

Оригінальні дослідження

УДК: 618.396 – 037:618 – 008.9:577.112.85

РОЛЬ ФЕТАЛЬНОГО ФІБРОНЕКТИНУ В ПРОГНОЗУВАННІ ПЕРЕДЧАСНИХ ПОЛОГІВ У ВАГІТНИХ ГРУПИ РИЗИКУ**К.В. Дяк, О.М. Юзько, С.Г. Приймак**

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

Ключові слова:
передчасні пологи,
фетальний
фібронектин.

Буковинський медичний вісник. Т.21, № 4 (84). С. 62-67

DOI:
10.24061/2413-0737.
XXI.4.84.2017.124**E-mail:**
akusherstvo1@bsmu.
edu.ua**Мета дослідження** — підвищення ефективності прогнозування передчасних пологів у вагітних групи ризику шляхом оптимізації діагностичних заходів.**Матеріал і методи.** Дослідження проводили у вагітних з удаваними переїмами в терміні до 37 тижнів, які перебували на стаціонарному лікуванні. Проведено комплексне оцінювання факторів ризику розвитку передчасних пологів. Основну групу становили 40 вагітних із удаваними переїмами, яким було визначено рівень фетального фібронектину в сироватці крові та в цервікальному слизу. До контрольної групи увійшли 20 вагітних із фізіологічним перебігом вагітності.**Результати.** Як встановило наше дослідження, у вагітних із загрозою передчасних пологів, в яких виявлено фактори підвищеного ризику передчасних пологів, має місце достовірне ефективне визначення фетального фібронектину в сироватці крові в терміні гестації 28-30 тижнів+6 днів, а достовірне ефективне визначення фетального фібронектину в цервікальному слизу — у 22-27 тижнів+6 днів. Проте ефективність його діагностики з метою прогнозування передчасних пологів не обґрунтоване після 34 тижнів ні в сироватці, ні в цервікальному слизу, тому що ефективність його дорівнює нулю.**Висновок.** Прогнозування передчасних пологів у групи ризику з визначенням фетального фібронектину можливо в цервікальному слизу в терміні гестації 22-27 тижнів+6 днів та в сироватці крові в терміні гестації 28-30 тижнів+6 днів. Достовірне ефективне визначення фетального фібронектину є обґрунтуванням до госпіталізації в стаціонар і показом до призначення терапії з метою запобігання розвитку передчасних пологів.**Ключевые слова:**
преждевременные
роды, фетальный
фибронектин.

Буковинский медицинский вестник. Т.21, № 4 (84). С. 62-67

РОЛЬ ФЕТАЛЬНОГО ФИБРОНЕКТИНА В ПРОГНОЗИРОВАНИИ ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫХ РОДОВ У БЕРЕМЕННЫХ ГРУППЫ РИСКА**К.В. Дяк, А.М. Юзько, С.Г. Приймак****Цель исследования** — повышение эффективности прогнозирования преждевременных родов у беременных группы риска путем оптимизации диагностических мероприятий.**Материал и методы.** Исследования проводились у беременных с мнимыми схватками в сроке до 37 недель, которые находились на стационарном лечении. Проведено комплексное оценивание факторов риска развития преждевременных родов. Основную группу составили 40 беременных с мнимыми схватками, которым был определен уровень фетального фибронектина в сыворотке

крови и в цервикальной слизи. В контрольную группу вошли 20 беременных с физиологическим течением беременности.

Результаты. Как установило наше исследование, у беременных с угрозой преждевременных родов, в которых выявлены факторы повышенного риска преждевременных родов, имеет место достоверное эффективное определение фетального фибронектина в сыворотке крови в сроке гестации 28-30 недель + 6 дней, а достоверное эффективное определение фетального фибронектина в цервикальной слизи — в 22-27 недель + 6 дней. Однако, эффективность его диагностики с целью прогнозирования преждевременных родов не обосновано после 34 недель ни в сыворотке, ни в цервикальной слизи, потому что эффективность его равна нулю.

Вывод. Прогнозирование преждевременных родов в группе риска по определению фетального фибронектина возможно в цервикальной слизи в сроке гестации 22-27 недель + 6 дней и в сыворотке крови в сроке гестации 28-30 недель + 6 дней. Достоверное эффективное определение фетального фибронектина является обоснованием к госпитализации в стационар и показанием к назначению терапии с целью предотвращения развития преждевременных родов.

Key words: cardiovascular risk, ischemic heart disease, ventricular fibrillation, sudden cardiac death.

Bukovinian Medical Herald. V 21, № 4 (84). P. 62-67

THE ROLE OF FETAL FIBRONECTIN IN PREDICTING PREMATURE LABOR IN PREGNANT WOMEN AT RISK GROUP

K.V. Dyak, O.M. Yuzko, S.G. Pryimak

Objective — to improve the effectiveness of prediction of premature labor in pregnant women at risk group by optimizing the diagnostic measures.

Materials and methods: The study involved pregnant women with false contractions in a period of up to 37 weeks. Complex assessment of risk factors of preterm births development has been done. The main group included 40 pregnant women with false contractions, in whom the level of fetal fibronectin in serum and in cervical mucus was measured. The control group included 20 pregnant women with a physiological course of pregnancy.

Results: In pregnant women with high risk factors of preterm labor, determination of fetal fibronectin in serum in a gestation period of 28-30 weeks + 6 days and determination of fetal fibronectin in cervical mucus in 22-27 weeks + 6 days are reliable and effective. However, the effectiveness of its diagnosis in order to predict preterm labor after 34 weeks is zero, both in the serum and in the cervical mucus.

Conclusion: The prediction of premature labor in the risk group with the determination of fetal fibronectin is possible in cervical mucus in the gestation period of 22-27 weeks + 6 days and in the serum with the gestation period of 28-30 weeks + 6 days. Effective determination of fetal fibronectin is a justification for hospitalization and an indication for prescription the therapy in order to prevent the development of premature births.

Оригінальні дослідження

Вступ. Передчасне завершення вагітності, особливо в пізніх термінах гестації, після сприйняття плода як живої істоти, яка рухається, є тяжкою психологічною травмою, зумовленою страхом перед народженням недоношеної дитини, а в подальшому — розвитком акушерських і перинатальних ускладнень (високий ризик передлежання плаценти, істміко — цервікальної недостатності, передчасних пологів) [1].

Загалом, репродуктивні втрати, пов'язані з невиношуванням вагітності, становлять від 22% до 25% усіх вагітностей. Щороку близько 15 млн дітей народжуються передчасно, що підтверджено даними статистики країн Європи та Америки і становлять від 12% до 46% випадків перинатальної патології усіх новонароджених [2].

При цьому недоношеність посідає перше місце в структурі перинатальної смертності, а це 60-70% ранньої неонатальної та 70-75% дитячої смертності [3]. Перинатальна смертність серед недоношених дітей у 20-33 рази вища, ніж доношених [4]. Водночас, висока перинатальна захворюваність при передчасних пологах призводить до порушення соматичного та психічного розвитку дитини.

За результатами досліджень, проведених останніми роками, виділяють багато критеріїв, за якими жінок зараховують до окремих груп ризику щодо виникнення передчасних пологів. В ідентифікації цих факторів ризику суттєве значення мають епідеміологічні, соціально-демографічні, конституційні чинники, інфекційно-запальні та соматичні захворювання, акушерський анамнез, ускладнення попередніх вагітностей тощо [5]. При проведенні метааналізу 16 значних рандомізованих досліджень (King J. F. і співавт., 1988) показали, що від 25 до 75% жінок, які входили в групу ризику розвитку передчасних пологів, могли доносити вагітність до терміну без медикаментозних втручань [6].

Сучасні клінічні підходи щодо розв'язання проблеми передчасних пологів полягають у ідентифікації факторів ризику їхнього виникнення, механізмів ініціації загрози передчасних пологів, особливостей проведення токолізу та застосування відповідної тактики [7].

Разом з тим, попри значні успіхи медичної науки у сфері проведення токолітичної терапії, при передчасних пологах актуальною залишається проблема прогнозування ризику виникнення передчасних пологів та застосування ефективних та дієвих методів їхньому запобіганні саме у вагітних групи ризику, що має особливе значення в сучасному акушерстві.

Фетальний фібронектин є високомолекуляр-

ним глікопротеїном (масою 45 кДа), який у нормі виробляється клітинами хоріона. Фібронектин служить позаклітинним матеріалом, що бере участь у процесі прикріплення плідних оболонок до децидуальної оболонки порожнини матки. Вважається, що розщеплення ферментами деградації позаклітинного матриксу та макромолекулярних компонентів фібронектину є однією зі складових процесу пологів. Ці білки проникають у цервікальний слиз і вагінальний вміст, де вони можуть бути визначені, і будуть свідчити про «активацію плідних оболонок». Таким чином, підвищена концентрація фібронектину у вагінальних виділеннях буде відзначатися у пацієток як при своєчасних, так і передчасних пологах, знаходиться в практиці більшості розвинутих країн світу [8]. Згідно з даними літератури метааналіз 40 досліджень показав, що високий рівень фетального фібронектину в цервікальному слизу корелюється зі швидким початком передчасних пологів. Чутливість цього показника найбільш висока при розвитку передчасних пологів у найближчі 7 або 14 днів (67% і 71% відповідно) і менш значна в прогнозуванні передчасних пологів протягом 21 дня (59%). При прогнозуванні пологів до 34 і 37 тижнів його інформативність ще нижча (53% і 52% відповідно) [9].

Тому, незважаючи на численні наукові досягнення у виявленні причин передчасних пологів, прогнозування їх залишається важливою складовою у контексті сучасного акушерства.

Мета дослідження. Підвищення ефективності прогнозування передчасних пологів у вагітних групи ризику шляхом оптимізації діагностичних заходів.

Матеріал і методи. Дослідження проводили у вагітних з удаваними переймами в терміні до 37 тижнів, які перебували на стаціонарному лікуванні. Проведено комплексне оцінювання факторів ризику розвитку передчасних пологів. Основну групу становили 40 вагітних із удаваними переймами, яким було визначено рівень фетального фібронектину в сироватці крові та в цервікальному слизу. До контрольної групи увійшли 20 вагітних із фізіологічним перебігом вагітності.

Під час госпіталізації у стаціонар у всіх жінок оцінювали характер скарг (регулярний переймоподібний біль внизу живота), анамнез, об'єктивні дані акушерського обстеження (структурні зміни шийки матки), результати УЗД (розміри шийки матки порівнювали з її показниками під час II скринінгу, характер навколоплідних вод, стан плода та плаценти). Концентрацію фетального фібронектину в сироватці крові та цервікальному

слизу визначали на імуноферментному аналізаторі (ІФА) — RiderMytiskan EX за допомогою наборів реактивів і тест-систем для кількісного визначення фетального фібрoneктину. Виробник: Cusabio biotech co., ltd.

Отримані результати наведено у вигляді середніх величин та їхніх стандартних похибок (М). Для проведення порівнянь між групами дослідження використано t- критерій Стьюдента. Нульову гіпотезу відкидали при $p < 0,05$.

Результати дослідження та їх обговорення.

Ретельний аналіз гінекологічного, акушерського і соматичного анамнезу виявив у всіх вагітних фактори підвищеного ризику передчасних пологів. Так, згідно з даними соматичного анамнезу вагітних основної групи встановлено, що у II триместрі у 18 (45%) жінок діагностували анемію, у 17 (42,5%) — серцево-судинну патологію, включаючи вегетосудинну дистонію різних типів, синусову тахікардію та передшлуночкові екstrasистоли, у 2 (5%) — медикаментозну алергію, у 2 (5%) — безсимптомну бактеріюрію, у 6 (15%) — хронічні запальні захворювання в стадії ремісії, такі, як хронічний тонзиліт, хронічний цистит, хронічна герпесна інфекція II типу, піодермія шкіри живота зворотнього розвитку та ін.

За акушерським анамнезом, дана вагітність у 18 (45%) пацієнток є першою, у 22 (55%) — повторна. Попередня вагітність завершилась терміновими пологами в 15 (37,5%) жінок, індуковані пологи шляхом кесаревого розтину — у 3 (7,5%), мимовільним викиднем — у 13 (32,5%), передчасними пологами — у 3 (7,5%), мертвородженням — в 1 (2,5%). Загроза переривання вагітності в першій половині гестації діагностована в 13 (32,5%) пацієнток, у другій половині — у 7

(17,5%).

Запальні захворювання піхви діагностували у 20 (%) вагітних, етіологічний чинник був ідентифікований як *Gardnerella vag.* у 3 (7,5%), *C. albicans* — в 11 (27,5%) пацієнток, а в решти випадків виявлено змішану бактеріально-грибкову флору.

На момент госпіталізації у стаціонар у жодної вагітної не виявлено проявів інфекційного захворювання. Усім вагітним проведено з 25-го тижня профілактику пневмопатії плода дексаметазоном у дозі 24 мг.

Під час госпіталізації у стаціонар вагітні з уданими переями скаржилися на переїмоподібний біль унизу живота. Особливих причин початку больового синдрому (психоемоційний стрес чи фізичне навантаження) жінки зазначити не могли. Під час огляду матка була в підвищеному тонусі при пальпації відповідно у 4 (10%) вагітних основної групи. Дані цервікометрії свідчили, що структурні зміни шийки матки відзначалися у 28 (70%) вагітних.

Отже, у наше дослідження увійшли пацієнтки з переважанням больового синдрому та незначними структурними змінами шийки матки, що можна пояснити раннім зверненням вагітних у стаціонар з моменту початку удаваних переїм.

Ураховуючи обтяжений анамнез, ускладнений переїм вагітності в даних жінок із метою прогнозування передчасних пологів проведено визначення фетального фібрoneктину (таб.).

Як встановило наше дослідження, у вагітних із загрозою передчасних пологів, в яких виявлено фактори підвищеного ризику передчасних пологів, має місце достовірне ефективне визначення фетального фібрoneктину в сироватці крові в

Таблиця

Концентрація фетального фібрoneктину у сироватці крові та цервікальному слизу обстежених вагітних із загрозою передчасних пологів

Термін гестації	Основна група, n=40		Контрольна група, n=20	
	сироватка	цервікальний слиз	сироватка	цервікальний слиз
22-27 тижнів+6 днів	331,5±40,4	1510±17,9*	296±35,6	450±8,3*
28-30 тижнів+6 днів	288,3±75,5*	355±3,5	148,8±16,2*	415±16,7
31-33 тижні+6 днів	390 ±46,5	545±13,1	320±69	425±25,6
34-36 тижнів+6 днів	225±75,4	-	400±0	-

Примітка. * - Показники достовірно відрізняються відносно контролю, $p < 0,05$.

Оригінальні дослідження

терміні гестації 28-30 тижнів+6 днів, а достовірне ефективне визначення фетального фібронектину в церві кальному слизу в 22-27 тижнів+6 днів. Проте ефективність його діагностики з метою прогнозування передчасних пологів не обґрунтоване після 34 тижнів ні в сироватці, ні в цервікальному слизу, тому що ефективність його дорівнює нулю.

Висновок. Прогнозування передчасних пологів у вагітних групи ризику з визначенням фетального фібронектину можливо в цервікальному слизу в терміні гестації 22-27 тижнів+6 днів та в сироватці крові в терміні гестації 28-30 тижнів+6 днів. Достовірне ефективне визначення фетального фібронектину є обґрунтуванням до госпіталізації в стаціонар і показом до призначення терапії з метою запобігання розвитку передчасних пологів.

Перспективи подальших досліджень варто спрямувати на вивчення подальшої динаміки зміни фетального фібронектину від окремого того чи іншого фактора в механізмі розвитку передчасних пологів.

Список літератури

1. Макаров ОВ, Бахарева ИВ, Кузнецов ПА. Современные подходы к прогнозированию преждевременных родов. Российский вестник акушерства и гинекологии. 2009; 2: 10-5.
2. Лукаев АА, Пастарнак АЮ, Болибков НВ. Родоразрешение женщин с преждевременными родами. Современные проблемы науки и образования. 2014; 2: 10-5.
3. Радзинский ВЕ, Запертова ЕЮ. Прогестеронобусловленные изменения противовоспалительных цитокинов при привычном невынашивании беременности. РМЖ. 2004; 13:702-64.
4. Areia A, Fonseca E, Moura P. Progesterone use after successful treatment of threatened preterm delivery. J ObstetGynaecol. 2013;33: 678-81.
5. Goldenberg RL, Culhane JF, Lams JD. Epidemiology and causes of preterm birth. The Lancet. Preterm birth. 2008; 5: 188-95.
6. Lams JD, Romero R, Culhane JF, Goldenberg RL. Primary, secondary and tertiary interventions to reduce

the morbidity and mortality of preterm birth. The Lancet. Preterm birth. 2008; 5:134-43.

7. Arikan I, Barut A, Harma M, Harma IM. Effect of progesterone as a tocolytic and in maintenance therapy during preterm labor. GynaecolObstet Invest. 2011;72: 269-73.
8. Leitich H, Kaider A. Fetal fibronectin — How useful is it in the prediction of pretermbirths? BJOG. 2003;110 (20): 66-70.
9. Berghella V, Hayes E, Visintine J. Fetal fibronectin testing for reducing the risk of pretermbirths. Cochrane Database Syst. Rev.2008;4: CD006843.

References

1. Makarov OV, Bakhareva IV, Kuznetsov PA. Sovremennye podkhody k prognozovaniyu prezhdevremennykh rodov [Modern Approaches to the Prognosis of Preterm Labor]. Rossiyskiy vestnik akusherstva i ginekologii. 2009; 2: 10-5. (in Russian).
2. Lukaev AA, Pastarnak AYU, Bolibok NV. Rodorazresheniye zhenshchin s prezhdevremennymi rodami. [Delivery of women with preterm labor]. Sovremennyye problemy nauki i obrazovaniya. 2014; 2: 10-5. (in Russian).
3. Radzinskiy VE, Zapertova EYu. Progesteronobuslovlennyye izmeneniya protivospalitel'nykh tsitokinov pri privychnom nevinashivaniy beremennosti. [Progesterone-induced changes in anti-inflammatory cytokines with habitual miscarriage of pregnancy]. RMZh. 2004; 13:702-64. (in Russian).
4. Areia A, Fonseca E, Moura P. Progesterone use after successful treatment of threatened preterm delivery. J ObstetGynaecol. 2013;33: 678-81.
5. Goldenberg RL, Culhane JF, Lams JD. Epidemiology and causes of preterm birth. The Lancet. Preterm birth. 2008; 5: 188-95.
6. Lams JD, Romero R, Culhane JF, Goldenberg RL. Primary, secondary and tertiary interventions to reduce the morbidity and mortality of preterm birth. The Lancet. Preterm birth. 2008; 5:134-43.
7. Arikan I, Barut A, Harma M, Harma IM. Effect of progesterone as a tocolytic and in maintenance therapy during preterm labor. GynaecolObstet Invest. 2011;72: 269-73.
8. Leitich H, Kaider A. Fetal fibronectin — How useful is it in the prediction of pretermbirths? BJOG. 2003;110 (20): 66-70.
9. Berghella V, Hayes E, Visintine J. Fetal fibronectin testing for reducing the risk of pretermbirths. Cochrane Database Syst. Rev.2008;4: CD006843.

Відомості про авторів:

Дяк Крістіна Вікторівна — аспірант кафедри акушерства та гінекології Вищого державного навчального закладу України «Буковинський державний медичний університет», м. Чернівці, Україна.

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

Приймак Світлана Григорівна — к. мед. н., асистент кафедри акушерства та гінекології Вищого державного навчального закладу України «Буковинський державний медичний університет», м. Чернівці, Україна.

Сведения об авторах:

Дяк Кристина Викторовна — аспирант кафедры акушерства и гинекологии Высшего государственного учебного заведения Украины «Буковинский государственный медицинский университет», г. Черновцы, Украина.

Юзько Александр Михайлович — д. мед. н., профессор, заведующий кафедрой акушерства и гине-

кологии Высшего государственного учебного заведения Украины «Буковинский государственный медицинский университет», г. Черновцы, Украина.

Приймак Светлана Григорьевна — к. мед. н., ассистент кафедры акушерства и гинекологии Высшего государственного учебного заведения Украины «Буковинский государственный медицинский университет», г. Черновцы, Украина.

Information about the authors:

Dyak Kristina Victorivna — post-graduate student of the Department of Obstetrics and Gynecology of the Higher State Educational Institution of Ukraine "Bukovinian State Medical University", Chernivtsi, Ukraine.
Yuzko Olexander Mykhailovych — the doctor of medicine, Professor, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology of the Higher State Educational Institution of Ukraine "Bukovinian State Medical University", Chernivtsi, Ukraine.

Pryimak Svitlana Hryhorivna — candidate of Medical sciences, assistant of the Department of Obstetrics and Gynecology of the Higher State Educational Institution of Ukraine "Bukovinian State Medical University", Chernivtsi, Ukraine.

Надійшла до редакції 28.09.2017

Рецензент – проф. Геряк С.М.

©. К.В. Дяк, О.М. Юзько, С.Г. Приймак, 2017
