

ЕФЕКТИВНІСТЬ ПРЕВЕНТИВНИХ МЕТОДІВ ТА ЇХ КОМБІНАЦІЙ У ПРОФІЛАКТИЦІ ПЕРЕДЧАСНИХ ПОЛОГІВ

Проф. О. В. Грищенко, доц. С. В. Коровай, проф. І. В. Ляхно***

Харківська медична академія післядипломної освіти,

***Комунальне некомерційне підприємство «Міський перинатальний центр»**

Харківської міської ради,

****Харківський національний університет ім. В. Н. Каразіна**

Прогнозування і профілактика передчасних пологів є значною проблемою сучасного акушерства. Перспективним є використання ультразвукової цервікометрії та індексу плацентарного ангіогенезу для прогнозування передчасних пологів. Метою роботи було вивчення ефективності використання серкляжу, песарію, інтравагінального прогестерону або їх комбінацій у профілактиці передчасних пологів.

Усього було обстежено 292 вагітні. Їх було розподілено на кілька груп відповідно до результатів вивчення довжини шийки матки та рівня співвідношення між плацентарним фактором росту (placental growth factor, PlGF) та fms-подібною тирозинкіназою (sFlt-1). До I групи були віднесені жінки з негативним результатом скринінгу. У інших групах були жінки з «короткою» шийкою та порушеним ангіогенезом у плаценті. У II групі спостерігалися жінки, яким проводили серкляж. У III групі — вводили песарій; IV групі призначали інтравагінальний прогестерон; у V використовували серкляж і песарій; а у VI — серкляж і прогестерон інтравагінально.

Вагітність завершилася терміновими пологами у 159 пацієнток, а передчасно народили 133 жінки. Серед пацієнток, які мали позитивні результати скринінгу на невиношування, застосування превентивних заходів або їх комбінацій мало досить рівні результати. Проте найбільшу ефективність продемонструвало застосування прогестерону та цервікального серкляжу. Деякими обмеженнями в цій роботі були невеликий обсяг вибірки та відсутність інформації про використання антикоагулянтних, дезагрегантних і токолітичних засобів у обстежених жінок.

Ключові слова: передчасні пологи, прогнозування, профілактика.

Передчасні пологи є значною медико-соціальною проблемою. Їх наслідки мають вплив не лише на стан новонародженого та його здоров'я у майбутньому, а й негативно відображаються на психологічному стані та репродуктивному потенціалі подружньої пари [1]. Важливим завданням є прогнозування ризику передчасних пологів задля своєчасного проведення превентивних заходів.

Для предикції дострокового переривання вагітності як базового методу використовують ультразвукову цервікометрію. Оскільки порушення плацентарної відіграють певну роль у патогенезі невиношування вагітності, то вивчення балансу між ангіогенною — плацентарним фактором росту (placental growth factor, PlGF) та протиангіогенною речовиною — fms-подібною тирозинкіназою (sFlt-1) є досить обґрунтованим [2]. Наявність вкорочення шийки матки свідчить

про ймовірність передчасних пологів та потребує застосування превентивних інтервенцій. Як запобіжну інтервенцію застосовують серкляж, песарій або інтравагінальний прогестерон. Можливе також сумісне використання серкляжу та песарію або серкляжу та інтравагінального прогестерону [3]. Відомо, що використання песарію збільшує кількість виділень із піхви [4, 5]. Це виключає можливість інтравагінального застосування препаратів прогестерону в жінок із песарієм.

Мета роботи — вивчення ефективності використання серкляжу, песарію, інтравагінального прогестерону або їх комбінацій у профілактиці передчасних пологів.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Усього у проспективному дослідженні взяли участь 292 вагітні. Усім залученим до роботи

жінкам у терміні 16 тижнів проводили ультразвукову цервікометрію на апараті Voluson 730 (GE Healthcare, США), а також вивчали концентрацію в сироватці крові PlGF та sFlt-1 методом електрохемілюмінесцентного імуноаналізу за допомогою аналізатора Cobas e411 (Roche diagnostics, Швейцарія). Для прогнозування передчасних пологів було використано два основних маркера: вкорочення шийки матки за даними ультразвукової цервікометрії менше 30 мм, а також співвідношення sFlt-1/PlGF понад 50 ум. од. [1, 3, 5]. Усім жінкам із підвищеним ризиком передчасних пологів виконували одну з інтервенцій (серкляж, песарій, інтравагінальний прогестерон) або їх комбінації. За наявності в анамнезі пізніх викиднів або дуже ранніх передчасних пологів, а також у разі передчасного розриву плодових оболонок під час попередньої вагітності перевагу віддавали проведенню серкляжу. Потім спостерігали далі та оцінювали ефективність превентивних заходів відповідно до наслідків вагітності. У I групі було 56 жінок, які не отримували жодної профілактики внаслідок нормальних показників цервікометрії та індексу ангиогенезу. Група II нараховувала 64 пацієнтки, яким проводили серкляж. Групу III склали 46 жінок, яким застосовували песарій. У IV групі під спостереженням перебували 44 жінки, які отримували препарат прогестерона мікронізованого у капсулах 200 мг інтравагінально 2 рази на день. До V групи було віднесено 40 вагітних із комбінацією серкляжу та песарію. А в VI групі було 42 жінки, яким проводили серкляж і додатково призначали прогестерон інтравагінально.

Статистичне опрацювання отриманих результатів проводили з використанням ліцензійних стандартизованих пакетів прикладних програм багатовимірного статистичного аналізу SPSS for Windows Release 19,0 (SPSS Inc. Chicago, Illinois, ліцензія № 15G09207000A). Відмінності вважали

статистично значущими в разі $p < 0,05$, відповідно, до критерію χ^2 . Для оцінки ризику виникнення передчасних пологів здійснювали розрахунок відносного ризику (ВР) із визначенням чутливості та специфічності за допомогою програми MedCalc (MedCalc Software, Mariakerke, Belgium) v.9.6.4.0.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

У процесі проведених досліджень було встановлено, що середній вік обстежених за групами не мав вірогідних відмінностей і становив: I група — $26,6 \pm 5,1$ років, II — $25,7 \pm 4,2$ років, III — $26,1 \pm 2,7$ років, IV — $26,3 \pm 2,2$ років, V — $26,8 \pm 4,4$ років, VI — $25,9 \pm 3,4$ років. Загалом позитивний результат скринінгу, який свідчив про підвищений ризик передчасних пологів, мали 236 жінок. У 6 жінок, у яких відбулися передчасні пологи, показники цервікометрії та співвідношення sFlt-1/PlGF були в межах нормальних значень. ВР передчасних пологів у пацієток із позитивними результатами біофізичного та біохімічного маркерів передчасних пологів був $8,134$ (95 %, довірчий інтервал (ДІ) — $3,844$ – $17,213$). Водночас зазначено однакову чутливість 97,7 % і специфічність 97,7 %. Це свідчило про високу точність цієї методики скринінгу.

Вагітність завершилася терміновими пологами в 159 пацієток, а передчасно народили 133 жінки. Серед усіх обстежених найменшу кількість передчасних пологів мали пацієнтки I групи (табл. 1). Це було повністю логічним. Серед пацієток, які мали позитивні результати скринінгу на невиношування, застосування превентивних заходів або їх комбінацій мало досить рівні результати. Отримані результати демонстрували, що застосування методів профілактики викликало переважання кількості передчасних пологів у пізніші терміни за винятком групи, де було використано серкляж і песарій разом. Це не суперечить даним інших дослідників [6, 7].

Таблиця 1

Розподіл термінів завершення вагітності в обстежених пацієток

Термін розродження (тижні)	Кількість випадків передчасних пологів (%) за групами					
	I	II	III	IV	V	VI
23–31	2 (0,7)	8 (2,7) ¹	10 (3,4) ¹	11 (3,8) ¹	11 (3,8) ¹	10 (3,4) ¹
31–36	4 (1,4)	24 (8,2) ¹	16 (5,5) ¹	16 (5,5) ¹	9 (3,1) ¹	12 (4,1) ¹
37–41	50 (17,1)	32 (11,0) ¹	20 (6,8) ¹	17 (5,8) ¹	20 (6,8) ¹	20 (6,8) ¹

Примітка. ¹ — $p < 0,05$ за критерієм χ^2 порівняно з жінками з нормальним перебігом вагітності.

Підрахунок ВР передчасних пологів за групами обстежених дав змогу встановити деякі закономірності. У пацієнок, яким проводили серкляж, ВР становив 4,667 (95 %, ДІ — 2,108–10,332). Чутливість і специфічність були 84,2 і 61,0 %, відповідно. Порівняно до ВР у всіх жінок із позитивними результатами скринінгу використання серкляжу демонструвало певне зниження цього показника. ВР у жінок, які використовували песарій, був 5,275 (95 %, ДІ — 2,376–11,710). Чутливість і специфічність — 81,3 і 71,4 %. Це також нижче, ніж у жінок із «короткою» шийкою та порушенням ангиогенезу в плаценті загалом, але вище, ніж у жінок із цервікальним серкляжем. У обстежених вагітних III групи, які отримували прогестерон інтравагінально, ВР був найнижчим порівняно з попередніми групами — 3,606 (95 %, ДІ — 1,552–8,376). Проте чутливість і специфічність були дещо знижені — 73,9 і 64,9 %, відповідно. У разі сумісного використання серкляжу та песарію ВР перебував на рівні 4,667 (95 %, ДІ — 2,061–10,565). Чутливість і специфічність тесту — 76,9 і 71,4 %. Тобто додаткове використання песарію до цервікального серкляжу не підвищувало ефективність профілактики передчасних пологів. А от у разі комбінованого застосування серкляжу та інтравагінального прогестерону ВР був навіть вищий за ізольоване вживання серкляжу — 4,889 (95 %, ДІ — 2,177–10,981). Чутливість і специфічність

були, відповідно, 78,6 і 71,4 %. Отже, найкращу ефективність продемонструвало застосування прогестерону та цервікального серкляжу, що відповідає результатам останніх досліджень [7].

Слід зауважити, що існують певні показання до використання серкляжу, пов'язані з наявністю істміко-цервікальної недостатності [2]. Також відомо, що прогестерон може пригнічувати імунну відповідь організму матері, а також сприяти ангиогенезу в плаценті [8, 9]. Деякими обмеженнями в цій роботі були невеликий обсяг вибірки та відсутність інформації про використання антикоагулянтних, дезагрегантних і токолітичних засобів у обстежених жінок.

ВИСНОВКИ

1. Запропонована методика скринінгу з використанням ультразвукової цервікометрії та індексу ангиогенезу в плаценті має значну прогностичну точність.

2. Найбільшу профілактичну ефективність продемонструвало використання прогестерону інтравагінально, а також цервікального серкляжу.

До подальших *перспектив* досліджень належить створення диференційного підходу на підставі розширення показників, які мають бути використані в програмі скринінгу, до використання профілактичних заходів. Це допоможе чіткіше деталізувати показання до використання кожного з них або їх комбінацій.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Preterm labor and birth management: Recommendations from the European Association of Perinatal Medicine / G. C. Di Renzo et al. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2017. Vol. 30, № 17. P. 2011–2030. <https://doi.org/10.1080/14767058.2017.1323860>.
2. Detection of angiogenic factors in midtrimester amniotic fluid and the prediction of preterm birth / S. E. Lee et al. *Taiwan J Obstet Gynecol.* 2016. Vol. 55. P. 539–544.
3. Berghella V., Saccone G. Cervical assessment by ultrasound for preventing preterm delivery. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019. Vol. 9, № 9. CD007235. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD007235.pub4>.
4. Лахно І. В., Коровай С. В. Актуальні питання прогнозування і профілактики передчасних пологів. *Здоров'я жінки.* 2020. № 1. С. 8–13. <https://doi.org/10.15574/HW.2020.147.8>.
5. Prevention of spontaneous preterm birth: Guidelines for clinical practice from the French College of Gynaecologists and Obstetricians (CNGOF) / L. Sentilhes et al. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2017. Vol. 210. P. 217–224. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2016.12.035>.
6. Luteal start vaginal micronized progesterone improves pregnancy success in women with recurrent pregnancy loss / M. D. Stephenson et al. *Fertil Steril.* 2017. Vol. 107, № 3. P. 684–690. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2016.11.029>.
7. Treatment efficacy for idiopathic recurrent pregnancy loss-systematic review and meta-analysis / E. Rasmak Røepke et al. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2018. Vol. 97, № 8. P. 921–941. <https://doi.org/10.1111/aogs.13352>.
8. Vaginal progesterone for preventing preterm birth and adverse perinatal outcomes in singleton gestations with a short cervix: a meta-analysis of individual patient data/ R. Romero et al. *Am J Obstet Gynecol.* 2018. Vol. 218, № 2. P. 161–180. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2017.11.576>.

9. Cervical cerclage, pessary, or vaginal progesterone in high-risk pregnant women with short cervix: a randomized feasibility study / A. Care et al. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2019. Vol. 34, № 1. P. 1–9. <https://doi.org/10.1080/14767058.2019.1588245>.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРЕВЕНТИВНЫХ МЕТОДОВ И ИХ КОМБИНАЦИЙ В ПРОФИЛАКТИКЕ ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫХ РОДОВ

Проф. О. В. Грищенко, доц. С. В. Коровай, проф. И. В. Лахно***

Прогнозирование и профилактика преждевременных родов является значительной проблемой современного акушерства. Перспективным является использование ультразвуковой цервикометрии и индекса плацентарного ангиогенеза для прогнозирования преждевременных родов. Целью работы было изучение эффективности использования серкляжа, пессария, интравагинального прогестерона или их комбинаций в профилактике преждевременных родов.

Всего были обследованы 292 беременные. Они были разделены на несколько групп в соответствии с результатами изучения длины шейки матки и уровня соотношения между плацентарным фактором роста (*placental growth factor, PlGF*) и *fms*-подобной тирозинкиназой (*sFlt-1*). К I группе были отнесены женщины с отрицательным результатом скрининга. В других группах были женщины с «короткой» шейкой и нарушенным ангиогенезом в плаценте. Во II группе наблюдались женщины, которым проводили серкляж. В III группе вводили пессарий; IV группе назначали интравагинальный прогестерон; в V использовали серкляж и пессарий; а в VI — серкляж и прогестерон интравагинально.

Беременность завершилась срочными родами у 159 пациенток, а преждевременно родили 133 женщины. Среди пациенток, имевших положительные результаты скрининга на невынашивание, применение превентивных мер или их комбинаций имело довольно равные результаты. Однако лучшую эффективность показало использование прогестерона и цервикального серкляжа. Некоторыми ограничениями в данной работе были небольшой объем выборки и отсутствие информации об использовании антикоагулянтов, дезагрегантов и токолитических средств у обследованных женщин.

Ключевые слова: преждевременные роды, прогнозирование, профилактика.