



Порівняльна оцінка ефективності тест-систем для прогнозування загрози передчасних пологів

В.І. Пирогова, д.мед.н., професор, завідувач кафедри; А.Г. Місюра, к.мед.н.; С.О. Шурпяк

Кафедра акушерства, гінекології та перинатології ФПДО, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

У статті представлено результати порівняльного дослідження чутливості і специфічності тест-систем actim™ Partus та fetal fibronectin test. Доведено, що тест-система actim Partus за вищевказаними характеристиками є рівноцінною з найбільш поширеною за кордоном тест-системою fetal fibronectin test і має широко використовуватись для скринінгу симптомних та безсимптомних пацієнток групи ризику передчасних пологів як на амбулаторному, так і на стаціонарному етапах надання акушерсько-гінекологічної допомоги.

Ключові слова: передчасні пологи, недоношена вагітність, тест-система, actim Partus.

Передчасні пологи (ПП) впродовж останніх років у всьому світі продовжують залишатись важливою медико-соціальною проблемою, що в першу чергу зумовлено їх перинатальними наслідками. На частку недоношених дітей припадає до 50% випадків мертвонароджень, 60-70% – ранньої неонатальної і 65-75% – дитячої смертності. Недоношені діти більш часто (у 8-13 разів) народжуються мертвими й у 20-30 разів частіше помирають на першому тижні життя порівняно з доношеними. Перинатальна смертність при ПП у 33 рази вища за таку у випадку пологів у строк [6]; захворюваність недоношених новонароджених у 40 разів вища за доношених. При цьому тяжкі психічні та фізичні розлади у цих немовлят пов'язані з високим рівнем інвалідизації з дитинства [4]. Незважаючи на численні дослідження з вивчення чинників ризику і механізмів ПП, а також розробки сучасних профілактично-лікувальних заходів, частота народження недоношених дітей не знижується [6, 11]. Щорічно в світі народжується передчасно 13 млн дітей. У США на частку ПП припадає близько 12-13% пологів, у європейських та інших економічно розвинених країнах цей показник становить 5-9% [10, 13]. Згідно із сучасною термінологією, передчасними вважаються пологи зі спонтанним початком, прогресуванням пологової діяльності і народженням плода масою > 500 г, які настали в період з 22-го повного тижня до закінчення 37-го тижня вагітності (36 тиж + 6 діб).

Виходжування та догляд за недоношеною дитиною пов'язані зі значними матеріальними витратами, які суттєво різняться залежно від економічного стану країн. Так, у клініках США у відділеннях неонатальної інтенсивної терапії витрати становлять близько 10 тис. дол. на тиждень, на корекцію віддалених психічних та фізичних розладів виділяється понад 100 тис. дол., а виплати протягом всього життя сягають 450 тис. дол. на рік [11].

В Україні частота невиношування вагітності в різних регіонах варіює від 4,6 до 15% [2].

З огляду на різноманітність етіології ПП і високу частоту ідіопатичного передчасного переривання вагітності, коли його причина залишається нез'ясованою, вчасне прогнозування можливого патологічного перебігу вагітності продовжує викликати значний теоретичний та практичний інтерес науковців і практикуючих лікарів у всьому світі [3, 12]. Сучасний стан здоров'я жінок репродуктивного віку, акушерські та перинатальні ускладнення протягом гестаційного періоду, у т.ч. загроза ПП, зумовлюють необхідність вирішення питань доцільності госпіталізації, об'єму діагностичних і лікувальних заходів [1]. При цьому слід враховувати той факт, що останніми роками збільшується число жінок, які належать до групи ризику ПП. Майже 5% недоношених дітей народжуються до 28 тиж вагітності (глибока недоношеність), близько 15% – на 28-31-му (тяжка недоношеність), 20% – на 32-33-му (недоношеність



середнього ступеня тяжкості) і 60-70% – на 34-36-му тижні вагітності (близько до встановленої дати пологів) [4, 10]. Чим більший строк вагітності, тим кращим є прогноз для новонародженого. Вживання дітей, народжених між 22-м і 31-м тижнем гестації, становить: 6-7% на 22-му тижні, 18% – на 23-му, 37% – на 24-му, 50% – на 25-му, 57% – на 26-му, 76% – на 27-30-му і близько 85% – на 31-му тижні вагітності [4, 11].

Як свідчать результати більшості досліджень, зниження частоти ПП можливе за умови своєчасної діагностики та адекватної терапії загрози переривання вагітності, а також своєчасного виявлення і корекції істміко-цервікальної недостатності. Тому сьогодні не припиняється пошук сучасних методів діагностики істинної загрози переривання вагітності. У той же час існують дані, що тільки 20% жінок з підозрою на загрозу ПП дійсно народжують передчасно, а у решти 80% пологи відбуваються після 37 тиж вагітності. Внаслідок високого рівня гіпердіагностики ПП постає питання щодо доцільності госпіталізації, призначення токолітичної та стероїдної терапії більшості вагітним зі скаргами на біль внизу живота та із сумнівними результатами об'єктивного дослідження. На жаль, клінічні ознаки загрози ПП (переймоподібний біль внизу живота, структурні зміни шийки матки за даними внутрішнього акушерського дослідження) можуть бути виявлені пізно, що визначає неефективність лікування. Тому встановлення діагнозу загрози ПП повинно ґрунтуватися на методах, що мають доведену клінічну чутливість та специфічність. Сьогодні в пологових стаціонарах України перебуває значна частка пацієнток, у яких загрозу ПП діагностують на основі суб'єктивних скарг, наявності підвищеного тону мати при відсутності структурних змін шийки матки. Медикалізація вагітних із застосуванням токолітиків, спазмолітиків, гестагенів переходить допустимі межі, хоча частота ПП не має тенденції до зниження.

Таким чином, при визначенні ризику спонтанних ПП ми переважно стикаємось з двома групами вагітних – пацієнтками, у яких загрозу ПП підозрюють на основі суб'єктивних скарг, наявності підвищеного тону мати за відсутності структурних змін шийки матки, та особами групи ризику з можливим виникненням ПП та переважно обтяженим акушерським анамнезом (невинищування вагітності).

Якщо ПП, що розпочалися, нескладно розпізнати, то діагностика загрози передчасної пологової діяльності пов'язана з певними труднощами, оскільки симптоми, що нагадують передвісники ПП, часто зустрічаються при нормальному перебігу вагітності. Достовірною ознакою загрози ПП вважаються структурні зміни (довжини) шийки матки, визначення яких при трансвагінальному УЗД дає змогу виявити вагітних із високим ризиком ПП [12]. За даними останніх років, якщо до-

вжина шийки матки > 30 мм, вірогідність пологів протягом найближчого тижня становить близько 1%, що визначає недоцільність лікування, спрямованого на збереження вагітності, у стаціонарних умовах.

Вивчення біологічних маркерів дозволило краще зрозуміти патологічні механізми, що призводять до спонтанних ПП, проте клінічне значення більшості з них невелике [3, 7-9]. За концентрацією ряду речовин у біологічних рідинах можна передбачити ПП лише за 24 год до їх початку, що виключає можливість профілактичних заходів та зумовлює неефективність зберігаючої терапії. Інші речовини слугують маркерами ПП на пізніх строках вагітності, коли захворюваність і смертність серед новонароджених відносно низька.

У даній ситуації заслуговує на увагу тест actimTM Partus (Medix Biochemica, Finland), що на території України пропонує компанія «Фармаско». Дослідження ґрунтується на визначенні в цервікальному слизу фосфорильованого протеїну-1, що зв'язує інсуліноподібний фактор росту (ph IGFBP-1) [12]. Ph IGFBP-1 продукується децидуальними клітинами і вивільняється при наблизенні пологів. Найбільш низька його концентрація, що виявляється за допомогою тесту actim Partus, становить 10 мкг/л. За даними літератури, при рівні ph IGFBP-1 у цервікальному слизу < 10 мкг/л (тест негативний) у 94% вагітних немає ризику розвитку ПП упродовж 2 тиж після обстеження, що дає змогу змінити алгоритм спостереження, уникнути госпіталізації та необґрунтованого призначення медикаментозної терапії [7, 9]. У той же час, незважаючи на значну кількість оприлюднених даних щодо специфічності та чутливості тесту actim Partus, продовжуються дискусії щодо надійності його використання для прогнозу ПП порівняно з тестами на визначення фетального фібронектину у піхвових виділеннях. Згідно із сучасними уявленнями, для оцінки якості і рентабельності тестів використовують наукові, медичні та економічні критерії. Це насамперед показники чутливості і специфічності. Чутливість – показник, що характеризує здатність тест-системи виявляти максимальну кількість істинно позитивних зразків. Специфічність – здатність тест-системи виявляти тільки той компонент, для визначення якого вона призначена, тобто це показник, який характеризує здатність тесту реєструвати мінімальну кількість хибнопозитивних зразків.

Взаємозв'язок між чутливістю і специфічністю є таким, що поліпшення одного показника супроводжується погіршенням іншого. Залежно від мети тестування можна використовувати або більш чутливі, або більш специфічні тест-системи.

Мета даного дослідження полягала в порівнянні клінічної ефективності, специфічності та чутливості швидких тестів actim Partus (Medix Biochemica, Finland) та fetal fibronectin test (Adeza Biomedical) у прогнозуванні загрози ПП.



Матеріали і методи дослідження

Під спостереженням перебували 30 вагітних на строках 24-36 тиж, які були госпіталізовані зі скаргами на нерегулярний біль внизу живота тягнучого або переймоподібного характеру, що і було критерієм включення у дослідження. У всіх жінок в анамнезі мали місце ПП. У дослідження не ввійшли вагітні з підозрою на передчасний розрив навколоплідних оболонок, з будь-якими проявами прееклампсії, тяжкою екстрагенітальною патологією, наявністю кров'янистих виділень зі статевих шляхів, передлежанням плаценти. У всіх пацієток виключалося підтікання навколоплідних вод.

Термін вагітності у жінок, включених у дослідження, визначався за датами останньої менструації та першого УЗД до 12 тиж гестації (на 24-25-му тижні – шість жінок, на 28-29-му – п'ять, на 30-32-му – дев'ять, на 34-35-му – п'ять). Групу контролю становили п'ять вагітних у терміні пологів (за датою останньої менструації та динамічним УЗД упродовж вагітності, починаючи з 10-го тижня).

У всіх жінок паралельно виконували тести actim Partus та fetal fibronectin test [7]. Забір матеріалу, процедура тестування та оцінка результатів здійснювалися згідно з інструкціями виробників.

Проводили акушерське обстеження, огляд шийки матки в дзеркалах, абдомінальне та трансвагінальне УЗД, яке включало фетоплацентометрію, визначення довжини шийки матки, оцінку стану та форми (Т-, V-, U- і Y-подібну) внутрішнього вічка шийки матки. Варіабельність довжини шийки матки при фізіологічній вагітності становить 35-50 мм у 18 тиж, 27-42 мм – у 24 тиж, 26-41 мм – у 28 тиж. При неускладненому перебігу вагітності внутрішнє вічко шийки матки закрите або його діаметр не перевищує 5 мм. Вважається, що відкриття внутрішнього вічка до 6 мм після 30 тиж гестації є нормальним станом шийки матки [5, 12].

Статистична обробка даних проводилася в програмах Microsoft Excel, Statistica 6.0.

Результати дослідження та їх обговорення

У контрольній групі за результатами тест-систем чутливість і специфічність тестів actim Partus і fetal fibronectin test становила 100 %, однак в одному випадку fetal fibronectin test не підлягав інтерпретації, оскільки при його проведенні була відсутня контрольна смужка (табл. 1).

У ході дослідження позитивний результат тесту actim Partus отримано у восьми (32%) пацієток, негативний – у 16 (64%), один (4%) результат виявився сумнівним. При проведенні fetal fibronectin test позитивний результат мав місце у семи (28%) жінок, негативний – у 18 (72%).

При недоношеній вагітності у всіх випадках позитивних результатів actim Partus і fetal fibronectin test у терміні вагітності 24-29 тиж пологи відбулися протягом перших 3-4 днів після обстеження. У разі негативних тестів у жодному з випадків пологи не почалися раніше 14 діб після їх проведення (табл. 2).

За результатами тестування при недоношеній вагітності достовірність тесту actim Partus сягла 93,3% (один випадок сумнівного тесту), fetal fibronectin test – 80% (в одному випадку негативного результату цього тесту пологи відбулися на 7-му добу після обстеження) (табл. 2).

У 30-35 тиж вагітності чутливість і специфічність обох експрес-тестів становила 100%. У всіх випадках позитивних результатів пологи відбулися протягом 3-5 діб після обстеження (табл. 3).

Однак отримані результати свідчать, що у 50% випадків пологи відбулися на 13-14-ту добу після проведення обстеження, що свідчить про необхідність повторного тестування через 10-12 днів (табл. 3).

Таблиця 1. Результати порівняльного дослідження за допомогою експрес-тестів у вагітних у терміні пологів

Результати тесту	Строк гестації на момент обстеження, тиж		Час від проведення тесту до пологів, дні	
	Actim Partus	Fetal fibronectin test	Actim Partus	Fetal fibronectin test
Позитивний	39,7±0,3 (n=5)	39,5±0,4 (n=4)	2,25±0,75	3,33±1,11
Тест невалідний (відсутність контрольної смужки)	–	1 (n=1)	–	1 доба

Таблиця 2. Результати тестів actim Partus і fetal fibronectin test у терміні вагітності 24-29 тиж (n=11)

Результати тестів	Гестаційний термін на момент обстеження, тиж	Час від проведення тесту до пологів, дні
Actim Partus позитивний (n=2)	27,0±2,0	4,0±1,0
Actim Partus негативний (n=8)	26,6±1,9	19,6±2,8
Actim Partus сумнівний (n=1)	25,5	6,0
Fetal fibronectin test позитивний (n=2)	27,5±1,5	3,5±0,5
Fetal fibronectin test негативний (n=9)	26,6±1,6	17,4±3,9

ВАГІНАЛЬНИЙ pH ТЕСТ

CITOLAB®

Визначення pH вагінального середовища

- Скринінг вагінальної інфекції
- Контроль біоценозу піхви
- Профілактика висхідного інфікування



actim™ PARTUS

Діагностика ризику передчасних пологів

- Маркер визначення фПЗІФР-1 (фосфорильований протеїн-1, що зв'язує інсуліноподібний фактор росту)
- Прогнозування загрози передчасних пологів
- Визначення тактики ведення вагітної жінки



Свідоцтва про державну реєстрацію № 11916/2012 від 11.10.2012, № 8850/2009 від 11.08.2009.

www.pharmasco.com

ДЛЯ ЖІНОЧОГО ЗДОРОВ'Я

ТОВ «ФАРМАСКО». ЛАБОРАТОРІЯ В КИШЕНІ

тел.: +38 (044) 537 08 04

Інформація призначена виключно для медичних установ і лікарів, а також для розповсюдження в рамках спеціалізованих заходів з медичної тематики. e-mail: contact@pharmasco.com



Таблиця 3. Результати тестів actim Partus і fetal fibronectin test у терміни вагітності 30-35 тиж (n=14)

Результати тестів	Гестаційний термін на момент обстеження, тиж	Час від проведення тесту до пологів, дні
Actim Partus позитивний (n=6)	32,8±1,2	4,5±0,8
Actim Partus негативний (n=8)	33,8±0,9	18,8±4,4
Fetal fibronectin test позитивний (n=5)	33,2±1,0	4,8±1,4
Fetal fibronectin test негативний (n=9)	32,8±1,3	17,4±3,9

Висновки

1. Тест-системи actim Partus та fetal fibronectin test є ефективними, простими у виконанні, доступними для прогнозування ПП, дозволяють визначити доцільність та/або зменшити тривалість стаціонарного спостереження, а також медикаментозне навантаження на організм вагітних.

2. Тест-система actim Partus за чутливістю та специфічністю рівноцінна найбільш поширеній за кордоном тест-системі fetal fibronectin test і має широко використовуватись для скринінгу симптомних та безсимптомних пацієнток групи ризику ПП як на амбулаторному, так і на стаціонарному етапах надання акушерсько-гінекологічної допомоги.

Список використаної літератури

1. Дудіна О.О. Деякі характеристики репродуктивного здоров'я жінок України / О.О. Дудіна, Г.Я. Пархоменко, Ю.Ю. Горобець // Здоровье женщины. – 2011. – № 7(68). – С. 146-151.
2. Жук С.І. Ефективне попередження передчасних пологів: від науки до практики / С.І. Жук // Жіночий лікар. – 2013. – № 1(45).
3. Пирогова В.І. Передчасні пологи і передчасний розрив плодових оболонок – питання діагностики і ведення недоношеної вагітності / В.І. Пирогова, С.О. Шурпяк // Медицинские аспекты здоровья женщины. – 2009. – № 6-7(23-24). – С. 60-64.
4. Сидельникова В.М. Невынашивание беременности: руководство для практикующих врачей / В.М. Сидельникова, Г.Т. Сухих. – М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2010. – 536 с.
5. Fonseca E.B. Fetal Medicine Foundation Second Trimester Screening Group. Progesterone and the risk of preterm birth among women with a short cervix / E.B. Fonseca, E. Celik, M. Parra, M. Singh, K.H. Nicolaides // N. Engl.J. Med. – 2007. – V. 357. – P. 462-469.
6. Goldenberg R.L. Epidemiology and causes of preterm birth / R.L. Goldenberg, J.F. Culhane, J.D. Iams, R. Romero // Lancet. – 2008. – V. 371. – P. 75-84.
7. Insulin-like growth factor binding protein-1 detection in preterm labor: evaluation of a bedside test / S.E. Elizur et al. // Am.J. Perinatol. – 2005. – V. 22. – P. 305-309.
8. Mahapatra M. Rapid diagnostic test for prediction of preterm delivery by actim Partus kit / M. Mahapatra // Bioevolution. – 2014. – Vol. 1(03). – P. 80-81.
9. Predictors of preterm birth / F.G. Krupa, D. Faltin, J.G. Cecatti et al. // Int J Gynaecol Obstet. 2006; 94(1): 5-11.
10. Romero R. The preterm parturition syndrome / R. Romero, J. Espinoza, J. Kusanovic et al. // B.J. O. G. – 2006. – V. 113. – P. 17-42.

11. Smith L.K. Socioeconomic inequalities in very preterm birth rates / L.K. Smith, E.S. Draper, B.N. Manktelow, J.S. Dorling, D.J. Field // Arch. Dis. Child. Fetal. Neonatal. Ed. – 2007. – V. 92. – P. 11-14.

12. The combination of short cervical length and pHIGFBP-1 in the prediction of preterm delivery in symptomatic women / L. Danti et al. // J. Matern Fetal Neonatal Med. – 2011. – Vol. 24. – P. 1262-1266.

13. The worldwide incidence of preterm birth: a systematic review of maternal mortality and morbidity // S. Beck, D. Wojdyla, L. Say [et al.] // Bull World Health Organ. 2010 Jan; 88(1): 31-38.

Сравнительная оценка эффективности тест-систем для прогнозирования угрозы преждевременных родов

В.И. Пирогова, А.Г. Мисюра, С.А. Шурпяк

В статье представлены результаты сравнительного исследования чувствительности и специфичности тест-систем actim Partus и fetal fibronectin test. Доказано, что тест-система actim Partus по вышеупомянутым характеристикам равноценна наиболее распространенной за рубежом тест-системе fetal fibronectin test и должна широко использоваться для скрининга симптомных и бессимптомных пациенток группы риска преждевременных родов как на амбулаторном, так и на стационарном этапах оказания акушерско-гинекологической помощи.

Ключевые слова: преждевременные роды, недоношенная беременность, тест-система, actim Partus.

Comparative evaluation of test systems for the prediction of preterm labor

V.I. Pyrohova, A.G. Misyura, S.A. Shurpyak

The article presents the results of a comparative study of the sensitivity and specificity of test systems actim Partus and fetal fibronectin test. It is proved that a test system actim Partus according to the above mentioned characteristics is equivalent to the most common abroad test system fetal fibronectin test, and should be widely used for screening of symptomatic and asymptomatic patients at risk of preterm birth in outpatient and inpatient stages of obstetric and gynecological care.

Keywords: preterm labor, incomplete pregnancy, test system, actim Partus.

Р