОМ > 48 часа, микробиолошкиот наод при аеробно/анаеробната култивација почесто се позитивни во однос на пациентките со  $t$  пПРОМ < 48 часа (34,1% наспроти 27,3%). Сепак евидентираната разлика во фреквенциите на микробиолошките наоди не е статистички сигнификатна ( $X^2 = 0.409$ ,  $p = .052$  за  $p < .05$ ). Разликите во дистрибуцијата на микробиолошките наоди во функција на времето поминато од пПРОМ до породувањето се претставени во табела 56, а графички претставени на графикон 40.

**Табела 56. Дистрибуција на микробиолошките наоди при аеробно/анаеробната култивација во функција на времето поминато од пПРОМ до породувањето**

$t$ пПРОМ	Негативна аеробна/анаеробна култура	Позитивна аеробна/анаеробна култура	Вкупно
> 48 часа (n, %)	29 (65.9%)	15 (34,1%)	44 (100%)
< 48 часа (n, %)	24 (72.7%)	9 (27.3%)	33 (100%)
<b>Вкупно</b>	<b>53 (68.8%)</b>	<b>24 (31.2%)</b>	<b>77 (100%)</b>

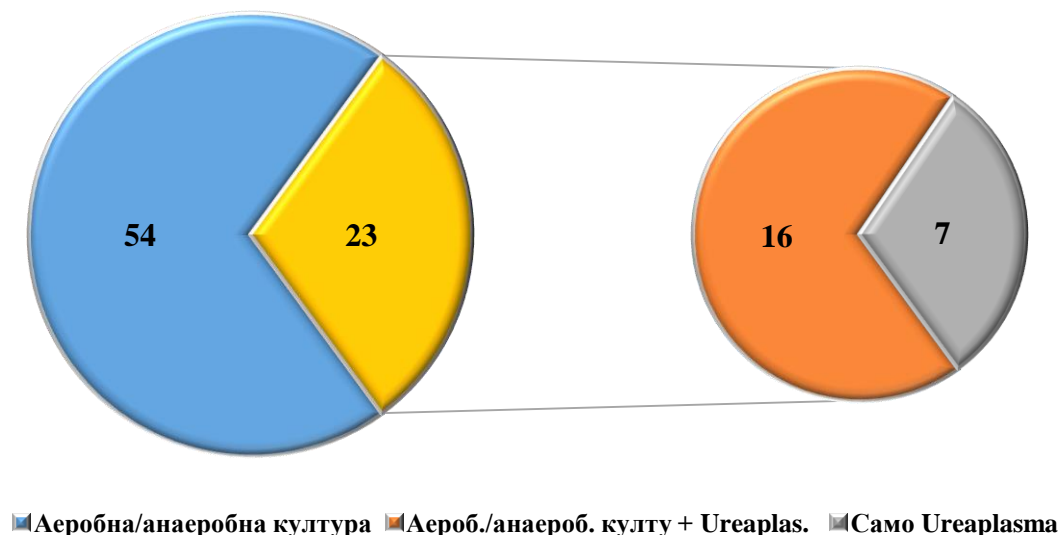
**Графикон 40. Графички приказ на дистрибуцијата на микробиолошките наоди при аеробно/анаеробната култивација во функција на времето поминато од пПРОМ до поордувањето**



### VIII.3.2 *Ureaplasma urealyticum* како ризик фактор во појавата на акутните инфламаторни промени на фетоплацентарната единица

Од посебен интерес за оваа студија е влијанието на *Ureaplasma urealyticum* врз фреквенцијата на акутните инфламаторни промени на постелката, папочникот и околуплодовите обвивки. Од вкупниот број пациентки со позитивен микробиолошки наод (61), кај дури 23 (37,7%) докажано е присуството на *Ureaplasma*. Од тоа, кај 7 пациентки овој микробиолошки чинител е изолиран самостојно, додека пак кај 16 во комбинација со други микробиолошки чинители, како што е прикажано на графикон 41.

Графикон 41. Дистрибуција на *ureaplasma urealyticum* во испитуваната популација



Анализата на дистрибуцијата на акутните инфламаторни промени на фетоплацентарната единица, во рамките на групата со позитивен микробиолошки наод, покажа дека од вкупниот број пациентки со изолирана *Ureaplasma* од плацентарниот диск, акутни инфламаторни промени во прилог на акутен хориоамнионитис (матернален инфламаторен одговор од кој било стадиум и степен) се присутни кај 19 пациентки. За одбележување е што кај сите пациентки, кај кои *Ureaplasma urealyticum* е единствен изолиран микробиолошки чинител (7 пациентки, 100%), хистопатолошката анализа покажува присуство на промени кои одат во прилог на матернален инфламаторен одговор од кој било стадиум и степен, наспроти 75% (12/16 пациентки) кај кои истата е изолирана во комбинација со други микробиолошки агенси. Сепак, утврдените разлики во дистрибуцијата помеѓу пациентките со изолирана *Ureaplasma* како единствен микробиолошки агенс, наспроти оние со комбиниран микробиолошки наод, не е статистички сигнификантна (Fisher exact  $p = .27$  за  $p < .05$ )

За разлика од матерналниот, кога е во прашање феталниот инфламаторен одговор од кој било стадиум и степен, хистопатолошката анализа покажува дека присуството на

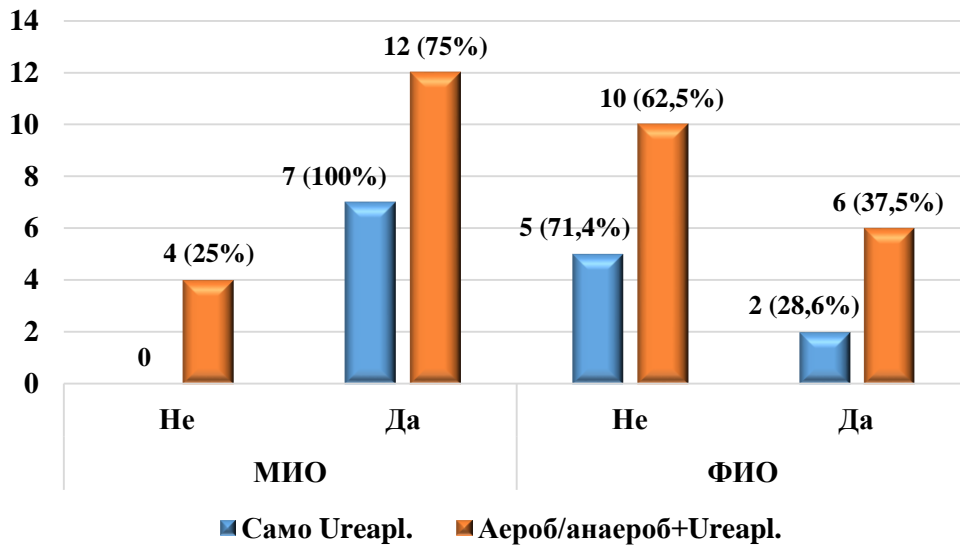
*Ureplasma urealythicum* не условува зголемена фреквенција на феталниот инфламаторен одговор. Напротив, кај само 28,6% од пациентките со изолирана *Ureplasma*, како единствен микробиолошки чинител, присутни се акутни инфламаторни промени кои сугерираат фетален инфламаторен одговор од кој било стадиум и степен, односно кај 37,5% од пациентките кај кои *Ureaplasma urealythicum* е присутна во комбинација со други микробиолошки агенси. Според очекувањата, утврдените разлики во дистрибуцијата на феталниот инфламаторен одговор не се статистички сигнификантни (Fisher exact  $p=1$ , за  $p<.05$ )

Разликите во дистрибуцијата на матерналниот и феталниот инфламаторен одговор од кој било стадиум и степен зависно од присуството на *Ureplasma Urealythicum*, самостојно или во комбинација со други микробиолошки агенси е прикажано во табела 57, а графички презентирани на графикон 42.

**Табела 57. Дистрибуција на акутните инфламаторни промени на фетоплацентарната единица од кој било стадиум и степен зависно од присуството на *Ureplasma urealythicum***

Микробиолошки наод	Матернален инфламаторен одговор		Фетален инфламаторен одговор	
	Не	Да	Не	Да
<b>Ureplasma U.</b> n (%)	0 (0%)	7 (100%)	5 (71,4%)	2 (28,6%)
<b>Аероб./анаероб. + Ureaplasma U.</b> n (%)	4 (25%)	12 (75%)	10 (62,5%)	6 (37,5%)

**Графикон 42. Графички приказ на дистрибуција на акутните инфламаторни промени на фетоплацентарната единица од кој било стадиум и степен зависно од присуството на *Ureaplasma urealythicum***



За разлика од позитивниот микробиолошки наод при аеробната/анаеробната култивација, резултатите од оваа студија покажаа дека, позитивниот наод за *Ureaplasma urealythicum*, од примероците земени од границата помеѓу плацентарниот диск и амнионот, ја зголемува фреквенцијата на акутните инфламаторни промени на постелката и околуплодовите обвивки (матернален инфламаторен одговор), но и на акутните инфламаторни промени на папочникот (фетален инфламаторен одговор), во споредба со пациентките со негативен микробиолошки наод.

Анализата на фреквенцијата на акутните инфламаторни промени на фетоплацентарната единица од кој било стадиум и степен, покажа дека кај пациентките кај кои овој микробиолошки агенс е присутен во комбинација со други агенси, во 75% (12/16) од случаите присутени се хистопатолошки промени од типот акутен хориоамнионитис, наспроти 50,6% од пациентките кај кои не е изолиран ниту еден микробиолошки чинител. Истовремено, кај пациентките кај кои *Ureaplasma urealythicum* е присутна самостојно, како единствен микробиолошки агенс, во 100% од случаите (7/7), присутни се хистопатолошки промени кои одат во прилог на матернален инфламаторен одговор од кој било стадиум и степен, наспроти 50,6% од пациентките кај кои микробиолошката анализа не покажува присуство на микробна инвазија на постелката и околуплодовите обвивки. Утврдените разлики во дистрибуцијата, не се статистички сигнификантни (Fisher exact  $p=.1$ , за  $p<.05$ ) во случаите со изолирана *Ureaplasma* во комбинација со други микробиолошки агенси наспроти случаите со негативен микробиолошки наод, но статистички се сигнификантни (Fisher exact  $p=.014$ , за  $p<.05$ ) во случаите со самостојно изолирана *Ureaplasma* наспроти оние со негативен микробиолошки наод.

Разликите во дистрибуцијата на матерналниот инфламаторен одговор од кој било стадиум и степен зависно од присуството на *Ureaplasma urealythicum*, самостојно или во комбинација со други микробиолошки агенси, наспроти оние со негативен

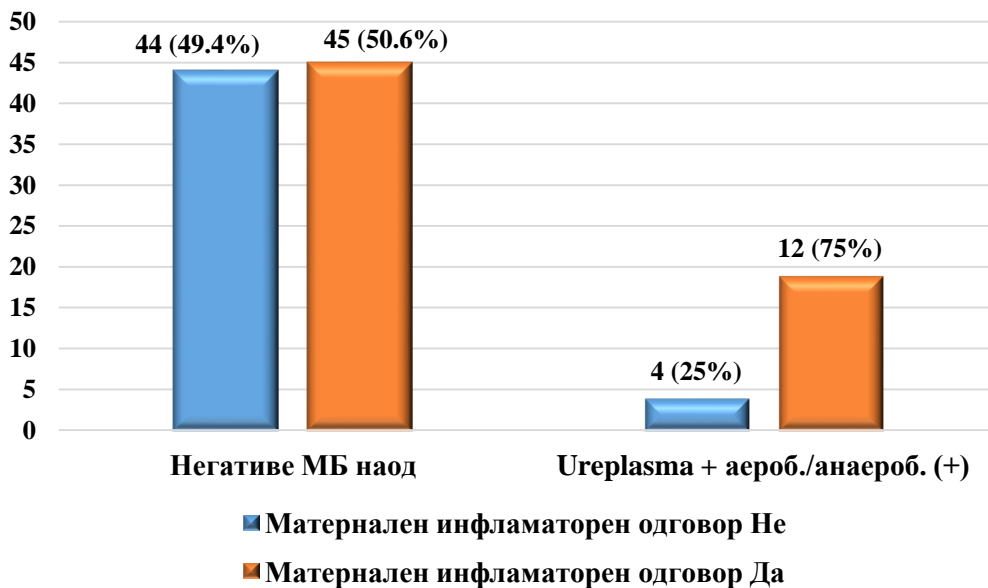


микробиолошки наод се прикажани во табелите 59 и 60, и графички презентирани на графиконите 43 и 44.

**Табела 59. Дистрибуција на матерналниот инфламаторен одговор зависно од микробиолошкиот наод (негативен или позитивен за *Ureaplasma U.* во комбинација со други микробни агенси)**

Микробиолошки наод	Матернален инфламаторен одговор		Вкупно
	Не	Да	
Негативен МБ наод, n (%)	44 (49,4%)	45 (50,6%)	89 (100%)
Аероб./анаероб. + <i>Ureaplasma U.</i> , n (%)	4 (25%)	12 (75%)	16 (100%)
<b>Вкупно</b>	<b>48 (45.7%)</b>	<b>57 (54.3%)</b>	<b>105 (100%)</b>

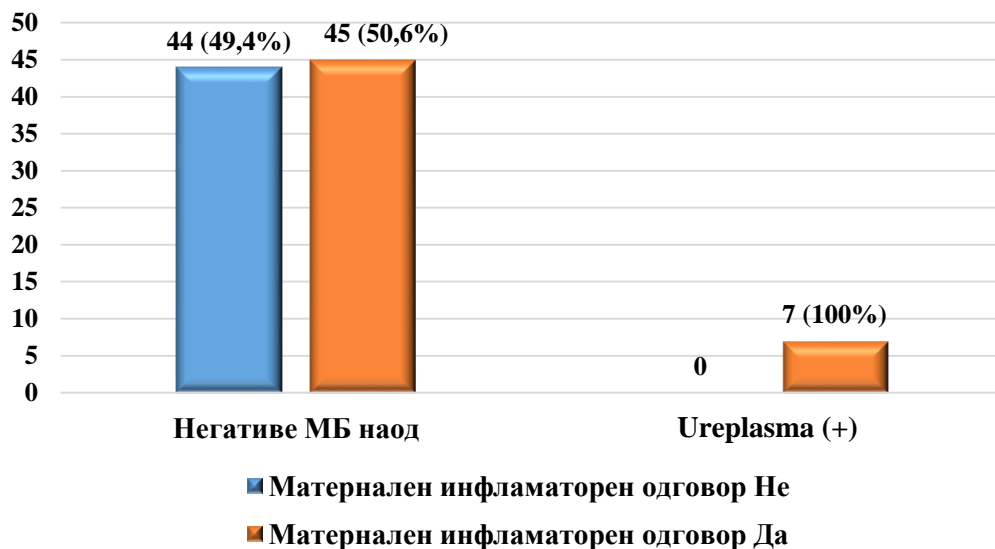
**Графикон 43. Графички приказ на дистрибуција на матерналниот инфламаторен одговор зависно од микробиолошкиот наод (негативен или позитивен за *Ureaplasma U.* во комбинација со други микробни агенси)**



**Табела 60. Дистрибуција на матерналниот инфламаторен одговор зависно од микробиолошкиот наод (негативен или позитивен за *Ureaplasma U.*)**

Микробиолошки наод	Матернален инфламаторен одговор		Вкупно
	Не	Да	
Негативен МБ наод, n (%)	44 (49,4%)	45 (50,6%)	89 (100%)
<i>Ureaplasma U.</i> , n (%)	0 (0%)	7 (100%)	7 (100%)
<b>Вкупно</b>	44 (45,8%)	52 (54,2%)	96 (100%)

**Графикон 44. Графички приказ на дистрибуцијата на матерналниот инфламаторен одговор зависно од микробиолошкиот наод (негативен или позитивен за *Ureaplasma U.*)**



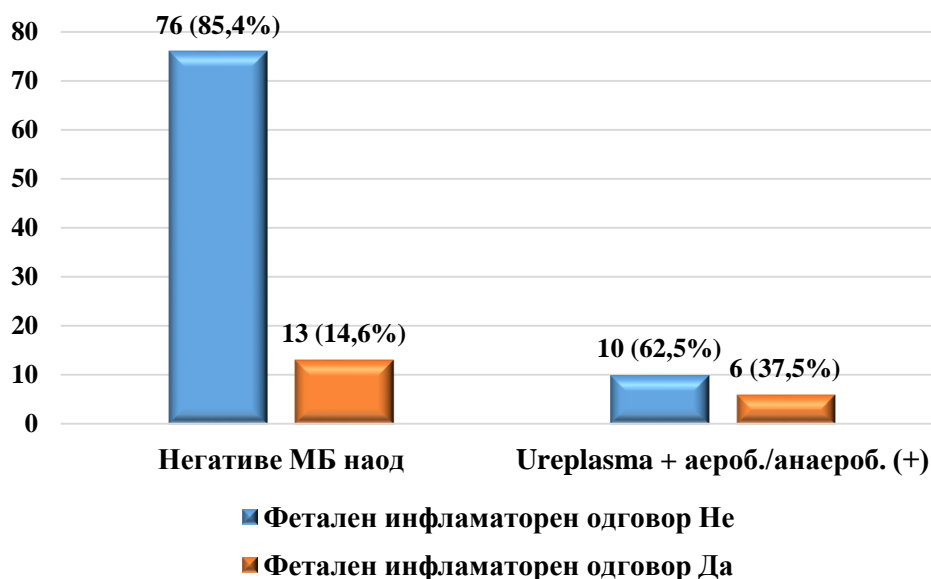
Споменаваме дека дистрибуцијата на хистопатолошките промени кои се одраз на феталниот инфламаторен одговор, не покажуваат динамика како оние кои се одраз на матерналниот одговор. Резултатите од оваа студија покажуваат нешто почеста појава на фетален инфламаторен одговор од кој било стадиум и степен, во групата на пациентки со позитивен микробиолошки наод за *Ureaplasma urealyticum* во комбинација со други агенси, наспроти оние со негативен микробиолошки наод (37,5% наспроти 14,6%), но и во групата со позитивен наод само за *Ureaplasma urealyticum* наспроти оние со негативен микробиолошки наод (28,6% наспроти 14,6%). Овие разлики во дистрибуцијата на позитивниот фетален инфламаторен одговор не се статистички сигнификантни (Fisher exact  $p=.36$ , за  $p<.05$ ) за случаите со изолирана *Ureaplasma* во комбинација со други микробиолошки агенси наспроти случаите со негативен микробиолошки наод, но не се статистички сигнификантни ниту во случаите во кои *Ureaplasma* е изолирана самостојно наспроти оние со негативен микробиолошки наод (Fisher exact  $p=.33$ , за  $p<.05$ ).

Разликите во дистрибуцијата на феталниот инфламаторен одговор од кој било стадиум и степен зависно од присуството на *Ureaplasma urealyticum*, самостојно или во комбинација со други микробиолошки агенси, наспроти оние со негативен микробиолошки наод се прикажани во табелите 61 и 62, и графички презентирани на графиконите 45 и 46.

**Табела 61. Дистрибуција на феталниот инфламаторен одговор зависно од микробиолошкиот наод (негативен или позитивен за *Ureaplasma U.* во комбинација со други микробни агенси)**

Микробиолошки наод	Фетален инфламаторен одговор		Вкупно
	Не	Да	
Негативен МБ наод, n (%)	76 (85,4%)	13 (14,6%)	89 (100%)
Аероб./анаероб. + <i>Ureaplasma U.</i> , n (%)	10 (62,5%)	6 (37,5%)	16 (100%)
<b>Вкупно</b>	<b>86 (81,9%)</b>	<b>19 (18,1%)</b>	<b>105 (100%)</b>

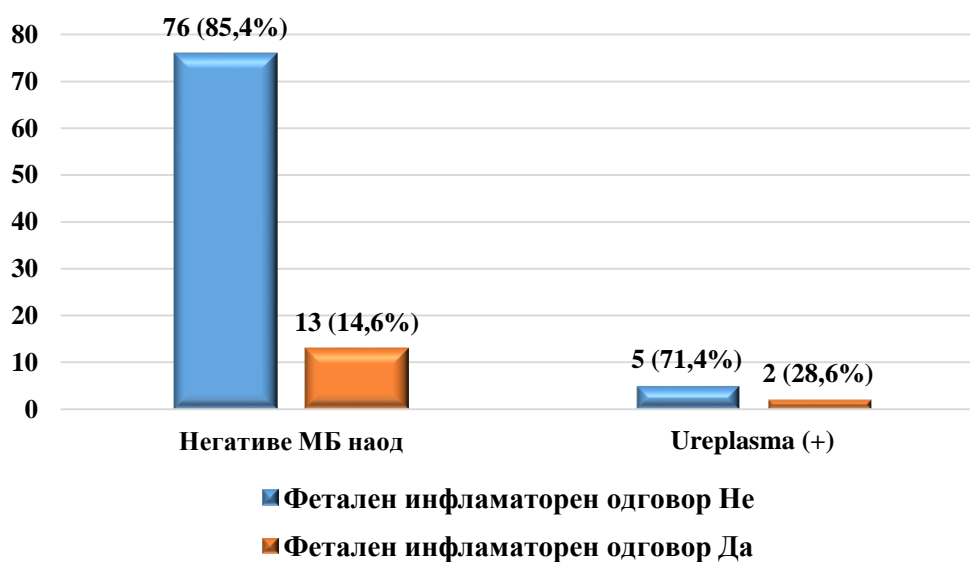
**Графикон 45. Графички приказ на дистрибуцијата на феталниот инфламаторен одговор зависно од микробиолошкиот наод (негативен или позитивен за *Ureaplasma U.*)**



**Табела 62. Дистрибуција на феталниот инфламаторен одговор зависно од микробиолошкиот наод (негативен или позитивен за *Ureaplasma U.*)**

Микробиолошки наод	Фетален инфламаторен одговор		Вкупно
	Не	Да	
Негативен МБ наод, n (%)	76 (85,4%)	13 (14,6%)	89 (100%)
<i>Ureaplasma U.</i> , n (%)	5 (71,4%)	2 (28,6%)	7 (100%)
<b>Вкупно</b>	<b>81 (84,4%)</b>	<b>15 (15,6%)</b>	<b>96 (100%)</b>

**Графикон 46. Графички приказ на дистрибуцијата на феталниот инфламаторен одговор зависно од микробиолошкиот наод (негативен или позитивен за *Ureaplasma U.*)**



За поголема прегледност, во табела 63, прикажани се резултатите од анализата на статистичката сигнификантност на разликите во дистрибуцијата, како за матерналниот, така и за феталниот инфламаторен одговор од кој било стадиум и степен.

**Табела 63. Статистичка сигнификантност на разликите во дистрибуцијата за матерналниот и за феталниот инфламаторен одговор од кој било стадиум и степен**

Микробиолошки наод	Инфламаторен одговор	Fisher exact <i>p</i>
Позитивен само за Ureaplasma vs. позитивна аероб./анаеробна култ. + Ureaplasma	Матернален инфламаторен одговор	.27
	Фетален инфламаторен одговор	1
Негативен наод vs. Позитивен наод (аероб./анаеробна култ. +Ureaplasma)	Матернален инфламаторен одговор	.1
	Фетален инфламаторен одговор	.36
Негативен наод vs. изолиран позитивен наод за Ureaplasma	Матернален инфламаторен одговор	.01*
	Фетален инфламаторен одговор	.32

\* статистички сигнификантно за  $p < .05$

Иако анализата на разликите во дистрибуцијата на матерналниот и феталниот инфламаторен одговор од кој било стадиум и степен, не покажа статистички сигнификантна разлика во дистрибуцијата при споредбата помеѓу групите со негативен микробиолошки наод и групите со позитивен наод за Ureaplasma urealyticum во комбинација со други микробиолошки агенси, и при споредбата помеѓу групите со негативен микробиолошки наод и онаа со позитивен наод само за Ureaplasma urealyticum, освен за матерналниот инфламаторен одговор во оваа група, се поставува прашањето дали постои статистички сигнификантна разлика во дистрибуцијата на

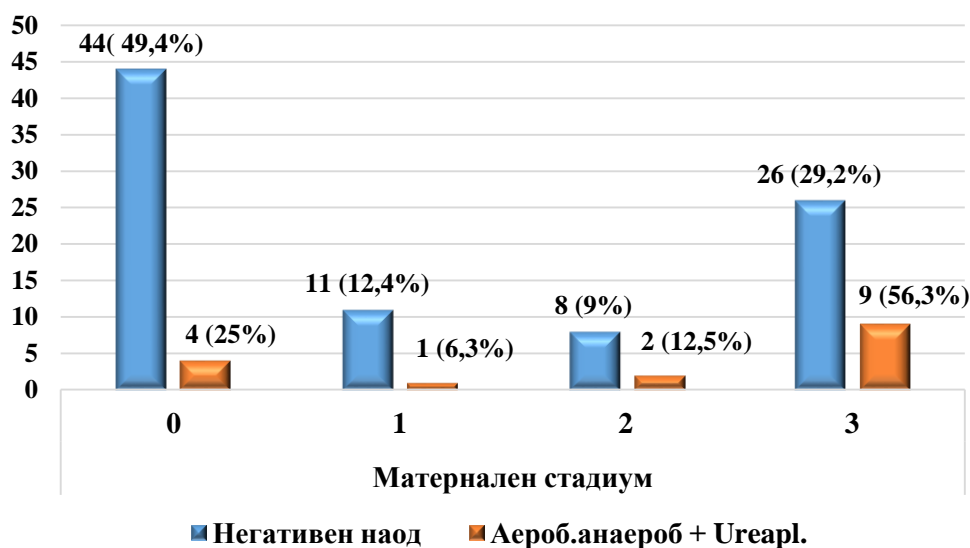
различните стадиуми и степени на матернален и фетален инфламаторен одговор. Логичниот заклучок кој би произлегол од претходната анализа е дека ваква разлика не постои односно дека разликите во дистрибуцијата на различните стадиуми и степени на матернален и фетален инфламаторен одговор не се статистички сигнификантни. Сепак, анализата на овие разлики во дистрибуцијата не кореспондираат со очекуваните во рамките на  $H^0$  (нулта хипотеза).

Анализата на дистрибуцијата на различните стадиуми и степени за матерналниот инфламаторен одговор покажаа дека во групата со комбинирана микробиолошка компонента (*Ureaplasma* + друг аеробен или анаеробен микробиолошки чинител) доминираат пациентите со напреднат стадиум (стадиум 3) и тежок степен (степен 2) на акутни инфламаторни промени на постелката (тип некротизирачки хориоамнионитис со субхоријални микроапсцеси). Од вкупниот број пациентки во оваа група ( $n=16$ ), дури 56,3% имаат напреднат стадиум (стадиум 3), а дури 75% имаат тежок степен (степен 2) на акутни инфламаторни промени на постелката и околуплодовите обвивки, наспроти 29,2% со напреднат стадиум (стадиум 3) и 36% со тежок степен (степен 2) во групата со негативен микробиолошки наод. И покрај утврдените разлики во дистрибуцијата на различните стадиуми на матернален инфламаторен одговор, истите не се статистички сигнификантни ( $X^2=4.9925$ ,  $p=.18$ , за  $p<.05$ ), но статистички сигнификантна е разликата во дистрибуцијата на степените на матернален инфламаторен одговор (Fisher exact  $p=.013$ , за  $p<.05$ ). Дистрибуцијата на различните стадиуми и степени на матерналниот инфламаторен одговор се прикажани во табелите 64 и 65, а графички презентирани на графиконите 47 и 48.

**Табела 64. Дистрибуција на различните стадиуми на матерналниот инфламаторен одговор зависно од микробиолошкиот наод (негативен или позитивен за *Ureaplasma* во комбинација со други агенси)**

Микробиолошки чинител	Матернален стадиум				Вкупно
	0	1	2	3	
Негативни, n (%)	44 (49.4%)	11(12.4%)	8 (9%)	26 (29.2%)	89 (100%)
Аероб./анаероб. + <i>Ureaplasma</i> ,n (%)	4 (25%)	1(6.3%)	2 (12.5%)	9 (56.3%)	16 (100%)
<b>Вкупно</b>	48 (45.7%)	12 (11.5%)	10 (9.5%)	37 (35.3%)	105 (100%)

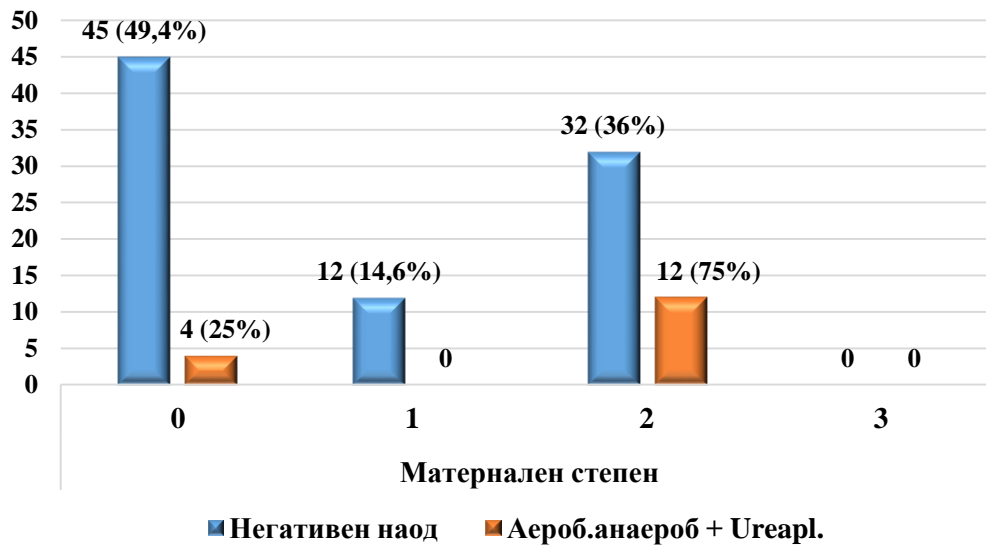
**Графикон 47. Графички приказ на дистрибуцијата на различните стадиуми на матерналниот инфламаторен одговор зависно од микробиолошкиот наод (негативен или позитивен за Ureaplasma во комбинација со други агенси)**



**Табела 65. Дистрибуција на различните степени на матерналниот инфламаторен одговор зависно од микробиолошкиот наод (негативен или позитивен за Ureaplasma во комбинација со други агенси)**

Микробиолошки чинител	Матернален степен				Вкупно
	0	1	2	3	
Негативни, n (%)	45 (49.4%)	12 (14.6%)	32 (36%)	0 (0%)	89 (100%)
Аероб./анаероб. + Ureaplasma, n (%)	4 (25%)	0 (0%)	12 (75%)	0 (0%)	16 (100%)
Вкупно	49 (46.6%)	12 (11.5%)	44 (41.9%)	0 (0%)	105 (100%)

**Графикон 48. Графички приказ на дистрибуцијата на различните степени на матерналниот инфламаторен одговор зависно од микробиолошкиот наод (негативен или позитивен за *Ureaplasma* во комбинација со други агенси)**



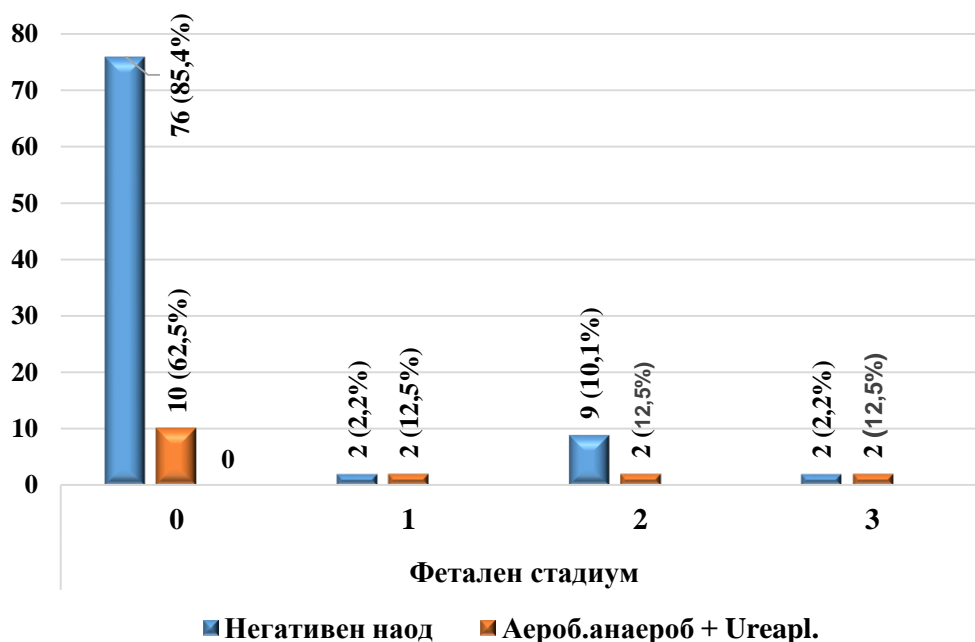
Анализата на дистрибуцијата на различните степени и стадиуми на феталниот инфламаторен одговор исто така покажува поизразено присуство на сите стадиуми и степени на фетален инфламаторен одговор (стадиум 1, 2 и 3) кај пациентките со комбиниран микробиолошки наод (Аеробни/анаеробни микробиолошки чинители и *Ureaplasma*), наспроти оние со негативен микробиолошки наод. Анализата на стадиумите на феталниот инфламаторен одговор покажа рамномерна дистрибуција на сите три стадиуми (12,5% за стадиум 1, 2 и 3) кај пациентките со позитивен микробиолошки наод, наспроти 2,2% за стадиум 3, 10,1% за стадиум 2 и 2,2% за стадиум 1 во групата со негативен наод. Разликите се евидентни и во степените на феталниот инфламаторен одговор и тоа 12,5% од пациентките со позитивен наод покажуваат степен 2, а 25% степен 1 на фетален инфламаторен одговор, наспроти 3,4% и 11,2% за соодветните степени на фетален инфламаторен одговор во групата со негативен микробиолошки наод. Утврдените разлики во дистрибуцијата се статистички сигнификантни како за стадиумот така и за степенот на фетални инфламаторни промени ( $X^2=8.426$ ,  $p=.04$  за  $p<.05$  за стадиумот; Fisher exact  $p=.03$  за  $p<.05$  за степенот на фетални инфламаторни промени). Дистрибуцијата на различните стадиуми и степени на феталниот инфламаторен одговор се прикажани во табелите 66 и 67, а графички презентирани на графиконите 49 и 50.



**Табела 66. Дистрибуција на различните стадиуми на феталниот инфламаторен одговор зависно од микробиолошкиот наод (негативен или позитивен за Ureaplasma во комбинација со други агенси)**

Микробиолошки чинител	Фетален стадиум				Вкупно
	0	1	2	3	
Негативни, n (%)	76 (85.4%)	2 (2.2%)	9 (10.1%)	2 (2.2%)	89 (100%)
Аероб./анаероб. + Ureaplasma, n (%)	10 (62.5%)	2 (12.5%)	2 (12.5%)	2 (12.5%)	16 (100%)
<b>Вкупно</b>	<b>86 (81.9%)</b>	<b>4 (3.8%)</b>	<b>11 (11.5%)</b>	<b>4 (3.8%)</b>	<b>105 (100%)</b>

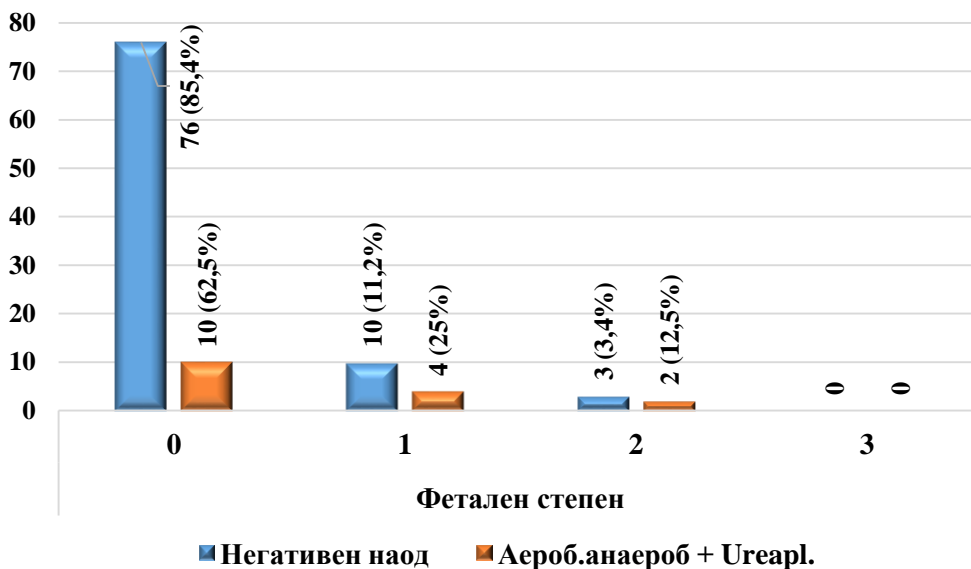
**Графикон 49. Графички приказ на дистрибуцијата на различните стадиуми на феталниот инфламаторен одговор зависно од микробиолошкиот наод (негативен или позитивен за Ureaplasma во комбинација со други агенси)**



**Табела 67. Дистрибуција на различните степени на феталниот инфламаторен одговор зависно од микробиолошкиот наод (негативен или позитивен за *Ureaplasma* во комбинација со други агенси)**

Микробиолошки чинител	Фетален степен				Вкупно
	0	1	2	3	
Негативни, n (%)	76 (85.4%)	10 (11.2%)	3 (3.4%)	0 (0%)	89 (100%)
Аероб./анаероб. + <i>Ureaplasma</i> , n (%)	10 (62.5%)	4 (25%)	2 (12.5%)	0 (0%)	16 (100%)
<b>Вкупно</b>	<b>86 (81.9%)</b>	<b>14 (13.3%)</b>	<b>5 (4.8%)</b>	<b>0 (0%)</b>	<b>105 (100%)</b>

**Графикон 50. Графички приказ на дистрибуцијата на различните степени на феталниот инфламаторен одговор зависно од микробиолошкиот наод (негативен или позитивен за *Ureaplasma* во комбинација со други агенси)**



Кога е во прашање изолираното присуство на *Ureaplasma urealyticum* наспроти негативниот микробиолошки наод анализата на дистрибуцијата на различните стадиуми и степени на матерналниот инфламаторен одговор покажа доминација на напреднатиот и интермедиерниот стадиум (стадиум 2 и стадиум 3) на инфламаторни промени на постелката и околуплодовите обвивки, како и на тешкиот степен на инфламаторни промени (степен 2). Од вкупниот број пациентки со позитивен наод за

Ureaplasma U., без придружни микробиолошки чинители (n=7), 42,9% покажуваат присуство на напреднат, а исто толкав број (42,9%) покажуваат присуство на интермедиерен стадиум на матернален инфламаторен одговор, наспроти 29,2% од пациентките со негативен микробиолошки наод кои покажуваат напреднат стадиум (стадиум 3), односно 9% од оваа група пациентки кои покажуваат интермедиерен стадиум (стадиум 2) на матернален инфламаторен одговор. Утврдените разлики во дистрибуцијата на стадиумите на матернален инфламаторен одговор помеѓу обете групи се статистички сигнификантни (Fisher exact  $p<.01$ , за  $p<.05$ ).

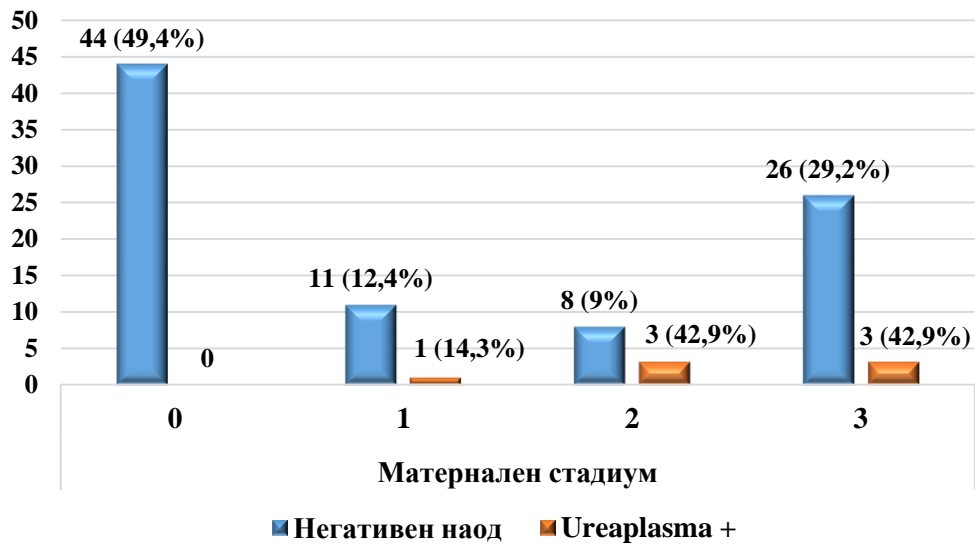
Од пациентките со позитивен наод за Ureaplasma urealythicum, кај 87,5% анализата на ткивните примероци од постелката и околуплодовите обвивки покажува тежок степен на матернален инфламаторен одговор (степен 2), за разлика од 36% од пациентките со негативен микробиолошки наод. Утврдените разлики во дистрибуцијата на степените на матернален инфламаторен одговор се статистички сигнификантни (Fisher exact  $p=.01$ , за  $p<0.05$ )

Разликите во дистрибуцијата на различните стадиуми и степени на матернален инфламаторен одговор зависно од самостојното присуство на Ureaplasma urealythicum наспроти негативниот микробиолошки наод, се прикажани во табелите 68 и 69, а графички презентирани во графиконите 51 и 52.

**Табела 68. Дистрибуција на различните стадиуми на матерналниот инфламаторен одговор зависно од микробиолошкиот наод (негативен или позитивен за Ureaplasma urealythicum)**

Микробиолошки чинител	Матернален стадиум				Вкупно
	0	1	2	3	
Негативни, n (%)	44 (49.4%)	11(12.4%)	8 (9%)	26 (29.2%)	89 (100%)
Ureaplasma U., n (%)	0 (0%)	1 (14.3%)	3 (42.9%)	3 (42.9%)	7 (100%)
Вкупно	44 (45.8%)	12 (12.5%)	11 (11.5%)	29 (30.2%)	96 (100%)

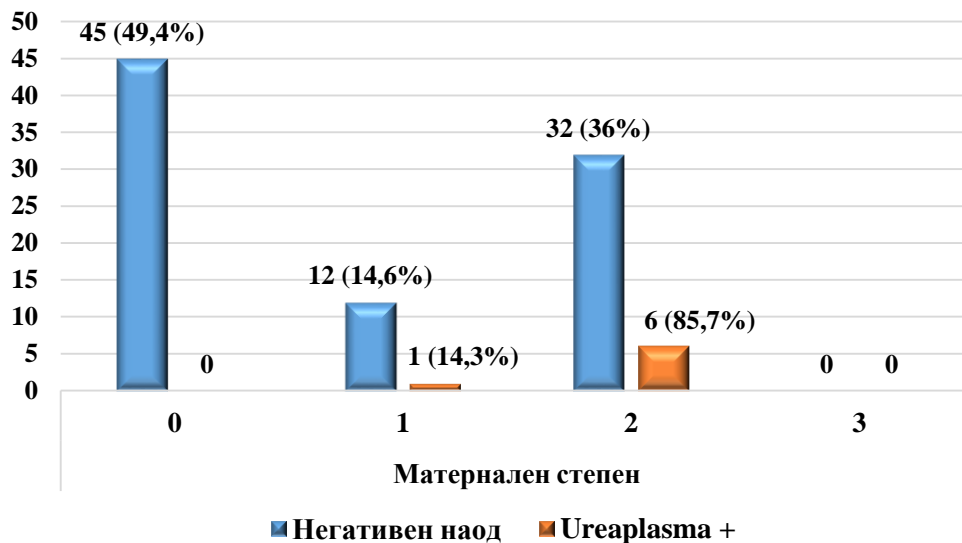
**Графикон 51. Графички приказ на дистрибуција на различните стадиуми на матерналниот инфламаторен одговор зависно од микробиолошкиот наод (негативен или позитивен за *Ureaplasma urealythicum*)**



**Табела 68. Дистрибуција на различните степени на матерналниот инфламаторен одговор зависно од микробиолошкиот наод (негативен или позитивен за *Ureaplasma urealythicum*)**

Микробиолошки чинител	Матернален степен				Вкупно
	0	1	2	3	
Негативни, n (%)	45 (49.4%)	12 (14.6%)	32 (36%)	0 (0%)	89 (100%)
Ureaplasma, n (%)	0 (0%)	1 (14.3%)	6 (85.7%)	0 (0%)	7 (100%)
Вкупно	45 (40.7%)	13 (12.7%)	38 (45.3%)	0 (0%)	96 (100%)

**Графикон 51. Графички приказ на дистрибуција на различните степени на матерналниот инфламаторен одговор зависно од микробиолошкиот наод (негативен или позитивен за *Ureaplasma urealyticum*)**



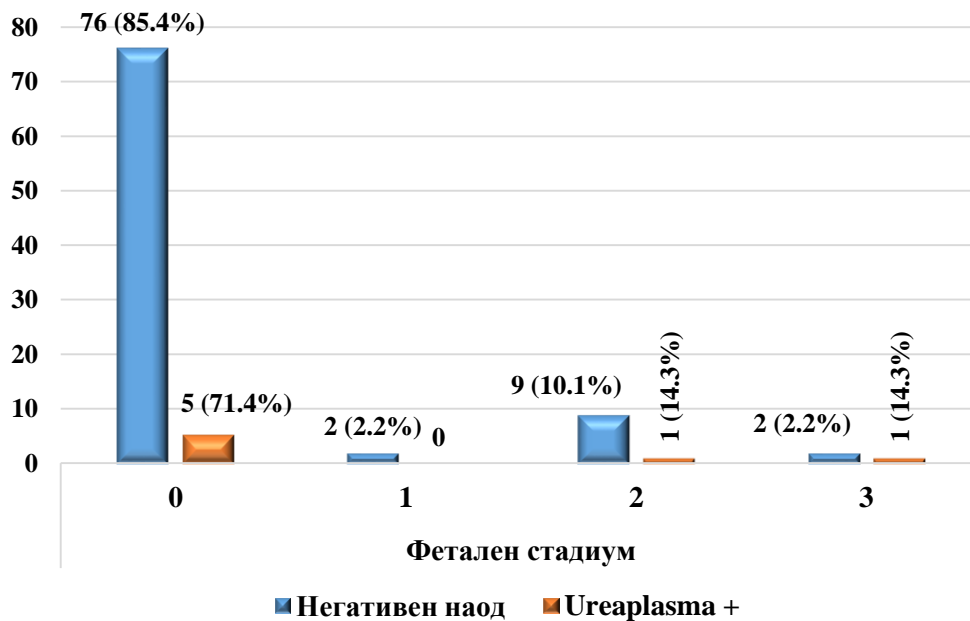
За разлика од матерналниот, феталниот инфламаторен одговор не покажува така изразени разлики во дистрибуцијата на различните степени и стадиуми. Иако во процентот на пациентки во групата со позитивен наод за *Ureaplasma urealyticum* кои имаат напреднат и интермедиерен стадиум на фетален инфламаторен одговор (стадиум 3 и 2) е повисок во однос на групата со негативен микробиолошки наод (14,3% наспроти 2,2% за стадиум 3, и 14,3% наспроти 10,1% за стадиум 2), сепак далеку е поголем процентот на пациентки со негативен хистопатолошки наод т.е. пациентки кај кои анализата на ткивните примероци не открива знаци на фетален инфламаторен одговор (71,4% наспроти 85,4%). Анализата на ткивните примероци од папочникот кај пациентките во групата со позитивен наод за *Ureaplasma urealyticum* покажува повисока фреквенција на тешкиот степен на фетален инфламаторен одговор (степен 2) наспроти пациентките со негативен микробиолошки наод (28,6% наспроти 3,4%), но и во овој случај многу е повисока фреквенцијата на хистопатолошки наоди кои се негативни за феталниот инфламаторен одговор (71,4% наспроти 85,4%). Од таму, според очекувањата, овие разлики во дистрибуцијата на хистопатолошките промени на папочникот, кои одат во прилог на фетален инфламаторен одговор, не се статистички сигнификантни ниту за стадиумот, ниту пак за степенот на феталниот инфламаторен одговор (Fisher exact  $p=.26$  за  $p<.05$  за стадиумот, односно Fisher exact  $p=.06$  за  $p<.05$  за степенот на фетален инфламаторен одговор).

Разликите во дистрибуцијата на различните стадиуми и степени на фетален инфламаторен одговор прикажани се во табелите 69 и 70, а графички презентирани во графиконите 52 и 53.

**Табела 69. Дистрибуција на различните стадиуми на феталниот инфламаторен одговор зависно од микробиолошкиот наод (негативен или позитивен за *Ureaplasma urealythicum*)**

Микробиолошки чинител	Фетален стадиум				Вкупно
	0	1	2	3	
Негативни, n (%)	76 (85.4%)	2 (2.2%)	9 (10.1%)	2 (2.2%)	89 (100%)
<i>Ureaplasma</i> , n (%)	5 (71.4%)	0 (0%)	1 (14.3%)	1 (14.3%)	7 (100%)
Вкупно	81 (84.4%)	2 (2.1%)	10 (10.4%)	3 (3.1%)	96 (100%)

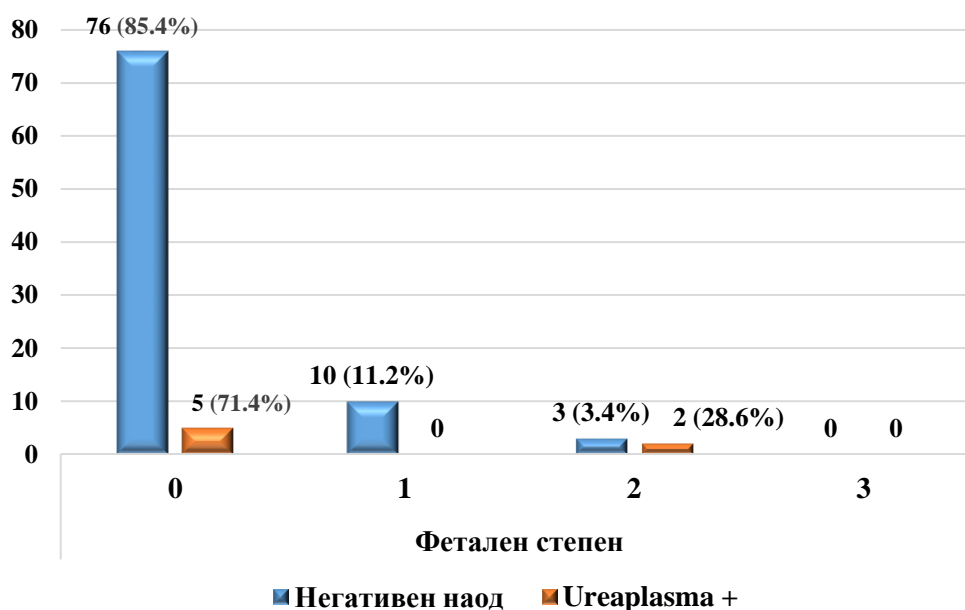
**Графикон 52. Графички приказ на дистрибуција на различните стадиуми на феталниот инфламаторен одговор зависно од микробиолошкиот наод (негативен или позитивен за *Ureaplasma urealythicum*)**



**Табела 70. Дистрибуција на различните степени на феталниот инфламаторен одговор зависно од микробиолошкиот наод (негативен или позитивен за *Ureaplasma urealyticum*)**

Микробиолошки чинител	Фетален степен				Вкупно
	0	1	2	3	
Негативни, n (%)	76 (85.4%)	10 (11.2%)	3 (3.4%)	0 (0%)	89 (100%)
<i>Ureaplasma</i> , n (%)	5 (71.4%)	0 (0%)	2 (28.6%)	0 (0%)	7 (100%)
<b>Вкупно</b>	<b>81 (84.4%)</b>	<b>10 (10.4%)</b>	<b>5 (5.2%)</b>	<b>0 (0%)</b>	<b>96 (100%)</b>

**Графикон 53. Графички приказ на дистрибуција на различните степени на феталниот инфламаторен одговор зависно од микробиолошкиот наод (негативен или позитивен за *Ureaplasma urealyticum*)**



Статистичката сигнификантност на разликите во дистрибуцијата на стадиумите и степените на матерналниот и феталниот инфламаторен одговор, зависно од микробиолошкиот наод (негативен, позитивна аеробна/анаеробна култура + *Ureaplasma urealyticum* и позитивен само за *Ureaplasma urealyticum*) е презентирана во табела 71.

**Табела 71. Статистичка сигнификантност на разликите тежината на матрналниот и феталниот инфламаторен одговор зависно од микробиолошкиот наод**

Микробиолошки чинител	Инфламаторен одговор	Fisher exact $p$	$X^2$	$p$
Негативен наод vs. Аеробна/анаеробна култура + Ureaplasma U.	Матернален стадиум		4.9925	.18
	Матернален степен	.013*		
	Фетален стадиум		8.426	.04*
	Фетален степен	.03*		
Негативен наод vs. Позитивен за Ureaplasma U.	Матернален стадиум	.01*		
	Матернален степен	.01*		
	Фетален стадиум	.26		
	Фетален степен	.06		

\* Статистички сигнификантно за  $p < .05$

Иако анализата на дистрибуцијата на различните степени и стадиуми на матрнален и фетален инфламаторен одговор покажува статистички сигнификантни разлики за одредени категории зависно од присуството на *Ureaplasma urealyticum*, самостојно или со комбинација со други микробиолошки агенси (табела 71), сепак е нејасно дали утврдените разлики во дистрибуцијата се директно поврзани со присуството на микробиолошките агенси. Непараметриската анализа на влијанието на независните варијабли (негативен или микробиолошки наод за различни микробиолошки агенси) врз дистрибуцијата на зависната варијабла (стадиум и степен на матрнален и фетален инфламаторен одговор) изразена преку вредностите на Kruskal-Wallis H тестот, покажа статистички сигнификантна разлика во тежината на инфламаторниот одговор, односно дека позитивниот микробиолошки наод (кој било микробиолошки чинител, сам или во комбинација со други) условува статистички сигнификантно повисок стадиум и степен на инфламаторен одговор и тоа како на матрнален така и на фетален инфламаторен одговор. Вредностите на ранговите добиени при Kruskal-Wallis H непараметрискиот тест, како и вредностите на  $X^2$  и  $p$ , за соодветните категории претставени се во табела 72.



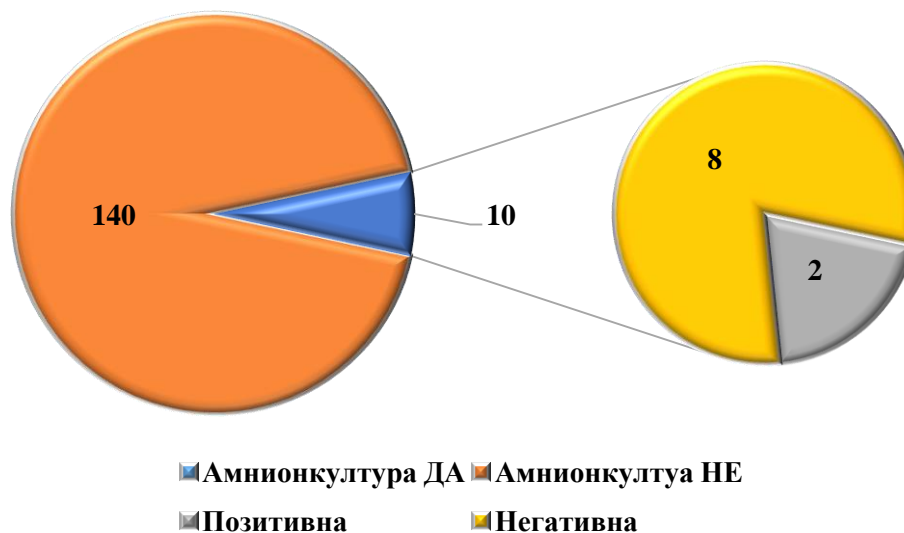
**Табела 72. Непараметриска анализа на редови и статистичка сигнификантност на влијанието на микробиолошкиот врз стадиумот и степенот на матерналниот и феталниот инфламаторен одговор**

		Микробиолошки чинител	N	Rank	$\chi^2$	$p$
Стадиум на матернални инфламаторни проемни	Негативен наод		89	68.41	8.963	.030*
	Поз. аероб./анаероб. култура		38	79.80		
	Аероб./анаероб култ. + Ureaplasma U		16	93.31		
	Ureaplasma U +		7	101.57		
	Вкупно		150			
Степен на матернални инфламаторни проемни	Негативен наод		89	66.87	13.314	.004*
	Поз. аероб./анаероб. култура		38	82.05		
	Аероб./анаероб култ. + Ureaplasma U		16	93.63		
	Ureaplasma U +		7	108.29		
	Вкупно		150			
Стадиум на фетални инфламаторни проемни	Негативен наод		89	69.01	8.683	.034*
	Поз. аероб./анаероб. култура		38	84.68		
	Аероб./анаероб култ. + Ureaplasma U		16	86.13		
	Ureaplasma U +		7	81.36		
	Вкупно		150			
Степен на фетални инфламаторни проемни	Негативен наод		89	69.01	9.206	.027*
	Поз. аероб./анаероб. култура		38	84.89		
	Аероб./анаероб култ. + Ureaplasma U		16	86.13		
	Ureaplasma U +		7	82.79		
	Вкупно		150			
<b>статистички сигнификантно за <math>p &lt; .05</math></b>						

#### VIII.4 Микробна инвазија на амнионскиот простор

Во рамките на студијата беше предвидено земање на околуплодова вода за микробиолошка анализа по пат на амнионкултура од 10% (15) од пациентките вклучени во студијата. Сепак, од вкупниот број предвидени пациентки, само 10 потпишаа информирана согласност за процедурата. Од вкупниот број анализирани примероци (n=10), само во два случаи беше добиен позитивен микробиолошки наод, како што е прикажано во графикон 54.

**Графикон 54. Микробиолошки резултати од анализа на околуплодовата вода (амнионкултура)**



Од анализираниите примероци на околуплодовата вода, само во два случаи беше добиен позитивен микробиолошки наод. Во обата случаи, изолираниот микробиолошки агенс, *Enterococcus*, беше идентичен со оној изолиран при аеробно/анаеробната култивација на материјалот земен од постелката. Од групата пациентки со негативна амнионкултура (n=8), само кај 1 пациентка беше добиен позитивен микробиолошки наод при аеробно/анаеробната култивација, и тоа повторно за *Enterococcus*. Сепак статистичката маса е мала и не дозволува посериозна статистичка анализа од која би можеле да се извлечат какви било заклучоци во однос на корелацијата помеѓу микробната инвазија на постелката и микробната инвазија на амнионскиот простор, а малиот број на позитивни микробиолошки наоди т.е. позитивни амнионкултури не дозволува анализа на евентуалната корелација помеѓу хистопатолошките промени на постелката, околуплодовите обвивки и папочникот, и микробната инвазија на амнионскиот простор.

### ***VIII.5 Евалуација на перинаталниот исход во корелација со хистопатолошките промени на фетоплацентарната единица и микробиолошкиот наод***

Иако не е во насловниот домен на студијата, сепак една од нејзините цели е и проценка на перинаталниот исход во зависност од присуството на акутни инфламаторни промени на постелката, околу плодовите обвивки и папочникот, и позитивните наоди при микробиолошката анализа на земените примероци од пациентките вклучени во студијата, особено доколку се земе предвид дека секоја анализа која во својата основа ја има етиопатогенезата и еволуцијата на предвременото породување за крајна цел го има подобрувањето на перинаталниот исход. Во ова поглавје, анализирани се влијанието на горенаведените фактори врз просечните вредности на Апгар скорот како и врз стапката на респираторниот дистрес синдром (РДС) и стапката на конатална неонатална сепса.

Појдовната хипотеза при евалуацијата на влијанието на инфламаторните промени на постелката е дека истите влијаат сигнификантно врз просечните вредности на Апгар скорот, и условуваат пониски вредности на истиот кај новородените од мајки со присутни инфламаторни промени на постелката, околу плодовите обвивки и папочникот. Анализата на нашиот материјал покажа дека присуството на акутни инфламаторни промени на постелката и околу плодовите обвивки тип акутен хориоамнионитис, плацентитис и вилитис, од кој било стадиум и степен, статистички сигнификантно влијаат врз просечната вредност на Апгар скорот во првата и во петтата минута (1' и 5') по породувањето. Во групата на пациентки кај кои хистопатолошката анализа не покажа присуство на акутни инфламаторни промени на постелката и околу плодовите обвивки, кои потврдуваат присуство на матернален инфламаторен одговор од кој било стадиум и степен, (n=61) средната вредност за Апгар скорот 1' =  $6.79 \pm 1.17$ , додека пак во групата со позитивен хистопатолошки наод во прилог на матернален инфламаторен одговор од кој било стадиум и степен (n=89), средната вредност за Апгар скорот 1' =  $5.76 \pm 1.97$ . Просечните вредности на Апгар скорот се пониски и во 5' во групата на пациентки со хистопатолошки потврден матернален инфламаторен одговор, наспроти групата со негативен наод. Во групата со хистопатолошки потврден хориоамнионитис од кој било стадиум и степен, средната вредност на Апгар скорот во 5' =  $6.56 \pm 2.21$ , додека во групата без хистопатолошки промени на анализираниите ткивни примероци, средната вредност на Апгар скорот во 5' =  $7.67 \pm 1.06$ . Утврдените разлики за средните вредности се статистички сигнификантни ( $p=.001$ , за  $p<.05$ ) за Апгар скорот и во 1' и во 5', како што е прикажано во табела 73, што значи дека новородените од мајки со хистопатолошки потврден матернален инфламаторен одговор од кој било стадиум и степен имаат статистички сигнификантно помали вредности на Апгар скорот во 1' и 5'.

**Табела 73. Просечни вредности на Апгар скорот во 1' и 5' зависно од присуството на матернален инфламаторен одговор од кој било стадиум и степен**

Матернален инфламаторен одговор, n (%)	Апгар скор 1' (C.B ± SD)	Апгар скор 5' (C.B ± SD)	<i>p</i>
Нема 61 (40.6%)	6.79 ± 1.17	7.67 ± 1.06	.001*
Има 89 (59.4%)	5.76 ± 1.97	6.56 ± 2.21	
* статистички сигнификантно за $p < .05$			

Анализата на просечните вредности на Апгар скорот во 1' и 5' зависно од присуството на хистопатолошки промени на папочникот (акутен фунизитис, умбиликален васкулитис или умбиликални тромбози) кои означуваат присуство на фетален инфламаторен одговор од кој било стадиум и степен, покажа, според нашите очекувања, пониски просечни вредности за Апгар скорот во 1' во групата на пациентки со позитивен фетален инфламаторен одговор (n=34), наспроти групата со негативен хистопатолошки наод во прилог на фетален инфламаторен одговор (n=116). Кај новородените од мајки со позитивен хистопатолошки наод за фетален инфламаторен одговор од кој било стадиум и степен, средната вредност на Апгар скорот во 1' = 5.44 ± 1.6, додека кај новородените од мајките со негативен фетален инфламаторен одговор средната вредност на Апгар скорот во 1' = 6.4 ± 1.75. Разликата е присутна и во просечните вредности за Апгар скорот во 5'. Новородените од мајките со позитивен хистопатолошки наод за фетален инфламаторен одговор од кој било стадиум и степен, имаат средна вредност на Апгар скорот во 5' = 6.32 ± 1.57, додека новородените од мајките со негативен фетален инфламаторен одговор имаат средна вредност на Апгар скорот во 5' = 7.22 ± 1.88.

**Табела 74. Просечни вредности на Апгар скорот во 1' и 5' зависно од присуството на фетален инфламаторен одговор од кој било стадиум и степен**

Фетален инфламаторен одговор, n (%)	Апгар скор 1' (C.B ± SD)	Апгар скор 5' (C.B ± SD)	<i>p</i>
Нема 116 (77,3%)	6.4 ± 1.75	7.22 ± 1.88	<.001*
Има 34 (22,7%)	5.44 ± 1.6	6.32 ± 1.57	
* статистички сигнификантно за $p < .05$			

Се поставува прашањето, дали тежината на матерналниот и феталниот инфламаторен одговор, изразени преку стадиумот и степенот на инфламаторниот одговор имаат влијание врз просечните вредности на Апгар скорот во 1' и 5'?

Анализата на просечните вредности на Апгар скорот покажа дека новородените од мајките кај кои хистопатолошката анализа на ткивните примероци од постелката и околуплодовите обвивки покажа присуство на акутни инфламаторни промени од интермедиерен и напреднат стадиум (стадиум 2 и 3) и тежок степен (степен 2) (n=64), односно хистопатолошки промени од типот на акутен хориоамнионитис, некротизирачки хориоамнионитис со или без тежок акутен хориоамнионитис или субхоријални микроапсцеси, имаат просечно пониски вредности за Апгар скор во 1' во однос на новородените од мајките со ран стадиум (стадиум 1) и благ до умерен степен (степен 1) или со негативен хистопатолошки наод за матернален инфламаторен одговор (n=86). Средната вредност за Апгар скорот во 1' =  $5.62 \pm 2.04$  во групата со стадиум 2 или 3, односно степен 2 на матерналниот инфламаторен одговор, додека во групата без матернален инфламаторен одговор или со матернален инфламаторен одговор стадиум 1 и/или степен 1 средната вредност за Апгар скорот во 1' =  $6.76 \pm 1.18$ . Според очекувањата, во групата со матернален инфламаторен одговор од стадиум 2 и 3, односно степен 2, пониски се и просечните вредности на Апгар скорот и во 5', наспроти групата со матернален инфламаторен одговор стадиум 1 и/или степен 1 односно со негативен хистопатолошки наод. Кај новородените од мајките од првата група, средната вредност за Апгар скорот во 5' =  $6.41 \pm 2.17$ , додека кај новородените од мајките во втората група, средната вредност за Апгар скорот во 5' =  $7.64 \pm 1.15$ . Утврдените разлики за средните вредности се статистички сигнификантни ( $p < .001$ , за  $p < .05$ ) за Апгар скорот и во 1' и во 5', како што е прикажано во табела 75, што значи дека новородените од мајки со интермедиерен и напреднат стадиум и тежок степен на матернален инфламаторен одговор имаат статистички сигнификантно помали вредности на Апгар скор во 1' и 5'.

**Табела 75. Просечни вредности на Апгар скор во 1' и 5' зависно од тежината на матерналниот инфламаторен одговор**

Стадиум и степен на матернален инфламаторен одговор, n (%)	Апгар скор 1' (C.B $\pm$ SD)	Апгар скор 5' (C.B $\pm$ SD)	<i>p</i>
Стадиум 1, Степен 1 или нема инфламаторен одговор 86 (57.3%)	6,76 $\pm$ 1.18	7.64 $\pm$ 1.15	<.001*
Стадиум 2 и 3, Степен 2 64 (42.7%)	5.62 $\pm$ 2.04	6.41 $\pm$ 2.17	
* статистички сигнификантно за $p < .05$			

Новородените од мајките со хистопатолошки наод кој оди во прилог на умбиликален васкулитис или панваскулитис (стадиум 2, интермедиерен) или некротизирачки фунизитис или концентричен умбиликален васкулитис (стадиум 3, напреднат), односно тежок фетален инфламаторен одговор со интензивен хроничен умбиликален васкулитис (степен 2, тежок), во анализираната популација покажаа пониски просечни вредности за Апгар скорот во 1' и 5'. Кај новородените од мајки со интермедиерен и напреднат стадиум, односно тежок степен на фетален инфламаторен одговор, средната вредност за Апгар скор 1' = 5.21± 1.59, за разлика од новородените од мајките со ран стадиум (стадиум 1) и благ до умерен степен (степен 1) на фетален инфламаторен одговор, кај кои средната вредност за Апгар скор 1' = 6.41± 1.73. Според очекувањата, во групата со интермедиерен и напреднат стадиум, односно тежок степен на фетален инфламаторен одговор средната вредност за Апгар скор 5' = 6.1± 1.54, и е пониска од средната вредност за Апгар скор 5' = 7.23± 1.85, колку што изнесува во групата со ран стадиум и благ до умерен степен на фетален инфламаторен одговор. Утврдените разлики за средните вредности се статистички сигнификантни ( $p < .001$ , за  $p < .05$ ) за Апгар скорот и во 1' и во 5', како што е прикажано во табела 76, што значи дека новородените од мајки со интермедиерен и напреднат стадиум и тежок степен на фетален инфламаторен одговор имаат статистички сигнификантно помали вредности на Апгар скор во 1' и 5'.

**Табела 76. Просечни вредности на Апгар скор во 1' и 5' зависно од тежината на феталниот инфламаторен одговор**

Стадиум и степен на фетален инфламаторен одговор, n (%)	Апгар скор 1' (C.B ± SD)	Апгар скор 5' (C.B ± SD)	<i>p</i>
Стадиум 1, Степен 1 или нема инфламаторен одговор 122 (81.3%)	6.41 ± 1.73	7.23± 1.85	<.001*
Стадиум 2 и 3, Степен 2 28 (18.7%)	5.21± 1.59	6.1 ± 1.54	
* статистички сигнификантно за $p < .05$			

Во евалуацијата на стапката на респираторниот дистрес синдром (РДС) кај новородените и стапката на конатална сепса, ги користевме податоците од новороденечките истории, на новородените од пациентките вклучени во оваа студија, во кои обете состојби се евидентирани според соодветниот код доделен во Меѓународната класификација на болести и причини за смртта – 10 ревизија (МКБ-10) и тоа P22 – респираторен дистрес на новороденчето и P36 – бактериска сепса кај новороденчето.

Од вкупниот број новородени во студијата, кај 96 (64%) регистрирано е присуство на РДС, наспроти 54 (34%) кај кои овој клинички ентитет не е дијагностициран. Анализата на стапката на РДС во зависност од присуството на хистопатолошки потврдени акутни инфламаторни промени на постелката и околуплодовите обвивки

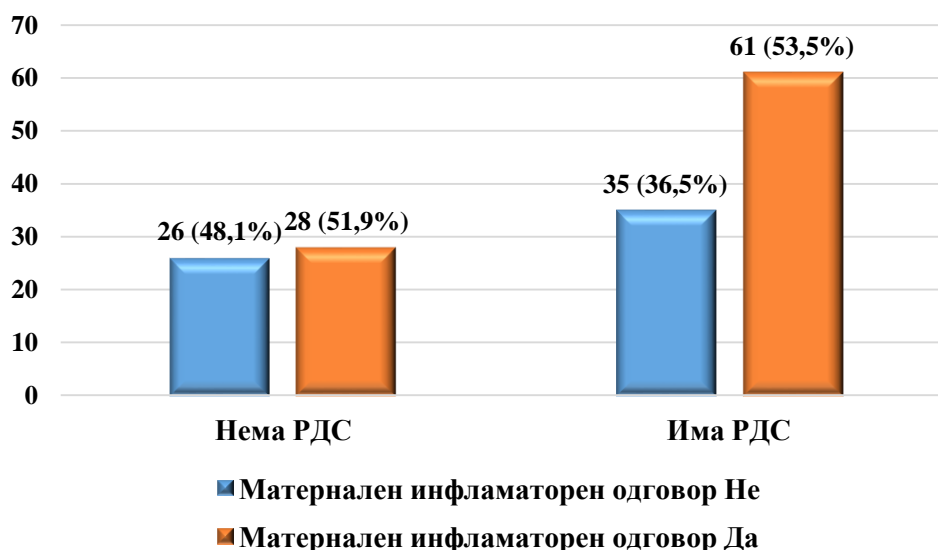
(матернален инфламаторен одговор од кој било стадиум и степен) покажа дека во групата на новородени со респираторен дистрес синдром 61/96 (53,5%) потекнуваат од мајки кај кои анализата на ткивните примероци од постелката и околуплодовите обвивки покажале присуство на матернален инфламаторен одговор од кој било стадиум и степен, додека 35/96 (36,5%) потекнуваат од мајки со негативен хистопатолошки наод. Сепак, од новородените кај кои не е евидентирано присуство на РДС, дури 28/54 (51,9%) потекнуваат од мајки со позитивен матернален инфламаторен одговор од кој било стадиум и степен, наспроти 26/54 (48,1%) од новородените кај чиешто мајки, хистопатолошката анализа на постелката и околуплодовите обвивки покажала отсуство на акутни инфламаторни промени. Утврдените разлики во стапката на респираторниот дистрес синдром, прикажани во табела 77 и графички презентирани на графикон 55, не се статистички сигнификантни ( $X^2=1.96$ ,  $p=.162$ , за  $p<.05$ ).

**Табела 77. Дистрибуција на РДС (МКБ-10, Р22) зависно од присуството на матернален инфламаторен одговор од кој било стадиум и степен**

РДС	Матернален инфламаторен одговор		$X^2$	$p$
	Нема, n(%)	Има n (%)		
Нема, n (%)	26 (48.1%)	28 (51.9%)	1.96	.162
Има, n (%)	35 (36.5%)	61 (35.5%)		

**статистички сигнификантно за  $p<.05$**

**Графикон 55. Графички приказ на дистрибуција на РДС (МКБ-10, Р22) зависно од присуството на матернален инфламаторен одговор од кој било стадиум и степен**



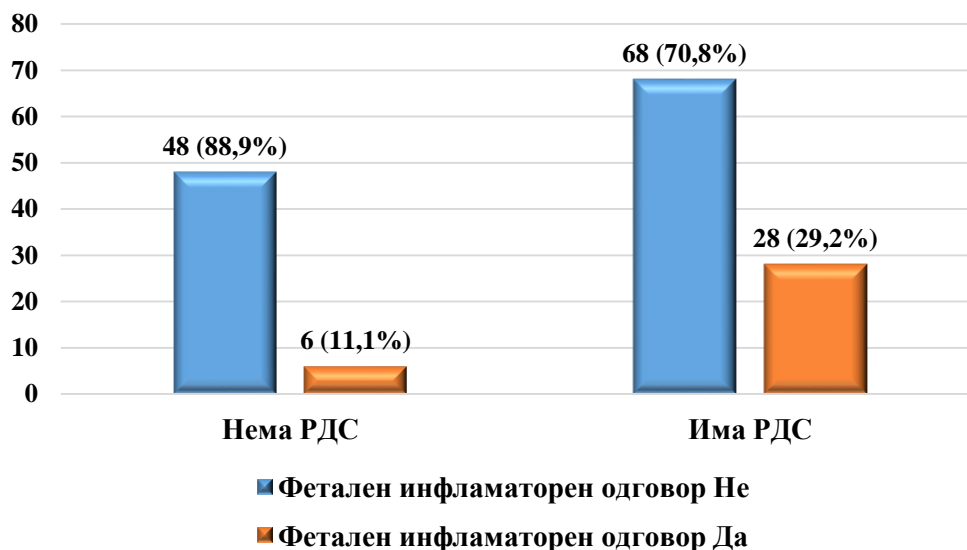
Анализата пак на дистрибуцијата на РДС зависно од присуството на хистопатолошки промени на папочникот кои одат во прилог на фетален инфламаторен одговор од кој било стадиум и степен, покажа дека во групата на новородени со РДС, кај 28/96 (29,2%) хистопатолошката анализа на папочникот покажува присуство на акутни инфламаторни промени во прилог на фетален инфламаторен одговор од кој било стадиум и степен, додека кај 68/96 (70,8%) не е регистриран фетален инфламаторен одговор. Од друга страна, само 6/54 (11,1%) од новородените кај кои не е евидентирано присуство на РДС имаат хистопатолошки промени на папочникот во прилог на фетален инфламаторен одговор од кој било стадиум и степен, наспроти 48/54 (88,9%) кај кои хистопатолошката анализа на папочникот не покажува присуство на акутни инфламаторни промени. Утврдената разлика во дистрибуцијата на РДС помеѓу групите со и без хистопатолошки потврден фетален инфламаторен одговор од кој било стадиум и степен е статистички сигнификантна ( $X^2=6.43$ ,  $p=.01$ , за  $p<.05$ ), како што е прикажано во табела 78, и графички презентирани на графикон 56.

**Табела 77. Дистрибуција на РДС (МКБ-10, P22) зависно од присуството на фетален инфламаторен одговор од кој било стадиум и степен**

РДС	Фетален инфламаторен одговор		$X^2$	$p$
	Нема, n(%)	Има n (%)		
Нема, n (%)	48 (88.9%)	6 (11.1%)	6.43	.01
Има, n (%)	68 (70.8%)	28 (29.2%)		

**статистички сигнификантно за  $p<.05$**

**Графикон 56. Графички приказ на дистрибуција на РДС (МКБ-10, P22) зависно од присуството на фетален инфламаторен одговор од кој било стадиум и степен**

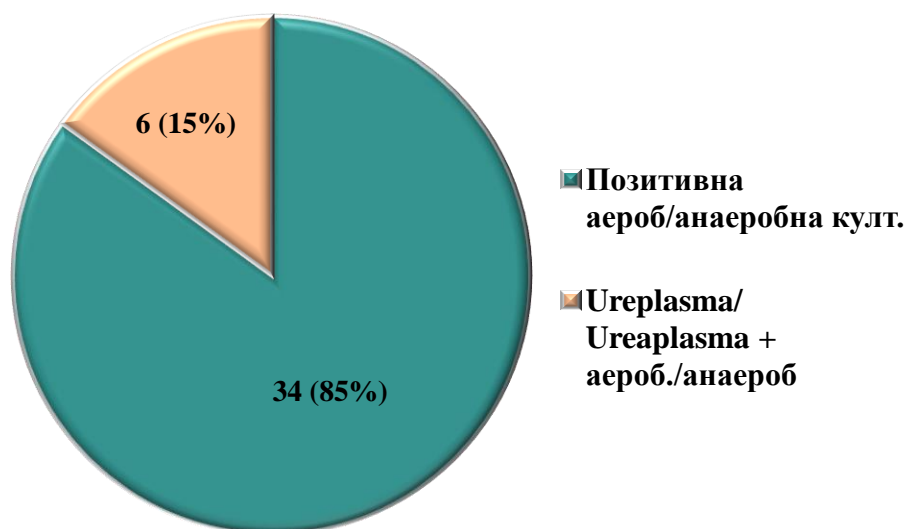




За разлика од фреквенцијата и дистрибуцијата на РДС, која е евалуирана во зависност од акутните инфламаторни промени на постелката, околуплодовите обвивки и папочникот, при евалуацијата на присуството, односно стапката и дистрибуцијата на конаталната сепса, ги користевме податоците кои произлегоа од микробиолошката анализа на примероците земени од постелката, реализирана во рамките на студијата и тоа во зависност од тоа дали микробиолошкиот наод е позитивен за аеробни/анаеробни бактериски чинители или *Ureaplasma urealyticum*, самостојно или во комбинација со други микробиолошки чинители.

Од вкупниот број 150 новородени, конатална сепса (МКБ 10, P36) е дијагностицирана кај 26,7% (40/150). Микробиолошката анализа покажа дека од овој број, во 34 (85%) случаи, микробиолошкиот наод бил позитивен за микроорганизми од групата на аеробни/анаеробни агенси, додека во 6 (15%) микробиолошкиот наод бил позитивен за *Ureaplasma urealyticum*, самостојно или во комбинација со други микробиолошки агенси, како што е прикажано на графикон 57.

**Графикон 57. Дистрибуција на микробиолошките наоди од постелката кај новородените со конатална сепса**



Анализата на присуството на конатална сепса во услови на позитивен микробиолошки наод при аеробно/анаеробната култивација, покажа дека од вкупниот број на новородени од мајки со микробиолошки наод од постелката позитивен за аеробни и/или анаеробни бактериски агенси (n=54), конатална сепса е регистрирана кај 13 (24,1%), додека 41 (75,9%) новородено во оваа група не развиле конатална сепса. Од друга страна, дури 27 (28,1%) од вкупниот број новородени од мајки со негативен микробиолошки наод од постелката (n=96), развиле конатална сепса, наспроти 69 (71,9%) кај кои оваа состојба не е регистрирана. Разликата во стапката на неонаталната сепса помеѓу новородените од мајките со позитивен микробиолошки наод при аеробно анаеробната култивација наспроти оние со негативен микробиолошки наод не е статистички сигнификантна ( $X^2=0.29$ ,  $p=.59$ , за  $p<.05$ ), како што е прикажано во табела

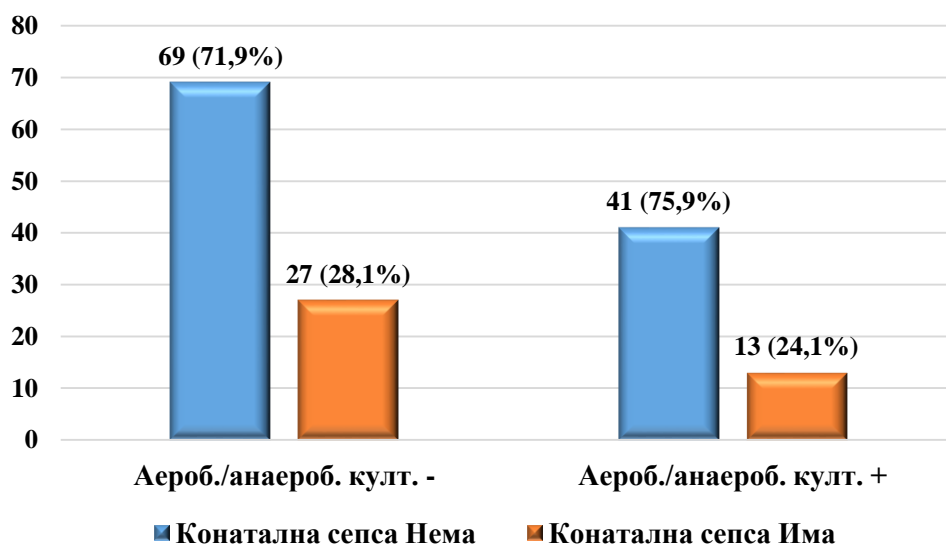
78, и графички презентирани на графикон 58. Овој резултат покажува дека клиничката манифестација на конаталната неонатална сепса не е поврзана со позитивниот микробиолошки наод добиен при аеробно/анаеробната култивација на примероците од постелката.

**Табела 78. Стапка на конатална сепса зависно од микробиолошкиот наод при аеробна/анаеробна култивација на примероците од постелката**

Аеробна/анаеробна култура	Конатална сепса		$\chi^2$	<i>p</i>
	Нема, n(%)	Има n (%)		
Негативна, n (%)	69 (71.9%)	27 (28.1%)	0.29	.59
Позитивна, n (%)	41 (75.9%)	13 (24.1%)		

статистички сигнификантно за  $p < .05$

**Графикон 58. Графички приказ на стапката на конатална сепса зависно од микробиолошкиот наод при аеробна/анаеробна култивација на примероците од постелката**



Кога е во прашање влијанието на *Ureaplasma urealyticum* изолирана при микробиолошката анализа на примероците од постелката, самостојно или во комбинација со други микробиолошки чинители, врз стапката на конаталната сепса, анализата покажа дека од вкупниот број новородени од мајки со позитивен микробиолошки наод за *Ureaplasma* ( $n=23$ ), 6 (26,1%) развиле клинички манифестна конатална сепса, наспроти 17 (73,9%) кај кои оваа состојба не е дијагностицирана. Кај новородените од мајките со негативен микробиолошки наод за *Ureaplasma urealyticum*, на примероците од постелката ( $n=127$ ), конатална сепса е регистрирана кај 32 (25,3%),

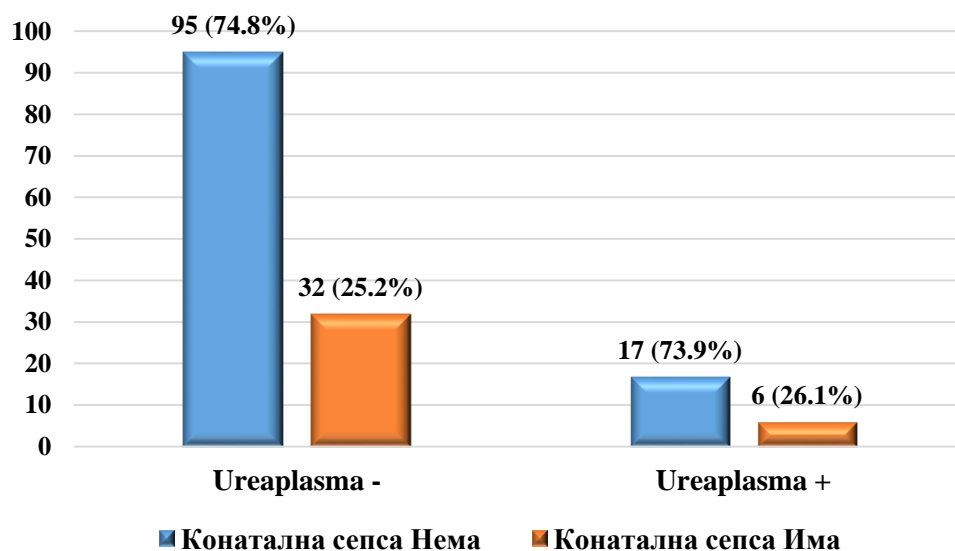
додека кај 95 (74,8%), клиничка дијагноза на оваа состојба не е поставена. Разликата во стапката на конатална сепса помеѓу новородените од мајки со позитивен наод за *Ureaplasma urealythicum*, самостојно или во комбинација со други микробиолошки агенси, наспроти новородените со негативен наод за овој микробиолошки чинител, не е статистички сигнификантна ( $X^2=0.008$ ,  $p=.86$ , за  $p<.05$ ), како што е прикажано во табела 79 и графички презентирano на графикон 59. Резултатите од оваа анализа покажаа дека присуството на *Ureaplasma urealythicum*, не влијае статистички сигнификантно врз стапката на конаталната сепса.

**Табела 78. Стапка на конатална сепса зависно од присуството на *Ureaplasma urealythicum* на примероците од постелката**

<i>Ureaplasma urealythicum</i>	Конатална сепса		$X^2$	$p$
	Нема, n(%)	Има n (%)		
Негативна, n (%)	95 (74.8%)	32 (25.2%)	0.008	.86
Позитивна, n (%)	17 (73.9%)	6 (26.1%)		

статистички сигнификантно за  $p<.05$

**Графикон 59. Графички приказ на стапката на конатална сепса зависно од присуството на *Ureaplasma urealythicum* на примероците од постелката**



## IX. ДИСКУСИЈА

Предвременото породување како еден од најсериозните проблеми на современата перинатологија, одговорно за 35% од вкупниот број случаи на новороденечка смрт во светот [2,3,5], не ја заобиколува ни современата македонска перинатологија. Иако националната стапка на прематуритет, според податоците на Државниот центар за репродуктивно здравје, се движи во рамките на светскиот просек (7,24% - 8,77%), за периодот 2013-2018 година [51-56], сепак стапката на перинатален морталитет во државата ги надминува регионалните рамки. Според податоците на Заводот за здравствена заштита на мајки и деца, стапката на перинатален морталитет во Македонија се движи од дијапазонот од 12,3 на 1000 раѓања во 2011 год., до 16,0 на 1000 раѓања во 2016 год. (во 2018 год. стапката на перинатален морталитет изнесува 10,4 на 1000 раѓања) [58], за разлика од земјите во регионот во кои стапката на перинатален морталитет се движи од 6,9 на 1000 раѓања во Словенија, 5,9 на 1000 раѓања во Хрватска, 5,4 на 1000 раѓања во Грција, 7,8 на 1000 раѓања во Србија и 7,3 на 1000 раѓања во Босна и Херцеговина [59, 60].

Со оглед на значењето на овој проблем, резултатите добиени при изработката на оваа докторска дисертација се во функција на делумно расветлување на причините кои стојат зад овој феномен. Акцентот е ставен на акутните инфламаторни промени на постелката, околуплодовите обвивки и папочникот, и нивната поврзаност со познатите ризик фактори: гестациска возраст, пПРОМ, скратување на грлото на матката, предвремена појава на контракции и цервикална дилатација, како и на детерминацијата на значењето на присуството на микробиолошките чинители на површината на постелката и околуплодовите обвивки, особено доколку се земе предвид дека речиси една четвртина (26%) од недоносените новороденчиња умираат како резултат на инфекција [8].

### ***IX.1 Значењето на акутните инфламаторни промени на постелката, папочникот и околуплодовите обвивки***

Досегашните сознанија за поврзаноста помеѓу акутни инфламаторни промени на постелката, папочникот и околуплодовите обвивки и феноменот на предвременото породување, покажуваат дека фреквенцијата на акутните инфламаторни промени може да се движи 22-60% [9,10,16]. Анализата на нашиот материјал покажа дека фреквенцијата на акутните инфламаторни промени на постелката и околуплодовите обвивки, од типот на акутен амнионитис, вилитис и плацентитис од кој било стадиум и степен изнесува 59,3% во испитуваната популација, што корелира со досега објавените резултати. Резултатите пак од анализата на хистопатолошките промени на папочникот, како одраз на феталниот инфламаторен одговор од кој било стадиум и степен, односно промени од типот на фунизитис, умбиликален васкулитис и/или умбиликални тромбози, во испитуваната група, присутни се во 22,7% од случаите. Оваа стапка на акутните инфламаторни промени на папочникот е повисока во однос на досега објавените резултати според кои стапката на акутните инфламаторни промени на папочникот изнесува 15,5% [61]. Резултатите добиени во нашата анализа се поклопуваат делумно со досега објавените резултати кога е во прашање фреквенцијата на акутните инфламаторни промени на папочникот кај пациентите со различна тежина на акутни инфламаторни промени на постелката. Имено, досегашните анализи

покажуваат дека акутниот фунизитис, умбиликалниот васкулитис и умбиликалните васкуларни тромбози се почести кај пациентките со потешки форми на акутни инфламаторни промени на постелката и околуплодовите обвивки (стадиум 2 и 3), односно нивната фреквенција кај оваа категорија пациентки изнесува 50% [22], приближно колку и кај пациентките во нашата испитувана група (46,5%) кај кои е присутен интермендиерен или напреднат стадиум на акутни инфламаторни промени на постелката. Од друга страна, за разлика од досега објавените резултати, според кои кај пациентките со ран стадиум на акутни инфламаторни промени на постелката (стадиум 1), во 19,2% од случаите хистопатолошкиот наод покажува истовремено присуство на акутни инфламаторни промени на папочникот, во нашата испитувана група, од вкупно 18 пациентки со ран стадиум на акутни инфламаторни промени на постелката, кај само 1 (5,5%), хистопатолошката анализа покажа присуство на акутни инфламаторни промени на папочникот.

### *IX.1.1 Клинички манифестен и хистопатолошки верификуван хориоамнионитис*

Според досега објавените резултати, постои изразена дискрепанца помеѓу стапката на клинички манифестен акутен хориоамнионитис, и стапката на хистопатолошки дијагностицираните акутни инфламаторни промени на фетоплацентарната единица, во корист на хистопатолошката дијагноза (13% со клинички манифестен синдром наспроти 60% хистопатолошки дијагностициран акутен хориоамнионитис) [15]. Иако помеѓу авторите постои консензус за стапката на хистолошки верификуван акутен хориоамнионит, која се движи во погоренаведените рамки (40-70%), сепак податоците за инциденцата на клинички манифестен хориоамнионит варираат во многу широки рамки 0,5-10,4% [62,64]. Во однос на ова прашање, нашите резултати покажаа дека од вкупниот број пациентки со хистопатолошки верификуван наод во прилог на акутен хориоамнионитис ( $n = 89$ ), кај само 2 пациентки (2,25%) беа задоволени дијагностичките критериуми (клинички и лабораториски), презентирани во табела 5, за поставување на дијагноза на клинички манифестен хориоамнионитис. Ниската стапка на клинички манифестен хориоамнионит во испитуваната популација, веројатно се должи на тоа што 75,3% (113/150) од пациентките во оваа студија примале најмалку еден антибиотик од моментот на прием до моментот на породувањето, што корелира со резултатите објавени во систематичниот преглед на базата на податоци Cochrane, според кој примената на антибиотиците кај пациентките со синдром на предвремено породување, особено кај оние со пПРОМ, статистички сигнификантно ја намалува стапката на клинички манифестен хориоамнионит (RR 0.59, 95% CI 0.37 to 0.86) под 25-25%, колку што се очекува да развијат клиничка слика доколку се заобиколи примената на антибиотскиот третман [63].

### *IX.1.2 Дали дистрибуцијата на акутните инфламаторни промени и тежината на инфламаторниот одговор се во корелација со гестациската возраст?*

Големо внимание во оваа студија беше обрнато на влијанието на различните ризик фактори, дефинирани преку инклузионите критериуми за учество во студијата, врз дистрибуцијата на хистопатолошките промени на постелката. Гестациската возраст е еден од ризик факторите за кој, според досега објавените податоци е познато дека влијае врз дистрибуцијата на хистопатолошките промени на постелката, папочникот и околуплодовите обвивки [19,65,66]. Резултатите од нашата анализа покажаа

статистички сигнификантна разлика во дистрибуцијата на акутните инфламаторни промени кои одат во прилог на матернален и фетален инфламаторен одговор, од кој било стадиум и степен, во корист на групите со помала гестациска возраст ( $X^2=16.172$ ,  $p = .001$  за матерналниот и  $X^2=14.426$ ,  $p = .002$  за феталниот инфламаторен одговор, за  $p<.05$ ). Присуството на хистопатолошки верификувани инфламаторни промени кои одат во прилог на матернален инфламаторен одговор кај 85% од пациентките на гестациска возраст  $24^{+0}$ - $27^{+6}$  г.н., односно хистопатолошки верификувани инфламаторни промени кои одат во прилог на фетален инфламаторен одговор кај 42,5% од пациентките во истата група, наспроти 40,7% за матерналниот инфламаторен одговор, односно 7,4% за феталниот инфламаторен одговор, во групата на гестациска возраст  $34^{+1}$ - $37^{+0}$  г.н., ги потврдува досегашните сознанија и го потврдува десцендентниот тренд на фреквенцијата на акутните инфламаторни промени на постелката, околуплодовите обвивки и папочникот со прогресијата на гестациската возраст [19]. Сепак, треба да се истакне дека, во однос на досега објавените резултати (39,6% за гестациска возраст 25-28 г.н., 35,4% за гестациска возраст 29-32 г.н., 10,7% за гестациска возраст 33-36 г.н.), фреквенциите на акутните инфламаторни промени во нашата студија се повисоки, особено во групата на возраст  $24^{+0}$ - $27^{+6}$  г.н. (85%), но и во групата на гестациска возраст  $34^{+1}$  -  $37^{+0}$  г.н. (40,7%). И покрај овие разлики, анализата ја потврдува хипотезата според која дистрибуцијата на инфламаторните промени на постелката, папочникот и околуплодовите обвивки е обратнопропорционална на гестациската возраст. Нашата анализа покажа дека ваквите разлики не треба да се очекуваат само во однос на фреквенцијата на акутните инфламаторни промени од кој било стадиум и степен, туку и во однос на различните стадиуми и степени на истите. Резултатите од студијата покажаа статистички сигнификантно почесто присуство на интермедиерниот и напреднатиот стадиум (стадиум 2 и 3) на матерналниот и феталниот инфламаторен одговор ( $X^2=37.51$ ,  $p<.001$  за матерналниот, и  $X^2=19.33$ ,  $p=.022$  за феталниот инфламаторен одговор, за  $p<.05$ ) во групите со пониска, наспроти групите со повисока гестациска возраст (67,5% за стадиум 3 за матерналниот инфламаторен одговор во групата  $24^{+0}$ - $27^{+6}$  г.н., наспроти 14,8% за стадиум 3 во групата  $34^{+0}$ - $37^{+0}$  г.н., односно 15% за стадиум 3 за феталниот инфламаторен одговор во групата  $24^{+0}$ - $27^{+6}$  г.н., наспроти 3,7% за стадиум 3 во групата  $34^{+0}$ - $37^{+0}$  г.н.). Овие резултати покажуваат дека десцендентниот тренд на фреквенцијата на акутните инфламаторни промени на постелката, папочникот и околуплодовите обвивки во функција на гестациската возраст се одржува кога е во прашање тежината на матерналниот и феталниот инфламаторен одговор, односно наметнуваат заклучок дека постои обратно пропорционална зависност помеѓу гестациската возраст и тежината на матерналниот и феталниот инфламаторен одговор. Овој заклучок или оваа хипотеза беше анализирана преку пресметка на Goddman-Kruska's Gamma корелациониот коефициент, а резултатите од анализата покажаа силна статистички сигнификантна корелација со негативен корелациони коефициент како за стадиумите така и за степените и на матерналниот и на феталниот инфламаторен одговор ( $\gamma = - 0,454$ ,  $p<.001$  за  $p<.05$ , за стадиумот,  $\gamma = - 0,437$ ,  $p<.001$  за  $p<.05$ , за степенот на матерналниот инфламаторен одговор, односно  $\gamma = 0,547$ ,  $p<.001$  за  $p<.05$  за стадиумот,  $\gamma = - 0,512$ ,  $p<.001$  за  $p<.05$  за степенот на феталниот инфламаторен одговор). Овие резултати од студијата, потврдуваат дека статистички сигнификантните разлики во дистрибуцијата на акутните инфламаторни промени на постелката, околуплодовите обвивки и папочникот во функција на гестациската возраст, не се случаен наод, туку дека истите претставуваат образец на инфламаторниот одговор т.е. дека во случаите со помала гестациска возраст треба да се очекува дека хистопатолошката анализа на постелката, околуплодовите обвивки и папочникот ќе

покаже присуство на интермедиерен или напреднат стадиум, односно тежок степен на акутни инфламаторни промени на фетоплацентарната единица.

### *IX.1.3 Влијанието на пПРОМ врз дистрибуцијата и тежината на матерналниот и феталниот инфламаторен одговор*

Предвремената прематурна руптура на околуплодовите обвивки (мембрани) или пПРОМ се јавува како причина за предвременото породување во 30-40% од случаите [6, 7, 65]. Во оваа студија, од вкупниот број вклучени пациентки, 51,4% (77/150) се со пПРОМ, а дистрибуцијата на овој феномен покажува слаба, но сепак присутна статистички сигнификантна разлика помеѓу групите на различна гестациска возраст,  $X^2=7.87$ ,  $p=.049$ , за  $p<.05$ , со поизразено присуство во групите со помала гестациска возраст (40% во групата  $24^{+0}$ - $27^{+6}$  г.н., 57,5% во групата  $28^{+0}$ - $31^{+6}$  г.н., 65% во групата  $32^{+0}$ - $34^{+0}$  г.н. и 37,1% во групата  $34^{+1}$ - $37^{+0}$  г.н.), како што е прикажано во табела 6, што е во корелација со досега објавените резултати, но не во целост. Имено досега објавените резултати [67] укажуваат на десцендентен тренд на фреквенцијата на акутните инфламаторни промени на постелката и околуплодовите обвивки, во функција на гестациската возраст, што не е случај со резултатите од нашата студија во која фреквенцијата на акутните инфламаторни промени е повисока во групата на гестациска возраст  $32^{+0}$ - $34^{+0}$  г.н. (65%) и  $28^{+0}$ - $31^{+6}$  г.н. (65%) наспроти групата на гестациска возраст  $24^{+0}$ - $27^{+6}$  г.н. (40%). Авторот е на мислење дека разликите во добиените резултати се одраз на разликите во стратификацијата на примерокот во цитираната студија ( $< 26$  г.н.,  $26$ - $33^{+6}$  г.н. и  $34$ - $36^{+6}$  г.н.) и во нашата студија. Прашањето на влијанието на пПРОМ врз хистопатолошките промени на постелката, папочникот и околуплодовите обвивки, во оваа студија, е одговорено преку анализа на дистрибуцијата на матерналниот и феталниот инфламаторен одговор, од кој било стадиум и степен, како и анализа на дистрибуцијата на различните стадиуми и степени на матерналниот инфламаторен одговор, во функција на присуството или отсуството на пПРОМ, како и во функција на времето кај пациентките со присутен пПРОМ. Анализата на дистрибуцијата на хистопатолошките промени на постелката, папочникот и околуплодовите обвивки, не покажа присуство на статистички сигнификантна разлика во дистрибуцијата ниту за матерналниот, ниту за феталниот инфламаторен одговор од кој било стадиум и степен ( $X^2=0.011$ ,  $p=.92$  за матерналниот, и  $X^2=0.99$ ,  $p=.32$  за феталниот инфламаторен одговор, за  $p<.05$ ). Во обете групи, и онаа со пПРОМ и онаа без пПРОМ постои речиси рамномерна дистрибуција т.е. фреквенцијата на акутните инфламаторни промени кои одат во прилог на матернален и фетален инфламаторен одговор (59,7% во групата со и 58,9% во групата без пПРОМ за матерналниот, односно 26% во групата со и 19,2% во групата без пПРОМ за феталниот инфламаторен одговор). Разлики во дистрибуцијата на различните стадиуми на матернален и фетален инфламаторен одговор во испитуваната група, зависно од присуството на пПРОМ, постојат. Кај пациентките со пПРОМ евидентирано е присуство на интермедиерен и напреднат стадиум на матернален инфламаторен одговор (стадиум 2 и 3) во вкупно 52% од случаите, наспроти 42,5% во групата без пПРОМ, но утврдената разлика не е статистички сигнификантна ( $X^2=3.88$ ,  $p=.27$  за  $p<.05$ ). Статистички сигнификантна разлика не е евидентирана ниту во дистрибуцијата на различните стадиуми на фетален инфламаторен одговор. Во групата со пПРОМ, интермедиерниот и напреднатиот стадиум на фетален инфламаторен одговор се присутни во 23,4% од случаите, а во групата без пПРОМ во 13,7% од случаите. При тоа,  $X^2=4.42$ ,  $p=.27$  за  $p<.05$ . Интерпретацијата на овие резултати во однос на досега објавените, во најмала рака може да се дефинира како комплексна. Иако во досега

објавените студии, во кои независно една од друга се анализира фреквенцијата на инфламацијата кај пациентките со и без пПРОМ [68,69], фреквенцијата на интраамнионската инфламација кај пациентките со пПРОМ изнесува 46% [68], додека кај пациентките со интактни околуплодови обвивки изнесува 31% [69], авторите не наведуваат дали утврдената разлика во преваленцата на инфламацијата помеѓу групите во обете студии е статистички сигнификантна. Од друга страна, пак во литературата можат да се најдат и податоци според кои, постои статистички сигнификантна разлика во фреквенцијата на хистолошки потврдениот акутен хориоамнионитис без фунизитис помеѓу пациентките со пПРОМ и оние без пПРОМ (76,3% наспроти 59,2%,  $p < .01$  за  $p < .05$ ), но според авторите парадоксално, постои статистички сигнификантно повисока стапка на акутен хориоманионитис со фунизитис кај пациентките со интактни мембрани наспроти оние со пПРОМ, доколку биохемиските маркери за инфламација се повисоки [70]. Резултатите од нашата студија сугерираат дека не постои поврзаност помеѓу интегритетот на околуплодовите обвивки и акутните инфламаторни промени на фетоплацентарната единица. Анализата на асоцијацијата на овие категорички варијабли (присуство или отсуство на пПРОМ) и стадиумот и степенот на матерналниот и феталниот инфламаторен одговор со примена Mann-Whitney U тест, го потврди отсуството на статистички сигнификантната асоцијација помеѓу присуството на пПРОМ и стадиумот и степенот како на матерналниот ( $U=2579.6$ ,  $p=.36$ , за  $p < .05$ , за стадиумот, односно  $U=2701.5$ ,  $p=.65$ , за  $p < .05$  за степенот), така и на феталниот инфламаторен одговор ( $U=2571.5$ ,  $p=.22$ , за  $p < .05$  за стадиумот и  $U=2579.5$ ,  $p=.23$ , за  $p < .05$  за степенот). Дискрепанцата помеѓу резултатите од оваа студија и резултатите од наведените студии веројатно е условена од два фактора: системот за класификација на хистопатолошките промени кој е применет во оваа студија наметнува дефинирани критериуми за класификација на инфламаторните промени (според AFINCPSSPP) за разлика од цитираните студии во кои стратификацијата е вршена според тоа дали има акутни инфламаторни промени и ако има дали се ограничени само на постелката или го зафаќаат и папочникот и акутните инфламаторни промени на фетоплацентарната единица во нашата студија се разгледувани само во однос на присуството или отсуството на пПРОМ како ризик фактор, додека во цитираните студии и во однос на конкомитантното присуство на интраамнионска инфламација дефинирана како пораст на вредностите на инфламаторните параметри во амнионската течност (постојат разлики во стратификацијата во однос на гестациската возраст).

#### *IX.1.4 Какво е влијанието на времето поминато од пПРОМ до породувањето врз дистрибуцијата на акутните инфламаторни промени на фетоплацентарната единица и тежината на инфламаторниот одговор?*

Кога е во прашање пПРОМ, оваа студија посвети внимание и на анализата на влијанието на времето поминато од пПРОМ до породувањето, при тоа земајќи ја како cut off вредноста од 48 часа, време потребно за завршување на еден тераписки курс на кортикостероидна терапија за матурација на феталното белодробие. Анализата на дистрибуцијата на хистопатолошките промени кои одат во прилог на матернален инфламаторен одговор од кој било стадиум и степен покажа дека во групата на пациентки со пПРОМ >48 часа ( $n=44$ ), фреквенцијата на акутните инфламаторни промени не само што е поголема во споредба со групата со пПРОМ < 48 часа ( $n=33$ ), 70,5% наспроти 45,5%, туку и е статистички сигнификантна ( $X^2=4.90$ ,  $p=.027$  за  $p < .05$ ). Од друга страна, дистрибуцијата на хистопатолошките промени кои упатуваат на фетален инфламаторен одговор од кој било стадиум и степен иако покажува разлики помеѓу обете групи (31,8% во групата со пПРОМ > 48 часа, наспроти 18,2% во групата



со пПРОМ <48 часа), сепак утврдената разлика не е статистички сигнификантна ( $X^2=1.83$ ,  $p=.18$  за  $p<.05$ ). Анализата пак на дистрибуцијата на различните стадиуми матерналниот инфламаторен одговор, покажа дека во групата на пациентки со пПРОМ > 48 часа иако сумарната фреквенција на интермедиерниот и напреднатиот стадиум на матернален инфламаторен одговор (стадиум 2 и 3) е поголема во однос на групата со пПРОМ < 48 часа (50% за стадиум 3 и 11,36% за стадиум 2,  $\Sigma=61.36\%$  наспроти 27,3% за стадиум 3 и 12,1% за стадиум 2,  $\Sigma=39.4\%$ ), сепак утврдената разлика не е статистички сигнификантна ( $X^2=5.58$ ,  $p=.13$  за  $p<.05$ ). Разликите во дистрибуцијата не се статистички сигнификантни ( $X^2=2.74$ ,  $p=.43$  за  $p<.05$ ) ниту кога се во прашање стадиумите на феталниот инфламаторен одговор, иако во групата со пПРОМ >48 часа сумарната фреквенција на интермедиерниот и напреднатиот стадиум (стадиум 2 и 3) на феталниот инфламаторен одговор е повисока во однос на групата со пПРОМ < 48 часа (11,4% за стадиум 3 и 18,2% за стадиум 2,  $\Sigma=29,6\%$  наспроти 9,1% за стадиум 3 и 6,05% за стадиум 2,  $\Sigma=15,15\%$ ). Овие резултати донекаде се поклопуваат со досега објавените, според кои не постои статистички сигнификантна разлика во времето поминато до породувањето помеѓу пациентките со пПРОМ кои имаат и немаат хистопатолошки докажан акутен хориоамнионитис (матернален инфламаторен одговор) [65, 71], ниту пак во латентниот интервал до породувањето помеѓу случаите со пПРОМ и присутен хистопатолошки докажан фунизитис и оние со пПРОМ и без бунизитис [65]. Треба сепак да се нотира дека во овие анализи времето е земено како линеарна променлива (време поминато од пПРОМ до породувањето изразено во часови), додека во нашата студија времето е анализирано како бинарна категоричка варијабла со вредности под и над 48 часа. Со оглед на варијациите во добиените резултати, особено во однос на дистрибуцијата на матерналниот инфламаторен одговор кои покажуваат дека кај пациентките со пПРОМ треба да се очекува почеста појава на акутни инфламаторни промени на постелката и околуплодовите обвивки тип акутен хориоамнионитис, плацентитис и вилитис, но овие промени незадолжително ќе бидат од повисок стадиум и степен. За да се утврди дали утврдените разлики во дистрибуцијата се случаен наод или обете варијабли се меѓусебно зависни во оваа студија направивме и анализа на корелацијата помеѓу овие две променливи. Анализата покажа присуство на статистички сигнификантна позитивна корелација помеѓу времето поминато од пПРОМ до породувањето, појавата и стадиумот и степенот на матерналниот инфламаторен одговор ( $\gamma=0.411$ ,  $p=.018$  за  $p<.05$  за стадиумот, односно  $\gamma=0.472$ ,  $p=.011$  за  $p<.05$  за степенот на матерналниот инфламаторен одговор). Резултатите од анализата на феталниот инфламаторен одговор, покажаа дека иако постои позитивна корелација помеѓу појавата на акутните инфламаторни промени на папочникот и времето поминато од пПРОМ, како и нивниот стадиум и степен и времето поминато од пПРОМ, сепак меѓусебната поврзаност на овие варијабли не е статистички сигнификантна ( $\gamma=0.315$ ,  $p=.18$  за  $p<.05$  за стадиумот, односно  $\gamma=0.344$ ,  $p=.15$  за  $p<.05$  за степенот на феталниот инфламаторен одговор). Резултатите од оваа студија дефинитивно покажаа дека дека кај пациентките со пПРОМ > 48 часа треба да се очекува почесто присуство на акутни инфламаторни промени на постелката и околуплодовите обвивки кои ќе бидат од повисок стадиум и степен во однос на пациентките со пПРОМ < 48 часа, но фреквенцијата, стадиумот и степенот на феталниот инфламаторен одговор не зависат од времето поминато од пПРОМ до породувањето, што е во корелација со досега објавените резултати [73].

*IX.1.5 Степенот на цервикална дилатација и должината на грлото на матката како ризик фактори за развој на акутни инфламаторни промени на постелката, околуплодовите обвивки и папочникот*

Должината на грлото на матката (Cervical length - CL) и степенот на цервикалната дилатација, во современата перинатологија секогаш се презентираат како независни ризик фактори за предвременно породување. Во оваа студија обата беа анализирани како независни варијабли во дистрибуцијата на акутните инфламаторни промени на постелката, околуплодовите обвивки и папочникот, тргнувајќи од претпоставката дека скратувањето на грлото на матката под 25 mm, што претставува cut off вредност за ризик за предвременно породување, и цервикалната дилатација над 2 cm, се во обратнопропорционален сооднос со фреквенцијата на акутните инфламаторни промени на фетоплацентарната единица. Досегашните анализи на оваа тема покажале дека пациентките со интраамнионска инфламација и со пПРОМ, статистички сигнификантно се разликуваат во степенот на цервикална дилатација (во полза на оние со повисок степен на цервикална дилатација) во однос на оние без интраамнионска инфламација и статистички сигнификантно почесто манифестираат хистопатолошки знаци за хориоамнионитис и фунизитис [69, 70]. Од друга страна пак, истите автори [70], во своите студии, пријавуваат статистички податоци според кои не постои статистички сигнификантна разлика во степенот на цервикалната дилатација помеѓу пациентките со и без пПРОМ, доколку групите се разгледуваат само во однос на присуството на хистопатолошки знаци за акутен матернален инфламаторен одговор (акутен хориоамнионитис без фунизитис). Резултатите од оваа студија делумно ги поткрепуваат досегашните наоди. Анализата на дистрибуцијата на акутните инфламаторни промени на постелката, околуплодовите обвивки и папочникот (матернален и фетален инфламаторен одговор) од кој било стадиум и степен, во испитуваната популација е слична помеѓу групите на пациентки со цервикална дилатација >или  $\leq$  2 cm, со мал исчекор во полза на групата со цервикална дилатација  $\leq$  2 cm. Во групата со цервикална дилатација > 2cm, 56,4% од анализираниите ткивни примероци покажуваат хистопатолошки знаци за хориоамнионитис, вилитис или плацентитис (матернален инфламаторен одговор од кој било стадиум и степен), наспроти 62,5% во групата со цервикална дилатација  $\leq$  2 cm. Резултатите се слични и во однос на феталниот инфламаторен одговор. Во групата со цервикална дилатација  $\leq$  2 cm, 25% од ткивните примероци покажуваат знаци на акутен фунизитис, умбиликален васкулитис или тромбоза на умбиликалните крвни садови), додека пак во групата со цервикална дилатација > 2 cm, знаците на акутен фетален инфламаторен одговор од кој било стадиум и степен се присутни во 20,5% од примероците. Оваа разлика, иако присутна, статистички не е сигнификантна ниту за матерналниот ( $X^2=0.57$ ,  $p=.45$  за  $p<.05$ ), ниту за феталниот ( $X^2=0.43$ ,  $p=.51$  за  $p<.05$ ) инфламаторен одговор од кој било стадиум и степен. Слична, навидум парадоксална дистрибуција, се забележува и во однос на различните стадиуми на матернален и на фетален инфламаторен одговор. Интермедиерниот и напреднатиот стадиум на матернален инфламаторен одговор (стадиум 2 и 3) покажаа поголема збирна фреквенција во групата со цервикална дилатација  $\leq$  2 cm (40,3% за стадиум 3 и 8,3% за стадиум 2,  $\Sigma=48,6\%$ ) наспроти групата со цервикална дилатација > 2 cm (29,5 % за стадиум 3 и 16,7 % за стадиум 2,  $\Sigma=46,2\%$ ). Интермедиерниот и напреднатиот стадиум на феталниот инфламаторен одговор, во групата со цервикална дилатација > 2 cm беа најдени кај вкупно 12,8% од пациентките (7,7% за стадиум 3 и 5,1% за стадиум 2), односно кај вкупно 25% од пациентките во групата со цервикална дилатација  $\leq$  2 cm (5,6% за стадиум 3 и 19,4% за стадиум 2). Утврдените разлики во дистрибуцијата на стадиумите на матерналниот инфламаторен

одговор, во испитуваната популација не се статистички сигнификантни ( $X^2=4,06$ ,  $p=.25$  за  $p<.05$ ), но постои статистички сигнификантна разлика во дистрибуцијата на стадиумите на феталниот инфламаторен одговор ( $X^2=12,19$ ,  $p=.006$  за  $p<.05$ ), што неочекувано покажува дека феталниот инфламаторен одговор може да се очекува да биде поинтензивен кај пациентките со помал а не со поголем степен на цервикална дилатација. Во објаснувањето на овој парадоксален резултат, може да се шпекулира дека истиот е одраз на подолгиот временски период кој поминува од приемот до породувањето на пациентките со цервикална дилатација  $\leq 2$  cm. Сепак, пред донесувањето на дефинитивниот заклучок во интерпретацијата на овие резултати, направивме анализа на меѓусебната зависност т.е. корелација помеѓу овие две варијабли (степен на цервикална дилатација и стадиум и степен на матернален и фетален инфламаторен одговор). Анализата покажа дека постои слаба негативна корелација, но оваа зависност не е статистички сигнификантна за ниту една од испитуваните варијабли, вклучително ни за стадиумот на феталниот инфламаторен одговор ( $\gamma=-0.06$ ,  $p=.52$  за  $p<.05$  за стадиумот,  $\gamma=-0.057$ ,  $p=.57$  за  $p<.05$  за степенот на матерналниот инфламаторен одговор, односно  $\gamma=-0.073$ ,  $p=.58$  за  $p<.05$  за стадиумот,  $\gamma=-0.05$ ,  $p=.72$  за  $p<.05$  за степенот на феталниот инфламаторен одговор), што значи дека статистичката сигнификантност во разликите во дистрибуцијата за различните стадиуми на феталниот инфламаторен одговор во полза на групата со цервикална дилатација  $\leq 2$  cm во нашата студија, е случаен наод, а не образец на инфламаторен одговор кој треба да се очекува кај пациентките со вакви карактеристики.

Што се однесува до должината на грлото на матката (CL), анализата на дистрибуцијата на акутните инфламаторни промени од кој било стадиум и степен, не покажа присуство на статистички сигнификантна разлика помеѓу групите со  $CL < 25$  mm и  $CL \geq 25$  mm, ниту за матерналниот, ниту пак за феталниот инфламаторен одговор ( $X^2=2.71$ ,  $p=.10$  за  $p<.05$  за матерналниот, односно  $X^2=0.02$ ,  $p=.89$  за  $p<.05$ ) од кој било стадиум и степен. Статистички сигнификантна разлика не постои ниту во дистрибуцијата на различните стадиуми на матернален и фетален инфламаторен одговор помеѓу овие две групи. Иако сумарната фреквенција на интермедиерниот (стадиум 2) и напреднатиот стадиум (стадиум 3) на матерналниот инфламаторен одговор е дискретно повисока во групата со  $CL \geq 25$  mm (14,5 % за стадиум 2 и 31,9% за стадиум 3,  $\Sigma=46,4\%$  при  $CL<25$  mm, односно 11,1 % за стадиум 2 и 37 % за стадиум 3,  $\Sigma=48,1\%$  при  $CL\geq 25$  mm), сепак оваа разлика, како што наведовме не е статистички сигнификантна. Разликата во дистрибуцијата на различните стадиуми на феталниот инфламаторен одговор е во тоа што во групата со  $CL < 25$  mm, дискретно е повисока сумарната фреквенција на интермедиерниот и напреднатиот стадиум на фетални инфламаторни промени (13 % за стадиум 2 и 5,8% за стадиум 3,  $\Sigma=18,8\%$  при  $CL<25$  mm, односно 11,1 % за стадиум 2 и 7,4 % за стадиум 3,  $\Sigma=18,5\%$  при  $CL\geq 25$  mm), но и оваа разлика, како што напоменавме не е статистички сигнификантна. Дека должината на грлото на матката и стадиумот и степенот на матерналните и феталните инфламаторни промени изразени преку хистопатолошки докажан акутен хориамнионитис, плацентитис, вилитис т.е. фунизитис, умбиликален васкулитис или акутни умбиликални тромбози се независни варијабли, покажа и анализата на корелацијата помеѓу овие две варијабли. Резултатите од оваа анализа покажаа ниски негативни коефициенти на корелација и отсуство на статистички сигнификантна поврзаност помеѓу цервикалната должина и тежината на матерналниот инфламаторен одговор ( $\gamma=-0.143$ ,  $p=.27$  за  $p<.05$  за стадиумот, и  $\gamma=-0.167$ ,  $p=.23$  за  $p<.05$  за степенот на матерналниот инфламаторен одговор), односно ниски позитивни коефициенти на корелација и повторно, отсуство на статистички сигнификантна поврзаност помеѓу

цервикалната должина и тежината на феталниот инфламаторен одговор ( $\gamma=0.14$ ,  $p=.94$  за  $p<.05$  за стадиумот,  $\gamma=0.055$ ,  $p=.77$  за  $p<.05$  за степенот на феталниот инфламаторен одговор). Произлегува дека должината на грлото на матката, иако претставува докажан ризик фактор во етиопатогенезата на предвременото породување, нема влијание ниту врз настанувањето, ниту врз тежината на инфламаторниот одговор, на фетоплацентарната единица, што наведува на заклучок дека скратувањето на должината на грлото на матката треба да се смета за последица, а не за причина на инфламаторниот процес кој се развива во интраутериниот простор, како во интраамнионскиот така и во утероплацентарниот компартман. Резултатите од некои досегашни анализи покажуваат дека постои статистички сигнификантна разлика во стапката на хистолошки докажан хориоамнионитис кај пациентките со скратен цервикс независно од присуството на биохемиски докажана интраамнионска инфламација, но во ситуација кога како cut off вредност за должината на грлото на матката се зема  $CL\leq 15\text{ mm}$  [74]. Доколку како cut off вредност се земе должина на грлото на матката  $\leq 25\text{ mm}$ , не се бележи сигнификантна разлика во стапката на акутните инфламаторни лезии на постелката, околуплодовите обвивки и папочникот, кај пациентките со интраамнионска инфламација [75].

#### *IX.1.6 Дали утерините контракции се причина или последица на акутните инфламаторни промени во рамките на фетоплацентарната единица?*

Присуството на контракциите т.е. присуството на регуларен утерин активитет во моментот на приемот е последниот инклузионен критериум според кој беа евалуирани пациентките во рамките на оваа студија, и чие влијание врз фреквенцијата и дистрибуцијата на акутните инфламаторни промени на постелката, околуплодовите обвивки и папочникот беа евалуирани. Од вкупниот број пациентки вклучени во оваа студија, кај 54% ( $n=81$ ) на приемниот кардиотокограм беше регистриран регуларен утерин активитет, додека пак кај 46% ( $n=69$ ) на приемниот кардиотокограм утерин активитет не беше регистриран, или беа присутни утерини контракции, но нивната фреквенција, интензитет и ритам не ги задоволуваа критериумите за регуларен утерин активитет. Анализата на дистрибуцијата на акутните инфламаторни промени кои одат во прилог на матернален инфламаторен одговор од кој било стадиум и степен, покажа повисока фреквенција на матерналниот инфламаторен одговор во групата без регуларен утерин активитет (63,8% наспроти 55,6%), но утврдената разлика не е статистички сигнификантна ( $X^2=1.04$ ,  $p=.31$  за  $p=.05$ ). Хистопатолошките промени кои одат во прилог на акутен фетален инфламаторен одговор од кој било стадиум и степен беа, исто така, почести во групата без регуларен утерин активитет (24,6% наспроти 21%), но и овде утврдената разлика во дистрибуцијата не е статистички сигнификантна ( $X^2=0.28$ ,  $p=.60$  за  $p=.05$ ). Акутните инфламаторни промени на постелката, околуплодовите обвивки и папочникот, не само што беа почести во групата без контракции, туку анализата на дистрибуцијата на различните стадиум на матернален и фетален инфламаторен одговор покажа дека во оваа, наспроти групата со регуларен утерин активитет, повисока е и фреквенцијата на интермедиерниот и напредниот стадиум на матернален и фетален инфламаторен одговор. Во групата без утерин активитет, кај 44% од анализираниите ткивни примероци евидентиран е напреднат стадиум (стадиум 3), кај 11,6% интермедиерен стадиум (стадиум 2) на матернален инфламаторен одговор ( $\Sigma=56.5\%$ ), наспроти 25,9% за напредниот стадиум (стадиум 3) и 13,6% за интермедиерниот стадиум (стадиум 2) ( $\Sigma=39.5\%$ ) во групата со регуларен утерин активитет. Анализата на ткивните примероци во групата без регуларен утерин активитет, покажа дека во 4,3% од случаите е присутен напреднат, а во 15,9%,

интермедиерен стадиум на фетален инфламаторен одговор ( $\Sigma=20.2\%$ ), за разлика од групата со регуларни контракции во која еднаков е процент на ткивни примероци со интермедиерен и напреднат стадиум на фетален инфламаторен одговор (по 8,6%), но сепак сумарно помал во однос на групата без контракции ( $\Sigma=17,2\%$ ). Во обата случаи, и за стадиумот на матерналниот и за стадиумот на феталниот инфламаторен одговор, евидентираниите разлики во дистрибуцијата не се статистички сигнификантни ( $X^2=7.02$ ,  $p=.07$  за  $p=.05$  за стадиумот на матернален инфламаторен одговор, односно  $X^2=2.97$ ,  $p=.42$  за  $p=.05$  за стадиумите на фетален инфламаторен одговор). Резултатите од оваа анализа покажуваат дека присуството на утерините контракции не е врзано со статистички сигнификантен пораст во фреквенцијата на инфламаторните промени на фетоплацентарната единица, и се во корелација со досегашните сознанија, барем кога е во прашање синдромот на предвремено породување [71]. Иако податоците од студиите кај термински пациентки покажуваат дека хистолошки потврден акутен хориоамнионитис статистички сигнификантно почесто се наоѓа кај пациентките со спонтан почеток на контракциите, авторите напомуваат дека ваквиот исход веројатно е резултат на активацијата на инфламаторната каскада која лежи во основата на утерините контракции кај терминските пациентки [19], а ризикот прогресивно се зголемува со степенот на цервикална дилатација ( $> 2$  cm) и тоа во случаите во кои породувањето е завршено со царски рез [72].

#### *IX.1.7 Како влијае начинот на завршување на породувањето врз дистрибуцијата и тежината на матерналниот и феталниот акутен инфламаторен одговор?*

Еден од елементите на оваа студија, за кој авторот смета дека е од интерес, иако не е во потесниот дијапазон на истата, а сепак е од значење во евалуацијата на хистопатолошките промени на фетоплацентарната единица кај пациентките со предвремено породување е и начинот на завршување на породувањето (вагинално или со царски рез). Дистрибуцијата на пациентките во оваа студија, поделени според начинот на завршување на породувањето (вагинално или со царски рез) не е рамномерна ( $n=99$ , 66% вагинално, наспроти  $n=51$ , 34% со царски рез). Разликата во дистрибуцијата во рамките на испитуваната група е статистички сигнификантна ( $X^2=10.36$ ,  $p=.001$  за  $p<.05$ ). Анализата на дистрибуцијата на акутните инфламаторни промени на постелката, околуплодовите обвивки и папочникот, од кој било стадиум и степен, покажа дека кај 65,7% од вагинално породените пациентки, анализата на ткивните примероци од постелката и околуплодовите обвивки покажува присуство на хистопатолошки промени во прилог на матернален инфламаторен одговор, наспроти 47,1% од пациентките породени со царски рез. Анализата пак на ткивните примероци од папочникот, покажа присуство на хистопатолошки промени во прилог на фетален инфламаторен одговор, од кој било стадиум и степен, кај 29,3% од вагинално породените пациентки, наспроти 9,8% од пациентките породени со царски рез. Во обата случаи, детектираните разлики во дистрибуцијата на акутните инфламаторни промени на постелката, околуплодовите обвивки и папочникот, се статистички сигнификантни ( $X^2=4.83$ ,  $p=.03$  за  $p<.05$  за матерналниот, односно  $X^2=7.29$ ,  $p=.007$  за  $p<.05$ ). Истовремено, анализата на разликите во дистрибуцијата на различните стадиуми на матерналниот и феталниот инфламаторен одговор зависно од начинот на породување, не покажа присуство на статистички сигнификантна разлика во дистрибуцијата на интермедиерниот (стадиум 2) и напреднатиот (стадиум 3) стадиум на инфламаторен одговор ниту за матерналниот ниту за феталниот инфламаторен одговор ( $X^2=6.29$ ,  $p=.09$  за  $p<.05$  за стадиумот на матерналниот инфламаторен одговор, односно  $X^2=6.05$   $p=.11$  за  $p<.05$  за стадиумот на феталниот инфламаторен одговор), иако

навидум истата би требало да се очекува со оглед на тоа што сумарната фреквенција на повисоките стадиуми (стадиум 2 и 3) е повисока и за матерналниот и за феталниот инфламаторен одговор во групата на пациентки породени по вагинален пат наспроти оние породени со царски рез (53,6% кај вагинално породените наспроти 35,3% кај породените со царски рез за стадиум 2 и 3 на матерналниот инфламаторен одговор, односно 23,3% кај вагинално породените наспроти 9,8% кај породените со царски рез за стадиум 2 и 3 на феталниот инфламаторен одговор). Резултатите од нашата студија корелираат со досега објавените резултати, според кои фреквенцијата на хистопатолошки потврдениот хориоамнионитис не се менува зависно од начинот на породување [66,71]. Горенаведеното имплицира дека не постои меѓусебна зависност помеѓу начинот на породување од една страна и присуството и тежината на матерналниот и феталниот инфламаторен одговор. Нашата анализа го потврди отсуството на статистички сигнификантна асоцијација помеѓу начинот на породување и тежината на матерналниот инфламаторен одговор (Mann Whitney  $U=2068.6$ ,  $p=.055$  за  $p<.05$  за стадиумот односно  $U=2155.5$ ,  $p=.11$  за  $p<.05$  за степенот на матерналниот инфламаторен одговор), но за изненадување е резултатот од анализата на асоцијацијата помеѓу начинот на завршување на породувањето и стадиумите и степените на феталниот инфламаторен одговор кој покажа дека кај пациентките породени по вагинален пат, феталниот инфламаторен одговор е статистички сигнификантно потежок ( $U=2036.5$ ,  $p=.008$  за  $p<.05$  за стадиумот односно  $U=2042.5$ ,  $p=.008$  за  $p<.05$  за степенот на феталниот инфламаторен одговор). Иако може да се шпекулира дека добиениот резултат е одраз на природната еволуција на инфламаторниот процес, односно дека разликата во дистрибуцијата на матерналниот и феталниот инфламаторен одговор од кој било стадиум и степен е резултат на природниот тек на резолуција на инфламаторниот процес кој завршува со породување, сепак резултатите од анализата на тежината на инфламаторниот одговор, како на матерналниот така и на феталниот, како многу пореален се наметнува заклучокот е дека добиениот резултат се должи на нерамномерната дистрибуција на пациентките во обете групи и статистички сигнификантната разлика во корист на бројот на пациентки породени по вагинален пат, наспроти оние породени со царски рез.

### ***IX.2 Значењето на микробиолошките резултати од студијата врз акутните инфламаторни промени на постелката, околуплодовите обвивки и папочникот***

Хистопатолошките промени на постелката, околуплодовите обвивки и папочникот, традиционално се поврзуваат со присуството на бактериски агенси во интраамнионскиот простор, кои според досега прифатените сознанија, најчесто вршат колонизација на овој компартман по асцендентен пат од вагината [19,22]. Иако изминативе години, развојот на молекуларните дијагностички методи, како екстракција на бактериска ДНК од плацентарното ткиво, генско секвенционирање на 16S РНК, квантитативна PCR на 16S РНК од изолираната ДНК и метагеномско секвенционирање на изолираната ДНК, овозможи промена во методолошкиот пристап во анализирањето на присуството на бактериските агенси во интраутериниот простор, авторот на оваа студија се одлучи во евалуацијата на микробиолошките наоди да се придржува до методологијата препорачана од Перинатолошкото здружение на Австралија и Нов Зеланд, детално опишани во поглавјето Материјал и методи [35, 36], заради нивната едноставност и апликабилност во условите во кои е работена студијата. Во оваа студија се обидовме да утврдиме колкава е фреквенцијата на позитивни бактериски изолати од

површината на матерналната страна на постелката, кои се најчесто изолираните бактериски соеви и какво е нивното влијание врз присуството на хистопатолошките промени на постелката кај предвремено породените пациентки.

Микробиолошката анализа покажа дека од вкупниот број обработени микробиолошки примероци, присуство на еден, два до најмногу три микробиолошки агенси е докажано во 40,7% од случаите (61/150). Иако стапката на микробиолошката колонизација во нашата студија е пониска во однос на резултатите објавени во некои студии кои се занимавале со оваа проблематика кон крајот на минатиот век [31], како со некои од поново објавените резултати кои сугерираат на десцендентна динамика во стапката на изолација со прогресијата на гестациската возраст [26, 27,28], сепак поголемиот дел од студиите објавени во последниве 10 години, па и пред тоа, пријавуваат пониска стапка на изолација на микробиолошки агенси како од постелката така и од интраамнионскиот простор [23, 29, 30, 32, 33].

Влијанието на позитивниот микробиолошки наод врз дистрибуцијата на хистопатолошките промени на постелката, околуплодовите обвивки и папочникот, кај популацијата вклучена во оваа студија, е разгледувано од неколку аспекти и тоа: Влијанието на позитивниот микробиолошки наод при аеробна/анаеробна култивација, влијанието на пПРОМ врз стапката на изолација на микробиолошки чинители при аеробна/анаеробна култивација и влијанието на присуството на *Ureaplasma urealyticum*, во резултатите од микробиолошката анализа самостојно или во комбинација со други микробиолошки агенси, врз дистрибуцијата на акутните инфламаторни промени на постелката, околуплодовите обвивки и папочникот.

#### *IX.2.1 Дистрибуција на акутните инфламаторни промени на постелката, околуплодовите обвивки и папочникот, и нивната корелација со позитивниот микробиолошки наод при аеробна и анаеробна култивација*

Од вкупниот број пациентки со позитивен микробиолошки наод ( $n=61$ ), кај 54 (88,5%), наодот е позитивен при култивација на примерокот во аеробни/анаеробни услови. Анализата на фреквенцијата на матерналниот инфламаторен одговор од кој било стадиум и степен, во оваа група, покажа дека кај 68,5% од овие пациентки (37/54) присутни се акутни инфламаторни промени на постелката од типот акутен хориамнионитис, плацентитис или вилитис, кои сугерираат позитивен матернален инфламаторен одговор од кој било стадиум и степен, наспроти 54,2% (59/96) од пациентките со негативен наод при аеробно/анаеробната култивација. Анализата пак на фреквенцијата на феталниот инфламаторен одговор, покажа дури и поизразени разлики во дистрибуцијата на акутните инфламаторни промени на папочникот од кој било стадиум и степен. Во групата на пациентки со позитивен микробиолошки наод при аеробно/анаеробната култивација, акутни инфламаторни промени на папочникот од типот акутен фунизитис, умбиликален васкулитис и умбиликални тромбози односно хистопатолошки наод во прилог на фетален инфламаторен одговор од кој било стадиум и степен, присутни се во 35,2% (19/54) од случаите, наспроти 15,6% (15/96) во групата со негативен микробиолошки наод. Сепак, кога е во прашање матерналниот инфламаторен одговор од кој било стадиум и степен, утврдената разлика во фреквенцијата на акутните инфламаторни промени на постелката и околуплодовите обвивки помеѓу двете групи не се статистички сигнификантни ( $X^2=2.95$ ,  $p=.09$ , за  $p<.05$ ), но кога е во прашање феталниот инфламаторен одговор, евидентирани

разлики во фреквенцијата на акутните инфламаторни промени на папочникот, од кој било стадиум и степен, се статистички сигнификантни ( $X^2=7.54$ ,  $p=.006$ , за  $p<.05$ ).

Анализата на тежината на матерналниот и феталниот инфламаторен одговор, изразени преку стадиумот и степенот на инфламаторните промени, во зависност од микробиолошкиот наод при аеробно/анаеробната култивација покажа дека кај пациентките кај кои микробиолошкиот наод покажува присуство на аеробни или анаеробни бактериски агенси, фреквенцијата на акутниот хориоамнионитис (интермедиерен или стадиум 2) и некротизирачкиот хориоамнионитис (напреднат или стадиум 3), како и на тешкиот акутен хориоамнионитис со субхоријални микроапсцеси (тежок или степен 2), како мерка за тежината на матерналниот инфламаторен одговор е повисока, во однос на пациентките со негативен микробиолошки наод. Во групата на пациентки со позитивен микробиолошки наод 57,4% (31/54) имаат интермедиерен или напреднат стадиум (14,8% за интермедиерниот и 42,6% за напреднатиот), додека 55,6% имаат тежок степен на матернален инфламаторен одговор, наспроти пациентките со негативен микробиолошки наод. Во оваа група, кај вкупно 41,7% (40/96) од анализираниите примероци, присутни се знаци за интермедиерен или напреднат стадиум (11,5% за интермедиерниот и 30,2% за напреднатиот), кај 37/96 (38,5%) присутен е тежок степен на матернален инфламаторен одговор. Што се однесува до тежината на феталниот инфламаторен одговор, анализата покажа дека во групата на пациентки со позитивен микробиолошки наод, сумарната фреквенција на интермедиерниот (стадиум 2) и напреднатиот стадиум (стадиум 3) на инфламаторни промени на папочникот од типот на умбиликален васкулитис или умбиликален панваскулитис т.е. некротизирачки фунизитис или концентричен умбиликален васкулитис, како и фреквенцијата на тешкиот степен (степен 2) на инфламаторни промени на папочникот од типот на тежок инфламаторен одговор со интензивен хроничен васкулитис, е повисока во однос на групата со негативен микробиолошки наод (вкупно 27% наспроти вкупно 13,5% за стадиумите 2 и 3, односно 16,7% наспроти 4,2% за степен 2). Прикажаните разлики во фреквенцијата на различните степени и стадиуми на матерналниот инфламаторен одговор помеѓу испитуваните групи е статистички сигнификантна за степенот, но не и за стадиумот на матерналниот инфламаторен одговор ( $X^2=3.64$ ,  $p=.30$ , за  $p<.05$  за стадиумот, *Fisher exact*  $p=.033$ , за  $p<.05$ , за степенот), но се статистички сигнификантни како за стадиумот така и за степенот на феталниот инфламаторен одговор ( $X^2=9.73$ ,  $p=.02$ , за  $p<.05$  за стадиумот, *Fisher exact*  $p=.009$ , за  $p<.05$ , за степенот). Дополнителната анализа на асоцијацијата помеѓу акутните инфламаторни промени на постелката, околуплодовите обвивки и папочникот покажа статистички сигнификантна поврзаност помеѓу позитивниот микробиолошки наод при аеробната/анаеробна култивација и тежината на феталниот инфламаторен одговор (Mann-Whitney  $U=2073$ ,  $p=.005$  за  $p<.05$ , за стадиумот, односно  $U=2033$ ,  $p=.002$ , за  $p<.05$  за степенот), како и помеѓу степенот, но не и стадиумот на матерналниот инфламаторен одговор (Mann-Whitney  $U=2143,5$ ,  $p=.062$  за  $p<.05$ , за стадиумот, односно  $U=2024,5$ ,  $p=.015$ , за  $p<.05$  за степенот). Овие резултати ја потврдуваат нашата хипотеза според која присуството на позитивниот микробиолошки наод при аеробна/анаеробна култивација условува, иако статистички сигнификантно не почеста, но сепак сигнификантно потешка инфламаторна промена на постелката и околуплодовите обвивки, а во исто време и сигнификантно почеста, но и сигнификантно потешка инфламаторна промена на папочникот кај пациентките со синдром на предвремено породување. Овие резултати само ги потврдуваат досегашните сознанија според кои стапката на позитивни микробиолошки наоди е повисока кај пациентките со хистолошки потврден хориоамнионит, иако не е непотврдена и можноста бактериските агенси да се најдат и во плацентарното ткиво од



пациентки со други форми на патологија на бременоста како што е хипертензивна болест во бременоста, но во помал квантум и во помал процент на случаите [27]. Иако во овие студии не постои јасна сепарација на корелацијата помеѓу позитивниот микробиолошки наод и фреквенцијата на матерналниот односно феталниот инфламаторен одговор како посебни сегменти, сепак се потврдува статистички сигнификантната поврзаност на овие два феномени [26, 29, 37], понекогаш со стапка на изолација на бактериски агенси повисока и од 40% [25, 76], но во поголемиот број случаи со стапка на изолација пониска од онаа во нашата студија [77, 78, 79]. Потврда на резултатите добиени при анализата на поврзаноста помеѓу микробната инвазија на постелката и тежината на инфламаторниот, кај пациентките вклучени во нашата студија, наоѓаме и во резултатите од досега спроведените истражувања во кои се кај пациентките со напреднат стадиум на инфламаторен одговор, постои статистички сигнификантно повисока стапка на позитивни бактериски култури во споредба со интермедиерниот, а посебно со раниот стадиум на инфламаторен одговор [80].

### *IX.2.2 пПРОМ, колонизација на екстраамнионскиот простор и акутните инфламаторни промени на постелката, околуплодовите обвивки и папочникот*

Резултатите од досегашните студии покажуваат дека кај пациентките со пПРОМ, во приближно 30% од случаите може да се докаже присуство на интраамнионска инфекција, но истовремено, интраамнионска инфламација без докажана микробна инвазија на интраамнионскиот простор се среќава во значителен број на случаи со пПРОМ [68]. Во литературата можат да се најдат и докази според кои не постои статистички сигнификантна разлика во стапката на хистолошки докажаниот акутен хориоамнионитис помеѓу пациентките со пПРОМ и независно од тоа дали микробиолошката анализа потврдила или не потврдила присуство на интраамнионска инфекција [81]. Анализата на резултатите од нашата студија покажа дека стапката на изолација на микроорганизми при аеробна/анаеробна култивација на примерокот е повисока кај пациентките со сочуван интегритет на околуплодовите обвивки наспроти оние со пПРОМ (30/73 или 41,1% во групата без пПРОМ и 24/77 или 31,2% во групата со пПРОМ). Во исто време во групата со уреден интегритет на околуплодовите обвивки стапката на негативни микробиолошки наоди при аеробно/анаеробната култивација е пониска (43/73 или 58,9% во групата без пПРОМ наспроти 53/77 или 68,8% во групата со пПРОМ). Иако постои разлика во стапката на позитивните микробиолошки наоди во прилог на пациентките со уреден интегритет на околуплодовите обвивки, сепак утврдената разлика не е статистички сигнификантна ( $X^2 = 1.603$ ,  $p=.206$ , за  $p<.05$ ).

За авторот на оваа студија, интересно беше прашањето на влијанието на пПРОМ врз стапката на позитивните микробиолошки наоди при аеробно/анаеробната култивација во функција на гестациската возраст и во функција на времето поминато од пПРОМ до породувањето. Анализата на влијанието на гестациската возраст кај пациентките со пПРОМ, врз стапката на изолација на микроорганизмите при аеробна/анаеробна култивација, покажа дека, со исклучок на групата на гестациска возраст  $24^{+0} - 27^{+6}$  во која бројот на позитивни и негативни микробиолошки наоди е еднаков (8/16 или 50% негативни, наспроти 8/16 или 50% позитивни), во сите останати групи стапката на позитивни микробиолошки наоди е пониска во однос на негативните (Табела 54). Сепак дистрибуцијата на стапката на позитивните микробиолошки наоди е статистички сигнификантно повисока во (*Fisher exact*  $p=.002$ , за  $p<.05$ ) во корист на пациентките на гестациска возраст под  $34^{+0}$  г.н. Што се однесува до времето поминато

од пПРОМ до породувањето, стапката на изолација или стапката на позитивен микробиолошки наод при аеробна/анаеробна култивација е повисока во групата на пациентки со пПРОМ > 48 часа (34,1% наспроти 27,3%). Евидентираната разлика, иако се приближува до зададената  $p$  вредност за статистичка сигнификантност, сепак не е статистички сигнификантна ( $X^2 = 0.409$ ,  $p = .052$  за  $p < .05$ ).

### *IX.2.3 Ureaplasma urealyticum и нејзиното влијание врз фреквенцијата и тежината на акутните инфламаторни промени на фетоплацентарната единица – дали актуелните препораки треба да се ревидираат?*

Од посебен интерес во оваа студија е влијанието на *Ureaplasma urealyticum* врз појавата на акутните инфламаторни промени на постелката, околуплодовите обвивки и папочникот, во ситуација кога овој микробиолошки агенс е изолиран т.е. кога е докажано неговото присуство во примероците за анализа земено од постелката, било самостојно, било во комбинација со други микробиолошки агенси. Според препораките на Интернационалното здружение за инфективни болести во акушерството и гинекологијата (International Society of Infectious Diseases in Obstetrics and Gynecology - ISIDOG) од 2016 год., не се препорачува рутински скрининг на присуство на *Ureaplasma urealyticum* во вагиналната флора на сите трудни жени освен доколку истиот не е во комбинација со скрининг за абнормална вагинална флора (ниво на доказ А) [82], додека пак според резултатите од систематичниот преглед на базата на податоци Cochrane, не постојат доволно докази за тоа дали кај бремените жени со позитивен наод на *Ureaplasma* во вагината треба да се ординира антибиотска терапија за превенција на предвременото породување [83]. Од друга страна, досегашните докази од студиите кои ја анализираат за улогата на *Ureaplasma urealyticum* врз развојот на акутните инфламаторни промени на фетоплацентарната единица укажуваат на сигнификантна асоцијација помеѓу хистопатолошки докажаниот акутен хориоамнионитис и изолацијата на *Ureaplasma* од постелката или од интраамнионскиот простор [26, 66, 76], како и на повисокиот интензитет на инфламаторниот одговор при помала гестациска возраст и присутен пПРОМ, а со докажана интраамнионска инфекција со пПРОМ [66, 76].

Во нашата студија, од вкупниот број пациентки со позитивен микробиолошки наод ( $n=61$ ), кај 37,7% (26/61) докажано е присуство на *Ureaplasma*, од кои кај 7 пациентки самостојно, а кај 16 во комбинација со други микробиолошки агенси. Анализата на дистрибуцијата на акутните инфламаторни промени кои одат во прилог на матернален инфламаторен одговор, од кој било стадиум и степен, покажа дека не постои статистички сигнификантна разлика во фреквенцијата на акутниот хориоамнионитис, плацентитис и вилитис помеѓу групите со позитивен микробиолошки наод за *Ureaplasma* во комбинација со други микробиолошки агенси добиени при аеробно/анаеробната култивација и групата со позитивен микробиолошки наод само за *Ureaplasma* (Fisher exact  $p = .27$  за  $p < .05$ ), што значи дека фреквенцијата на матерналниот инфламаторен одговор не зависи од тоа дали при микробиолошката анализа *Ureaplasma urealyticum* ќе биде изолирана самостојно или во комбинација со другите микробиолошки агенси. Статистичка сигнификантност не е регистрирана ниту во дистрибуцијата на акутните инфламаторни промени кои одат во прилог на феталниот инфламаторен одговор од кој било стадиум и степен (Fisher exact  $p=1$ , за  $p < .05$ ), со таа разлика што кога е во прашање матерналниот инфламаторен одговор, поголема е стапката на хистопатолошките наоди со потврдени инфламаторни промени

наспроти оние со негативен инфламаторен одговор (100% во групата со самостојно изолирана *Ureaplasma*, и 75% во групата со комбиниран микробиолошки наод), додека пак кога е во прашање феталниот инфламаторен одговор состојбата е обратна (71,4% од ткивните примероци од папочникот во групата со самостојно изолирана *Ureaplasma* и 62,5% во групата со комбиниран микробиолошки наод не покажуваат знаци на фетален инфламаторен одговор).

Сликата не е многу поразлична ниту кога се анализираат разликите во дистрибуцијата на акутните инфламаторни промени кои одат во прилог на матернален и фетален инфламаторен одговор, од кој било стадиум и степен, помеѓу пациентките со негативен микробиолошки наод и оние со позитивен микробиолошки наод за *Ureaplasma* во комбинација со други микробиолошки агенси. Резултатите покажаа отсуство на статистички сигнификантна разлика во дистрибуцијата на акутните инфламаторни промени на постелката и околуплодовите обвивки, тип акутен хориоамнионитис, плацентитис и вилитис (Fisher exact  $p=1$ , за  $p<.05$ ), но и во дистрибуцијата на акутните инфламаторни промени на папочникот, тип акутен фунизитис, умбиликален васкулитис и/или умбиликални тормобози (Fisher exact  $p=.36$ , за  $p<.05$ ), иако стапката на позитивниот матернален инфламаторен одговор и позитивниот фетален инфламаторен одговор, од кој било стадиум и степен е повисока во групата со позитивен комбиниран микробиолошки наод наспроти групата со негативен микробиолошки наод (75% наспроти 50,6% за матерналниот, односно 37,5% наспроти 14,6% за феталниот инфламаторен одговор).

Ситуацијата се менува при анализата на разликите во дистрибуцијата на акутните инфламаторни промени кои одат во прилог на матернален и фетален инфламаторен одговор, од кој било стадиум и степен, споредувано помеѓу групата со самостојно изолирана *Ureaplasma urealyticum* и групата со негативен микробиолошки наод. Со оглед на тоа што во групата со самостојно изолирана *Ureaplasma*, стапката на акутните инфламаторни промени кои одат во прилог на матернален инфламаторен одговор изнесува 100% (7/7), за разлика од групата со негативен микробиолошки наод, каде стапката на матерналниот инфламаторен одговор е 50,6%, јасно е дека детектираната разлика е статистички сигнификантна (Fisher exact  $p=.01$ , за  $p<.05$ ). Од друга страна, иако стапката на хистопатолошки промени во прилог на позитивен фетален инфламаторен одговор е повисока во групата со самостојно изолирана *Ureaplasma* (28,6% наспроти 14,6%), сепак разликата не е статистички сигнификантна (Fisher exact  $p=.32$ , за  $p<.05$ ).

Со оглед на тоа што досега презентираниите резултати не покажаа статистички сигнификантни разлики во дистрибуцијата на фреквенциите на акутните инфламаторни промени, и за матерналниот и за феталниот инфламаторен одговор, во различните групи зависно од типот или групата на изолирани микробиолошки чинители, освен во групата со самостојно изолирана *Ureaplasma*, и тоа само за матерналниот инфламаторен одговор, а со оглед на резултатите од претходните студии за зависноста на тежината на инфламаторниот одговор и присуството на *Ureaplasma* во испитуваниот материјал, анализата беше проширена токму во оваа насока. Анализата на интензитетот на матерналниот инфламаторен одговор изразен преку неговиот стадиум и степен, во групата со позитивен комбиниран микробиолошки наод (*Ureaplasma* + аеробна/анаеробна култура) наспроти групата со негативен микробиолошки наод, покажа дека и покрај повисоката фреквенција на напреднатиот стадиум (стадиум 3) во

групата со позитивен комбиниран микробиолошки наод во однос на групата со негативен микробиолошки наод (56,3% наспроти 26,2%), разликите во останатите стадиуми на матерналниот инфламаторен одговор се помали, па од таму, евидентираната разлика во дистрибуцијата не е статистички сигнификантна ( $X^2=4.99$ ,  $p=.18$ , за  $p<.05$ ). Сепак, хипотезата дека матерналниот инфламаторен одговор е со поголем интензитет во групата со позитивен комбиниран микробиолошки наод не може да се отфрли со оглед на тоа што евидентираната разлика во дистрибуцијата е статистички сигнификантна за степенот на инфламаторните промени (Fisher exact  $p=.013$  за  $p<.05$ ), резултат кој произлегува од високата стапка на тешкиот степен (степен 2) на матерналниот инфламаторен одговор во оваа група (75%). Тежината на феталниот инфламаторен одговор изразен преку неговите стадиуми и степени, покажува статистички сигнификантна разлика во корист на групата со позитивен комбиниран микробиолошки наод, како за стадиумот така и за степенот на феталниот инфламаторен одговор ( $X^2=8.426$ ,  $p=.04$  за  $p<.05$  за стадиумот; Fisher exact  $p=.03$  за  $p<.05$  за степенот на фетални инфламаторни промени), која произлегува од повисоката стапка на сите стадиуми на фетален инфламаторен одговор во групата со позитивен комбиниран микробиолошки наод, наспроти групата со негативен микробиолошки наод (12,5% наспроти 2,2% за стадиум 3, 12,5% наспроти 10,1% за стадиум 2 и 12,5% наспроти 2,2% за стадиум 1), како и од повисоката стапка на сите степени на фетален инфламаторен одговор (12,5% наспроти 3,4% за степен 2 и 25% наспроти 11,2% за степен 1).

Изолираното присуство на *Ureaplasma urealythicum* во испитуваната популација, исто така покажува статистички значајна разлика во тежината на матерналниот инфламаторен одговор, изразена преку степенот и за стадиумот на матерналниот инфламаторен одговор, во споредба со групата на пациентки со негативен микробиолошки наод (Fisher exact  $p=.013$  за  $p<.05$  стадиумот и Fisher exact  $p=.013$  за  $p<.05$ , за степенот), со евидентни разлики во фреквенцијата на сите три стадиуми на матернален инфламаторен одговор (42,9% наспроти 29,2% за стадиум 3, 42,9% наспроти 9% за стадиум 2 и 14,3% наспроти 12,4% за стадиум 1), но и на степен 2 на матерналниот инфламаторен одговор (85,7% наспроти 36%) во корист на групата со изолирано присуство на *Ureaplasma*. Тежината на феталниот инфламаторен одговор, при компаративната анализа помеѓу овие две групи, покажа отсуство на статистички сигнификантна разлика во дистрибуцијата и за стадиумот и за степенот на феталниот инфламаторен одговор (Fisher exact  $p=.26$  за  $p<.05$  за стадиумот и Fisher exact  $p=.06$  за  $p<.05$  за степенот).

Од анализата на разликите во дистрибуцијата на различните стадиуми и степени на матерналниот и феталниот инфламаторен одговор може да се заклучи дека присуството на *Ureaplasma urealythicum* во материјалот земен за микробиолошка анализа од пациентките вклучени во оваа студија, условува поинтензивен матернален инфламаторен одговор кај пациентките со позитивен наод за овој микробиолошки агенс наспроти пациентките со негативен микробиолошки наод, независно од тоа дали неговото присуство е врзано за присуството на микробиолошки агенси од аеробно/анаеробната флора или не. Од друга страна, влијанието на *Ureaplasma urealythicum* врз тежината на феталниот инфламаторен одговор е врзано за синхроното присуство на бактериски чинители од аеробната или анаеробната флора.

Резултатите кои произлегуваат од досегашните студии, јасно ја потврдуваат улогата на *Ureaplasma Urealythicum* во генеологијата на акутните инфламаторни промени на постелката, околуплодовите обвивки и папочникот, и претставува докажан ризик фактор во етиологијата на синдромот на предвремено породување, особено во групите на гестациска возраст 32-36 г.н. [84, 85, 86]. Резултатите од нашата студија, покажаа дека во развојот на акутните инфламаторни промени на постелката, околуплодовите обвивки и папочникот, од кој било стадиум и степен, самостојното присуство на *Ureaplasma urealythicum*, нема поголемо влијание врз дистрибуцијата на фреквенциите на инфламаторните промени во однос на нејзиното синхронно присуство со микроорганизми кои се добиваат при аеробна/анаеробна култивација. Но, присуството на *Ureaplasma urealythicum*, сигнификантно го зголемува интензитетот како на матерналниот, така и на феталниот инфламаторен одговор. Непараметриската анализа на варијанса (Kruskal-Wallis H test) на дистрибуцијата на стадиумите и степените на матерналниот инфламаторен одговор помеѓу сите четири групи (негативен микробиолошки наод, позитивен при аеробна/анаеробна култивација, позитивен за *Ureaplasma* и позитивен комбиниран микробиолошки наод) покажа дека постои статистички сигнификантна разлика во дистрибуцијата на фреквенцијата на стадиумите и степените, како на матерналниот така и на феталниот инфламаторен одговор, во сите ситуации во кои микробиолошката анализа покажува присуство на микробиолошки агенс ( $X^2=8.96$ ,  $p=.03$  за  $p<0.5$  за стадиумот и  $X^2=13.31$ ,  $p=.004$  за  $p<0.5$  за степенот на матерналниот инфламаторен одговор, односно  $X^2=8.68$ ,  $p=.034$  за  $p<0.5$  за стадиумот и  $X^2=9.2$ ,  $p=.027$  за  $p<0.5$  за степенот на феталниот инфламаторен одговор), со највисоки вредности за Kruskal-Wallis H за стадиумот и степенот на матерналниот инфламаторен одговор во групата со изолирано присуство на *Ureaplasma urealythicum* ( $H=101.57$  за стадиумот и  $H=108.3$  за степенот). При разгледувањето на целокупната слика, сепак не треба да се заборава и нагвестувањето кое произлегува од некои студии, чии резултати сугерираат дека акутните инфламаторни промени на фетоплацентарната единица кај пациентките со предвремено породување и позитивен наод за *Ureaplasma*, не се поврзани само за нејзиното присуство туку и за вирулентноста на изолираниот сој на овој микробиолошки агенс [86].

#### *IX.2.4 Таксономија на најчесто изолираните микробиолошки соеви – дали микробиомот на постелката е нова реалност?*

Еден од не помалку важните аспекти на секоја студија која се занимава со влијанието на микробиолошките агенци врз хистопатолошки докажаните акутни инфламаторни промени на постелката, околуплодовите обвивки и папочникот, е и типот на микробиолошките агенци кои се изолирани од постелката и/или амнионскиот простор кај пациентките со синдром на предвремено породување. Од анализираниите примероци во нашата анализа најчесто изолирани микробиолошки агенци беа: *Enterococcus* (24/26), *Ureaplasma Urealythicum* (23/61), *Escherichia coli* и *Staphylococcus* коагулаза негативен *Methicillin* резистентен, обата во 12 случаи (12/61), *Bacteroides fragilis* (3/61), анаеробни грам- бацили и *Streptococcus agalactiae* (GBS) обата изолирано во по 2 случаи (2/61) и *Pseudomonas aeruginosa*, *Peptostreptococcus*, *Peptococcus*, *Enterobacter cloacae* и *Proteus mirabilis*, сите изолирани само во по 1 случај (1/61). Се поставува прашањето, каде им е местото на овие конкретни бактериски видови во контекст на досегашните анализи за постоењето на уникатен плацентарен микробиом. Според податоците од оригиналната студија на Aagaard и сор. од 2014 год. [87], постелката кај хуманите индивидуи поседува уникатен микробиом кој според генеологијата доминантно им припаѓа на две колена *Proteobacteria* и *Tenericutes*.

Карактеристично е што за разлика од претставниците на *Tenericutes* (во кое припаѓаат и *Mycoplasma* и *Ureaplasma*), претставниците на коленото *Proteobacteria*, се покарактеристични за микробиомот на усната шуплина, а не на гениталниот тракт, факт којшто е поткрепен и со резултатите на други истражувачи [88]. Според резултатите од оваа студија, претставниците од микробиомот на постелката немаат сличност со потенцијалните контаминанти од вагината и изметот, како на трудните, така и на негравидните пациентки. Помеѓу предвременно породените пациентки, поголемо изобилство покажале бактериите од редот *Actinomycetales* и класата на *Alphaproteobacteria*. Авторите на оваа студија забележуваат дека *Escherichia coli* е присутна во најголемо изобилство кај најголемиот број индивидуи, а со оглед на тоа што анализите на микробиомот на новороденото покажуваат нејзино присуство во мекониумот, се наметнува заклучокот дека се работи за интраутерина контаминација по потекло од постелката. Покрај тоа, според резултатите на други истражувачи, *Escherichia coli* е еден од најчесто изолираните микроорганизми кај пациентките со пПРОМ и претставува независен ризик фактор за предвременно породување [89]. Понатамошните истражувања на оваа тема само ја комплицираат целокупната ситуација, бидејќи покажуваат дека не само што јадрото на микробиомот на постелката се разликува од оној на вагината и на усната шуплина, туку и дека кај предвременно породените пациентки со тежок хистопатолошки докажан хориамнионитис, бактериската колонизација на околуплодовите обвивки е значително видоизменета, со доминација на бактерии од коленото *Fusobacteria* во феталните мембрани од пациентките со тежок хориоамнионитис, и со бактерии од истото колено (фамилија *Leptotrichinaceae*), колено *Tenericutes* (фамилија *Mycoplasmataceae*) и колено *Firmicutes* (фамилија *Veillonaceae*), од кои дел потекнуваат од вагината, во плацентарното ткиво [90,91]. Шпекулативни заклучоци дека одредени бактериски соеви, а не само присуството на бактерии *per se*, е одговорно за појавата на предвременото породување, наметнуваат и други автори [92]. Дека прашањето на микробиомот на постелката и неговата улога останува сè уште неразјаснето и е далеку од затворено, се потврдува од резултатите на најновите истражувања. Во 2019 год. Theis R.K. од тимот на Romero R., објавуваат студија во која се анализира присуството на бактерии, кои можат да се означат како заедница карактеристична за нормална постелка добиена од термински пациентки, породени со елективен царски рез, при што за добивање на материјалот, негов транспорт и обработка се дефинирани строги критериуми кои можноста за контаминација на примерокот ја сведуваат на минимум. Заклучокот на оваа студија е дека, и покрај употребата на повеќе методи на микробиолошко иследување (Култивација на ткивни примероци од постелката, квантитативна PCR, генско секвенционирање на 16S рибозомална РНК, метагеномска анализа на плацентарното ткиво), не може да се потврди присуството на резидентна микрофлора во постелката на пациентките вклучени во студијата [93].

Земајќи ги предвид резултатите од горенаведените истражувања, како и резултатите кои произлегоа од анализата на микробиолошките резултати добиени во нашата студија, во кој со исклучок на *Ureaplasma urealyticum*, која му припаѓа на коленото *Tenericutes*, сите останати микробиолошки чинители им припаѓаат на двете таксономски единици *Firmicutes* и *Proteobacteria*, останува на читателот на оваа дисертација и на пошироката научна јавност да процени, врз основа на сегашните и понатамошните докази, каква е улогата на одредени бактериски видови во појавата на хистопатолошки докажаниот акутен инфламаторен одговор на постелката, папочникот и околуплодовите обвивки.

### ***IX.3 Влијанието на акутните инфламаторни промени на постелката, папочникот и околуплодовите обвивки врз перинаталниот исход***

Перинаталниот исход претставува, во помала или поголема мера, составен дел од секоја анализа на факторите кои влијаат врз етиопатогенезата, еволуцијата и исходот на синдромот на предвремено породување. Критериумите преку кои се цени влијанието на одреден феномен врз перинаталниот исход, се различни во различни студии. Со оглед на тоа што истиот не е насловно дефиниран во оваа студија, авторот смета дека кус осврт кон овој аспект на проблемот, преку анализа на влијанието на хистопатолошките промени на фетоплацентарната единица како и анализа на влијанието на стапката на изолација на микробиолошките агенсии, врз просечните вредности на Апгар скорот во 1' и 5', стапката на РДС и конатална сепса, се доволни.

#### ***IX.3.1 Зависноста на Апгар скорот во 1' и 5' од фреквенцијата и тежината на акутните инфламаторни промени на постелката, околуплодовите обвивки и папочникот***

Досегашните анализи, како оние од подалечното минато, така и сегашните покажуваат дека неонаталниот морбидитет, особено инфективниот морбидитет, и неонаталниот морталитет се повисоки кај напреднатите облици на хистопатолошки докажан хориоамнионитис и кај новородените од мајки со докажана интраамнионска инфекција [25, 94, 95]. Анализата на просечните вредности на Апгар скорот во 1', во нашата студија, покажа пониски вредности во групата на новородени од пациентките кај кои хистопатолошката анализа на постелката и околуплодовите обвивки покажуваат присуство на матернален инфламаторен одговор од кој било стадиум и степен (Апгар скор  $1' = 5.76 \pm 1.97$ ) наспроти новородените од мајки со негативен наод за матернален инфламаторен одговор (Апгар скор  $1' = 6.79 \pm 1.17$ ), а утврдената разлика е статистички сигнификантна ( $p = .001$  за  $p < .05$ ). Статистички сигнификантна разлика постои и во вредностите на Апгар скорот во 5' ( $p = .001$  за  $p < .05$ ) помеѓу новородените од двете компарирани групи (Апгар скор  $5' = 6.56 \pm 2.21$  за новородените од мајки со позитивен матернален инфламаторен одговор од кој било стадиум и степен, односно Апгар скор  $5' = 7.67 \pm 1.06$  за новородените од мајки со негативен матернален инфламаторен одговор).

Вредностите на Апгар скорот во 1' и 5' се разликуваат и во зависност од присуството на инфламаторни промени на папочникот т.е. феталниот инфламаторен одговор од кој било стадиум и степен. Новородените од мајки со хистопатолошки наод во прилог на позитивен фетален инфламаторен одговор имаат пониски вредности на Апгар скорот во 1' (Апгар скор  $1' = 5.44 \pm 1.6$ ) наспроти новородените од мајки со негативен фетален инфламаторен одговор (Апгар скор  $1' = 6.4 \pm 1.75$ ), а утврдената разлика е статистички сигнификантна ( $p < .001$  за  $p < .05$ ). Статистички сигнификантна разлика постои и во вредностите на Апгар скорот во 5' ( $p < .001$  за  $p < .05$ ) помеѓу новородените од двете компарирани групи (Апгар скор  $5' = 6.32 \pm 1.57$  за новородените од мајки со позитивен фетален инфламаторен одговор од кој било стадиум и степен, односно Апгар скор  $5' = 7.22 \pm 1.88$  за новородените од мајки со негативен фетален инфламаторен одговор).

Разликите во Апгар скорот во 1' и 5' не се условени само од присуството на хистопатолошки промени кои одат во прилог на матернален и на фетален

инфламаторен одговор, туку и од тежината на матерналниот и феталниот инфламаторен одговор дефиниран преку неговите стадиуми и степени. Анализата покажа дека новородените од мајки кај кои хистопатолошката анализа на ткивните примероци од постелката и околуплодовите обвивки покажува присуство на интермедиерен (стадиум 2) или напреднат (стадиум 3) стадиум, односно тежок степен (степен 2) на матернален инфламаторен одговор, имаат пониски просечни вредности за Апгар скорот во 1' (Апгар скор 1' = 5.62±2.04) и за Апгар скор во 5' (Апгар скор 5' = 6.41±2.17) наспроти новородените од мајки кај кои хистопатолошката анализа покажува отсуство или присуство на ран стадиум (стадиум 1) и/или благ до умерен степен (степен 1) на матернален инфламаторен одговор (Апгар скор 1' = 6.76±1.18 односно Апгар скор 5' = 7.64±1.15). Разликата во Апгар скорот помеѓу обете групи е статистички сигнификантна и за Апгар скор во 1' и за Апгар скор во 5' ( $p < .001$  за  $p < .05$ ). Разлики во вредностите се евидентираат и при различните стадиуми и степени на фетален инфламаторен одговор. Кај новородените од мајки со интермедиерен и напреднат стадиум, односно тежок степен на фетален инфламаторен одговор, вредностите на Апгар скорот и во 1' и во 5' се пониски (Апгар скор 1' = 5.21±1.59, односно Апгар 5' = 6.1±1.54) во однос на новороденчињата од мајки со ран стадиум и/ли благ до умерен степен на фетален инфламаторен одговор (Апгар скор 1' = 6.41±1.73, односно Апгар 5' = 7.23±1.85). Утврдената разлика во просечните вредности се статистички сигнификантни и за Апгар скор во 1' и за Апгар скор во 5' ( $p < .001$ , за  $p < .05$ ).

Добиените резултати од анализата на перинаталниот исход изразен преку просечните вредности на Апгар скорот во 1' и во 5', се во согласност со резултатите од досега објавените студии, кои го анализираат влијанието на хистолошки докажаниот акутен хориоамнионитис врз неонаталниот морбидитет било да е тоа изразено преку просечните вредности на Апгар скор во 1' и 5' или преку стапката на новородени со вредности на Апгар скор  $< 7$  во 1' и 5' [96, 97, 98].

### *IX.3.2 Дали матерналниот и феталниот акутен инфламаторен одговор влијаат врз стапката на респираторниот дистрес синдром и конаталната сенса?*

Респираторниот дистрес синдром (РДС) помеѓу новородените во нашата студија е анализиран од аспект на присуството или отсуството на матернален или фетален инфламаторен одговор од кој било стадиум и степен. Иако во ретки, досега објавени студии, стапката на РДС сигнификантно се намалува помеѓу новородените од пациентки со хориоамнионитис, фунизитис или обата [99], од нашата студија не само што не ги потврдуваат ваквите наоди, туку се и спротивни во одредени елементи. Анализата на стапката на РДС зависно од присуството на акутни инфламаторни промени на постелката и околуплодовите обвивки т.е. зависно од присуството на хистопатолошки докажан матернален инфламаторен одговор од кој било стадиум и степен. Стапката на РДС е повисока помеѓу новородените од мајки без регистриран матернален инфламаторен одговор (36,5%) наспроти новородените од мајки со присутни хистопатолошки промени во прилог на матернален инфламаторен одговор (35,5%). Оваа разлика е мала и не е статистички сигнификантна ( $X^2=1.96$ ,  $p=.162$  за  $p < .05$ ).

Од друга страна, присуството на фетален инфламаторен одговор т.е. присуството на хистопатолошки потврдени акутни инфламаторни промени на папочникот од кој



било стадиум и степен, условуваат повисока стапка на РДС помеѓу новородените од оваа група (29,2% со РДС наспроти 11,1% без РДС). Утврдената разлика во стапката на РДС помеѓу новородените од мајки со позитивен фетален инфламаторен одговор е статистички сигнификантна ( $X^2=6.43$ ,  $p=.01$  за  $p<.05$ ).

Резултатите од нашава анализа, во делот за влијанието на матерналниот инфламаторен одговор врз стапката на РДС се во корелација со резултатите од повеќето од досега објавените студии според кои стапката на РДС не се менува статистички сигнификантно во зависност од присуството на хистопатолошки докажаниот акутен хориоамнионитис или присуството на интраамнионска инфекција, особено кога истата ќе се корегира за гестациската возраст и за родилната тежина на новородените во испитуваната група [98, 100], но и од резултатите од студиите според кои стапката на РДС е дури и поголема кај новородените од мајки со хистопатолошки докажан хориоамнионитис и фунизитис [101].

Стапката на неонатална сепса во испитуваната група е анализирана зависно од позитивниот микробиолошки наод и тоа позитивна аеробна/анаеробна култура или позитивен за *Ureaplasma urealyticum*, изолирано или во комбинација со други микробиолошки агенси. Анализата на стапката на неонаталната сепса помеѓу новородените од мајки со позитивен микробиолошки наод при аеробна/анаеробна култивација на примероците од постелката покажа дека од вкупниот број новородени од мајки со позитивен микробиолошки наод ( $n=54$ ), 24,1% имале неонатална сепса. Од друга страна, стапката на неонатална сепса е дури и нешто повисока меѓу новородените од мајки со негативен микробиолошки наод (28,1%), но утврдената разлика не е статистички сигнификантна разлика во стапката на овој клинички ентитет помеѓу обете групи на новородени ( $X^2=0.29$ ,  $p=.59$ , за  $p<.05$ ). Помеѓу новородените пак од мајки со позитивен микробиолошки наод за *Ureaplasma urealyticum* ( $n=23$ ), кај 26,1% е регистрирана неонатална сепса. Иако овие вредности се нешто повисоки од стапката кај новородени од мајки со негативен наод за *Ureaplasma* (25,2%), утврдената разлика не е статистички сигнификантна ( $X^2=0.008$ ,  $p=.86$ , за  $p<.05$ ). Добиените резултати од анализата на стапката на неонаталната сепса во зависност од микробиолошкиот наод можат да се компарираат со резултатите од некои студии според кои стапката на рана неонатална сепса не се менува статистички сигнификантно помеѓу новородените од мајки со позитивна микробна инвазија на амнионскиот простор со или без интраамнионска инфламација и оние со отсуство на микробна инвазија на амнионскиот простор и без интраамнионска инфламација [98]. Сепак во голем број студии во кои појавата на рана неонатална сепса се анализира во однос на присуството на хистолошки докажан хориоамнионитис, постои статистички сигнификантна разлика помеѓу појавата на раната неонатална сепса кај новородените од мајки без и со хистолошки докажан хориоамнионитис [96, 97, 99], што е од особено значење доколку се земе предвид докажаната асоцијација помеѓу микробната инвазија на интраутериниот компартман и хистопатолошки докажаните акутни инфламаторни промени на постелката, околуплодовите обвивки и папочникот. Авторот на оваа студија, шпекулира дека несовпаѓањето на резултатите од оваа студија и резултатите од цитираните студии произлегува од начинот на регистрација на клиничкиот ентитет во медицинската документација на новородените анализирани во оваа студија и отсуството на поделба на ентитетот на рана и доцна неонатална сепса при неговото пријавување.

## X. ЗАКЛУЧОК

Предвременото породување и понатаму продолжува да ја оптоварува научната јавност и здравствените системи како на високоразвиените така и на земјите во развој, како сериозен здравствен проблем и како една од најголемите научни енигми во современата перинатологија. И покрај сите досегашни анализи, заради мултифакториелниот карактер на проблемот, голем број прашања остануваат отворени и подложни на понатамошна дебата.

Главните заклучоци од анализата на податоците добиени во рамките на оваа докторска дисертација се следниве:

1. Од анализираните фактори кои се користени како инклузиони критериуми, единствено гестациската возраст во моментот на породувањето покажува статистички сигнификантно влијание врз фреквенцијата на хистопатолошки докажаните акутни инфламаторни промени на постелката, околуплодовите обвивки и папочникот од типот на акутен хориоамнионитис, плацентитис, вилитис, фунизитис, умбиликален васкулитис и умбиликални тромбози. Утврдената зависност е обратнопропорционална со гестациската возраст односно колку е помала гестациската возраст толку е повисока фреквенцијата на акутните инфламаторни промени, односно постои негативна корелација помеѓу овие две варијабли. Истовремено, тежината на акутниот инфламаторен одговор, како матерналниот така и феталниот, е исто така обратнопропорционално зависна од гестациската возраст т.е. кај предвремените породувања на помала гестациска возраст треба да се очекува потежок степен на акутни инфламаторни промени.
2. Анализата на дистрибуцијата на акутните инфламаторни промени на постелката, околуплодовите и папочникот во однос на интегритетот на околуплодовите обвивки (пПРОМ), не покажа присуство на статистички сигнификантна разлика во дистрибуцијата ниту на матерналниот, ниту на феталниот инфламаторен одговор, ниту пак во дистрибуцијата на повисоките стадиуми и степени на матерналниот инфламаторен одговор. Сепак, времето поминато од пПРОМ до породувањето, статистички сигнификантно влијае врз дистрибуцијата на матерналниот, но не и на феталниот инфламаторен одговор. Анализата покажува статистички сигнификантна корелација со тежината на матерналниот, но не и на феталниот инфламаторен одговор, или кај пациентите со тпПРОМ >48 часа може да се очекува почесто присуство на акутни инфламаторни промени на постелката и околуплодовите обвивки, и таму каде што истите се присутни тие ќе бидат од потежок степен во однос на оние со тпПРОМ <48 часа.
3. Степенот на дилатација на грлото на матката над cut off вредноста од 2 cm, должината на грлото на матката под cut off вредноста од 25 mm и присуството на регуларен утерин активитет изразен преку присуството на 2-5 контракции во интервал од 10 мин., не влијаат статистички сигнификантно врз дистрибуцијата на акутните инфламаторни промени на постелката, околуплодовите обвивки и папочникот т.е. врз фреквенцијата на матерналниот и феталниот инфламаторен

одговор, ниту пак врз тежината на истиот изразена преку неговите стадиуми и степени. Овие три независни варијабли не корелираат статистички сигнификантно со тежината на инфламаторниот одговор, што наведува на заклучокот дека процесот на скратување на грлото на матката и неговата дилатација се последица а не причина на инфламаторниот процес во интраутериниот компартман кај пациентките кај кои не постои придружен или иницијален патолошки процес кој претставува ризик фактор во етиопатогенезата на предвременото породување како на пр. вродена цервикална слабост т.е. цервикална инсуфициенција.

4. Начинот на завршување на породувањето, вагинално или со царски рез, како независна варијабла статистички сигнификантно влијае за дистрибуцијата на акутните инфламаторни промени на постелката, околуплодовите обвивки и папочникот (матернален и фетален инфламаторен одговор од кој било стадиум и степен), но не влијае статистички сигнификантно врз тежината ниту на матерналиот, ниту на феталниот инфламаторен одговор. Истовремено анализата на дистрибуцијата на непараметриските варијабли (стадиум и степен на матернален инфламаторен одговор) покажа дека истата не е статистички сигнификантна. Од таму добиените резултати во дистрибуцијата на матерналниот и феталниот инфламаторен одговор, не се резултат на начинот на завршување на породувањето туку се последица на нерамномерната дистрибуција на примерокот, односно бројот на пациентки кои се породени по вагинален пат е статистички сигнификантно поголем од бројот на пациентки породени со царски рез.
5. Присуството на позитивен микробиолошки наод при аеробно/анаеробната култивација на примероците од постелката, статистички сигнификантно не влијае врз дистрибуцијата на акутните инфламаторни промени на постелката и околуплодовите обвивки (матернален инфламаторен одговор), но постои позитивна корелација помеѓу позитивниот микробиолошки наод и тежината на матерналниот инфламаторен одговор, односно позитивниот микробиолошки наод при аеробно/анаеробната култивација условува поинтензивен матернален инфламаторен одговор. Од друга страна, позитивниот микробиолошки наод условува почеста, а истовремено и поинтензивна фетална инфламаторна реакција.
6. Присуството на пПРОМ не влијае статистички сигнификантно врз стапката на изолација на микроорганизми при аеробно/анаеробната култивација кога се анализира целокупната испитувана популација. Но кај пациентките на гестациска возраст под 34 г.н. и пПРОМ, стапката на изолација е статистички сигнификантно повисока, а кај пациентките со пПРОМ > 48 часа се приближува до границата на статистичка сигнификантност од  $p < .05$ , што значи дека пПРОМ и пПРОМ > 48 часа претставуваат независни ризик фактори за колонизацијата на интраутериниот компартман, па од таму, пролонгирањето на бременоста кај пациентките со пПРОМ во период подолг од 48 часа, потребен за спроведување на еден терапевтски циклус на кортикостероидна терапија за матурација на феталното белодробие, го зголемува ризикот од колонизација на интраутериниот

компаратман и последователна агравација на матерналниот и феталниот инфламаторен одговор. Разгледувајќи ги резултатите од оваа докторска дисертација кои го анализираат проблемот на матерналниот и феталниот инфламаторен одговор во услови на пПРОМ и проблемот на бактериската колонизација на интраутериниот компартман во услови на пПРОМ како и времето поминато од пПРОМ до породувањето, а при тоа земајќи ги предвид и постојните препораки за менаџмент на оваа категорија пациентки издадени од релевантни институции (The American College of Obstetricians and Gynecologists – ACOG, Royal College of Obstetricians and Gynaecologists - RCOG)[102,103], доаѓаме до заклучок дека е потребна стандардизација на локалната перинатолошка практика преку процес на адаптација на некое од акутелните клинички упатства, прилагодено во согласност со локалната епидемиолошка ситуација и резултатите од оваа докторска дисертација.

7. Стапката на инфламаторни промени на постелката, околуплодовите обвивки и папочникот, кај пациентките со позитивен микробиолошки наод за *Ureaplasma urealythicum*, не се менува статистички сигнификантно доколку нејзиното присуство е комбинирано со присуство на други микробиолошки агенси. Фреквенцијата на инфламаторни промени на постелката, околуплодовите обвивки и папочникот (матернален и фетален инфламаторен одговор) не е статистички сигнификантно повисока во случаите со позитивен микробиолошки наод за *Ureaplasma* во комбинација со други микробиолошки агенси наспроти пациентките со негативен микробиолошки наод. Сепак присуството на позитивен комбиниран микробиолошки наод, статистички сигнификантно ја зголемува стапката на потешките облици на матернален и на фетален инфламаторен одговор, во однос на пациентките со негативен микробиолошки наод.
8. Самостојното присуство на *Ureaplasma urealythicum* статистички сигнификантно ја зголемува фреквенцијата на инфламаторни промени на постелката и околуплодовите обвивки (матернален инфламаторен одговор од кој било стадиум и степен), но не и фреквенцијата на инфламаторни промени на папочникот (фетален инфламаторен одговор), во споредба со пациентките со негативен микробиолошки наод. Сепак, изолираното присуство на *Ureaplasma urealythicum* статистички сигнификантно ја зголемува фреквенцијата на потешките облици на матернален инфламаторен одговор (изразено преку стадиумите и степените на матерналниот инфламаторен одговор) како и на феталниот инфламаторен одговор (изразено преку степенот, но не и преку стадиумот на феталниот инфламаторен одговор), наспроти пациентките со негативен микробиолошки наод.

Претходните два заклучоци укажуваат на тоа дека присуството на *Ureaplasma urealythicum*, самостојно или во комбинација со други микробиолошки агенси претставува независен ризик фактор во групата на пациентки со синдром на предвремено породување, можеби не толку во развојот на инфламаторните промени на постелката, околуплодовите обвивки и папочникот, колку во амплификацијата на веќе присутниот инфламаторен

одговор. Сумарната анализа пак на влијанието на позитивните микробиолошки наоди врз тежината на матерналниот и феталниот инфламаторен одговор, изразена преку вредностите на Kruskal-Wallis H, потврди дека присуството на кој било микробиолошки агенс при анализата на примероците од постелката статистички сигнификантно ги подига стадиумот и степенот како на матерналниот така и на феталниот инфламаторен одговор т.е. условува потежок инфламаторен одговор наспроти отсуството или негативниот микробиолошки наод.

9. Добиените резултати од квалитативната анализа на микробиолошките резултати (најчесто изолирани бактериски соеви при микробиолошка анализа на земените примероци), покажа дека, во споредба со досегашните резултати публикувани на оваа тема, микрофлората на постелката од пациентките во нашата студија отстапува од она што во современата наука се промовира како нормален микробиом на постелка. Сепак, советуваме да се земе предвид и фактот дека темата на плацентарниот микробиом е и понатаму широко отворена за дебата и дека дури и досегашните резултати на таа тема се контрадикторни. Она што со сигурност може да се заклучи од нашите резултати е дека високата стапка на изолација на *Escherichia coli* во испитуваната популација (12/61 пациентка), мора да се смета за абнормален наод односно наод значаен за генезата на проблемот од интерес од две причини: прво, во студиите во кои се анализира микробиомот на постелката, докажувањето на присуството на сите микробиолошки агенси, вклучително и *Escherichia coli* се базира на молекуларни методи а не на културелно испитување и второ, дури и оние автори кои ја промовираат теоријата на нормален плацентарен микробиом укажуваат на фактот дека квантумот на изолирани генски секвенци кои и припаѓаат на оваа бактерија е многу мал помеѓу популацијата со уредна бременост завршена со терминско породување. Кога е во прашање *Ureaplasma urealyticum*, и покрај тоа што научните докази зборуваат за голема застапеност на овој микробиолошки агенс во репродуктивно способната популација, како и нејзината застапеност помеѓу пациентките кај кои бременоста е завршена со терминско породување, сепак доказите презентирани во оваа студија како и во досегашните анализи, кои се однесуваат на нејзината улога во развојот на инфламаторниот процес во интраутериниот компартман кај предвремено породените пациентки, наметнуваат потреба од ревизија на досегашните ставови врзани за потребата од рутински скрининг за *Ureaplasma Urealythicum* во општата популација на бремени жени.
10. Новородените од мајки со позитивен инфламаторен одговор (матернален инфламаторен одговор) од кој било стадиум и степен манифестираа статистички сигнификантно пониски вредности на Апгар скор во 1' и 5', наспроти новородените од мајки со негативен матернален инфламаторен одговор. Присуството на хистопатолошки промени на папочникот, кои одат во прилог на фетален инфламаторен одговор од кој било стадиум и степен, исто така условуваат статистички сигнификантно пониски вредности на Апгар скор во 1' и 5'. Со оглед на овие резултати не се за изненадување и резултатите добиени од анализата за влијанието на степенот и стадиумот на акутните инфламаторни промени на постелката, околуплодовите обвивки и папочникот врз вредностите

на Апгар скорот, кои покажуваат дека повисоките стадиуми и степени на матернален и фетален инфламаторен одговор (стадиум 2, стадиум 3 и степен 2) условуваат статистички сигнификантно пониски вредности на Апгар скорот како во 1' така и во 5', наспроти полесните облици на матернален и фетален инфламаторен одговор (стадиум 1 и/или степен 1) и случаите со отсутен инфламаторен одговор.

11. Стапката на респираторен дистрес синдром (РДС), не се менува статистички сигнификантно во зависност од присуството на хистопатолошки докажаните акутни инфламаторни промени на постелката и околуплодовите обвивки (матернален инфламаторен одговор), помеѓу новородените од мајки со позитивен и негативен наод за хистопатолошки докажан акутен хориоамнионитис од кој било стадиум и степен, но присуството на хистопатолошки докажан акутен фунизитис (фетален инфламаторен одговор), статистички сигнификантно ја зголемува стапката на РДС. И покрај тоа што, согласно со резултатите од досега објавените студии, резултатите од нашата студија се за очекување, сепак останува прашањето за влијанието на употребата на кортикостероидната терапија, типот и должината на антибиотскиот третман врз појавата на РДС кај новородените, во услови на позитивен или негативен матернален и/или фетален инфламаторен одговор.
12. За изненадување се резултатите добиени од анализата на влијанието на позитивниот микробиолошки наод, било при аеробно/анаеробната култивација, било при изолацијата на *Ureaplasma urealyticum* (самостојно или во комбинација со други микробиолошки агенси) врз стапката на неонаталната сепса. Резултатите покажаа дека не постои статистички сигнификантна разлика во стапката на неонаталната сепса помеѓу новороденчињата од мајки со негативен и позитивен микробиолошки наод, независно од тоа дали микробиолошката анализа е позитивна само за аеробни, анаеробни предизикувачи, *Ureaplasma urealyticum* или нивна меѓусебна комбинација. Како што напоменавме во дискусијата, овие резултати може да се одраз на тоа што во поделбата на новородените според овој дијагностички критериум, при изработката на студијата се користеа податоци од историјата на новороденото, во која овој клинички ентитет се евидентира, во рамките на работната и исписната дијагноза, согласно со Меѓународната класификација на болести и причини за смрт (МКБ-10), без притоа да се има предвид резултатот од хемокултурата, што беше условено од малиот број на достапни резултати (18 од 150 новороденчиња). Авторот на оваа дисертација не навлегува во поширока расправа на оваа тема, со оглед на тоа што истата не е во нејзините цели и рамки.

Се надеваме дека со презентираниите резултати и заклучоци успеавме, барем во мала мерка, да фрлиме светло врз комплексната етиопатогенеза на феноменот наречен предвремено породување, неговата еволуција и крајниот исход, но истовремено констатираме дека оваа докторска дисертација, како и сите досега објавени трудови на оваа тема, отвори многу прашања neodговорени и отвори многу нови прашања. Се

надеваме дека овој труд ќе биде поттик за понатамошни анализи кои ќе се занимаваат со прашањата на влијанието на кортикостероидната и антибиотската терапија врз матерналниот и феталниот инфламаторен одговор, влијанието на долготрајниот токолитичен третман врз развојот на инфламаторниот процес во интраутериниот компаратман, особено кај пациентките со пПРОМ и напреднат вагинален наод, вклучително и оптималното време за завршување на породувањето.

И покрај воведната најава според која кај 10% од испитуваната популација беше планирано да се направи амниоцентеза за микробиолошко иследување (амниокултура), материјал за микробиолошка обработка т.е. околуплодова вода беше земена само од 10 пациентки (од кои беше добиена информирана согласност за оваа инвазивна дијагностичка процедура). Од анализираните примероци (n=10) само во 2 случаи добивме позитивен микробиолошки наод. Од таму сметаме дека овој примерок е несоодветен за каква било посериозна статистичка анализа чии резултати би можеле да се толкуваат во контекст на проблемот од интерес и врз основа на кои би можеле да се извлечат сериозни научни заклучоци.

## XI. РЕФЕРЕНЦИ

1. WHO Media center. "Preterm birth". *World Health Organization*. 2018  
Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/details/preerm-birth>
2. Blencowe H, Cousens S, Chou D. et al. "Born too soon: The global epidemiology of 15 million preterm births". *Reprod Health*.2013;10 Suppl 1 (Suppl 1):S2
3. March of Dimes, PMNCH, Save the Children, WHO. "Born too soon: the global action report on preterm birth". Eds CP Howson, MV Kinney, JE Lawn. 2012 *World Health Organisation*;  
Available from: [apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44864/9789241503433\\_eng.pdf?sequence=1](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44864/9789241503433_eng.pdf?sequence=1)
4. Blencowe H, Cousens S, Oestergaard M. et al. "National, regional, and worldwide estimates of preterm birth rates in the year 2010 with time trends since 1990 for selected countries: a systematic analysis and implications". *Lancet*.2012; 379.2162–72
5. National Institute for Health and Care Excellence (2015). "Preterm labor and birth". (NICE guideline No.25).  
Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng25>
6. Frey HA, Klebanoff MA. "The epidemiology, etiology and cost of preterm birth". *Semin Fetal Neonatal Med*.2016; 21(2):68-73
7. Menon R. "Spontaneous preterm birth, a clinical dilemma: Etiologic, pathohistologic and genetic heterogeneities and racial disparity", *Acta Obstet Gynecol Scand*.2008; 87(6):590-600
8. Lawn JE, Cousens S, Zupan J. "4 million neonatal deaths: when? Where? Why?". *Lancet*.2005; 365 (9462):891-900.
9. Kim CJ, Romero R, Park JW, Oh KJ, Yoon BH. "The relationship between the intensity of intra-amniotic inflammation and the presence and severity of acute histologic chorioamnionitis in preterm gestation". *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2015;28(13):1500-1509
10. Hiller S, Martius J, Krohn M, Kiviat N, Holmes K.K, Eschenbach D. "A case control study of chorioamnionic infections and histologic chorioamnionitis in prematurity". *N Engl J Med*.1988;319(15):972-978
11. Redline RW. "Inflammatory response in acute chorioamnionitis". *Semin Getal Neonatal Med*. 2012; 17(1):20-5
12. Fujikura T, Benson R.C. "Placentitis due to bacteria ascending the cervical canal", *Am J Obstet Gynecol*. 1963;85:876-82
13. Naeye R.L."Editorial: Causes and consequences of chorioamnionitis". *N Engl J Med*. 1975;293(1):40-1.
14. Naeye R.L, Peters E.C. "Causes and consequences of premature rupture of fetal membranes". *Lancet*. 1980;1(8161):192-4
15. Borrhalo P, Cunha F, Pinto M, da Silva AT, Meirinho M. "Perinatal morbidity and mortality related to gestational infection. The histological identification of chorioamnionitis and its incidence in the population studied." *Acta Med Port*. 1996; 9(10-12):319-23
16. Monga M, Blanco JD. "Intrauterine infection and preterm labor". *Infect Dis Obstet Gynecol*. 1995;3(1):37-44
17. Redline RW, Faye-Petersen O, Heller D, et al. "Amniotic infection syndrome: Nosology and reproducibility of placental reaction patterns". *Pediatr Deve Pathol*. 2003;6(5):435-48
18. Redline RW. "Classification of placental lesions". *Am J Obstet Gynecol*. 2015; 213(4 Suppl):S21-8
19. Kim CJ, Romero R, Chaemsaitong P, Chaiyasit N, Yoon BH, Kim YM. "Acute chorioamnionitis and funistis: definition, pathologic features and clinical significance". *Am J Obstet Gynecol*. 2015;213(4Suppl):S29-52
20. Lee SM, Lee KA, Kim SM, Park CW, Yoon BH. "The risk of intra-amniotic infection, inflammation and chorionamnionitis in term pregnant women with intact membranes and labor". *Placenta*. 2011;32(7):516-21
21. Gomez-Lopez N, Romero R, Xu Y, et al. "Are amniotic fluid neutrophils in women with intra-amniotic infection and/or inflammation of fetal or maternal origin?", *Am J Obstet Gynecol*. 2017; 217(6):693.e1-693.e16



22. Kim SM, Romero R, Park JW, Oh KJ, Jun JK, Yoon BH. "The relationship between intensity of intra-amniotic inflammation and the presence and severity of acute histologic chorioamnionitis in preterm gestation". *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2015;28(13):1500-1509
23. Jones D.M, Tobin BM. "Isolation of Mycoplasma and other organisms from the placenta after caesarean section". *J Med Microbiol.* 1969;2(3):347-52
24. Embree JE, Krause VW, Embil JA, MacDonald S. "Placental infection with Mycoplasma hominis and Ureaplasma urealyticum: clinical correlation". *Obstet Gynecol.* 1980;56(4):475-81
25. Zhang JM, Kraus FT, Aguino TI. "Chorioamnionitis: a comparative histologic, bacteriologic and clinical study". *Int J Gynecol Pathol.* 1985;4(1):1-10
26. Hillier SL, Martius J, Krohn M, Kiviat N, Holmes KK, Eschenbach DA. "A case-control study of chorioamnionic infection and histologic chorioamnionitis in prematurity". *N Eng J Med.* 1988; 319(15):972-8
27. Onderdonk AB, Delaney ML, DuBois AM, Allred EN, Leviton A, Extremely Low Gestational Age Newborns (ELGAN) Study Investigators. "Detection of bacteria in placental tissues obtained from extremely low gestational age neonates". *Am J Obstet Gynecol.* 2008;198(1):110.e1-7
28. Onderdonk AB, Hecht JL, McElrath TF, et al. "Colonization of second trimester placenta parenchyma", *Am J Obstet Gynecol.* 2008; 199(1):52.e1-52.e10
29. Queiros da Mota V, Prodhom G, Yan P, Hohlfeld P, Gruber G, Rouleau C. "Correlation between placental bacterial culture results and histological chorioamnionitis: a prospective study on 376 placentas". *J Clin Pathol.* 2013;66(3):234-8
30. Romero R, Salafia CM, Athnassiadis AP, et al. "The relationship between acute inflammatory lesion of the preterm placenta and amniotic fluid microbiology". *Am J Obstet Gynecol.* 1992;166(5):1382-8
31. Pankuch GA, Appelbaum PC, Lorenz RP, Botti JJ, Schachter J, Naeye RL. "Placental microbiology and histology and pathogenesis of chorioamnionitis". *Obstet Gynecol.* 1984; 64(6):802-6
32. DiGiulio DB, Romero R, Amogan HP, et al. "Microbial prevalence, diversity and abundance in amniotic fluid during preterm labor: molecular and culture-based investigation". *PLoS One.* 2008;3(8):e3056
33. Combs CA, Gravett M, Garite TJ, et al. "Amniotic fluid infection, inflammation and colonization in preterm labor with intact membranes". *Am J Obstet Gynecol.* 2014;210(2):125.e1-125.e15
34. Flenday V, King J, Charles A, et al. for the Perinatal Society of Australia and New Zealand (PSANZ) Perinatal Mortality Group "Clinical practice guideline for perinatal mortality". Version 2.2; Brisbane April 2009, available at: [sanda.psanz.com.au/assets/Uploads/Full-Version-PSANZ-Guidelines-2012.pdf](http://sanda.psanz.com.au/assets/Uploads/Full-Version-PSANZ-Guidelines-2012.pdf)
35. Perinatal Society of Australia and New Zealand. "Practice guideline for perinatal mortality". *Second edition, Version 2.2*; April 2009. Section 2: Institutional Perinatal Mortality Audit, available at: [psanz.com.au/assets/Uploads/Section-2-Version-2.2-April-2009.pdf](http://psanz.com.au/assets/Uploads/Section-2-Version-2.2-April-2009.pdf)
36. Kelly RW. "Inflammatory mediators and parturition". *Review of Reproduction.* 1996;1(2):89-96
37. Steel JH, Malatos S, Kennea N, et al. "Bacteria and inflammatory cells in fetal membranes do not always cause preterm labor". *Pediatr Res.* 2005; 57(3):404-11
38. Romer R, Espinoza J, Kusanovic JP, et al. "The preterm parturition syndrome". *BJOG.* 2006;113 (Suppl 3):17-42
39. Spiroski M. „Вроден имунитет“. *Институт за имунологија и хумана генетика.* Скопје; 2012
40. Janeway CA Jr, Travers P, Walport M, et al. "Immunobiology: The Immune System in Health and Disease". *5<sup>th</sup> Edition.* New York:Garland Science. 2001; p.37-102
41. Hargreaves DC, Medzhitov R. "Innate sensors of microbial infection". *J Clin Immunol.* 2005;25(6):503-10
42. Fazeli A, Bruce C, Anumba DO. "Characterization of Toll-like receptors in female reproductive tract in humans". *Hum Reprod.* 2005;20(5):1372-8
43. Abrahams VM, Bole-Aldo P, Kim YM, et al. "Divergent trophoblast responses to bacterial products mediated by TLRs", *J Immunol.* 2004;173(7):4286-96
44. Kim YM, Romero R, Chaiworapongsa T, et al. "Toll-like receptor-2 and -4 in the chorioamnionic membranes in spontaneous at term and in preterm parturition that are associated with chorioamnionitis", *Am J Obstet Gynecol.* 2004;191(4):1346-55
45. Romero R, Gotsch F, Pineles B, Kusanovic JP. "Inflammation in pregnancy: Its roles in reproductive physiology, obstetrical complications and fetal injury". *Nutr Rev.* 2007;65(12 Pt 2):S194-202

46. Alvi SA, Rajasingam D, Brown NL, Elder MG, Bennett PR, Sullivan MH. "The production of IL-1 $\beta$  from human fetal membranes is not obligatory for increased prostaglandin output". *Immunology*. 1999;97(2):249-256
47. Romero R, Durum S, Dinarello CA, Oyarzun E, Hobbins JC, Mitcehl MD. "Interleukin-1 stimulates prostaglandin biosynthesis by human amnion". *Prostaglandins*. 1989; 37(1):13-22
48. Romero R, Brody DT, Oyarzun E, et al., "Infection and labor.III.Interleukin-1: a signal for onset ofparturition". *Am J Obstet Gynecol*. 1989; 160(5 Pt 1):1117-23
49. Bartlett SR, Sawdy R, Mann GE. "Induction of cyclooxygenase-2 expression in human myometrial smooth muscle cells by interleukin-1beta: involvement of p38 mitogen-activated protein kinase". *J Physiol*. 1999; 520 Pt 2(Pt 2): 399–406.
50. Romero R, Manogue KR, Murray DM, et al. "Infection and labor:IV.Cachetin-tumor necrosis factor in the amniotic fluid of women with intraamniotic infection and preterm labor". *Am J Obstet Gynecol*. 1989;161(2):336-41.
51. Државен центар за репродуктивно здравје на Република Македонија, „Перинатолошки резултати за 2013 година“. *Државен центар за репродуктивно здравје*. Скопје; 2014
52. Тантуровски Д, Хаџи-Лега М, Тофоски Г, Стојчески С, Тамтуровски М. „Перинатолошки резултати во Република Македонија – 2014 година“. *Државен центар за репродуктивно здравје на Република Македонија*. Скопје; 2016, Јануари
53. Тантуровски Д, Хаџи-Лега М, Тофоски Г, Стојчески С, Тамтуровски М, Саздовска Л. „Перинатолошки резултати во РМ – 2015 година“. *Државен центар за репродуктивно здравје на Република Македонија*. Скопје; 2016, Септември
54. Тантуровски Д, Хаџи-Лега М, Тофоски Г, Стојчески С, Тантуровски М, Саздовска С. „Перинатолошки резултати за 2016 година“. *Државен центар за репродуктивно здравје на Република Македонија*. Скопје; 2017, Мај
55. Тантуровски Д, Јовановска В, Стојчески С, Кочоски Г, Тантуровски М. „Перинатолошки резултати во РМ - 2017 година“. *Државен центар за репродуктивно здравје на Република Македонија*. Скопје; 2018, Март
56. Тантуровски Д, Јовановска В, Стојчески С, Кочоски Г, Тантуровски М. „Перинатолошки резултати во Република Северна Македонија - 2018 година“. *Државен центар за репродуктивно здравје на Република Македонија*;2019, Мај
57. Министерство за здравство на РМ, „Подобрување на здравјето на мајките и доенчињата: Стратегија за безбедно мајчинство на Република Македонија за период 2010 –2015 година со акционен план“. Скопје; 2010, Август.  
Достапно на [zdravstvo.gov.mk/wp-content/uploads/2012/12/strategija-bezbedno-majcinstvo.pdf](https://zdravstvo.gov.mk/wp-content/uploads/2012/12/strategija-bezbedno-majcinstvo.pdf)
58. Јанева Н., Завод за здравствена заштита на мајки и деца „Информација – Здравјето на мајките и децата во Република Македонија во 2017 година“. ЈЗУ Здравствен дом Скопје – Скопје; 2018, Септември
59. EUROSTAT, "Fetal, peri- and neonatal mortality rates by country of occurrence".*Statistical office of the European Union (EUROSTAT)*. 2019;November  
Available from: [https://appsso.eurostat.ec.europa.eu/nui/show.do?dataset=hlth\\_cd\\_aperrto&lang=en](https://appsso.eurostat.ec.europa.eu/nui/show.do?dataset=hlth_cd_aperrto&lang=en)
60. European Health Information Gateway, "Reproductive, Maternal, adolescent & Child Health - Perinatal deaths per 1000 births". *World Health Organization, Regional office for Europe*.2018, January  
Available from: [https://gateway.euro.who.int/en/indicators/hfa\\_84-1170-perinatal-deaths-per-1000-births/](https://gateway.euro.who.int/en/indicators/hfa_84-1170-perinatal-deaths-per-1000-births/)
61. Choi J, Park JW, Kim BJ, Choi YJ, Hwang JH, Lee SM. "Funisitis is more common in cervical insufficiency than in preterm labor and preterm premature rupture of membranes". *J. Perinat Med*. 2016;44(5):523-9
62. Newton ER. "Chorioamnionitis and intraamniotic infection". *Clin Obstet Gynecol*. 1993;36(4):795-808
63. Kenyon S., Boulvain M., Neilson JP. "Antibiotics for preterm rupture of membranes". *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2003, Issue 2.Art. No.:CD00158
64. Czik MJ, McCarthy FP, Murphy KE. "Chorioamnionitis: from pathogenesis to treatment". *Clin Microbiol Infect*. 2001;17(9):1304-11
65. Armstrong-Wells J, Post MD, Donnelly M, Manoc-Johnson MJ, Fisher BM, Winn VD. "Patterns of placental pathology in preterm premature rupture of membranes". *J Dev Orig Health Dis*. 2013;4(3): 249-255

66. Hecht JL, Allred EN, Kliman HJ, et al. "Histological characteristics of singleton placentas delivered before the 28th week of gestation". *Pathology*. 2008;40(4): 372-376
67. Oh KJ, Romero R, Park JY, Hong JS, Yoon BH. "The earlier the gestational age, the greater the intensity of the intra-amniotic inflammatory response in women with preterm premature rupture of membranes and amniotic fluid infection by *Ureaplasma* species". *J Perinat Med*. 2019; 47(5):516-527
68. Shim SS, Romero R, Hong JS, et al. "Clinical significance of intra-amniotic inflammation in patients with preterm premature rupture of membranes". *Am J Obstet Gynecol*. 2004; 191(4):1339-45
69. Yoon HB, Romero R, Moon JB, et al. "Clinical significance of intra-amniotic inflammation in patients with preterm labor and intact membranes". *Am J Obstet Gynecol*. 2001; 85(5): 11130-6
70. Park CW, Yoon BH, Park JS, Jun JK. "A fetal and an intra-amniotic inflammatory response is more severe in preterm labor than in preterm PROM in the context of funisitis: unexpected observation in human gestations". *PLoS One*. 2013; 8(5): e62521. Published 2013 May
71. Smulian JC, Shen-Schwarz S, Vintzileos AM, Lake MF, Ananth CV. "Clinical chorioamnionitis and histologic placental inflammation". *Obstet Gynecol*. 1999; 94(9):1000-5
72. Park HS, Romero R, Lee SM, Park CW, Jun JK, et al. "Histologic chorioamnionitis is more common after spontaneous labor than after induced labor at term". *Placenta*. 2010; 31(9):792-795
73. Kovo M, Schreiber L, Ben-Haroush A, et al. "The placental factor I spontaneous preterm labor with and without premature rupture of membranes". *J Perinat Med*. 2011;39(4), 423-9
74. Vaisbuch E, Hassan SS, Mazaki-Tovi S, et al. "Patients with asymptomatic short cervix ( $\leq 15$  mm) have a high rate of subclinical intraamniotic inflammation: implication for patient counseling". *Am J Obstet Gynecol*. 2010;202(5), 433.e1-433.e8
75. Romer R, Miranda J, Chaiworapongsa T, et al. "Sterile intra-amniotic inflammation in asymptomatic patients with sonographic short cervix: prevalence and clinical significance". *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2015;28(11):1343-1359
76. Zlatnik FJ, Gellhaus TM, Benda JA, Koontz FP, Burmeister LF. "Histological chorioamnionitis, microbial infection and prematurity". *Obstet Gynecol*. 1990;76(3 Pt 1):355-9
77. Onderdonk AB, Hecht JL, McElrath TF, et al. "Colonization of second trimester placental parenchyma". *Am J Obstet Gynecol*. 2008;199(1):52.e1-52.e10
78. Kim MJ, Romero R, Gervasi MT, et al. "Widespread microbial invasion of the chorioamniotic membranes is a consequence and not a cause of intra-amniotic infection". *Lab Invest*. 2009;89(8):924-936
79. Goncalves LF, Chaiworapongsa T, Romero R. "Intrauterine infection and prematurity". *Ment Retard Dev Disabil Res Rev*. 2002;8(1):3-13
80. Torricelli M, Voltolini C, Toti P, et al. "Histologic chorioamnionitis: different histologic features at different gestational age". *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2014;27(9): 910-913
81. Park JW, Park KH, Jung EY, "Clinical significance of histologic chorioamnionitis with negative amniotic fluid culture in patients with preterm labor and premature membrane rupture". *PLoS ONE*. 2017;12(3):e0173312
82. Donders GGG, Ruban K, Bellen G, Petricevic L. "Mycoplasma/Ureaplasma infection in pregnancy: to screen or not to screen", *J Perinat Med*. 2017;45(5):505-515
83. Raynes-Greenow CH, Roberts CL, Bell JC, Peat B, Gilbert GL. "Antibiotics for *Ureaplasma* in the vagina in pregnancy", *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2004; Issue 1. Art.No.: CD003767
84. Goldberg RL, Culhane JF, Romero R. "Epidemiology and causes of preterm birth". *The Lancet*. 2008; 371(9606):75-84
85. Viscardi RM. "Ureaplasma species: role in diseases of prematurity". *Clin Perinatol*. 2010;37(2):393-409
86. Sweeney EL, Dando SJ, Kallapur SG, Knox CL. "The human *Ureaplasma* species as causative agents of chorioamnionitis". *Clin Microbiol Rev*. 2016;30(1):349-379
87. Aagaard K, Ma J, Antony KM, Ganu R, Petrosino J, Versalovic J. "The placenta harbors a unique microbiome". *Sci Transl Med*. 2014;6(237):237ra65
88. Prince AL, Antony KM, Chu DM, Aagaard KM. "The microbiome, parturition and timing of birth: more questions than answers". *J Reprod Immunol*. 2014;104-105:12-19
89. Cools P. "The role of *Escherichia coli* in reproductive health: state of the art". *Res Microbiol*. 2017;168(9-10):892-901

90. Doyle RM, Harris K, Kamiza S, et al. "Bacterial communities found in placental tissue are associated with severe chorioamnionitis and adverse birth outcome". *PLoS One*. 2017;12(7):e0180167
  91. Parnell LA, Briggs CM, Mysorekar IU. "Maternal microbiomes in preterm birth: recent progress and analytical pipelines". *Semin Perinatol*.2017; 41(7): 392-400
  92. Mysorekar IU, Cao B. "Microbiome in parturition end preterm birth". *Semin Reprod Med*. 2014;32(1):50-55
  93. Theis KR, Romero R, Winters AD, et al. "Does the human placenta delivered at term have a microbiota? Results of cultivation, quantitative real-time PCR, 16S rRNA gene sequencing and metagenomics". *Am J Obstet Gynecol*.2019;220(3):267.e1-267e.39
  94. Romero R, Sirtori M, Oyarzun E, et al. "Infection and Labor.V. Prevalence, microbiology and clinical significance of intraamniotic infection in women with preterm labor and intact membranes". *Am J Obstet Gynecol*.1989;161(3):817-24
  95. Galinsky R, Polglase GR, Hooper SB, Black MJ, Moss TJ. "The consequences of chorioamnionitis: preterm birth and effects on development". *J Pregnancy*. 2013; 2013:412831
  96. Strunk T, Doherty D, Jacques A, et al. "Histologic chorioamnionitis is associated with reduced risk of late-onset sepsis in preterm infants". *Pediatrics*.2012;129(1):e134-41
  97. Erdemir G, Kultursay N, Calkavur S, et al. "Histologic chorioamnionitis: effects on premature delivery and neonatal prognosis". *Pediatrics and Neonatology*. 2013; 54(4):267-274
  98. Oh KJ, Kim SM, Hong JS, et al. "Twenty-four percent of patients with clinical chorioamnionitis in preterm gestations have no evidence of either culture-proven intra-amniotic infection or intra-amniotic inflammation". *Am J Obstet Gynecol*. 2017;216(6):604.e1-604.e11
  99. Kim SY, Choi CW, Jung E. "Neonatal morbidities associated with histologic chorioamnionitis defined based on the site and extent of inflammation in very low birth weight infants". *J Korean Med Sci*.2015; 30(10):1476-1482
  100. Choi CW, Kim BI, Koh YY, Choi JH, Choi JY. "Clinical characteristics of chronic lung disease without preceding respiratory distress syndrome in preterm infants". *Pediatr Int*. 2005;47(1):72-9
  101. Prince AL, Ma J, Kannan PS, et al "The placental microbiome is altered among subjects with spontaneous preterm birth with and without chorioamnionitis". *Am J Obstet Gynecol*. 2016;214(5): 627.e1-627.e16
  102. Kuba K, Bernstein PS. "ACOG Practice Bulletin No.188: Prelabor rupture of membranes". *Obstet Gynecol*.2018;131(1):e1-e14
  103. Thomson AJ, on behalf of the Royal College of Obstetricians and Gynaecologists "Care for women presenting with suspected preterm prelabour rupture of membranes from 24<sup>+0</sup> weeks of gestation". *BJOG*. 2019;126:e152-166
- Available from: <https://obgyn.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/1471-0528.15803>