

Эффективность применения новых диагностических тестов для определения начала родовой деятельности и несвоевременного излития околоплодных вод

З.С.Ходжаева, В.М.Сидельникова

Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии Росмедтехнологий, Москва

Изучены чувствительность и специфичность качественных тестов Actim™PROM и Actim™PARTUS для определения преждевременного излития околоплодных вод и созревания шейки матки с целью оптимизации акушерской тактики. Обследованы 12 беременных в возрасте от 25 до 35 лет и сроки гестации от 32 до 41 нед. Критерии исключения составили кровотечение во время беременности, пороки развития матки, врожденные аномалии плода. При диагностике начала своевременных родов чувствительность Актим ПАРТУС составила 80,0%, специфичность – 85%; при угрожающих преждевременных родах 88,9 и 100% соответственно.

Ключевые слова: преждевременные роды, Actim™PROM, Actim™PARTUS

Efficacy of using new diagnostic tests to determine the onset of labor and premature discharge of the amniotic fluid

Z.S.Khodjaeva, V.M.Sidel'nikova

Scientific Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Federal Agency of High-Technology Medical Aid, Moscow

The authors studied the sensitivity and specificity of the qualitative tests Actim™PROM and Actim™PARTUS to determine a premature discharge of the amniotic fluid and maturation of the uterine cervix for optimization of obstetric practice. Twelve pregnant women aged from 25 to 35 years with terms of gestation from 32 to 41 weeks were examined. The exclusion criteria were hemorrhage during pregnancy, uterine malformations, congenital malformations of the fetus. The sensitivity of Actim™PARTUS in diagnosing the onset of full-term labor was 80.0%, specificity – 85%. in threatened premature labor 88.9 and 100%, respectively.

Key words: premature labor, Actim™PROM, Actim™PARTUS

Проблема определения готовности организма к родам не теряет своей актуальности и представляет собой практическую задачу для акушеров, решение которой способствует снижению многих интранатальных осложнений в результате правильно выбранной врачебной тактики. Известно, что патологический прелиминарный период при недостаточно зрелой шейке матки с последующим нерациональным родовозбуждением нередко приводят к развитию аномалии родовой деятельности, интранатальной гипоксии плода и, соответственно, экстренному оперативному родоразрешению. Поэтому эффективные подходы к диагностике степени зрелости шейки матки при доношенном сроке беременности и соответствующие дифференцированные подходы к выбору методов родовозбуждения представляют большой научно-практический интерес. Особое значение определение начала родовой деятельности имеет при угрожающих преждевременных родах, так как от временного

интервала зависит качество проведенных лечебно-профилактических мероприятий по подготовке к рождению недоношенного ребенка и его последующее развитие.

Современная диагностика несвоевременного разрыва плодных оболочек в контексте профилактики акушерских и перинатальных осложнений и рациональной медикаментозной терапии также является практически значимой проблемой.

Поскольку бимануальное определение созревания шейки матки с помощью шкалы Bishop при доношенном сроке беременности и менее известной шкалы Arias (таблица) при риске преждевременных родов остается субъективным методом, предметом научно-практического поиска является разработка диагностических тестов, основанных на современных иммунологических исследованиях и являющихся одновременно доступными, клинически эффективными и экономически оправданными.

Учитывая, что несвоевременное излитие околоплодных вод всегда связано с развитием родовой деятельности различными временными рамками, весьма привлекательным представляется поиск таких экспресс-тестов, принцип работы которых основывался бы на детекции специфических одновременно для диагностики подтекания околоплодных вод и начала родовой деятельности белков.

Тест Актим ПАРТУС (Actim™PARTUS) основан на моноклональных антителах, позволяющих определить наличие фосфо-

Для корреспонденции:

Ходжаева Зульфия Сагдуллаевна, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник отделения терапии и профилактики и невынашивания беременности Научного центра акушерства, гинекологии и перинатологии Росмедтехнологий

Адрес: 117997, Москва, ул. Академика Опарина, 4

Телефон: (495) 438-1477

E-mail: zkhodjaeva@mail.ru

Статья поступила 12.09.2006 г., принята к печати 14.01.2007 г.

Таблица. Балльная оценка состояния шейки матки и нижнего сегмента при угрожающих преждевременных родах (Arias F., 1984)

| Параметры | Оценка степени зрелости шейки матки, баллы | | |
|---|--|--|---|
| | 0 | 1 | 2 |
| Нижний сегмент | Не развернут | Тенденция | Развернут |
| Длина шейки матки | > 1,0 см | 0,5–1,0 см | < 0,5 см |
| Состояние наружного и внутреннего зева | Оба – закрыты | Наружный зев – открыт Внутренний зев – закрыт | Цервикальный канал проходим для одного поперечного пальца |
| Расположение шейки матки по отношению к оси малого таза | Кзади | По проводной оси малого таза | Кпереди |
| Консистенция шейки матки | Плотная | Мягковатая | Мягкая |

рилированного протеин-1-связывающего инсулиноподобный фактор роста (ПСИФР-1), секретрируемый децидуальными клетками, концентрация которого повышается по мере созревания шейки матки и присутствующего в высоких концентрациях в околоплодных водах с ранних сроков беременности. Тест Актим ПРОМ (ActimTMPROM) основан на моноклональных антителах, позволяющих определить наличие нефосфорилированных изомеров ПСИФР-1 в пробах влажалищного отделяемого, отсутствующего в норме и появляющегося при преждевременном разрыве плодных оболочек.

Цель исследования: определение чувствительности и специфичности качественных тестов Актим ПРОМ и Актим ПАРТУС для определения преждевременного излития околоплодных вод и созревания шейки матки с целью оптимизации акушерской тактики.

Методы исследования

В качестве пробы использовался цервикальный секрет, забранный из шейки матки стерильным тампоном, который экстрагировался в прилагаемом буферном растворе в течение 10 сек. Затем нижний конец полоски погружали в пробу и выжидали до появления в тестовой зоне жидкости. После этого полоску располагали на горизонтальной поверхности и оценивали результаты через 5 мин. Появление двух полосок свидетельствовало о положительном результате, одной – об отрицательном.

Эффективность диагностических тестов Актим ПРОМ и Актим ПАРТУС, использованных с целью диагностики начала родовой деятельности при своевременных и преждевременных родах, а также для определения преждевременного разрыва плодных оболочек, оценивалась с помощью бимануального исследования с оценкой зрелости шейки матки по шкалам Bishop и Arias, результатов стандартных лабораторных показателей (феномен кристаллизации) и УЗ-методов исследования. Определялась также диагностическая чувствительность и специфичность диагностических тестов.

Критерии включения: срок беременности от 32 до 41 нед.

Критерии исключения: кровотечение во время беременности, пороки развития матки, врожденные аномалии плода.

Результаты исследования

Для диагностики начала своевременных родов тест Актим ПАРТУС был проведен в 12 наблюдениях.

Возраст беременных колебался от 25 до 35 лет (в среднем – $29,4 \pm 1,7$ лет). Первородящих было 9 человек, повторнородящих – 3.

Гормональные нарушения в виде врожденной дисфункции коры надпочечников (2), синдрома поликистозных яичников (1), олигоменореи (4), гипотиреоза и аутоиммунного тиреоидита (1) и/или их сочетания отмечались у 5 женщин.

Привычное невынашивание беременности в анамнезе имело место у 7 женщин, причем у 3 из них самопроизвольное прерывание беременности отмечено после 20 нед гестации, аборт с последующим выкидышем имели место у 3, роды и искусственные аборт – у 2 беременных. Результаты теста Актим ПАРТУС были следующими: положительные – 5, отрицательные – 7.

При проведении ретроспективного анализа исходов родов и результатов теста Актим ПАРТУС было обнаружено: при положительном тесте 3 из 5 беременных родили в течение 24 ч, а остальные две женщины родили в течение 48 ч и 5 сут после проведения исследования. Родовозбуждение не применялось. Роды у четырех женщин были самопроизвольными. У одной роженицы с патологическим прелиминарным периодом экстренное кесарево сечение было произведено в связи с начавшейся острой гипоксией плода при нормальной активности родовой деятельности (открытие шейки матки 7 см) (оценка состояния новорожденного по шкале Апгар 1/4/7 баллов; выписан домой на 8-е сут в удовлетворительном состоянии). Остальные новорожденные родились в удовлетворительном состоянии с нормальными массо-ростовыми показателями и были выписаны домой с матерями на 7-е сут. Величина кровопотери была также физиологической при самопроизвольных и не превышала допустимых величин (не более 700 мл) при оперативном родоразрешении.

При отрицательном тесте Актим ПАРТУС у одной из 7 беременных самопроизвольные роды наступили в течение 36 ч, у остальных 6 – через 7–10 дней после проведения теста. Плановое кесарево сечение по сумме относительных показаний было проведено 3 женщинам. Экстренное кесарево сечение в связи с отсутствием эффекта от родовозбуждения путем в/в капельного введения раствора утеротонической смеси было проведено в одном случае. Одна беременная родила самостоятельно. В этой группе женщин новорожденные родились в удовлетворительном состоянии с нормальными массо-ростовыми показателями и были выписаны домой с матерями на 7-е сут. Величина кровопотери была также физиологической при самопроизвольных и не превышала допустимых величин (не более 700 мл) при оперативном родоразрешении.

Таким образом, при диагностике начала своевременных родов результаты теста Актим ПАРТУС были истинноположительными в 4, ложноположительными в 1, истинноотрицательными в 6, ложноотрицательными в 1 наблюдениях. Диагностическая чувствительность теста составила 80,0, специфичность – 85%.

Тесты Актим ПАРТУС были применены нами также у 13 женщин в возрасте $32,0 \pm 2,3$ лет при угрожающих преждевременных родах в 28–36 нед. Первородящих было 4, повторнородящих – 9, из их числа первородящих – 3 женщины. Многоплодная беременность (двойня) была у шести женщин, четыре из которых наступили после ЭКО. В двух случаях монохориальной диамниотической двойни беременность наступила спонтанно.

Олигоменорея отмечалась у 1, врожденная дисфункция коры надпочечников – у 4, синдром поликистозных яичников – у 3, гипотиреоз и аутоиммунный тиреоидит – у 2 обследованных.

Привычное невынашивание беременности в анамнезе с указанием на потери беременности после 20 нед имело место у 3 из 4 женщин, аборт с последующим выкидышем имели место у 3, роды и искусственные аборты – у 2 беременных. Реконструктивно-пластические операции в анамнезе, направленные на восстановление генеративной функции, отмечали 4 женщины. Беременность с помощью вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) наступила у 6 женщин (после ЭКО – у 5, после индукции овуляции – у 1 женщины).

Хирургическая коррекция истико-цервикальной недостаточности (ИЦН) была проведена в 5 наблюдениях, в том числе при двойне – у 1 пациентки.

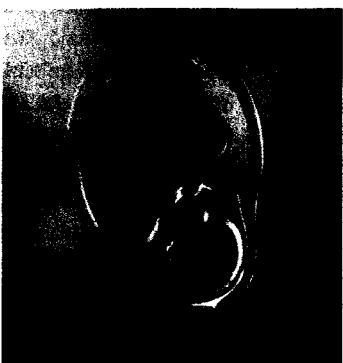
Результаты теста Актим ПАРТУС были следующими: положительных – 8, отрицательных – 5.

Все положительные тесты Актим ПАРТУС были подтверждены развитием регулярной родовой деятельности и раскрытием шейки матки в течение 24–48 ч после проведения теста. Беременные, в т.ч. 4 женщины с двойней, были родоразрешены путем кесарева сечения в экстренном порядке. Показаниями для оперативного родоразрешения явились длительное бесплодие эндокринного генеза в анамнезе и наступление данной беременности после ЭКО, тазовое предлежание одного плода, наличие экстрагенитальных заболеваний. Все новорожденные родились в удовлетворительном состоянии с массоростовыми показателями, близкими к сроку беременности. Пять новорожденных, в т.ч. 4 из двойни, были переведены на 2-й этап выхаживания и были выписаны в течение 14–20 дней после рождения.

Отрицательные результаты теста Актим ПАРТУС в 30–34 нед отмечены в 5 случаях, в том числе у трех женщин с двойней. Все пациентки были родоразрешены путем кесарева сечения (3 – в плановом, 2 – в экстренном порядке) в 36–39 нед беременности. Показания для оперативного родоразрешения были аналогичными с предыдущей когортой женщин. В 1 наблюдении экстренное кесарево сечение было произведено в

связи с развитием регулярной родовой деятельности спустя 48 ч после проведения теста у повторнобеременной одним плодом, а также гестоз II и привычное невынашивание беременности. Все новорожденные родились в удовлетворительном состоянии и массо-ростовыми показателями, близкими к сроку беременности и были выписаны с матерями на 8–10-е сут после рождения.

Таким образом, при проведении теста Актим ПАРТУС при угрожающих преждевременных родах истинноположительный результат был получен в 8 наблюдениях, истинноотрицательный результат – в 4, ложноотрицательный – в 1, ложноположительный результат не отмечался. Диагностическая чувствительность теста составила 88,9%, специфичность – 100%.



- ✓ Высокая чувствительность и специфичность
- ✓ Отсутствие влияния лекарственных средств и различных сред организма человека на результат теста
- ✓ Простое использование в клинической практике
- ✓ Надежный результат через 5 мин
- ✓ Оптимальное соотношение затрат и диагностической ценности

АКТИМ ПРОМ

Диагностика преждевременного разрыва плодных оболочек

Иммунохроматографический тест на определение ПСИФР-1 (протеин -1, связывающий инсулиноподобный фактор роста)

- ✓ обнаружение микроразрывов плодных оболочек
- ✓ «золотой стандарт» диагностики по рекомендации ассоциаций акушеров-гинекологов Германии, Австрии и Японии.

АКТИМ ПАРТУС

Диагностика зрелости шейки матки на различных сроках беременности

Иммунохроматографический тест на определение фПСИФР-1 (фосфорилированная форма протеина-1, связывающего инсулиноподобный фактор роста)

- ✓ оценка риска преждевременных родов
- ✓ определение стратегии ведения физиологических родов

Быстрый результат, которому врач может доверять!

OY Medix Biochemica
Ab Asemate 13,
FIN-02700 Kaunianen Finland

Эксклюзивный дистрибьютор
ООО «Медикана Фарм»
Тел/факс (495)980-78-53
937-21-26
(499)724-51-87



Диагностика преждевременного излития околоплодных вод с помощью теста Актим ПРОМ проведена 24 беременным в возрасте $30,7 \pm 2,7$ лет в 28–40 нед беременности. В 13 наблюдениях результаты теста были положительными, в 11 – отрицательными.

Среди женщин с положительным тестом первобеременных было 6, повторнобеременных первородящих – 2, повторнородящих – 5. В двух случаях имела место беременность двойней, наступившая в результате ЭКО. Хирургическая коррекция ИЦН проводилась в 5 наблюдениях. Элементы околоплодных вод в мазках (феномен кристаллизации) были обнаружены в 12 из 13 наблюдений (92%).

Среди женщин с отрицательным тестом первобеременных было 5, повторнобеременных первородящих – 2, повторнородящих – 4. Беременность двойней имела место в 6 наблюдениях, все после ВРТ. При динамическом УЗИ наряду с жалобами на подтекание околоплодных вод уменьшение их количества было отмечено в двух случаях.

Таким образом, истинноположительные результаты теста Актим ПРОМ имели место в 12, ложноположительные – в 1, истинноотрицательные – в 9 и ложноотрицательные – в 2 наблюдениях. Диагностическая чувствительность теста составила 85,7%, диагностическая специфичность – 90,0%.

Обсуждение

Ранее в качестве биохимических маркеров угрожающих преждевременных родов оценивались многие протеины хориальной и децидуальной тканей (плодовый фибронектин, интерлейкины-1, -6, -8, ФНО- α). Но они также присутствуют в различных концентрациях в других биологических средах: крови, моче и семенной жидкости, что снижает специфичность тестов, основанных на определении какого-либо из перечисленных протеинов [3, 5, 6].

ПСИФР-1 является основным протеином децидуальных клеток, его концентрация в околоплодных водах в 100–1000 раз выше, чем в плазме крови. Фосфорилированный ПСИФР-1 децидуальных клеток является специфическим протеином, практически отсутствующим в околоплодных водах. Благодаря этому различию, источники фосфорилированного и нефосфорилированного ПСИФР-1 определяются с использованием моноклональных антител. Наличие фосфорилированных (децидуальных) изоформ ПСИФР-1 указывает на начало родовой деятельности, в связи с нарушением связей между децидуальной и плодовой оболочками. В то же время обнаружение нефосфорилированных изомеров ПСИФР-1, присутствующего в высоких концентрациях в амниотической жидкости, указывает на несвоевременное излитие околоплодных вод [7, 8].

Высокая специфичность теста Актим ПАРТУС при угрожающих преждевременных родах обусловлена следующими факторами. ПСИФР-1 продуцируется печенью плода и децидуальными клетками, смежными с хориальными оболочками. Плодовый фибронектин локализуется в хориальном слое плодовых оболочек и является молекулой адгезии между плодными и децидуальными оболочками [9], его концентрация повышается при преждевременных родах, особенно в случаях, когда их триггерным механизмом является инфекция. По-видимому, соседствующее расположение источников продукции ПСИФР-1 и плодового фибронектина, а также возможные их перекрестные реакции обуславливают высокую диагностическую ценность

Актим ПАРТУС. Более низкие чувствительность и специфичность теста при доношенном сроке беременности, очевидно, связаны с изложенными выше предполагаемыми факторами.

Мы не ограничивали применение теста Актим ПАРТУС только лишь случаями с одноплодной беременностью, так как принцип действия теста связан с продукцией фосфорилированного ПСИФР-1, зависящей, в первую очередь, от прогестерона [4]. Кроме того, мы применяли этот тест не с целью определения степени созревания шейки матки, а с целью диагностики начала родовой деятельности, когда женщины предъявляли жалобы на менструальноподобные боли в нижних отделах живота, пальпаторно определялась повышенная возбудимость матки и необходимо было решать вопрос о целесообразности и выборе методов родовозбуждения.

Высокая чувствительность теста Актим ПРОМ связана с тем, что в околоплодных водах отмечается наиболее высокая концентрация ПСИФР-1.

Ложноотрицательные результаты теста Актим ПРОМ, возможно, связаны с длительным подтеканием околоплодных вод, их контаминацией с влагалищным секретом и распадом ПСИФР-1 под действием присутствующих во влагалище протеаз.

Таким образом, тесты АктимTMПРОМ и АктимTMПАРТУС фирмы «Medix Biochemica» достаточно эффективны в диагностике преждевременного разрыва плодных оболочек и диагностике начала родовой деятельности, способствуют выбору рациональной врачебной тактики. Вместе с тем предварительные результаты, несмотря на немногочисленные исследования, позволяют предположить более высокую чувствительность теста Актим ПАРТУС при угрожающих преждевременных родах.

Простота использования и быстрота получаемого результата делают тесты АктимTMПРОМ и АктимTMПАРТУС фирмы «Medix Biochemica» чрезвычайно удобными в практике стационаров и, особенно, на уровне приемных отделений.

Литература

1. Arias F. High risk pregnancy and delivery – St Louis: C.V. Mosby, 1984.
2. Bishop E.H. Pelvic scoring for elective induction. *Obstet Gynecol* 1964; 24: 266–8.
3. Englis S.R., Jeremias J., Kuno K., Lescale K., et al. Detection of tumour necrosis factor- α , interleukin-6 and fetal fibronectin in the lower genital tract during pregnancy: Relation to outcome. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 171: 5–10.
4. Gao J., Mazella J., Suwanichkul A., et al. Activation of the insulin like growth factor binding protein-1 promoter by progesterone receptor in decidualized human endometrial stromal cells. *Mol Cell Endocrinol* 1999; 153: 11–7.
5. Guibourdenche J., Luton D., Andre E., et al. Rapid detection of insulin like growth factor-binding protein-1 and foetal fibronectin in cervico-vaginal secretions to diagnose premature membrane rupture – *Ann Clin Biochem* 1999; 36: 388–90.
6. Honest H., et al. Accuracy of cervicovaginal fibronectin test in predicting risk of spontaneous preterm birth: systemic review. *BMJ* 2002; 325(10): 301.
7. Kekki M., Kurki T., Karkkainen T., et al. Insulin-like growth factor-binding protein-1 in cervical secretion as a predictor of preterm delivery: *Acta Obstet Gynecol Scand* 2001; 80: 546–51.
8. Lembed A., Eroglu D., Erqin T., et al. New rapid bed-side test to predict preterm delivery: phosphorylated insulin-like growth factor binding protein-1 in cervical secretions. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2002; 81: 706–12.
9. Paternoster D., Pignatura R., Grella P. Insulin-like growth factor protein test (ILGF-1) in predicting preterm delivery in: *Labor and Delivery. The proceeding of the 2nd World Congress on Labor and Delivery. May 1997, Rome, Italy. Ed. By Cosmi E.V., Associate editor G. Montanino. The Parthenon Publishing Group. New York, London, 1997: 375–8.*