

УДК 618.396 – 037  
DOI: 10.24061/2413-4260.VII.4.26.2017.15

## ПРОГНОЗУВАННЯ ПЕРЕДЧАСНИХ ПОЛОГІВ: РЕАЛІЇ І ПЕРСПЕКТИВИ

**К.В. Дяк, О.М. Юзько**

Вищий державний навчальний заклад України  
«Буковинський державний медичний університет»  
(Україна, м. Чернівці)

### Резюме

**Вступ.** Продовжує залишатися актуальним питання щодо впровадження у клінічну практику маркерів прогнозування передчасних пологів для розуміння їх причин та більш раннього лікування тих порушень, що провокують передчасні пологи та їх наслідки. Для клінічної практики велике значення має визначення біохімічних маркерів, за допомогою яких можна диференціювати пацієнток з високим ризиком передчасних пологів. З цієї метою було розроблено скринінговий тест для визначення фетального фібрoneктину.

**Мета.** Оцінити ефективність тесту на фетальний фібрoneктин в прогнозуванні передчасних пологів у жінок із хибними переймами.

**Матеріал і методи.** Проведено у 40 вагітних з хибними переймами у терміні до 37 тижнів, які перебували на стаціонарному лікуванні комплексне оцінювання факторів ризику розвитку передчасних пологів та обстеження на фетальний фібрoneктин, яким було визначено рівень фетального фібрoneктину в сироватці крові та у цервікальному слизі та 20 вагітних без хибних перейм.

**Результати дослідження.** У структурі ризику виникнення передчасних пологів за акушерським анамнезом є перинатальні втрати в ранніх термінах в залежності від терміну гестації у всіх групах, відповідно, 25, 7,5 та 2,5 %. Оцінюючи дані об'єктивного дослідження шийки матки в дзеркала виявлено структурні зміни шийки матки в термінах гестації 22-27 тижнів та 28-33 тижні, відповідно, 47,5 та 17,5 %. При цьому, аналізуючи ефективність діагностики передчасних пологів при використанні трансвагінальної цервікометрії - абсолютне вкорочення шийки матки (менше 25 мм) найвищий показник характерний для жінок в групі — 28–33 тижнів (10 %). У відповідності до об'єктивних змін з боку шийки матки та трансвагінальної цервікометрії паралельно є зміни з боку показників фетального фібрoneктину, відповідно, в терміні 22–27 тижнів та в терміні 28–33 тижні рівень його значно більший порогового, як в сироватці та і в цервікальному слизі і становить, відповідно,  $331,5 \pm 40,4$  та  $1510 \pm 17,9$ ;  $349,3 \pm 45,2$  та  $128,6 \pm 22,7$ .

**Висновки.** Отже, проведений нами аналіз встановив вірогідне підвищення фетального фібрoneктину у сироватці крові та в цервікальному слизі при наявності структурних змін шийки матки. У випадку розвитку передчасних пологів фетальний фібрoneктин вірогідно підвищений у 87,5 %. Визначення фетального фібрoneктину у сироватці крові та в цервікальному слизі є маркером передчасних пологів у терміні 22-27 тижнів та в терміні 28-33 тижні вагітності.

**Ключові слова:** передчасні пологи; фетальний фібрoneктин.

### Вступ

Продовжує залишатися актуальним питання щодо впровадження у клінічну практику маркерів прогнозування передчасних пологів для розуміння їх причин та більш раннього лікування тих порушень, що провокують передчасні пологи та їх наслідки. Безумовно, передчасні пологи є актуальною проблемою практичного акушерства, оскільки, зумовлюють перинатальну захворюваність і смертність, призводять до комплексу порушень як з боку організму матері, так і з боку плода, часто невизначеної етіології. Важливим критерієм для виживання дитини є тривалість гестаційного періоду. Так, виживання дітей, які народжені між 22-м та 31-м тижнем гестації, становить: на 22 тижні приблизно 6-7%, на 23 – 18%, на 24 – 37%, на 25 тижні – 50%, на 26 – 57%, на 27-30 тижнях – 76%, на 31 тижні – 85%.

Стадія хибних переймів передуює в більшості випадків всіх передчасних пологів, коли скорочення матки призводять до структурних, проте зворотних змін шийки матки, без розриву плодкових 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 загрози передчасних

пологів утруднені, оскільки в 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 у терміні 22–24 тижні [1],
- виявлення фосфорильованого протеїну, що зв'язує інсуліноподібний фактор росту [6],
- виявлення фібрoneктину у цервікальному слизі [4],
- зниження концентрації муцину-16, більш відомого як онкомаркер яєчників CA-125,
- зростання концентрації естріолу в плазмі та, як доступніший скринінговий метод, — у слині.

Для клінічної практики велике значення має визначення біохімічних маркерів, за допомогою яких можна диференціювати пацієнток з високим ризиком передчасних пологів. З цієї метою було розроблено скринінговий тест для визначення фетального фібрoneктину (ФФ).

З метою прогнозування передчасних пологів S. Leeson, M. Maresh (1996), P.F. Chien et al. (1997), G. Faron et al. (1997) рекомендують визначати ФФ в цервіковагінальному вмісті. Він відноситься до

високомолекулярних глікопротеїнів, які в нормі знаходяться в амніотичній рідині, плацентарній тканині. Фібронектин відіграє роль в імплантації та адгезії плаценти до децидуальної тканини. ФФ найбільш часто визначають в першій половині вагітності та після 37 тижнів. Його наявність в концентрації  $> 50$  нг / мл при терміні вагітності 22-37 тижнів розглядається як патологічне.

Припускають, що порушення хоріондецидуального зв'язку сприяє надходженню плодового фібронектину в цервіко-вагінальний вміст, може призвести до початку передчасних пологів і, можливо, це обумовлено інфекційним процесом (Lockwood C.J. et al., 1991). За даними J.D. Jams et al (1995), позитивний тест з фібронектином у вагітних з симптомами передчасних пологів вказує на можливість пологів впродовж 7 днів (чутливість тесту 93%, специфічність - 82%). R.L. Goldenberg et al. (1996) встановили, що у жінок низької групи ризику, тест на фібронектин найбільш чутливий в прогнозі передчасних пологів при терміні 24-26 тижнів. ФФ можна вважати маркером інфекції верхніх відділів статевих шляхів (Goldenberg R.L. et al, 1996).

Встановлено, що рівень фетального фібронектина в цервіко-вагінальному вмісті, вкорочення шийки ( $< 25$  мм) при трансвагінальній ехографії та бактеріальний вагіноз є тригером в ризику спонтанних передчасних пологів або передчасного розриву плодових оболонок.

За даними P.F. Chien et al. (1997), заснованих на мета-аналізі, наявність ФФ в цервіко-вагінальному слизі має обмежену точність в прогнозі передчасних пологів. G.Fagon et al. (1997) вважають, що у вагітних низької групи ризику розвитку передчасних пологів не слід обмежуватися одноразовим визначенням плодового фібронектину, хоча він має велику специфічність (95,7%), тому питання інформативності тесту з визначенням ФФ залишається актуальним і потребує подальшого вивчення.

### Мета дослідження

Оцінити ефективність тесту на фетальний фібронектин в прогнозуванні передчасних пологів у жінок із хибними переймами.

### Матеріал і методи дослідження

До дослідження включено 40 вагітних із хибними переймами, що перебували на лікуванні у відділенні патології вагітності, екстрагенітальної патології та медицини плода (основна група), та 20 вагітних без хибних перейм. Проведено повне клініко-лабораторне обстеження, зі збором анамнезу, акушерським обстеженням, УЗД стану плода та шийки матки, визначення ФФ. Всі вагітні основної та контрольної груп дали згоду на проведення обстеження, що зафіксовано в карті інформованої згоди.

Серед клінічних симптомів загрози передчасних пологів найчастіше турбували: ниючий біль внизу живота, відчуття щільної матки, відчуття тиснення у нижніх відділах живота. Ці скарги мали 33 (82,5%) вагітних із загрозою передчасних пологів.

При госпіталізації усім жінкам проводили зовнішнє акушерське дослідження та огляд в дзеркалах. Особливу увагу звертали на тонус та збудливість матки у вагітних із загрозою передчасних

пологів. При огляді в дзеркалах враховували стан шийки матки (її довжину, положення, відкриття вічка), стан переднього склепіння піхви. При цьому брали до уваги дані ультразвукового дослідження, що його проводили всім жінкам на апараті ультразвукової діагностики Philips HD11XE. Воно включало цервікометрію, фетометрію, плацентометрію, оцінку кількості і якості навколоплідних вод, доплерометрію.

Термін вагітності визначали за анамнестичними даними по даті останньої менструації та за результатами УЗД у першому триместру.

Після встановлення діагнозу загрози передчасних пологів усі госпіталізовані пацієнтки отримували токолітичну терапію відповідно до Наказу МОЗ України № 264: гексопреналіну сульфат 25 мкг (5 мл) використовували у вигляді внутрішньовенних інфузій на 400,0 мл ізотонічного розчину натрію хлориду, у терміні до 25 тижнів – магнія сульфат 25% у вигляді внутрішньовенних інфузій на 200,0 мл ізотонічного розчину натрію хлориду. У вагітних у терміні до 34 тижнів профілактику синдрому дихальних розладів проводили шляхом внутрішньом'язового введення 24 мг бетаметазону (по 12 мг впродовж двох днів) або 24 мг дексаметазону (по 6 мг кожні 12 год протягом двох днів).

Усім пацієнткам клінічної групи проводили визначення ФФ в сироватці крові та у цервікальному слизі при госпіталізації до вагінального огляду та призначення терапії. Критеріями включення до клінічної групи були відсутність кров'янистих виділень зі статевих шляхів та цілий плідний міхур. Концентрацію ФФ у сироватці крові та цервікальному слизі визначали на імуноферментному аналізаторі (ІФА) - RiderMytiskan EX за допомогою наборів реактивів і тест-систем для кількісного визначення ФФ у відповідності до інструкції виробника (Cusabio biotech co., ltd.).

### Результати дослідження та їх обговорення

Середній вік пацієнток, які були включені до дослідження, становив 27,6 років. Середній гестаційний вік на момент проведення аналізу – 26,1 тижнів гестації. У 28 пацієнток діагноз загрози передчасних пологів було встановлено на основі скарг та підвищеного маткового тонусу, в решти 12 жінок, додатково, при цервікометрії, виявлено ознаки загрози переривання вагітності та структурні зміни шийки матки.

Аналізуючи репродуктивну функцію, слід відмітити, що за показником паритету пологи в анамнезі у 55,0% пацієнток. При цьому частота передчасних пологів в анамнезі становила 7,5 % випадків.

Ефективність діагностики передчасних пологів при використанні біохімічних маркерів оцінювали за результатами тесту на ФФ та аналізуючи розвиток передчасних пологів у пацієнток від моменту поступлення до стаціонару. У 4 пацієнток з удаваними переймами (10%), у яких було підвищення ФФ, відбулися передчасні пологи протягом 14 днів від моменту госпіталізації, у 34 вагітних (85%) після проведеного лікування удаваних перейм не було, тому визначення ФФ є необхідним для підвищення ефективності діагностики та прогнозування передчасних пологів, у 2 вагітних (5%) у терміні 34-36 тижнів підвищення ФФ було

Таблиця 1

**У таблиці відображена прогностична цінність тесту на ФФ залежно від терміну гестації**

Термін гестації, тижні	Акушерський анамнез		Огляд в дзеркалах		Трансвагінальна ехографія		Тест на фетальний фібронектин, M±m (n=40)	
	викидні %	передчасні пологи, %	без змін %	зі змінами %	абс. вкорочення шийки матки (< 25 мм), %	відносне вкорочення шийки матки (>25 мм), %	Сироватка крові нг/мл	Цервікальний слиз нг/мл
22-27	25	7,5	47,5	12,5	5	12,5	331,5 ± 40,4	1510 ± 17,9*
28-33	7,5	-	17,5	17,5	10	10	349,3 ± 45,2	128,6 ± 22,7
34-36	2,5	-	2,5	2,5	2,5	-	225 ± 75,4	-

не достовірним.

У структурі ризику виникнення передчасних пологів за акушерським анамнезом є перинатальні втрати в ранніх термінах (самовільні викидні, звичні викидні, замерлі вагітності, штучні та медикаментозні аборти): дуже ранні – 22-27 тижнів, ранні – 28-33 тижнів та передчасні пологи в 34-36 тижнів, відповідно, 25 %, 7,5 % та 2,5 %. При цьому, у терміні 22-27 тижнів в анамнезі у 7,5 % були передчасні пологи (табл.1).

Оцінюючи дані об'єктивного дослідження шийки матки в дзеркалах, виявлено структурні зміни шийки матки в залежності від терміну гестації у всіх групах, особливо дуже ранніх та ранніх термінах, відповідно, 47,5 %, 17,5 % та 2,5 % (табл.1).

Аналізуючи ефективність діагностики передчасних пологів при використанні трансвагінальної цервікометрії виявлено абсолютне вкорочення шийки матки (менше 25 мм), відповідно, до структури передчасних пологів: дуже ранні – 22-27 тижнів, ранні – 28-33 тижнів та передчасні пологи 34-36 тижнів, відповідно, 5 %, 10 % та 2,5 %, показники відносного вкорочення шийки матки – 12,5 % та 10 % (табл.1).

У відповідності до об'єктивних змін з боку шийки матки та трансвагінальної цервікометрії паралельно є зміни з боку показників фетального фібронектину, відповідно, в терміні 22-27 тижнів та в терміні 28-

33 тижні рівень його значно більший порогового, як в сироватці крові, так і в цервікальному слизі, становить, відповідно, 331,5 ± 40,4 та 1510 ± 17,9; 349,3 ± 45,2 та 128,6 ± 22,7 (табл.1). Однак, ефективність його діагностики з метою прогнозування передчасних пологів не обґрунтоване після 34 тижнів ні в сироватці, ні в цервікальному слизі.

#### Висновки

1. Встановлено вірогідне підвищення фетального фібронектину у сироватці крові та в цервікальному слизі у випадках при наявності структурних змін шийки матки.

2. У випадку появи ознак передчасних пологів фетальний фібронектин вірогідно підвищений у 95 %.

3. Визначення фетального фібронектину у сироватці крові та в цервікальному слизі є маркером передчасних пологів у терміні 22-27 тижнів та в терміні 28-33 тижні вагітності

#### Перспективи подальших досліджень

Розробити чіткі критерії для визначення фетального фібронектину залежно від скарг, мікроцинозу піхви та стану шийки матки з метою формування групи ризику по передчасних пологах і своєчасної діагностики ускладнень у вагітних групи ризику.

**Конфлікт інтересів:** автори не заявляли будь-якого конфлікту інтересів.

#### Література

1. Dodd J, Jones L, Flenady V, Cincotta R, Crowther CA. Prenatal administration of progesterone for preventing preterm birth in women considered to be at risk of preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;7: CD004947. doi:10.1002/14651858.CD004947.pub3
2. Ting HS, Chin PS, Yeo GS, Kwek K. 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. *Ann Acad Med Singapore.* 2007; 36(6): 399-402.
3. The cost assessment of fetal fibronectin testing in suspected premature Final protocol. Klejen Systematic review Ltd. Assessment group, HTA, 2011. Тільки посилання
4. Vasheghani E, Atarod Z, Asghari F, Naghshvar F. Relationship Between Cervicovaginal Ferritin Levels in 22-26 Weeks of Pregnant Women with Spontaneous Preterm Delivery. *J Mazandaran Univ Med Sci.* 2007;17(58):65-71.
5. Жук СИ, Пехньо НВ, Чечуга СБ, Косьяненко СН, Сальников СН. Применение тестов АСТИМ Partus для прогнозирования высокого риска преждевременных родов. Медицинские аспекты здоровья женщины. 2011;2(41):23-26.
6. Рибони Ф, Витуло А, Дель'аванцо М, Плебани М, Баттаджлиарин Дж., Патерностер Д. Биохимические маркеры при прогнозировании преждевременных родов: фосфорилированный протеин-1, связывающий инсулиноподобный фактор роста и фетальный фибронектин. *Репродуктивное здоровье восточная Европа.* 2013;5(29):30-37.
7. Paternoster DM, Muresan D, Vitulo A, Serena A, Battagliarin G, Dell'avanzo M, et al. Cervical pHIGFBP-i in the evaluation of risk of preterm delivery. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica.* 2007;86(2):151-5. doi: 10.1080/00016340600935730.

**ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫХ РОДОВ: РЕАЛИИ И ПЕРСПЕКТИВЫ**

*К.В. Дяк, А.М. Юзько*

Высшее государственное учебное заведение Украины  
«Буковинский государственный медицинский университет»  
(Украина, г. Черновцы)

**Резюме**

**Введение.** Продолжает оставаться актуальным вопрос о введении в клиническую практику маркеров прогнозирования преждевременных родов для понимания их причин и более раннего лечения тех нарушений, которые провоцируют преждевременные роды и их последствия. Для клинической практики большое значение имеет определение биохимических маркеров, с помощью которых можно дифференцировать пациенток с высоким риском преждевременных родов. С этой целью был разработан скрининговый тест для определения фетального фибронектина.

**Цель.** Оценить эффективность теста на фетальный фибронектин в прогнозировании преждевременных родов у женщин с ложными схватками.

**Материалы и методы.** Проведено в 40 беременных с ложными схватками в сроке до 37 недель, находившихся на стационарном лечении комплексную оценку факторов риска развития преждевременных родов и обследование на фетальный фибронектин, которым был определен уровень фетального фибронектина в сыворотке крови и в цервикальной слизи и 20 беременных без ложных схваток.

**Результаты исследования.** В структуре риска возникновения преждевременных родов по акушерским анамнезом являются перинатальные потери в ранних сроках в зависимости от срока гестации во всех группах, соответственно, 25,7,5 и 2,5%. Оценивая данные объективного исследования шейки матки в зеркала выявлены структурные изменения шейки матки в сроках гестации 22-27 недель и 28-33 недели, соответственно, 47,5 и 17,5%. При этом, анализируя эффективность диагностики преждевременных родов при использовании трансвагинальной цервикометрии - абсолютное укорочение шейки матки (менее 25 мм) самый высокий показатель характерен для женщин в группе - 28-33 недель (10%). В соответствии с объективными изменений со стороны шейки матки и трансвагинальной цервикометрии параллельно являются изменения со стороны показателей фетального фибронектина, соответственно, в сроке 22-27 недель и в сроке 28-33 недели уровень его значительно больше порогового, как в сыворотке да и в цервикальной слизи и составляет, соответственно, 331,5 ± 40,4 и 1510 ± 17,9; 349,3 ± 45,2 та 128,6 ± 22,7.

**Выводы.** Проведенный нами анализ установил достоверное повышение фетального фибронектина в сыворотке крови и в цервикальной слизи при наличии структурных изменений шейки матки. У случае развития преждевременных родов фетальный фибронектин достоверно повышен в 87,5%. Определение фетального фибронектина в сыворотке крови и в цервикальной слизи является маркером преждевременных родов в сроке 22-27 недель и в сроке 28-33 недели беременности.

**Ключевые слова:** преждевременные роды; фетальный фибронектин.

**Контактна інформація:**

Юзько Олександр Михайлович – д. мед. н., професор, завідувач кафедри акушерства та гінекології Вищого державного навчального закладу України «Буковинський державний медичний університет», м. Чернівці, Україна.

**Контактна адреса:** площа Театральна, 2, м.Чернівці, 58002, Україна.

**Контактний телефон:** +38 (050) 6752334.  
**e-mail:** prof.yuzko@gmail.com

**Контактная информация:**

Юзько Александр Михайлович - д. мед. н., профессор, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии Высшего государственного учебного заведения Украины «Буковинский государственный медицинский университет», г. Черновцы, Украина.

**Контактный адрес:** площадь Театральная, 2, Черновцы, 58002, Украина.

**Контактный телефон:** +38 (050) 6752334.  
**e-mail:** prof.yuzko@gmail.com

**FORECASTING PREVIOUS POLAGES: REALITIES AND PERSPECTIVES**

*K.V. Dyak, O.M. Yzko*

Higher State Educational Establishment of Ukraine  
“Bukovinian State Medical University”  
(Chernivtsi, Ukraine)

**Summary**

**Introduction.** The issue of introducing markers of clinical prognosis of preterm labor to the understanding of their causes and early treatment of those disorders that provoke premature births and their consequences remains relevant. For clinical practice, the definition of biochemical markers is very important, with the help of which it is possible to differentiate patients with high risk of premature birth. To this end, a screening test for fetal fibronectin was developed.

**Aim.** Evaluate the effectiveness of the test for fetal fibronectin in predicting premature births in women with false contractions.

**Materials and methods.** A retrospective analysis of medical records of 100 women with premature birth.

**Research results.** In the structure of the risk of premature delivery of obstetric anamnesis, perinatal loss is early in life, depending on the duration of gestation in all groups, respectively, 25, 7.5 and 2.5%. Evaluating the objective study of the cervix in the mirror revealed structural changes in the cervix in terms of gestation 22-27 weeks and 28-33 weeks, respectively, 47.5 and 17.5%. At the same time, analyzing the effectiveness of diagnosing premature labor with the use of transvaginal cervicometry - the absolute reduction of the cervix (less than 25 mm), the highest rate is characteristic for women in the group - 28-33 weeks (10%). In accordance with the objective changes from the cervix and transvaginal cervicometry, there are parallel changes in the fetal fibronectin, respectively, in the 22-27 weeks and in the period 28-33 weeks, it's level much higher than the threshold, both in serum and in cervical mucus is 331.5 ± 40.4 and 1510 ± 17.9, respectively; 349.3 ± 45.2 and 128.6 ± 22.7.

**Conclusions.** The analysis conducted by us has established the probable increase in fetal fibronectin in serum and in cervical mucus in the presence of structural changes in the cervix. In the case of premature birth, fetal fibronectin is believed to be elevated in 87.5%. Definition of fetal fibronectin in serum and in cervical mucus is a marker of preterm labor in the period of 22-27 weeks and in the period of 28-33 weeks of gestation.

**Key words:** preterm birth; fetal fibronectin.

**Contact Information:**

Yuzko Olexander - MD, Professor, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology of the Higher state educational institution of Ukraine "Bukovinian State Medical University", Chernivtsi, Ukraine.

**Contact address:** Teatralna Square, 2, Chernivtsi, 58002, Ukraine.

**Contact phone:** +38 (050) 6752334.  
**e-mail:** prof.yuzko@gmail.com