

**МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ
„ПРОФ. Д-Р ПАРАСКЕВ СТОЯНОВ“- ВАРНА
КАТЕДРА ПО АКУШЕРСТВО И ГИНЕКОЛОГИЯ**

**„НЕВРОПРОФИЛАКТИКА С МАГНЕЗИЕВ СУЛФАТ
ПРИ БРЕМЕННОСТИ С РЕТАРДАЦИЯ НА ПЛОДА В СЛЕДСТВИЕ НА
ХИПЕРТЕНЗИВНИ ЗАБОЛЯВАНИЯ“**

АВТОРЕФЕРАТ

НА ДИСЕРТАЦИОНЕН ТРУД

ЗА ПРИСЪЖДАНЕ НА ОБРАЗОВАТЕЛНА И НАУЧНА СТЕПЕН „ДОКТОР“

Професионално направление: медицина

Научна специалност: Акушерство и гинекология

на д-р Велислава Рангелова Георгиева

НАУЧЕН РЪКОВОДИТЕЛ: Проф. д-р Стоимен Иванов, д.м.н.

НАУЧЕН КОНСУЛТАНТ: Проф. д-р Емил Ковачев, д.м.н.

ВАРНА, 2018 г.

Дисертационният труд съдържа 143 страници и е онагледен с 40 таблици, 15 фигури и едно приложение. Книгописът включва 197 източника, от които 8 на кирилица и 189 на латиница.

Проучването е проведено в Австрия, университетска болница-Тулн.

Дисертационният труд е обсъден и насочен за публична защита от Катедрен съвет на Катедра по Акушерство и гинекология, Медицински университет- Варна

Защитата на дисертационния труд ще се състои на ..15.06.2018г. от.....ч

в медицинския университет Варна на открито заседание на Специализирания научен съвет по Акушерство и гинекология. Материалите по защитата са на разположение в библиотеката на секретариата на Катедра по Акушерство и гинекология- Медицински Университет- Варна

Научен ръководител: проф. Стоимен Иванов

Научен консултант: проф. Емил Ковачев

Рецензенти: проф. Асен Николов

доц. Иван Костов

Научно жури:

Председател: доц. Иван Костов

Членове: проф. Стоимен Иванов

проф. Асен Николов

проф. Стефан Иванов

доц. Елиан Рачев

СЪДЪРЖАНИЕ

Използвани съкращения

I. Въведение

II. Цел и задачи

III. Материал и методи

IV. Собствени резултати и обсъждане

1. Диагностични критерии на ИУРП
2. Диагностика на преекламписята
3. Честота на перивентрикуларните хеморагии
4. Решение за родоразрешение
- 5 .Невропрофилактика с магнезиев сулфат
- 6 .Невропротекция 28+0 – 29+6 г.с.
7. Невропротекция 30+0 – 31+6 г.с.
8. Перивентрикуларни хеморагии

V. Обобщение

VI. Изводи на дисертационния труд

VII. Приноси на дисертационния труд

VIII. Публикации и участие в научни форуми по темата

ИЗПОЛЗВАНИ СЪКРАЩЕНИЯ

ИУРП	интраутеринна ретардация на плода
г.с.	гестационна седмица
ДЦП	Детска Церебрална Пареза
ИЦП	Инфантилна Церебрална Пареза
КТГ	кардиотокография
УЗ	ултразвук
АСМ	Arteria cerebri media
A.umb.	Arteria umbilicalis
ВІР	Віparietal Diameter
FIGO	International Organisation of Gynecology and Obstetrics
FL	Femur Length
АСАТ	AST = Aspartat-Aminotransferase
АЛАТ	ALAT= Alanin-Aminotransferase
IUGR	Intrauterine Growth Restriction
HELLP	Haemolysis-Elevated Liver enzyme-Low Platlet count
MgSO4	магнезиев сулфат
SDP	Single-Deepest-Pocket
SGA	Small for Gestational Age

ПОЯСНЕНИЕ, в текста понятията:

- I. ИУРП, ретардация на плода, хипотрофия на плода, фетална интраутеринна ретардация и IUGR се използват като синоними и
- II. преeklampсия и гестоза също се използват като синоними.

Въведение

Интраутеринната ретардация на плода (ИУРП, IUGR) на недоносена бременност е сериозен акушерски проблем водещ до перинатални и дългосрочни следродови последици за плода. Ретардацията на плода, тясно свързана с прееклампсията (ПЕ, гестоза, токсикоза, токсемия) са една от главните причини за майчината и перинатална заболеваемост и смъртност. Прееклампсията, и свързаната с нея забавяне на растежа на плода е билатерален процес, засягащ както майката така и плода в основата, на който е васкуларната плацентарна инсуфициенция. Каузалното лечение е раждането, най-често преждевременно и много често ятрогенно. Недоносеността и незрелостта са причина за увеличена заболеваемост на новороденото и затова достигането на 34 гестационна седмица (г.с.) е от есенциално значение. Диагнозата е най-често калейдоскоп от клиника, параклиника, ултразвукова и доплерова диагностика. Точната и навременна диагностика е необходима за да се избегнат от една страна дългосрочни щети *quo ad vitam* както за майката, така и на плода, а от друга страна да се избегне ненужното ятрогенно преждевременно раждане. Парентералната апликация на магнезиев сулфат може да се намали честотата на инфантилната церебралната пареза, която е тежко усложнение в следствие на перивентрикуларните хеморагии, при преждевременно родени преди 32 г.с. В този случай инфузии с магнезиев сулфат се използват като невропрофилактика. Настоящата дисертация е едно проучване на действието на антенаталната апликация на $MgSO_4$ при недоносени от 28+0 до 31+ 6 г.с. с цел намаляване на перипарталните

хеморагии, респективно на перивентрикуларната левкомалация и детската церебрална пареза.

II. ЦЕЛ И ЗАДАЧИ НА ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД

II.1. Целта на дисертацията е да потвърди действието на MgSO₄ като профилактична мярка на перивентрикуларните хеморагии при бременности с ретардация на плода, вследствие на гестоза, да проследи действието на MgSO₄ назначен по пълната 24 часова схема и по кратката схема непосредствено преди раждането и да сравни ефективността на двете схеми на администриране, както и да се проследи ефекта му в ранния неонатален период с оглед оптимизация на раждането при ИУРП.

II. 2. ЗАДАЧИ:

1. Да се проведе селекция на пациентки с ИУРП и ПЕ, въз основа на рутинната лабораторна диагностика, ангиогенните фактори и кардиотокографията.
2. Да се проведат серийни ултразвукови фетометри и доплерови измервания на A.umbilicalis и A.cerebri media с цел диагностициране на интраутеринна ретардация на плода.
3. Да се предначертае приблизителния момент на родоразрешението и аплицирането на MgSO₄.
4. Да се сравни аплицирането на магнезиевия сулфат по кратката и 24-часова схема на приложение.
5. Да се направи оценка на ефективността на инфузиите с магнезий

чрез провеждане на ултразвук на новородените 24ч след раждането.

6. Да се направи сравнителна оценка на преждевременно родените преди и след въвеждането на невропрофилактика с магнезиев сулфат.

III. МАТЕРИАЛ и МЕТОДИ

За постигането на набелязаната цел, при работата се използват клинични, биохимични и физикални методи. За анализ на получените резултати се използват методите на статистиката и приложната математика.

III.1. ОБЕКТ на ИЗСЛЕДВАНЕТО (материал, пациентки, групи)

Клиничния контингент, обект на настоящето проучване са общо 138 пациентки, бременни жени, между 28 г.с.+0 и 31г.с.+6, хоспитализирани в акушеро- гинекологичното отделение на университетска болница Tulln (Тулн -Австрия, провинция Долна Австрия) през периода от 01.01.2013 до 31.12.2016 г., на които е направен ретроспективен сравнителен анализ. Отделението има малко повече от 1000 раждания годишно и приема бременни след 28+ 0 г.с. В болницата има неонатологично отделение за недоносени от 28+0 г.с. Отделението обслужва район с още 4 болници от същата област, където има АГ- отделения, но нямат неонатологична единица, които приемат пациентки след навършена 36 г.с. или пренасочват жени към Тулн с усложнения на бременността преди този срок. Обект на изследването са 138 пациентки с едноплодна бременност и доказана чрез ангиогенния индекс (АИ) гестоза. Контролната група за обхваща 100 пациентки преди въвеждане на невропрофилактиката. *Критерии за включване:* жизнеспособен плод,

едноплодна бременност, известен срок на бремеността по ПРМ и верифициран с УЗ до 12 г.с., проведена фетална морфология (20 -22 г.с). и изключени морфологични патологии. *Критерии за изключване:* близначна бременност, бременности с неясен срок, плодове с доказани малформации и конституционално малки фетуси т.е. със симетрична хипотрофия на плода- SGA (small for gestational age). В проучването плодовете не са разделени по пол. Срокът на бременността е в текущата седмица.

Изследваната група е подразделена на подгрупи както следва:

I - Група: 138 пациентки (между 28+ 0 г.с. до вкл.31+ 6 г.с.)

I-1.-47 пациентки (от 28+0 до29+6 г.с)

Ia- 16 пациентки - пълна схема магнезий

I-1б- 31 пациентки- кратка схема магнезий

I-2- 91 пациентки (между 30+0г.с. и 31+6 г.с.)

I-2а- 29 пациентки- пълна схема на магнезий

I-2б- 62 пациентки- кратка схема на магнезий

II -Група- 100 пациентки (между 28+0 до вкл. 31+ 6 г.с.) преди въвеждането на невропрофилактиката с магнезий и преди въвеждането на АИ като диагностичен критерий.

II-1- 42 пациентки (28+ 0 до 29+6 г.с.)

II-2 – 58 пациентки (30+0 до 31+6 г.с.)

На таблица 3. е показано процентното и честотно разпределение на всички наблюдавани групи с терапия по пълната и кратка схема магнезий, както и контролните групи.

Таблица 3. Кодово означение на изследваната и контролната група.

I- ТЕСТ ГРУПА - 138 ПАЦИЕНТКИ

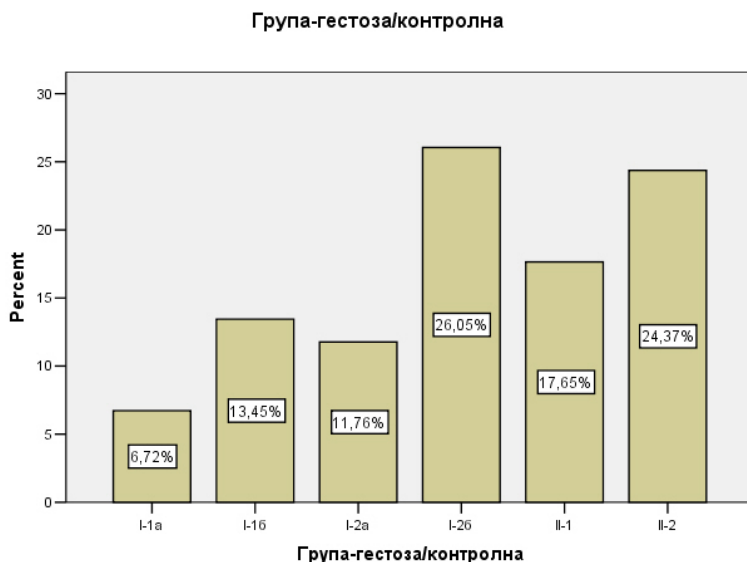
ОБЩ КОД	КОД	ГРУПА	БРОЙ	Г.С.	MgSO ₄ схема
	11	I-1	47	28+0 - 29+6	
I-1=11	111	I-1a	16	28+0 - 29+6	пълна
	112	I-1б	31	28+0 - 29+6	кратка
	12	I-2	91	30+0 - 31+6	MgSO ₄ схема
I-2=12	121	I-2a	29	30+0 - 31+6	пълна
	122	I-2б	62	30+0 - 31+6	кратка
II- КОНТРОЛНА ГРУПА - 100 ПАЦИЕНТКИ					
21	21	II-1	42	28+0 - 29+6	
22	22	II-2	58	30+0 - 31+6	

Параклиниката, фетометрията и кардиотокографията се правят паралелно. За да може да се работи в SPSS, се използват подходящи числови кодове, както е показано в Таблица 4.

Таблица 4. Процентно и честотно разпределение на групите с кодово означение

		Група-гестоза/контролна				
		Код	Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	I-1a	111	16	6,7	6,7	6,7
	I-16	112	32	13,4	13,4	20,2
	I-2a	121	28	11,8	11,8	31,9
	I-26	122	62	26,1	26,1	58,0
	II-1	21	42	17,6	17,6	75,6
	II-2	22	58	24,4	24,4	100,0
	Total			238	100,0	100,0

Процентното разпределение на отделните групи е онагледено във Фиг. 13.



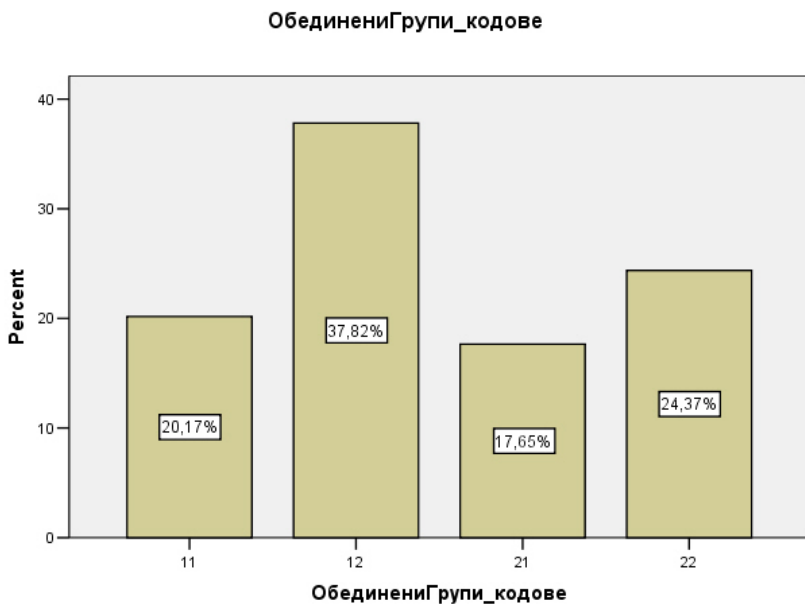
Фиг 13. Процентно разпределение на отделните групи.

Както се вижда от таблица 4. и фигура 13., процентното разпределение на бременностите в групата на 28+ 0 до 29+ 6 г.с. е по-малко от групата на 30+ 0 до 31+ 6 г.с. Това и при други автори е по същия начин и се дължи на естеството на хеморагиите и ИУРП, които са по-редки, но по-тежко протичащи в по-малката гестационна седмица. Гестозата се проявява и диагностицира по-често след 30 г.с. От таблица 5. и фигура 14. се вижда, че както в тестваната група, така и в контролната най-много случаи са в г.с. 30+ 0 до 31+6.

Селекцията на пациентките се осъществява чрез ангиогенния индекс (АИ) $sFlt-1/PlGF > 85$, който е висок и се увеличава при пациентки с гестоза. При всички пациентки се прави: фетометрия, доплер на *A. umbilicalis*, *A. cerebri media*, евентуално на *Ductus venosus*, кагдиотокография. На бременната се определят рутинните лабораторни параметри.. По отношение на диагностиката тестгрупите могат да се обединят, като гр. 111 и 112 се обединяват, като гр. 11, а гр. 121 и 122, като гр. 12, както е показано в *таблица 5.* и процентното разпределение е онагледено на *фигура 14.*

Таблица 5. Обединени групи кодове

Обединени Групи кодове					
		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	11	48	20,2	20,2	20,2
	12	90	37,8	37,8	58,0
	21	42	17,6	17,6	75,6
	22	58	24,4	24,4	100,0
	Total	238	100,0	100,0	



Фиг. 14. Процентно разпределение на обединените групи кодове

На всички пациентки от наблюдаваните групи е назначен е назначен MgSO₄ преди цезаровото сечение под формата на Cormagnesin по кратката или по 24-часовата схема. На таблица 3. е показано броя на терапираните случаи по пълната и по кратката схема, както и сравнението им с контролните групи.

При нарастващ АИ е ясно, че бременността няма да продължи дълго и наред с индукцията на белодробната зрялост се назначава невропрофилактика с магнезий. При спешни състояния се прилага кратката схема на магнезия - инжектира само началната доза $MgSO_4$ от 120ml. На пациентките от I-1a и I-2a групи е аплициран 4 г. магнезиев сулфат за 24 ч. преди раждането. Магнезия е под формата на препарата CORMAGNESIN 400mg/ 10 ml-Meda Pharma-Solpharm-Германия. Разтвора се приготвя като към 400ml 0,9%NaCl се прибавят 10 ампули Cormagnesin. Вливането започва с 120ml за 20 минути и продължава с поддържаща доза 8-16 ml/24 ч, най-често 10ml/h. На пациентките от I-1б и I-2б групи се аплицира само началната доза от 120 ml (кратка схема). Физиологичното ниво на магнезия е 0,6-1,05mmol/l. В началото се влива 16 mmol за 15-20 min и поддържащата доза е 4 mmol на час. След раждането, новородените се приемат в неонатологията и задължително се прави краниален ултразвук 24 и 48 ч. след раждането с цел детектиране на перивентрикуларни кръвоизливи.

III. 2. МЕТОДИ на ИЗСЛЕДВАНЕТО

1. Анамнеза и придружаващи заболявания, както и пълен физикален анализ включващ общо състояние, артериално налягане, определяне на белтък в урината, наличието на отоци, тегло.
2. Лабораторни параметри включващи хемоглобин, хематокрит, тромбоцити, хаптоглобин, пикочна киселина, С-реактивен протеин, D- димер, чернодробни проби: ASAT, ALAT, алкална фосфатаза.
3. Определяне на ангиогенните параметри sFlt-1 и PlGF както и

тяхното отношение (АИ), който до 34 г.с. до 85 е в нормата.

4. Ултразвуков мониторинг по време на бременността: биометрия на плода по формулата на Hadlock, определяне на количеството на околоплодните води като единично депо (SDP = sigle deepest pocket), на доплера на A. umbilicalis- Resistance Index (NARI), АСМ и евентуално на Ductus venosus.
5. Кардиотокография.
6. Краниален ултразвук на новороденото след раждането на 24ч. за установяване наличието на перивентрикуларни кръвоизливи проведени в неонатологията на детското отделение.

III.3. СТАТИСТИЧЕСКИ МЕТОДИ

A. Описателни методи и методи за оценка

Описателната статистика на качествените променливи, разглеждани в проучването, включва честотни таблици и подходящи графични изображения. В честотните таблици са дадени различните стойности на променливата, честотата на тяхното срещане – като брой и като процент.

Описателната статистика на количествените променливи, разглеждани в проучването, включва таблици с обобщаващи статистически характеристики и подходящи графични изображения. Обобщаващите статистически характеристики са: средна стойност, брой случаи, стандартно отклонение, медиана, минимална и максимална стойности.

1. Вариационен анализ на количествени променливи – средна стойност, стандартно отклонение, медиана, минимум, максимум.
2. Честотен анализ на качествени променливи (номинални и рангови), които включват абсолютни честоти, относителни честоти (в проценти).
3. Графични изображения.

Б. Методи за проверка на хипотези

1. Параметрични

1.1 Т-тест за две независими извадки (Independent Samples T-Test) – проверка за равенство на две средни

2. Непараметрични методи

2.1 Методи на Колмогоров-Смирнов (Kolmogorov-Smirnov) и Шапиро-Уйлк (Shapiro-Wilk) – за проверка на нормалност на разпределението на количествена променлива

2.2 Метод хи-квадрат (Chi-square test) или точен тест на Фишер (Fisher's exact test) – търсене на връзка между две качествени променливи.

2.3 Метод на Ман-Уйтни (Mann-Witney) – сравняване на две групи на една количествена променлива, когато разпределението не е нормално.

4. ROC-анализ (Receiver Operating Characteristic)

2.4

За обработка на данните от проучването, свързано с дисертационната работа, беше използвана версията на SPSS – SPSS for Windows 13.0. Същия софтуерен продукт е използван за обработка на прогностичните фактори. **Критичното ниво на значимост е $\alpha = 0.05$. Съответната нулева хипотеза се отхвърля, когато Р стойността (P-value) е по-малка α , т.е. $p < 0,05$.**

IV. СОБСТВЕНИ РЕЗУЛТАТИ и ОБСЪЖДАНЕ

За установяване на **ИУРП и гестозата** се използват следните диагностични критерии: фетометрия, доплер на A. umbilicalis и A. cerebri media, ангиогенния индекс (АИ) и кардиотокографията.

IV .1. Диагностични критерии на ИУРП

Под ИУРП се разбира тегло на плода под 10-ия персантил и/или растеж не отговарящ на съответния персантил и патологичен доплер на A. umbilicalis или A. uterinae или наличие на олигохидрамнион.

IV .1.1. ФЕТОМЕТРИЯ

В даденото проучване са взети стойности под 50-ия персантил при приемането на пациентката в болницата. Дори задържането на растежа в смисъл на стагнация на персентила говори да ИУРП.

29 г.с. - 92.31% от фетусите, 30г.с. – 89.58% от фетусите

31г.с. – 50.0% от плодовете и 32г.с. – 43.9%.

От това се вижда, че в 29 и 30 г.с. плодовете с под 50-ия персантил са значително повече от тези в 31 и 32 г.с. От друга страна, от горните данни

се вижда, че случаите в 28+0 – 29+6 г.с. са значително по-малко в сравнение със случаите в 30+0 – 31+6 г.с.

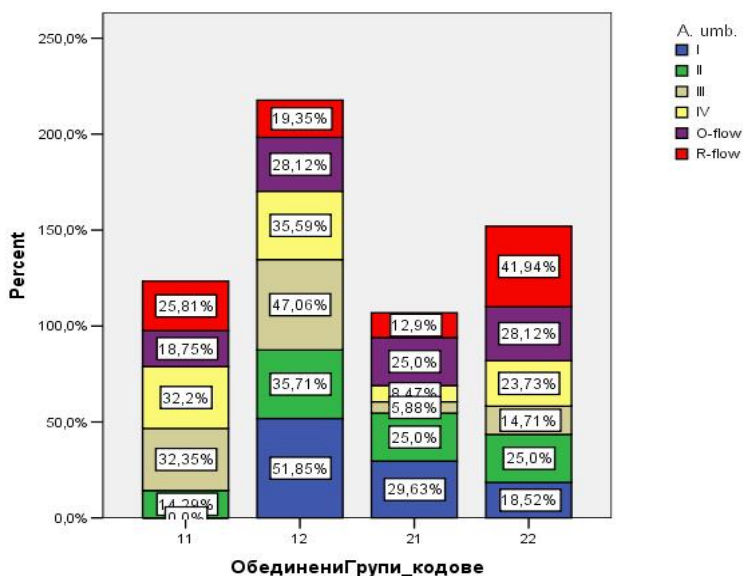
IV .1.2. ДОПЛЕР на *A. umbilicalis*

Наред с фетометрията, важен диагностичен критерий на ИУРП е измерване на. Таблица 6. е представен *кръвотока в A. umbilicalis* и разпределението му в отделните групи.

Таблица 6. Честотно и процентно разпределение на *A. umbilicalis*

A. umbilicalis					
		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	0-flow	32	13,4	13,4	13,4
	I	54	22,7	22,7	36,1
	II	28	11,8	11,8	47,9
	III	34	14,3	14,3	62,2
	IV	59	24,8	24,8	87,0
	R-flow	31	13,0	13,0	100,0
	Total	238	100,0	100,0	

Както се вижда от горната таблица, критичните 0-flow и R-flow са приблизително по 13%. Това е сравнително малък процент и на него не може да се разчита като единичен диагностичен параметър. Постепенното намаляване на кръвотока е означено от I – IV. A. umbilicalis търпи колебания, които достигат бавно до 0-flow и Reverse-flow, които за известно време са интерминиращи. В настоящото проучване са взети под внимание дефинитивен 0-flow и Reverse-flow. Процентното разпределение на A. umbilicalis в обединените групи кодове е показано във фигура 16. Данните се потвърждават и с ROC- анализа.

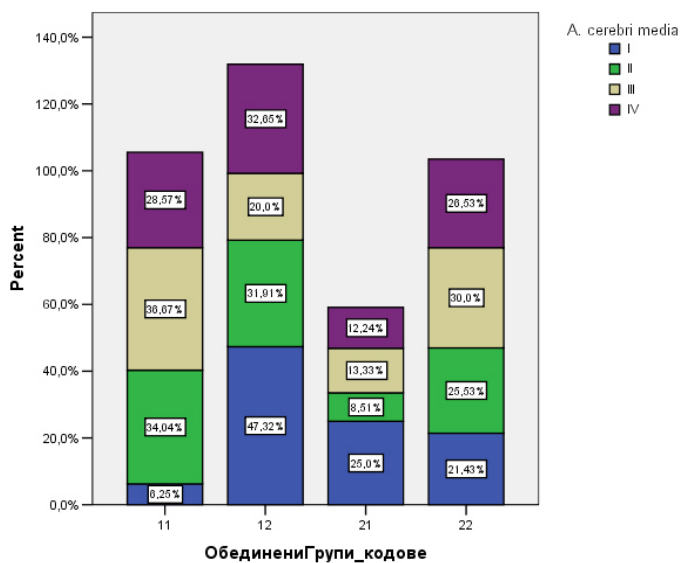


Фигура 16. Процентно разпределение на A. umbilicalis в обединените групи кодове

IV .1.3. ДОПЛЕР на A.cerebri media

Показател за състоянието и компенсаторните възможности на плода към нарушеното плацентарно кръвоснабдяване е *дилатацията на A. cerebri media*. Процентното разпределение на четирите класа е показано фигуративно на фигура 18.

Това е представено графично на *фигура 18*.



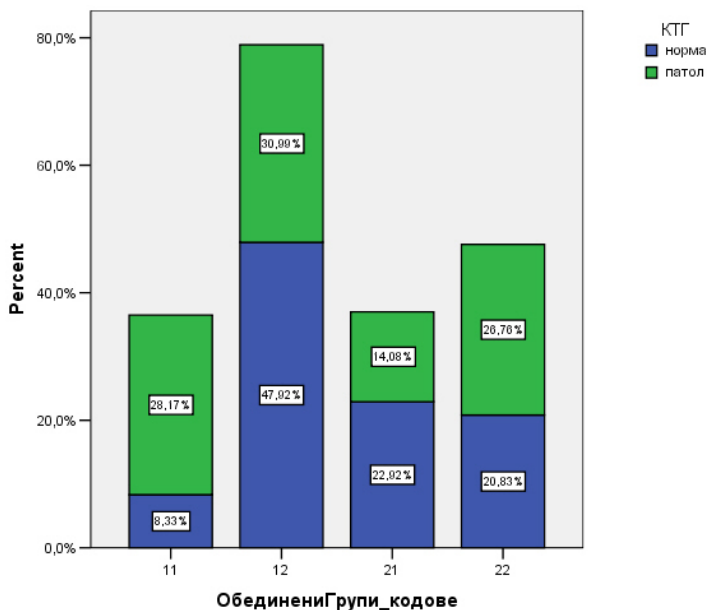
Фигура 18. Графично представяне на процентното разпределение на АСМ

От таблица 10. и фигура 18. се вижда, че процентното разпределение на четвърта група АСМ е между 12,24 и 32,65% в отделните изследвани

групи. Това отново потвърждава, че до 34 г.с. *A. umbilicalis*, която е в приблизително 40% патологична, е по-надежден параметър за определяне състоянието на плода. Определянето на двата параметра заедно *A. umbilicalis* и *A. cerebri media* дава повече информация за състоянието на фетуса. Същия резултат се потвърждава с ROC-анализа. Горните данни ще бъдат по-различни, ако проучването се прави на по-голяма популация и най-добре е проучването да бъде мултицентрично за по-голяма прецизност на резултатите. Като диагностичен параметър може да се използва и церебро-плацентарното отношение, който е по-точен параметър за късите ретардации след 34 г.с., поради което не е взето под внимание в настоящия дисертационен труд.

IV .1.4. КАРДИОТОКОГРАМА

Друг неизменен диагностичен критерий е *кардиотокограмата*. Детските сърдечни тонове се определят по схемата на FIGO. В УК - Тулн сърдечните тонове на плода се следят от 28 + 0 г.с. Оценката се окъществява по FIGO като нормална, суспектна и патологична кардиотокограма в продължение на 30 мин. Процентното разпределение на нормалната и патологична КТГ е показано на фигура 20.



Фигура 20. Процентно разпределение на нормалната и патологична КТГ в отделните тествани групи.

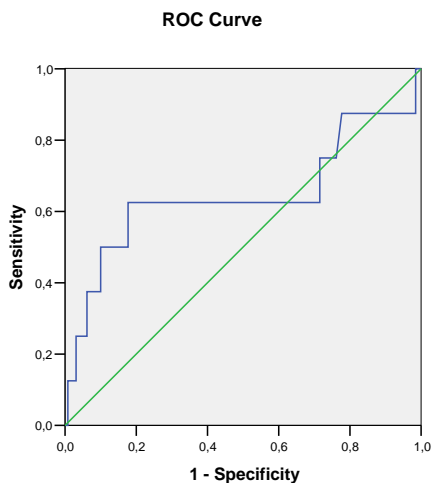
От фигура 20. се вижда, че патологичната КТГ е между 14,08% и 30,99% в отделните изследвани групи, като нейната достоверност се увеличава с гестационната седмица. В 29 и 30 г.с. тя е не толкова чувствителен параметър в сравнение с 30 и 31 г.с. Кардиотокографията е способ за разпознаване на острите патологични състояния на плода. и корелира с хроничната ендотелна недостатъчност в терминалните състояния. Кардиотокограмата дава информация за моментното състояние на плода и също се използва като критерий за родоразрешение. състоянието на плода.

Изводи:

1. При ИУРП-плодове, се наблюдава постепенно нарушаване и намаляване на кръвоснабдяването, което означава увеличаваща се опасност за плода в смисъл увеличена заболяемост и смъртност.
2. Този постепенно напредващ процес може да се диагностицира с доплера на *A. umbilicalis* и *A. cerebri media*, които показват както влошеното кръвоснабдяване, така и адаптационните способности на фетуса към субоптималните интраутеринни условия.
3. Доплеровата велосиметрия на умбиликалната артерия е патологична в над 40%, а на АСМ между 12 – 32%. Комбинацията от тези два параметра дава възможност да се прецени реалното състояние на кръвоснабдяването на плода, но поотделно всеки от тези фактори не е единствен сигурен диагностичен параметър.
4. Доплеровата велосиметрия дава възможност за диагностичен баланс от една страна на недоносеността на плода, а от друга на патологичното интраутеринно кръвоснабдяване и адаптационните възможности на фетуса.
5. Комбинацията между кардиотокограмата и доплеровата велосиметрия на съдовете дава възможност за по-точна диагностика на ИУРП и прецизиране на момента на родоразрешение, като се избягнат последиците от метаболитната ацидоза и хипоксия на плода.

IV.2. ДИАГНОСТИКА на ПРЕЕКЛАМПСИЯТА

За обработка на данните за **пreekлампсиата** се използват следните диагностични критерии: ангиогенния индекс (АИ), трансминазите АСАТ и АЛАТ с допустими стойности дадени от болничната лаборатория. ROC-анализа на ангиогенния индекс припокрива данните от фирмата производител Roche Diagnostics. ROC- графиката на ангиогенния индекс е представена на фигура 21.



Фигура 21. ROC-на ангиогенния индекс

Направеният РОК анализ за променливата АИ не показва статистически значима връзка между АИ и рискът от очакваните хеморагии – всички Р-

стойности са по-големи от 0,05. С тези данни са проведени тестовете на Mann-Whitney U и Wilcoxon W, които не водят до необходимите резултати.

На базата на данните от извадката се установяват големи разлики между средните стойности и медианите в двете групи. Методът на Ман-Уитни обаче показва, че няма статистически значима разлика между групите по отношение на АИ. Това се дължи на огромните стандартни отклонения. Такива отклонения показват, че броят на хеморагиите е твърде малък, за да се направи по-категорично заключение. Отношението sFlt-1/PlGF > 85 с голяма точност предсказва настъпването на ПЕ и скъсяването на срока на бременността. При стойности над 550 в 70.7% настъпва раждане в рамките на 1 седмица.

Изводи:

- 1. Използваните диагностични параметри за прееклампсията са най-честите и са идентични със съобщаваните в литературата.*
- 2. Ангиогенния индекс е сигурен, надлежен и достатъчен параметър за диагностика на гестозата.*
- 3. Всички останали параметри, като трансминазите отразяват състоянието на организма на бременната.*

V. ЧЕСТОТА на ПЕРИВЕНТРИКУЛАРНИТЕ ХЕМОРАГИИ

Перивентрикуларните хеморагии са сравнително рядко явление и зависят от гестационната седмица. Най- голяма честота се наблюдава между 24 и 28-30 г.с. без значение от придружаващи заболявания. В цялата наблюдавана популация перивентрикуларните хеморагии са 8%. За сравнение в международната литература процента на хеморагиите при фетуси с very low birth weight infants е между 4 и 8% (Duley, 44,92). В таблица 15. е показан абсолютния брой на хеморагиите в изследваната и контролната група.

Таблица15. Брой на хеморагиите в изследваната и контролна групи.

ИЗСЛЕДВАНА ГРУПА				КОНТРОЛНА ГРУПА			
ГРУПА	Г.С.	БРОЙ	ХЕМОРАГИИ	ГРУПА	Г.С.	БРОЙ	ХЕМОРАГИИ
11	29	13	1	21	29	19	7
	30	35	5		30	23	2
12	31	8	1	22	31	21	1
	32	82	1		32	37	1

От горната таблица 15. веднага се вижда, че хеморагиите в 29-30 г.с. в третираната с магнезий група са по-малко от контролната група, като броя на случаите е по-малък. Честотата на хеморагиите в 31 и 32г.с. е един и същ, като броя на случаите е много по-голям. При статистическата обработка се вижда, че няма връзка между случилите се перивентрикуларни хеморагии диагностичните параметри. Би трябвало да се направи извода, че няма корелация между горепосочените диагностични критерии и установените хеморагии. Диагностиката се отнася за гестозата, а честотата на хеморагиите зависи на първо място от гестационната седмица, незрялостта на плода и фрагилността на съдовете, което също е известно и посочено от други автори (47).

Извод: *Развитието на перивентрикуларните хеморагии на първо място е в зависимост от г.с. В малките гестационни седмици се наблюдават по-често и зависят от фрагилността на съдовете и състоянието на авторегулацията на интракраниалното кръвоснабдяване. След 32 г.с. също могат да се наблюдават, но по-скоро се свързват в родов травматизъм.*

VI. РЕШЕНИЕ за РОДОРАЗРЕШЕНИЕ

Най- често решението за родоразрешение се взема като съвкупност от няколко фактора, рядко само по един показател, който има критична стойност. Въпросът за момента на родоразрешение е комплексен и с много голяма отговорност. Всеки ден в повече от интраитеринното развитие на

плодовете между 25 и 32 г.с. води до увеличаване на преживяемостта с 1-2% . Моментът на родоразрешение се определя от наличието на нулев или отрицателен кръвоток в умбиликалната артерия, наличието на отрицателна а-вълна в Ductus venosus, както и намалени или липсващи микрофлуктуации или наличието на децелерации в кардиотокографията. Ако се вземе за критерий само нарушението на кръвотока на A. umbilicalis, се увеличава процента на живородените, но се и увеличава неонаталната смъртност. Ако се чака до появата на сърдечна декомпенсация и ацидоза, риска за fetus mortus е много голям, поради непредвидимо бързото преминаване на плода в терминален стадий. В този случай е намалена смъртността в постнаталния период. За оптимизирането на поведението и взимане на решение за родоразрешение на плодове с ИУРП е необходимо ежедневно да се следят кръвотока на A. umbilicalis, A. cerebri media и евентуално на Ductus venosus, където отрицателна а-вълна е сигурен критерий за кардиална декомпенсация и фетална ацидоза. Прогнозата на недоносените на първо място зависи от гестационната седмица и на второ от рестрикцията в растежа. Двата рисковни фактора се наслагват, както по отношение на смъртността така и по отношение на заболяемостта. Критични нива за ИУРП във връзка с гестоза са: A. umbilicalis 0-flow или reverse-flow, A. cerebri media е клас IV на кръвоснабдяване, КТГ-патологична по FIGO и за трансaminaзите е неколкочратно увеличение над нормата. За отделните гестационни групи процентното разпределение изглежда по следния начин:

29 г.с.

A.umbilicalis - 0-flow 21.9%
A.umbilicalis - reverse- flow 15.6%
АСМ- IV клас – 18.8%
КТГ – патологична – 78.1%
АСАТ- патологична 87.5%
АЛАТ– патологична 71,9%

30 г.с.

A.umbilicalis - 0-flow- 12,1%
A.umb. reverse- flow – 12,1%
АСМ- IV клас- 24,1%
КТГ- патологична- 60,3
АСАТ- патологична- 84, 5%
АЛАТ – 72,4%

31 г.с.

A.umbilicalis - 0-flow-17,2%
A.umb. - reverse- flow- 17,2%
АСМ- 17,2%
КТГ – патологична – 75,9%
АСАТ- патологична- 96.6%
АЛАТ – патологична – 86,2%

32 г.с.

A.umbilicalis - 0-flow – 10,9%
A.umb. - reverse- flow – 11,8%
АСМ – 20,2%
КТГ – патологична-50,4%
АСАТ – патологична – 95%
АЛАТ – патологична – 85,7%

От процентното разпределение в отделните групи може да се направи заключението, че всеки от тези параметри може да бъде показателен за вземане на решение за родоразрешение поотделно. За АИ, за критично ниво се приема 550, като това е чисто емпиричен параметър, защото опита ни показва, че при раждане над това ниво, често пациентките попадат след родоразрешението в интензивно отделение. От всички тествани пациентки 58,7% са с АИ над това критично ниво. По литературни данни няма общ консенсус за момента на родоразрешение. Индикацията за родоразрешение е комплексна, като се взимат под внимание както състоянието на бременната, така и на плода.

VII. НЕВРОПРОФИЛАКТИКА с МАГНЕЗИЕВ СУЛФАТ

При преждевременно новородените се наблюдават по-често перивентрикуларни мозъчни кръвоизливи и перивентрикуларна левкомалация. Риска е обратно пропорционален на гестационната седмица. Назначаването на магнезий във високи дози преди раждането води до достоверно намаляване на тази патология. В наблюдаваното проучване на една част от пациентките е назначен магнезий само като началната доза от 120 мл, а при друга е даден по пълната схема за 24ч. На пациентките от I-1a и I-2a групи е аплициран магнезиевия сулфат за 24 ч. преди раждането. Магнезия е под формата на препарата CORMAGNESIN 400mg/ 10 ml-Meda Pharma-Solpharm-Германия. Разтвора се приготвя като към 400ml 0,9%NaCl се прибавят 10 ампули Cormagnesin. Вливането започва с 120ml за 20 минути и продължава с поддържаща доза 8-16 ml/24 ч, най-често

10ml/h. На пациентките от I-16 и I-26 групи се аплицира само началната доза от 120 ml (кратка схема), както е показано на таблица 17. Рутинното приложение и схемата на терапията с магнезиев сулфат е представена на **XIV НАЦИОНАЛЕН КОНГРЕС по АКУШЕРСТВО и ГИНЕКОЛОГИЯ** в през октомври 2017г. в Пловдив като кратък доклад „Невропрофилактика на Инфантилната Церебрална Пареза при Предтерминно Раждане“.

Таблица 17. Администриране на магнезиев сулфат в отделните тествани групи

ОБЩ КОД	КОД	ГРУПА	БРОЙ	Г.С.	MgSO ₄ схема
	11	I-1	47	28+0 - 29+6	
I-1=11	111	I-1a	16	28+0 - 29+6	пълна
	112	I-16	31	28+0 - 29+6	кратка
	12	I-2	91	30+0 - 31+6	MgSO ₄ схема
I-2=12	121	I-2a	29	30+0 - 31+6	пълна
	122	I-26	62	30+0 - 31+6	кратка

24 ч. след родоразрешението, в неонатологичното отделение на болницата задължително се прави краниален ултразвук на преждевременно новородените, тъй като се знае, че перивентрикуларните хеморагии са по-

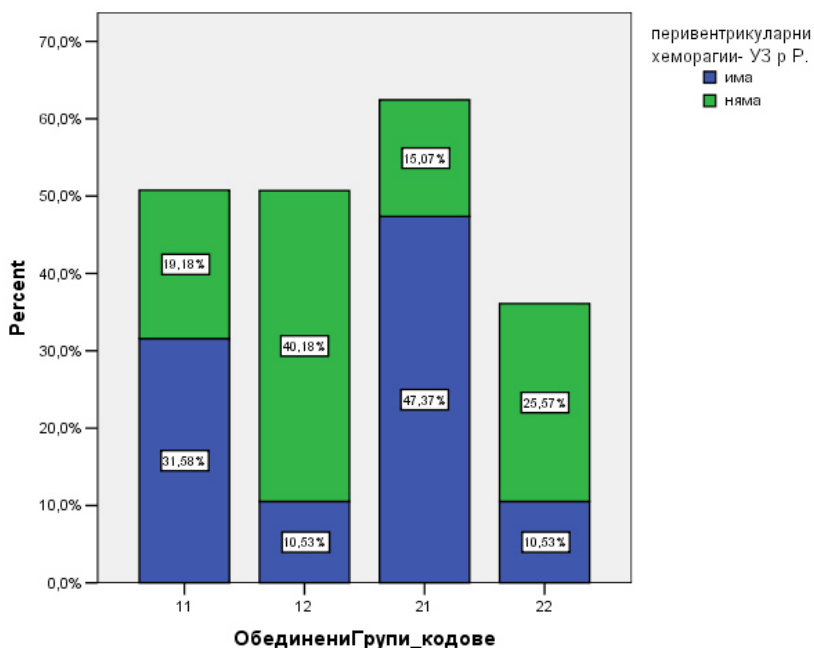
чести при раждания преди 32 гестационна седмица, като честотата в 29 и 30 г.с. е по-голяма от тази в 31 и 32 г.с. Разпределението на хеморагиите в отделните групи е показано в таблица 18.

Таблица 18. Разпределение на хеморагиите в отделните изследвани и тествани групи.

ОБЩ КОД	КОД	ГРУПА	БРОЙ	Г.С.	MgSO4 схема	ХЕМОРАГИИ
I-1=11	111	I-1a	16	28+0 - 29+6	пълна	3
	112	I-1б	31	28+0 - 29+6	кратка	3
I-2=12	121	I-2a	29	30+0 - 31+6	пълна	1
	122	I-2б	62	30+0 - 31+6	кратка	1
II- контролна	21	II-1	42	28+0 - 29+6		9
	22	II-2	58	30+0 - 31+6		2

Таблица 18. Представя общия процент на хеморагиите във всички изследвани групи тествани и контролни.

Случаите между 28+ 0 и 29+6 г.с. са общо 48 в тестваната група, като процентно е 20,2 на сто. Групата на бременностите между 30+0 и 31+6 е общо 90 случая и процентно е 37,8%. По принцип с нарастване на гестационната седмица, намалява вероятността за интракраниални хеморагии. В конкретното изследване, групата (12) на 30+0 - 31+6 г.с. е почти два пъти по-голяма от тази (11) на 28+0 - 29+6 г.с. и в нея хеморагиите са 2, а в група 11 са 6. Точните проценти в отделните обединени групи са представени във фигура 21.



Фигура 21. Случаите с хеморагии са оцветени в синьо.

Перивентрикуларните хеморагии най- често се наблюдават при екстремно незрели фетуси и риска намалява с всяка следваща г.с В таблица 21. е показано разпределението на хеморагиите в отделните гестационни седмици.

Таблица 21. Отношение на г.с. към хеморагиите

ИЗСЛЕДВАНА ГРУПА				КОНТРОЛНА ГРУПА			
ГРУП	Г.С	БРО	ХЕМОРАГ	ГРУП	Г.С	БРО	ХЕМОРАГ
А	.	Й	ИИ	А	.	Й	ИИ
11	29	13	1	21	29	19	7
	30	35	5		30	23	2
12	31	8	1	22	31	21	1
	32	82	1		32	37	1

Таблица 21.

От горната таблица се вижда, че в изследваната група най-голям брой хеморагии се наблюдават в 30 г.с., което е в противоречие с литературната справка и логиката на онтогенезата. В контролната група най много хеморагии се наблюдават в 29 г.с., което достоверно и е цитирано от други автори. Разликата се дължи на първо място на ограничения контингент

случаи, също така на самата гестационна седмица и най-вероятно на съпътстващи заболявания, които не са взети под внимание в това проучване.

Изводи:

- 1. Перивентрикуларните хеморагии са обратно пропорционални гестационната седмица и респективно зависят от зрелостта на плода.*
- 2. Посочената извадка е вярна, но за по-добра репрезентативност е необходимо проучване върху по-голяма фактологична база.*

VII.1. НЕВРОПРОТЕКЦИЯ 28+0 – 29+6 г.с.

За да може да се види ефекта от магнезиевата невропротекция е необходимо да се разгледат отделните целеви групи детайлно. Променливата ултразвукова диагностика на перивентрикуларните хеморагии служи за критерий на наличието на значим ефект от интервенцията. В групата на 28+0 – 29+6 г.с. броят на пациентките, получили невропротективно магнезий по 24 часовата, пълна схема е 16 (група 111). Случаите на хеморагии са три, като това представлява 18,8%. В група 112, на кратката схема магнезиев сулфат броя на пациентките е 31 и диагностицираните хеморагии също са три, като процентно представляват 9,4 на сто.

В контролната група на г.с. 28+0 – 29+6, случаите са 42, в девет от тях са установени постпартално хеморагии и като процент са 21,4%. Чрез статистическата обработка на горепосочените данни и по-точно crosstabs, chi-square-test и точния тест на Fisher се сравнят двете схеми : 24 часовата схема магнезий към контролната групана действие, което е посочено в *таблица 28.*

a- Crosstabulation

			111	21	
Хеморагия	Да	Count	3	9	12
		% within Група	18,8%	21,4%	20,7%
	Не	Count	13	33	46
		% within Група	81,3%	78,6%	79,3%
Total		Count	16	42	58
		% within Група	100,0%	100,0%	100,0%

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)	Point Probability
Pearson Chi-Square	,051(b)	1	,822	1,000	,567	
Continuity Correction(a)	,000	1	1,000			
Likelihood Ratio	,051	1	,821	1,000	,567	
Fisher's Exact Test				<u>1,000</u>	,567	
Linear-by-Linear Association	,050(c)	1	,823	1,000	,567	,280
N of Valid Cases	58					

От горепосочения резултат следва извода, че в извадката на магнезий по 24-часовата схема има достоверно по-малко хеморагии в сравнение с контролната група, т.е. магнезиевите инфузии при преждевременни раждания в 28+0 – 29+6 г.с. по 24- часовата схема имат доказано действие.

Действието и ефекта от кратката схема на магнезий към контролната група за 28+0–29+6 г.с. е отразено на *таблица 29*: Chi-Square Tests.

Таблица 29. Chi-Square Tests

Chi-Square Tests						
	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)	Point Probability
Pearson Chi-Square	3,306(b)	1	,069	,101	,065	
Continuity Correction(a)	2,216	1	,137			
Likelihood Ratio	3,606	1	,058	,101	,065	
Fisher's Exact Test				<u>.101</u>	,065	
Linear-by-Linear Association	3,262(c)	1	,071	,101	,065	,053
N of Valid Cases	74					

Точният критерий на Фишер показва, че няма статистически значима зависимост между групата и хеморагиите – $P=0,101$ в популацията, от която е направена извадката. Сравняването на магнезиевите приложения по кратката и пълната 24-часова схема за г.с. 28+0-29+6 е показано на Таблица 30 Chi-Square Tests

Таблица 30

Chi-Square Tests						
	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)	Point Probability
Pearson Chi-Square	,857(b)	1	,355	,648	,312	
Continuity Correction(a)	,214	1	,643			
Likelihood Ratio	,815	1	,367	,648	,312	
Fisher's Exact Test				<u>.386</u>	,312	
Linear-by-Linear Association	,839(c)	1	,360	,648	,312	,226
N of Valid Cases	48					

Точният критерий на Фишер показва, че няма статистически значима зависимост между групата и хеморагиите – $P=0,386$ в популацията, от която е направена извадката. От таблицата Crosstabulation се вижда, че в групата 111 процентът на хеморагиите е 18,8% и той е два пъти по-голям от този процент в групата 112 – 9,4%. Това означава, че в тази извадка

честотата на хеморагиите в група 111 е по-голяма от тази честота в групата 112. Независимо от това, критерият на Фишер показва, че не може да се направи такова заключение за популацията - там се очаква да няма разлика на честотите. Chi- Square Test на общата група (11) за 28+0 – 29+6 г.с. към контролната 21 е показано на *таблица 31* .

Таблица 31 *chi-square test*

Chi-Square Tests					
	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	1,286(b)	1	,257		
Continuity Correction(a)	,723	1	,395		
Likelihood Ratio	1,286	1	,257		
Fisher's Exact Test				<u>,274</u>	,198
Linear-by-Linear Association	1,271	1	,259		
N of Valid Cases	90				

Точният критерий на Фишер показва, че няма статистически значима зависимост между групата и хеморагиите – $P=0,274$ в популацията, от която е направена извадката.

Извод:

Изводи за 28+0 – 29+6 г.с.:

- 1. Магнезиевият сулфат, аплициран антенатално има невропротективно действие.*
- 2. Точният критерий на Фишер показва, че няма статистически значима зависимост между групата и хеморагиите – $P=1,000$ в популацията, от която е направена извадката, т.е. между 111 и 112 група, като се налага извода, че и двете схеми на приложение, кратката и пълната 24- часова схема са еднакво ефективни.*

VII.2. НЕВРОПРОТЕКЦИЯ 30+0 – 31+6 г.с.

При анализ на постпарталните хеморагии за 30+0 – 31+1г.с. не се установява същата зависимост, както в групата с по-малка гестационна седмица. При селектирането на отделните групи в тази гестационна седмица по пълната (121) и кратка(122) схеми процентното разпределение на пациентките е по пълната схема е 31% и по кратката схема -69%.%. В групата на пълната схема участват 29 пациентки и постпартално е диагностицирана една хеморагия. Групата на кратката схема магнезий за 30+0-31+6 г.с. обхваща 62 пациентки. При тях също е наблюдавана само

една хеморагия. В тази група перивентрикуларните хеморагии, се на блюдават в 1,6 на сто. Този процент е под най-често срещания в литературната справка, но и гестационната седмица е 29. и 30., където порядко се срещат перивентрикуларни хеморагии.

Ако ги сравним двете групи 121 и 122 с Crosstabulation и точния тест на Фишер се вижда, че те са идентични, статистически неразличими, както е показано на *таблица 35* Chi-Square Tests.

Таблица 35. Chi-Square Tests на групите 121 и 122.

Chi-Square Tests					
	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	,341(b)	1	,560	1,000	,528
Continuity Correction(a)	,000	1	1,000		
Likelihood Ratio	,316	1	,574	1,000	,528
Fisher's Exact Test				.528	,528
N of Valid Cases	90				

Точният критерий на Фишер показва, че няма статистически значима зависимост между двете променливи в популацията, от която е направена извадката – $P=0,528$. Следователно двете групи 121 и 122 не се различават статистически значимо по отношение на ефекта и могат да се обединят в една обща група 12. ПВХ в г.с. 30+0 – 31+6 са 2,2%, което е под посочения процент в литературната справка (4-8%), като обяснението е ,че общо хеморагиите от 24 до 32 г.с. са с 4-8%. Резултатите в изследваната група и контролна групи са обработени с crosstabulation, chi-square test и точният критерий на Фишер, като на *таблица 39* е представен Chi- Square Test.

Таблица 39. б Chi-Square Tests на перивентрикуларните хеморагии 30+0 – 31+ 6 г.с.

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	,202(b)	1	,653	1,000	,512
Continuity Correction(a)	,000	1	1,000		
Likelihood Ratio	,197	1	,657	1,000	,512
Fisher's Exact Test				<u>.645</u>	,512
N of Valid Cases	148				

Точният критерий на Фишер показва, че няма статистически значима зависимост между двете променливи в популацията, от която е направена извадката- $P=0,645$. Следователно за г.с. 30+0- 31+6 не може да се докаже статистически действието на магнезия като невропротекция. Точният критерий на Фишер показва, че няма статистически значима зависимост между изследваната и контролна група – $P=0,645$ в популацията, от която е направена извадката, т.е. може да се потвърди, че магнезиевия сулфат действа невропрофилактично, но не може да се потвърди, че кратките и 24-часовата схема са достатъчно ефективни. От една страна става въпрос за 31 и 32 г.с., а от друга страна в 12 група има 90 случая, а в 22 има 58. И в 12 група, и в 22 група има само по един случай с перивентрикуларна хеморагия. Ако изследването се прави на по-голяма извадка, резултатите ще се припокриват с международната литература.

Изводи:

1. В посочената извадка се потвърждава невропротективното действие на магнезиевия сулфат..

2. За гестационната седмица 30+0 – 31+ 6 не може да се потвърди, че кратката и пълната схема на прилагане на магнезий са идентични.

VIII. ПЕРИВЕНТРИКУЛАРНИ ХЕМОРАГИИ

Статистическият анализ на постпарталния ултразвук доказва, че двете групи 111 и 112, както и 121 и 122 не се различават по диагностичните параметри, както и че по отношение на ефекта са неразличими и са съответно обединени в групи 11 и 12. Разлика се открива при сравняване на групите 11 с 21 и съответно 12 с 22 където се сравняват стойности преди и след провеждането на невропрофилактика по кратката и по 24-ч. схема, което налага **извода**, че има *разликата в тестваната и контролна групи, което се дължи на проведената невропрофилактиката*. Сравняването на контролните групи е показано с тестовите *Crosstabulation* и *Chi-Square* на таблица 45а и б.

Таблица 45а. *Crosstabulation* на контролните групи 21 и 22.

Група	21	Count	9	33	42	
		% within Група	21,4%	78,6%	100,0%	
	22	Count	2	56	58	
		% within Група	3,4%	96,6%	100,0%	
Total				Хеморагия	Total	
	% within Група	11,0%	89,0%	100,0%		

Таблица 45 б. Chi-Square-тест на контролните групи 21 и 22.

Chi-Square Tests						
	Value	df	Asymp. Sig. (2- sided)	Exact Sig. (2- sided)	Exact Sig. (1- sided)	Point Probability
Pearson Chi-Square	8,044(b)	1	,005	,007	,006	
Continuity Correction(a)	6,313	1	,012			
Likelihood Ratio	8,259	1	,004	,007	,006	
Fisher's Exact Test				<u>,007</u>	,006	
Linear-by-Linear Association	7,964(c)	1	,005	,007	,006	,005
N of Valid Cases	100					
a Computed only for a 2x2 table						

Точният критерий на Фишер показва, че има статистически значима зависимост между групата и хеморагиите – $P=0,007$ в популацията, от която е направена извадката. От таблицата Crosstabulation се вижда, че в групата 21 процентът на хеморагиите е 21,4% и той е в пъти по-голям от този процент в групата 22 – 3,4%. Това означава, че в г.с. 28+ 0 – 29+6 хеморагиите са значително по-чести отколкото в 30+0 – 31+6 г.с. Това потвърждава известния факт, че хеморагиите в по-малка гестационна седмица са по-чести. Точният критерий на Фишер показва също, че може да се направи такова заключение и за популацията, от която е направена извадката - там се очаква също да има такава разлика на честотите.

Изводи

- 1. Антенаталната терапия с магнезиев сулфат има невропротективно действие.*
- 2. Перивентрикуларните хеморагии в 30+ 0 – 31+6 г.с., се наблюдават по-малко след провеждане на невропрофилактиката по една от двете схеми*

IX. ОБОБЩЕНИЕ

Предтерминното раждане и недоносеността остават нелесен акушерски проблем. Хипотрофичните плодове представляват нееднородна група по отношение на клиниката и етиологията. Литературния обзор показва липса на единно становище по отношение на терминология и време на родоразрешение на хипотрофичните плодове. Една от най-честите причини за тази патология са хипертензивните заболявания, като първопричина за недоносеността, които се диагностицират с ангиогенния индекс. При гестозата е нарушен както утеро-плацентарния, така и фетоплацентарния кръвоток и този смисъл хипотрофията и прееклампсията представляват единно заболяване. Анамнезата има ниска предиктивна стойност за появата на тези усложнения, а кръвотока на *A. uterina* с notch има често субективен характер. Съвременната диагностика на ИУРП се основава на фетометрията и съдовата диагностика: *A. umbilicalis*, *A. cerebri media*, *Ductus venosus* и церебро-плацентарния индекс. Фетуси с ИУРП на гестозни майки от една страна са изложени на неблагоприятни вътреутробни условия, а от друга страна единствената възможност да се прекрати тази патология е преждевременното родоразрешение с всички произхождащи от това последствия. Ранната форма на ИУРП до 34 г.с. е свързана с по-висока перипартална заболеваемост и смъртност, като едно от тежките усложнения са перивентрикуларните мозъчни кръвоизливи и левкомалацията водещи до инфантилна церебрална пареза, проявяваща се не само с моторни, но и с

интелектуални дефицити. Като профилактика на тези усложнения в последно време се наложиха антепарталните инфузии с магнезиевият сулфат. В литературния обзор са посочени проучвания с различен дизайн и дозировки на магнезий като невропрофилактика, което прави сравненията и изводите нееднозначно убедителни.

Настоящия дисертационен труд е изграден от една страна върху диагностиката на ИУРП при гестозата, като са взети следните параметри: умбиликална и средномозъчна артерия ангиогеттия индекс, КТГ, АСАТ и АЛАТ, а от друга страна провеждането на невропрофилактиката по стандартната 24-часова и кратката схеми. Въз основа на проучения материал са направени изводи за ефекта на невропрофилактиката. С дисертационния труд, въз основа на проведените клинични, лабораторни, ултразвукови и статистически анализи е решена актуална научна задача за невропрофилактика на перивентрикуларните мозъчни хеморагии на преждевременно родените преди 32 г.с. За първи път е проведена сравнителна оценка на невропрофилактиката по стандартната и кратка схема на антенаталната инфузия с $MgSO_4$. Разработен е алгоритъм за оптимизиране на терапевтичната схема и timing, които позволяват съевременно предродово назначаване на $MgSO_4$.

Х. ИЗВОДИ

Въз основа на получените резултати могат да се направат следните изводи:

1. Плацентарната исхемия, вследствие на инсуфициентната трофобластна инвазия води до прееклампсия и интраутеринна ретардация на плода.
2. Съвременната диагностика на гестозата се основава на ангиогенния индекс. Трансаминазите, протеинурията, кръвната картина и хаптоглобина са показатели за детайлиране на организма на бременната.
3. Съвременната диагностика на ИУРП е въз основа на фетометрията и доплеровата велосиметрия на *A. umbilicalis*, *A. cerebri media*, *Ductus venosus*, церебро-плацентарния индекс и измерването на околоплодните води. Кардиотокографията показва моментното състояние на плода.
4. Моментна на родоразрешение балансира между недоносеността и хипотрофията от една страна, а то друга техните последствия в неонаталния период.
5. Чрез съвременната диагностика на феталната хипотрофия се позволява да се намали риска от настъпване на *fetus mortus* в случай на плод с интраутеринна ретардация.
6. С антенаталната инфузия с магнезиев сулфат достоверно се намалява риска от развитие на перивентрикуларни мозъчни хеморагии и респективно на детската церебрална пареза.
7. Невропрофилактиката с $Mg SO_4$ на хипотрофични фетуси

вследствие на гестоза, проведена по 24 часовата и по кратката схема са равностойни за 29 и 30 г.с. и могат да се използват с еднакъв ефект в такива случаи.

8. Невропрофилактиката се прилага до 32 г.с. въз основа на теоретичните познания за анатомичните особености на плода, макар че в този дисертационен труд не се доказва, поради ограничения обем на проучените случаи и проради факта, че честотата на перипарталните хеморагии намалява с напредване на гестационната седмица.

XI. ПРАКТИЧЕСКИ ПРИНОСИ

-Научно- теоретични:

1. В дисертационния труд се прави анализ на феталната интраутеринна ретардация, в следствие на тежките форми на хипертензивните заболявания.
2. Доказва се взаимовръзката между гестозата и ИУРП, като съдово усложнение и вследствие на плацентарната исхемия.

- Потвърдителни:

3. Диагностиката на това тежко акушерско усложнение се осъществява със съвременни методи: ангиогенни фактори, серийна ултразвукова фетометрия, доплер на A.umbilicalis, АСМ и евентуално на Ductus venosus.
4. Провеждането на невропрофилактиката до 32 г.с.е превърнат в рутинен метод с доказан профилактичен ефект на ДЦП.

5. Доказва се положителния ефект *quo ad vitam* на антенаталната апликация на магнезиевия сулфат, в смисъл на намаляване на честотата на перипарталните хеморагии при новородени с интраутеринна ретардация на вътреутробния растеж в 29 и 30 г.с.

–Научно-практични:

6. Доказва се, че в 29 и 30 г.с. кратката схема на невропрофилактика при прееклампсия е еднакво ефективна както 24-часовата схема.
7. Перивентрикуларните хеморагии, макар и редки в 31 и 32 г.с., се наблюдават по-малко след провеждане на невропрофилактиката с магнезиев сулфат. В настоящия труд не се потвърждава еквивалентното действие на кратката схема с 24-часовата за тези гестационни седмици.
8. Разработен е алгоритъм (Приложение № 1) за ефективна диагностика и мениджмънт на феталната хипотрофия, както и своевременното провеждане на невропрофилактиката с магнезиев сулфат.

МЕНИДЖМЪНТ на ИУРП и ГЕСТОЗА- 24 – 32 (34) г.с.

УЛТРАЗВУК - SGA



АГ – ОТДЕЛЕНИЕ

УЗ: ФЕТОМЕТРИЯ + ДОПЛЕР + ОКОЛОПЛОДНИ ВОДИ

ПАРАКЛИНИКА: ГЕСТОЗНИ ПАРАМЕТРИ + АИ

КАРДИОТОКОГРАФИЯ (FIGO)

SGA / ИУРП



ДИНАМИКА на КЛИНИЧНАТА КАРТИНА

НЕЯСНА - ПРОСЛЕДЯВАНЕ на ГОРНИТЕ ПАРАМЕТРИ

ВЛОШАВАНЕ на ЕДИН или ПОВЕЧЕ ПАРАМЕТРИ => **НЕВРОПРОФИЛАКТИКА/24 ч. или ЕДНОКРАТНО до 32 г.с. +**

ИНДУКЦИЯ НА БЕЛОДРОБНАТА ЗРЕЛОСТ ДО 34 г.с. +

РОДОРАЗРЕШЕНИЕ

КРИТИЧНИ СТОЙНОСТИ A. umb., 0- flow, R- flow, отр. a- вълна/ DV, патол. КТГ

НЕВРОПРОФИЛАКТИКА/ кратка + СЕКЦИО



ПРЕВЕЖДАНЕ на НОВОРОДЕНОТО

В НЕОНАТОЛОГИЯ

КРАНИАЛЕН УЛТРАЗВУК на 24 ч.

ХІІ. ПУБЛИКАЦИИ НА Д-Р ВЕЛИСЛАВА ГЕОРГИЕВА

1. ФЕТАЛНО ПРОГРАМИРАНЕ И МЕТАБОЛИТЕН СИНДРОМ

БЪЛГАРСКО СПИСАНИЕ ЗА ОБЩЕСТВЕНО ЗДРАВЕ

ТОМ 9, КН.1/2017, Стр. 27

РАЗДЕЛ: ПРОМОЦИЯ НА ЗДРАВЕ И ПРЕВЕНЦИЯ НА БОЛЕСТИТЕ

2. ПЕРИПАРТАЛНИ ХЕМОРАГИИ – СТРАТЕГИИ ЗА ЛЕЧЕНИЕ

(НЕМСКОЕЗИЧЕН АЛГОРИТЪМ)

СПИСАНИЕ АКУШЕРСТВО И ГИНЕКОЛОГИЯ – Стр 25, Бр. 3/2017

БЪЛГАРСКО НАУЧНО ДРУЖЕСТВО ПО АКУШЕРСТВО И
ГИНЕКОЛОГИЯ

3. УЛТРАЗВУКОВА ДИАГНОСТИКА НА ИНТРАУТЕРИННАТА

РЕТАРДАЦИЯ НА ПЛОДА – СПИСАНИЕ: АКУШЕРСТВО И

ГИНЕКОЛОГИЯ- Стр.42, Бр. 6/2017