

Порівняльна характеристика різних методів лабораторної діагностики передчасних пологів

С.І. Жук¹, І.В. Ус², О.Г. Бикова¹, Н.В. Пехньо¹

¹Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, м. Київ

²Перинатальний центр м. Києва

Важливим є питання про впровадження в клінічну практику маркерів передчасних пологів для розуміння причин та більш раннього лікування тих порушень, що провокують передчасні пологи та їхні наслідки. Тест на фосфорильований протеїн-1, що зв'язує інсуліноподібний фактор росту, є високоінформативним біохімічним маркером для прогнозування передчасних пологів. Використання сучасних цервіко-вагінальних тестів для визначення фосфорильованого протеїну-1 допоможе покращити точність прогнозування передчасних пологів.

Ключові слова: фетальний фібронектин, передчасні пологи, біохімічні маркери, фосфорильований протеїн-1, що зв'язує інсуліноподібний фактор росту.

Передчасні пологи є актуальною проблемою практичного акушерства, оскільки багато в чому зумовлюють перинатальну захворюваність і смертність, і представляють собою прояв комплексу порушень як з боку організму матері, так і з боку плода, часто невизначеної етіології. Приблизно 75% випадків перинатальної смертності пов'язано із передчасними пологами. Важливим критерієм для виживання дитини є тривалість гестаційного періоду. Так, виживання дітей, що народжені між 22-м та 31-м тижнем гестації, складає: у 22 тиж приблизно 6–7%, у 23 тиж – 18%, у 24 тиж – 37%, у 25 тиж – 50%, у 26 тиж – 57%; у 27–30 тиж – 76%, у 31 тиж приблизно 85%.

Стадія хибних переймів передчує в більшій частині всіх передчасних пологів, коли скорочення матки призводять до структурних, але зворотних змін шийки матки, не відбувається розриву плодових оболонок та порушення стану плода. На цій стадії можливим та ефективним є проведення токолітичної терапії, спрямованої на пригнічення передчасної скоротливої діяльності матки.

Діагностика та лікування загрозливих передчасних пологів утруднені, оскільки у більшості випадків неможливо визначити фактори, що перешкоджають нормальному перебігу вагітності. Тому, протягом багатьох років жваво обговорюються можливості пошуку маркерів високого ризику передчасних пологів, серед яких – ультрасонографічна цервікометрія в терміні 22–24 тиж [1], виявлення фосфорильованого протеїну, що зв'язує інсуліноподібний фактор ризику [6] та фібронектин в цервікальному слизі [4], зниження концентрації муцину-16, більш відомого як онкомаркер яєчників СА-125, зростання концентрації естріолу в плазмі та в якості більш доступного скринінгового методу – у слині.

Для клінічної практики велике значення має визначення біохімічних маркерів, за допомогою яких можна диференціювати пацієнок із високим ризиком передчасних пологів. З цієї метою був розроблений скринінговий тест для виявлення в цервіковагінальних виділеннях фетального фібронектину. Фетальний фібронектин є високомолекулярною лізоформою глікопротеїну, що синтезується плодовими оболонками. Він міститься в базальній мембрані на межі між хоріонічною та децидуальною оболонками та може свідчити про механічне або зумовлене запаленням відторгнення плодових оболонок від децидуальної. Наявність фетального фібронектину в цервіковагінальних

виділеннях в період із 20-го до 34-го тижня вагітності вважається достовірним передвісником передчасних пологів у жінок із симптомами загрози. Результати багаточисельних досліджень підтвердили, що позитивний тест на фібронектин є маркером передчасних пологів у пацієнок із передчасними переймами.

Іншим біохімічним аналізом для прогнозування передчасних пологів є експрес-тест на визначення фосфорильованого протеїну-1, що зв'язує інсуліноподібний фактор росту (фПЗІФР-1), який продукується клітинами децидуальної оболонки. Навколоплодові води, а також сироватка плода та вагітної, навпаки, містять велику кількість нефосфорильованого ПЗІФР-1. При наближенні терміну пологів плодова оболонка починає відшаровуватись від децидуальної, в результаті чого звільнюється невелика кількість фПЗІФР-1. Тест є якісним імунохроматографічним тестом для виявлення в цервікальному секреті під час вагітності фПЗІФР-1 з візуальною інтерпретацією результатів. Тест призначений для використання медичними працівниками з метою прогнозування ризику передчасних пологів або готовності до своєчасних пологів, якщо плодови оболонки не ушкоджені. У ході проведених досліджень встановлено, що концентрація фПЗІФР-1 >10 мкг/л в мазку, який беруть з каналу шийки матки, свідчить про десятикратне підвищення ризику розвитку передчасних пологів [5]. Необхідно зауважити, що тест на визначення фосфорильованого протеїну-1, що зв'язує інсуліноподібний фактор росту (фПЗІФР-1), це, очевидно, простий, швидкий тест, який не потребує додаткового навчання персоналу та використання обладнання. На точність його результатів не впливають кров'яністі виділення, інвагінальний секрет жінки, застосування пацієнткою дезінфекційних або місцевих лікарських засобів. Сперма також не впливає на цей тест. Це означає, що тест може бути проведений навіть у тих пацієнок, які нещодавно мали статевий акт [7]. Тест на визначення фосфорильованого протеїну-1, що зв'язує інсуліноподібний фактор росту (фПЗІФР-1), зареєстрований на території України.

В Австралії та Канаді швидкі тести на фетальний фібронектин включені до програми обов'язкового обстеження при наданні антенатальної допомоги, висока вартість їх компенсується зниженням витрат на лікування вагітної із активною плодовою діяльністю при недоношеній вагітності та лікування недоношеного новонародженого. В Об'єднаному Королівстві 2011 року затверджено національний протокол, згідно з яким виявляти за допомогою наведеного тесту вагітних високого ризику передчасних пологів слід лише до 34 тиж, коли він є максимально чутливим та вартість його компенсується значними затратами на лікування новонародженого [3]. На території України тест на фетальний фібронектин не зареєстрований.

Мета дослідження: оцінювання ефективності тесту на фПЗІФР-1 в прогнозуванні передчасних пологів у жінок із хибними переймами.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

У дослідження було включено 40 жінок із хибними переймами, що знаходились на лікуванні в Перинатальному центрі м. Києва з вересня по грудень 2014 року.

Чутливість тестів на фПЗІФР та фетальний фібронектин в прогнозуванні передчасних пологів протягом 14 днів з моменту госпіталізації до стаціонару залежно від терміну гестації

Термін гестації	Тест на фПЗІФР-1, %	Тест на фетальний фібронектин, %
22-27 тиж	100	100
28-33 тиж	100	85,7
34-36 тиж	93,7	93,7

Усім жінкам проводили повне клінічне обстеження, що включало збір анамнезу, акушерське, інструментальне та загальноприйняте лабораторне обстеження.

Найбільш частими клінічними симптомами загрози передчасних пологів був ниючий біль внизу живота, відчуття щільної матки, відчуття тиснення на низ живота. Такі скарги були у 33 (82,5%) вагітних із загрозою передчасних пологів.

Під час госпіталізації всім жінкам проводили зовнішнє та внутрішнє акушерське дослідження. При зовнішньому акушерському дослідженні визначали термін вагітності, положення та передлежання плода. Особливу увагу звертали на тонуc та збудливість матки у вагітних із загрозою передчасних пологів. При внутрішньому акушерському дослідженні враховували стан шийки матки (її консистенцію, довжину, положення, відкриття вічка), висоту передлеглої частини, стан переднього склепіння піхви, розміри матки, її збудливість, консистенцію. При цьому враховували дані УЗД, яке проводили всім жінкам на апараті ультразвукової діагностики Philips HD11XE, що включало цервікометрію, фетометрію, плацентометрію, оцінювання кількості і якості навколоплодових вод, доплерометрію.

Термін вагітності визначали за анамнестичними даними, за датою останньої менструації та за результатами раннього УЗД на початку I триместру.

Після встановлення діагнозу загрози передчасних пологів всі госпіталізовані пацієнтки отримували токолітичну терапію згідно з наказом МОЗ України № 264: гексопреналіну сульфат 10 мкг (2 мл) використовували у формі внутрішньовенних інфузій на 500,0 мл ізотонічного розчину натрію хлориду. У вагітних в терміні до 34 тиж профілактика синдрому дихальних розладів проводили шляхом внутрішньом'язового введення 24 мг бетаметазону (по 12 мг протягом двох днів).

Усім пацієнткам, включеним в клінічну групу, проводили тести на фетальний фібронектин та тест на визначення фосфорильованого протеїну-1, що зв'язує інсуліноподібний фактор росту (фПЗІФР-1). Обстеження на біохімічні маркери передчасних пологів проводили при госпіталізації до вагінального огляду та призначення терапії. Також критеріями включення в клінічну групу були відсутність кров'янистих виділень зі статевих шляхів та цілий плодовий міхур (підтікання навколоплодових вод виключалось лабораторно за допомогою тесту на виявлення навколоплодових вод). Тож, у дослідженні було використано 40 тестів на визначення фосфорильованого протеїну-1, що зв'язує інсуліноподібний фактор росту (фПЗІФР-1), та 40 тестів на фетальний фібронектин.

Відразу після надходження до стаціонару для проведення тесту на фетальний фібронектин проводили забір зразків вагінального секрету відповідно до інструкції виробника (Nantong Egens Bio Technology). Дослідження засноване на методі імунохроматографії.

Для проведення тестування за допомогою стерильного вагінального дзеркала поліефірним тампоном проводили забір зразка цервікального секрету. Тампон залишався в шийці матки близько 10–15 с. Після цього тампон занурювали в пробірку з розчином для екстракції проби на десять секунд. Екстракт зразка досліджували негайно. Наявність фПЗІФР-1 в розчині виявляли за допомогою тест-смужки.

Для цього жовту зону смужки (нижній кінець) занурювали в зразок і чекали, доки в тестовій зоні з'явиться просування рідини. Результат оцінювали протягом 5 хв.

Тест працює за принципом імунохроматографії з візуальною інтерпретацією результату. У тесті використовують два різні типи моноклональних антитіл до фПЗІФР-1 людини. Перший тип антитіл пов'язаний із блакитними латексними частинками, другий тип закріплений безпосередньо на мембрані, де при позитивному результаті тесту з'являється видима тестова лінія. При зануренні тестової смужки в екстракт проби рідина починає підніматися вздовж мембрани. Якщо проба містить фПЗІФР-1, останній зв'язується з антитілами, міченими латексними частинками, які під дією капілярної сили просуваються по мембрані і захоплюються іммобілізованими антитілами на тестовій ділянці мембрани. Таким чином, у вікні з'являється блакитна лінія (позитивний результат), якщо проба містить більше фПЗІФР-1, ніж певне порогове значення. Друга блакитна лінія (контрольна) свідчить про те, що тест був виконаний правильно.

Пороговий рівень визначення фПЗІФР-1 в екстрагованому зразку становить 10 мкг/л. Дана концентрація розцінюється як слабопозитивний результат (на тесті з'являється слабка тестова смужка). Якщо зразок містив більше 30 мкг/л фПЗІФР-1, то результат вважали справжньопозитивним (на тесті з'являється чітка тестова смужка). Позитивний результат означав, що плодова оболонка починає відшаровуватися від децидуальної оболонки і тому в цервікальному секреті з'являється фПЗІФР-1.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Середній вік пацієнток, що були включені в дослідження, склав 30,4±0,4 року. Середній гестаційний вік пацієнток на момент проведення аналізу склав 29,3 тиж гестації. У 19 пацієнток діагноз загрози передчасних пологів був встановлений на основі скарг та підвищеного маткового тонуcу, у інших 21 пацієнтки додатково при цервікометрії виявлене абсолютне вкорочення шийки матки (менше 25 мм).

Аналізуючи репродуктивну функцію, слід зазначити, що за показником паритету пологів виявлені пологи в анамнезі у 45,0% пацієнток. При цьому частота передчасних пологів в анамнезі склала 23% випадків.

Ефективність діагностики передчасних пологів при використанні біохімічних маркерів оцінювали за результатами тестів та аналізом поширеності передчасних пологів у пацієнток з моменту госпіталізації у стаціонар. У 16 пацієнток (40%) відбулися передчасні пологи протягом 14 днів з моменту госпіталізації. Структура передчасних пологів в анамнезі: дуже ранні – 22–27 тиж, ранні – 28–33 тиж та передчасні пологи 34–36 тиж склала відповідно 24%, 36% та 40%.

У ході дослідження відзначено високу позитивну прогностичну цінність тесту на виявлення фосфорильованого протеїну-1, що зв'язує інсуліноподібний фактор росту (фПЗІФР-1) – 93,7% у випадку настання передчасних пологів протягом 14 днів після госпіталізації, що за результатами дослідження перевищує ефективність діагностики при обстеженні на фетальний фібронектин – 87,5%.

У таблиці відображена прогностична цінність тестів залежно від терміну гестації.

ВИСНОВКИ

Сучасні методи, спрямовані на прогнозування розвитку передчасних пологів, включають визначення таких біохімічних маркерів, як фПЗІФР-1 та фетальний фібронектин. Результати дослідження свідчать, що дані тести є предиктором передчасних пологів у пацієток із хибними переймами в терміні до 37 тиж гестації.

При порівнянні ефективності тестів в прогнозуванні передчасних пологів виявлено, що вони є високочутливі у визначенні ризиків передчасних пологів, особливо дуже ранніх та ранніх. Результати дослідження свідчать про зміни в клітинних децидуальної оболонки та амніохоріонічного комплексу.

Визначено вищу ефективність тесту на визначення фосфорильованого протеїну-1, що зв'язує інсуліноподібний фактор росту (фПЗІФР-1) у порівнянні із фетальним фібронектином при прогнозуванні передчасних пологів до 37 тиж вагітності. Крім того, проведення тесту на визначення фосфорильованого протеїну-1, що зв'язує інсуліноподібний фактор росту (фПЗІФР-1) набагато дешевше у порівнянні із тестом на фетальний фібронектин.

Таким чином, тест на визначення фПЗІФР-1 є кращим методом для прогнозування передчасних пологів протягом 14 днів після появи симптомів загрози передчасних пологів

Сравнительная характеристика различных методов лабораторной диагностики преждевременных родов

С.И. Жук, И.В. Ус, О.Г. Быкова, Н.В. Пехньо

Важным является вопрос о внедрении в клиническую практику маркеров преждевременных родов для понимания причин и более раннего лечения тех нарушений, которые провоцируют преждевременные роды и их последствия. Тест на фосфорилированный протеин-1, связывающей инсулиноподобный фактор роста, является высокоинформативным биохимическим маркером для прогнозирования преждевременных родов. Использование современных цервиковагинальных тестов для определения фосфорилированного протеина-1 поможет улучшить точность прогнозирования преждевременных родов.

Ключевые слова: фетальный фибронектин, преждевременные роды, биохимические маркеры, фосфорилированный протеин-1, связывающей инсулиноподобный фактор роста

та при госпіталізації в профільний стаціонар. Проведення даного тесту допоможе встановити або виключити діагноз загрози передчасних пологів, що дозволить вчасно провести профілактику дихальних розладів плода, зменшити число госпіталізацій та кількість препаратів, що призначаються.

Введення в практику сучасного цервіковагінального тесту для визначення фПЗІФР-1 може покращити точність прогнозування передчасних пологів. Дані дослідження свідчать, що довжина шийки матки та результати тесту на фПЗІФР-1 є незалежними ознаками і в поєднанні можуть бути використані для прогнозування передчасних пологів.

На завершення слід зауважити, що будь-який метод прогнозування передчасних пологів є виправданим лише за умови подальшого діагностичного пошуку причини передчасної скоротливої діяльності та патогенетично обґрунтованого її лікування. І якщо впровадження маркерів прогнозування передчасних пологів на тлі розриву плодових оболонок, активної пологової діяльності має цінність лише щодо часу можливих або невідворотних пологів, то тест на визначення фосфорильованого протеїну-1, що зв'язує інсуліноподібний фактор росту (фПЗІФР-1), дозволяє виділити вагітних високого ризику передчасних пологів до настання незворотних змін з боку шийки матки або плодового міхура.

Comparative characteristics of various methods of laboratory diagnosis of preterm labor

S.I.Zhuk, I.V.Us, E.G.Bykova, N.V.Pehno

The introduction of markers of premature birth into clinical practice to understand the causes of disorders that provoke premature birth and their consequences aiming to start the treatment earlier is an important question. A test for phosphorylated protein-1, that binds Insulin-like growth factor is highly informative biochemic marker for prognosis of preterm labour. Usage of modern cervix-vaginal tests for phosphorylated protein-1 will improve the accuracy of prediction of preterm birth.

Key words: fetal fibronectin, premature birth, biochemical markers, phosphorylated protein-1, insulin-like growth factor binding.

Сведения об авторах

Жук Светлана Ивановна – Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика, 04112, г. Киев, ул. Дорогожицкая, 9. E-mail: Zhuksvitlana@ukr.net

Ус Ирина Владимировна – Перинатальный центр, 03150, г. Киев, ул. Предславинская, 9; тел.: (050) 734-12-76. E-mail: irina_us@list.ru

Быкова Ольга Геннадьевна – Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика, 04112, г. Киев, ул. Дорогожицкая, 9

Пехньо Надежда Васильевна – Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика, 04112, г. Киев, ул. Дорогожицкая, 9

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Dodd J. Prenatal administration of progesterone for preventing preterm birth in women considered to be at risk of preterm birth /J. Dodd, L. Jones, V. Flenady, R. Cincotta, C.Crowther//Editorial Group: Cochrane Pregnancy and Childbirth Group, 2013, DOI: 10.1002/14651858.CD004947.pub3 (13)
2. Hua-Sieng Ting. Comparison of Bedside Test Kits for Prediction of Preterm Delivery Phosphorylated Insulin-like Growth Factor Binding Protein-1 (pIGFBP-1) Test and Fetal Fibronectin Test/ Hua-Sieng Ting, Pui-See Chin, George SH Yeo, Kenneth Kwek// Annals of Academy of Medicine. – 2007. – Vol 36, N 6. – P. 399–402.
3. The cost assesment of fetal fibronectin-intesting in suspected premature labour. Final protocol. Klejen Systematic review Ltd. Assessment group, HTA, 2011.
4. Vasheghani E. Relationship Between Cervicovaginal Ferritin Levels in 22-26 Weeks of Pregnant Women with Spontaneous Preterm Delivery/ E. Vasheghani, F. Asghari, F. Naghshvar // Journal of Mazandaran University of Medical Sciences. – 2007. – N 1. – P. 120–124.
5. Жук С.И. Применение тестов АСТІМ Partus для прогнозирования высокого риска преждевременных родов /С.И. Жук, Н.В. Пехньо., С.Б. Чучуга и др. //Медицинские аспекты здоровья женщины. – 2009. – № 3. – С. 38–40.
6. Рибони Ф. Биохимические маркеры при прогнозировании преждевременных родов: фосфорилированный протеин-1, связывающий инсулиноподобный фактор роста и фетальный фибронектин /Ф. Рибони, А. Витуло, М. Плебани, Д. Баттаджлиарин, Д. Патерностер//Медицинские аспекты здоров'я женщины. – 2013. – № 6 (70). – С. 2–7.
7. Paternoster et al «Cervical pIGFBP-1 in the evaluation of risk of preterm delivery» Acta Obstetrica et Gynecologica. – 2007. – № 86. – P. 151–155.

Статья поступила в редакцию 06.06.2015