

ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ ФЕТАЛЬНОГО ФИБРОНЕКТИНА В РАЗЛИЧНЫЕ СРОКИ ГЕСТАЦИИ ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫХ РОДОВ

Дж.Ф. Курбанова, Н.А. Шахбазова, Л.Р. Сулейманова, К.М. Рустамова, В.Т. Самедова, А.А. Шахбазова
Научно-Исследовательский Институт Акушерства и Гинекологии, Баку, Азербайджан

Ключевые слова: преждевременные роды, фетальный фибронектин, прогностическая значимость, срок гестации

Преждевременные роды являются одной из наиболее важных и сложных проблем в практическом акушерстве. Актуальность ее обусловлена существенным влиянием ее на показатели перинатальной заболеваемости и смертности. Как известно, рождение глубоконедоношенных детей сопровождается длительным пребыванием их в стационаре, высоким уровнем заболеваемости и частой инвалидизацией детей в будущем. Несмотря на достижения современной медицины, частота развития преждевременных родов (ПР) не снижается. Согласно данным литературы, преждевременными родами заканчивается 5-12% беременностей [1, 2], неонатальная смертность при этом может достигать 28%. Ежегодно в мире рождается 15 миллионов недоношенных детей. Тяжесть осложнений, связанных с недоношенностью, пропорциональна гестационному сроку преждевременных родов [3, 4, 5].

Преждевременные роды являются «большим акушерским синдромом». Причинами их развития могут быть эндогенные и экзогенные факторы [6, 7]. На сегодняшний день большинство исследователей выделяют 4 основные группы причин преждевременных родов: инфекционно-воспалительные (около 40%), активация материнско-плодовой гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы (около 30%), кровотечения (около 20%), перерастяжение матки (около 10%). Очень часто вышеуказанные факторы сочетаются между собой и не всегда возможно определить ведущую причину ПР.

Лечение ПР не всегда эффективно, поэтому в последние годы внимание ученых обращено в сторону улучшения ранней диагностики и разработки профилактики этой патологии. Повсеместно проводятся многочисленные исследования для определения значимости различных факторов риска развития преждевременных родов. На сегодняшний день определены факторы риска преждевременных родов, которые можно разделить на две большие группы:

1. факторы, относящиеся к прошлым беременностям (преждевременные роды в анамнезе, 1 и более поздних выкидышей, 2 и более аборт, высокий паритет)
2. факторы, относящиеся к настоящей беременности – низкий социально-экономический уровень жизни, стрессовая ситуация на работе и в семье, возраст менее 18 или выше 34 лет, многоплодная беременность, цервикагинальная инфекция, инфекция мочевыводящих путей, пародонтит, наличие вредных привычек, патология плаценты, экстрагенитальные заболевания и т.д. [8]

Однако исследования показали, что у пациенток с наличием факторов риска ПР развиваются не всегда, и, наоборот, при их отсутствии возможно развитие ПР, что не позволяет определить истинный прогноз развития этой патологии. Поэтому внимание исследователей в последние годы обращено к поиску новых предикторов ПР. Было предложено измерение на ранних сроках беременности и позже различных биологических, биохимических и биофизических маркеров, основываясь на основных патогенетических механизмах развития ПР. Однако полученные тесты имели низкую чувствительность и низкое положительно-прогностическое значение для оценки риска развития ПР. Поскольку в настоящее время пока нет надежных и экономичных скрининговых методов доклинической диагностики ПР, исследования в этом направлении продолжаются.

В литературе достаточно широко описывается роль фетального фибронектина (ФФ) в диагностике преждевременных родов [9-14]. Фетальный фибронектин – это гликопротеид, содержащийся на границе между децидуальной оболочкой матери и амниохориальной оболочкой плода. Он служит в качестве «клея», который поддерживает тесный контакт оболочек плода с подлежащими тканями матки. ФФ содержится в

цервикальной слизи до 20 недель, но должен отсутствовать с 22 по 37 неделю беременности, появляясь вновь накануне родов. Повышение уровня ФФ свыше 50 нг/мл служит маркером ПР при целом плодном пузыре, что связано с отделением плодных оболочек от децидуальной. Полезность данного теста в его высокой отрицательной прогностической ценности для прогноза ПР в первые 2 недели, что позволяет избежать ненужной госпитализации и различных вмешательств. Вместе с тем, в литературе практически нет данных относительно прогностической значимости фетального фибронектина в различные сроки гестации у женщин с угрозой ПР. Принимая во внимание такое положение данной проблемы, нами была предпринята попытка проведения настоящего исследования.

Целью настоящего исследования явилась оценка прогностической значимости фетального фибронектина при преждевременных родах в различные сроки гестации.

Материал и методы исследования. Было обследовано 86 беременных женщин в сроки беременности 22-37 недель с угрозой преждевременных родов, обратившихся в НИИ Акушерства и Гинекологии и получающих лечение в отделении патологии беременных. Диагноз угрозы преждевременных родов выставлялся на основании клинических симптомов (боли внизу живота, нерегулярные схватки), функциональных методов исследования (КТГ мониторинг), а также данных цервикометрии при УЗИ (длина шейки матки ниже 25мм). Все обследованные беременные в зависимости от срока гестации были под разделены на 3 группы: 1 группа - 22-28 нед – 24 женщины (28%), 2 группа – 29-33 нед – 43 женщины (50%), 3 группа 34-37 нед – 19 женщин (22%).

В качестве специфического маркера преждевременных родов мы использовали фетальный фибронектин в цервикальном содержимом у беременных с угрозой преждевременных родов в различные сроки гестации. Для выявления этого маркера применялся специальный тест – StrongStep Fetal Fibronectin Rapid Test (Китай). Эффективность теста оценивалась по клиническим данным (по наступлению преждевременных родов в течение первых 2-х недель после поступления в стационар). Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice).

Статистическими методами исследования мы определили прогностическую значимость изучаемого фактора риска преждевременных родов. С целью уточнения прогностической значимости признака для исхода беременности были определены следующие показатели прогностической характеристики: чувствительность (Se) диагностического признака; специфичность (Sp) диагностического признака; прогностическая ценность отсутствия признака (Negative predictive value, PV-) и прогностическая ценность присутствия признака (Positive predictive value, PV+). При этом следует отметить, что под неблагоприятным исходом подразумеваются все случаи развития преждевременных родов в сроки гестации свыше 22 недель до 37 недели, а под благоприятным исходом имеются в виду случаи с нормальным течением беременности в сроки гестации свыше 37 недель. Расчет этих показателей требовал формирования двух групп - с негативным и позитивным исходом течения беременности. В каждой подгруппе проводилось распределение совокупности на две подгруппы – с ассоциацией признака и без ассоциации данного признака.

Результаты и обсуждение. На основании проведенного анализа анамнестических данных было установлено, что возраст пациенток колебался от 17 до 58 лет, средний возраст беременных составил 30,1 лет. Распределение беременных по возрасту: менее 20 лет – 15 беременных (17,4%), 21-30 лет – 28 беременных (32,5%), 31-40 лет – 26 беременных (30,2%), свыше 41 года – 17 беременных (19,7%). Пациентки различных групп были сопоставимы по возрасту.

Изучение стрип-теста фетального фибронектина у беременных изучаемых групп показало следующее: в сроки гестации 22-28 недель данный тест был положительным у каждой второй пациентки с угрозой преждевременных родов, при сроке беременности 29-33 недели – тест был положительным в 83,7% случаев, в сроки гестации 34-37 недель положительный результат отмечался в 94,7% пациенток.

Далее мы проследили исходы беременности у всех обследованных женщин и провели статистическую оценку прогностических показателей фетального фибронектина в различные сроки беременности. Ниже представлена таблица с данными прогностической значимости ФФ в зависимости от срока беременности. Как видно из таблицы, прогностическая ценность ФФ

максимальна при сроке гестации 34-37 недель: Se- 100%, PV+ 88,9%, PV- 100%. Однако на сроках беременности 22-28 нед. все прогностические показатели ФФ оказались низкими, в пределах 40-50%. Результаты оценки прогностической значимости ФФ в сроки гестации 29-33 нед. показали,

что все показатели прогноза варьировали в диапазоне 22,2-88,5%, что недостаточно для постановки диагноза ранних преждевременных родов и широкого применения в клинической практике.

Таблица.
Прогностическая значимость фетального фибронектина
в зависимости от срока беременности

Срок беременности	Результат теста ФФ	Всего	Число преждевременных родов		Se %	Sp %	PV+ %	PV- %
			Да	Нет				
22-28 (24)	(+)	12 50,0	4	8	40,0	42,9	33,3	50,0
	(-)	12 50,0	6	6				
29-33 (43)	(+)	36 83,7	22	14	88,5	22,2	62,2	54,1
	(-)	7 16,3	3	4				
34-37 (19)	(+)	18 94,7	16	2	100,0	33,3	88,9	100,0
	(-)	1 5,3	-	1				

Анализ полученных данных позволил сделать заключение о том, что фетальный фибронектин является наиболее значимым в прогностическом отношении маркером преждевременных родов в сроки гестации 34-37 недель и при положительном результате требуется немедленная госпитализация пациентки и проведение подготовительных мероприятий для успешного завершения беременности. В более ранние сроки беременности прогностическая ценность этого маркера снижается, что затрудняет выбор дальнейшей тактики ведения беременности и целесообразность госпитализации и проведения лечебных мероприятий у данного контингента беременных. Поэтому данные настоящего исследования показали

необходимость дальнейшего поиска более информативных и доступных маркеров диагностики ранних преждевременных родов, более специфичных для срока гестации 22-33 недели.

Таким образом, результаты нашей работы служат еще одним подтверждением сложности ранней диагностики развития преждевременных родов. Выявление прогностического маркера фетального фибронектина в зависимости от срока беременности позволит выделить среди беременных группу повышенного риска по развитию преждевременных родов и разработать индивидуальный план ведения этих беременных.

XÜLASƏ

Vaxtından əvvəl doğuşların müxtəlif hestasiya dövrlərdə fetal fibronektinin proqnostik dəyəri

*C.F. Qurbanova, N.A. Şahbazova,
L.R. Süleymanova, K.M. Rüstəмова,
V.T. Səmədova, A.A. Şahbazova
Elmi-Tədqiqat Mamalıq və Ginekologiya İnstitutu,
Bakı, Azərbaycan*

Açar sözlər: vaxtından əvvəl doğuş, fetal fibronektin, proqnostik dəyəri, hestasiya müddəti

SUMMARY

Prognostic significance of fetal fibronectin at different stages of gestation for preterm birth

*J.F. Gurbanova, N.A. Shahbazova,
L.R. Suleymanova, K.M. Rustamova,
V.T. Samedova, A.A. Shahbazova
Scientific - Research Institute of Obstetrics and
Gynecology, Baku, Azerbaijan*

Key words: premature birth, fetal fibronectin, prognosis, stage of pregnancy.

Tədqiqata ETMGİ-nin "Hamiləliyin patologiya" şöbəsinə "Vaxtından əvvəl doğuş təhlükəsi" diaqnozla olan 86 hamilə daxil edilmişdir. Vaxtından əvvəl doğuş təhlükəsi diaqnozu klinik (qarnın aşağı hissədə ağrılar, qeyri müntəzəm sancılar), funksional metodlar (KTQ ilə monitoring) və USM əsasında servikometriya göstəricilərin nəticəsində qoyulmuşdur (uşaqlıq boynun uzunluğu 25 mm qədər). Erkən doğuşların spesifik markeri kimi vaxtından əvvəl doğuş təhlükəsi diaqnozu olan hamilələrdə müxtəlif hestasiya dövrlərdə fetal fibronektin testi istifadə edilmişdir. Bu markeri aşkar etmək üçün spesifik test tətbiq edilmişdir - StrongStep Fetal Fibronectin Rapid Test (Çin). Testin effektivliyi klinik və statistik göstəricilər əsasında qiymətləndirilmişdir. Aparılan tədqiqat göstərmişdir ki, fetal fibronektinin proqnostik dəyəri müxtəlif hestasiya dövrlərdə fərqlənir. Bu test informativ marker kimi 34 həftədən yuxarı olan erkən doğuşlara daha çox aid olmuşdur. Daha erkən dövrlərin vaxtından əvvəl doğuşlarda bu testin proqnostik dəyəri aşağı olmuşdur.

86 pregnant women were examined at various stages of pregnancy from 22-37 weeks with a threat of premature birth. The diagnosis of threatened preterm birth was made on the basis of clinical (irregular contraction, pain), functional (NST monitoring) and ultrasound cervicometry (cervical length less than 25 mm). We used fetal fibronectin in cervicovaginal content at different stages of pregnancy as a specific marker of preterm birth. A special test was used to identify this marker - StrongStep Fetal Fibronectin Rapid Test (China). The effectiveness of the test was evaluated based on clinical and statistical data. Research indicated that the prognostic significance of fetal fibronectin varied at different stages of pregnancy. This test is most informative marker for pregnancy more 34 weeks. In earlier stages of pregnancy the prognostic value of the marker decreases.

ЛИТЕРАТУРА

1. Радзинский В.Е., Костин И.Н., Оленев А.С., Гагаев Ч.Г., Парыгина А.Н., Гаврилова А.А., Гагаев Д.Ч., Дамирова К.Ф., Кузнецова О.А. Преждевременные роды - нерешенная мировая проблема //Акушерство и гинекология: Новости. Мнения. Обучения. - 2018. - №. Приложение 3 (21). - С. 55-64.
2. Butali A., Ezeaka C., Ekhuaguer O., Weathers N., Ladd J., Fajolu I., Ryckma, K. Characteristics and risk factors of preterm births in a tertiary center in Lagos, Nigeria //Pan African Medical Journal. - 2016. - Т. 24. - №. 1.
3. Деев И. А., Куликова К.В., Кобякова О.С., Куликов Е.С., Деева Е.В., Коломеец И.Л. Особенности физического и нервно-психического развития детей с низкой, очень низкой и экстремально низкой массой тела при рождении в различные возрастные периоды жизни //Педиатрическая фармакология. - 2016. - Т. 13. - №. 5. - С. 448-451.
4. Черняева В.И., Зотова О.А., Лебедева А.В. Оценка состояния здоровья новорожденных с экстремально низкой массой тела //Женское здоровье и репродукция. -2019. - №2 (33).риоды жизни //Педиатрическая фармакология. - 2016. - Т. 13. - №. 5. - С. 448-451.
5. Frey H.A., Klebanoff M.A. The epidemiology, etiology, and costs of preterm birth // Seminars in Fetal and Neonatal Medicine. - WB Saunders, 2016. -Т. 21. - №. 2. - С. 68-73.
6. Савельева Г.М., Шалина Р.И. Преждевременные роды (диагностика, тактика ведения) //Акушерство и гинекология: Новости. Мнения. Обучения. - 2015. - № 1 (7). - С. 31-39.
7. Haddad A., Mokhtari N.B., Iqbal S.N., Fries M.H. Indications for Preterm Birth Stratified by Gestational Age [25L] // Obstetrics & Gynecology. -2019. - Т. 133. - С. 135S.
8. Vaxtından əvvəl doğuşlar üzrə klinik protokol, Bakı 2011, 16 səh.
9. Dos Santos F., Daru J., Rogozinska E., Cooper N.A.M. Accuracy of fetal fibronectin for assessing preterm birth risk in asymptomatic pregnant women: a systematic review and meta-analysis //Acta obstetricia et gynecologica Scandinavica. - 2018. - Т. 97. - №. 6. - С. 657-667.

10. Fuchs F., Lefevre C., Senat M. V., Fernandez H. Accuracy of fetal fibronectin for the prediction of preterm birth in symptomatic twin pregnancies: a pilot study // Scientific reports. - 2018. - T. 8. - №. 1. - C. 2160.
11. Matthews K. C., Gupta S., Lam-Rachlin J., Saltzman D. H., Rebarber A., Fox N. S. The association between fetal fibronectin and spontaneous preterm birth in twin pregnancies with a shortened cervical length // The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine. - 2018. - T. 31. - №. 19. - C. 2564-2568.
12. Nikolova T., Bayev O., Nikolova N., Di Renzo G. C. Comparison of a novel test for placental alpha microglobulin-1 with fetal fibronectin and cervical length measurement for the prediction of imminent spontaneous preterm delivery in patients with threatened preterm labor // Journal of perinatal medicine. - 2015. - T. 43. - №. 4. - C. 395-402.
13. Shkatula Yu.V., Nikitina I.M., Tkachenko Yu.A., Badion Yu.O., Kasyan S.M. Birth trauma of the newborn: nosological structure and risk factors // ATJ, 2023, No4, 83-90.
14. Dubossarska Yu.O., Puzii Ye.O. Clinical, anamnestic and laboratory predictors of preterm premature rupture of membranes in pregnant women // ATJ, 2021, No4, 12-18.