

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА МЕТОДОВ ДИАГНОСТИКИ ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫХ РОДОВ

Дж.Ф. Курбанова, Н.А. Шахбазова, Л.Р. Сулейманова, Х.М. Адыгёзалова, К.Х. Эфендиева
Научно-Исследовательский Институт Акушерства и Гинекологии Министерства Здравоохранения
Азербайджанской Республики

Ключевые слова: преждевременные роды, цервикометрия, предикторы родов, плацентарный альфа-микроглобулин-1, белок-1, связывающий инсулиноподобный фактор роста, фетальный фибронектин

Преждевременные роды считаются серьезной медико-социальной и демографической проблемой из-за частоты неблагоприятных перинатальных исходов, а также перинатальной смертности [1,2,3]. Тем не менее, существующие проблемы, связанные с преждевременными родами во всем мире, не нашли своего решения. Одним из главных вопросов является правильная диагностика преждевременных родов. По данным многих исследований, до 33% женщин госпитализируются по поводу проблем, связанных с подозрением на преждевременные роды. Но до 85% госпитализированных беременных не рожают в течение следующих 7 дней и получают различную медикаментозную терапию [4]. К ним относятся кортикостероиды и токолитики, антибиотики, хирургическая коррекция шейки матки, пессарии, препараты прогестерона и т. д., что приводит к ненужным и потенциально вредным методам лечения.

Были предложены различные биохимические маркеры для выявления женщин с риском спонтанных преждевременных родов. Наиболее распространенные из них: фетальный фибронектин (fFN), белок-1, связывающий инсулиноподобный фактор роста (IGFBP-1), плацентарный альфа-микроглобулин-1 (PAMG-1). Способность прогнозировать сроки родоразрешения у беременных с признаками угрозы преждевременных родов, поможет решить две взаимосвязанные задачи: обеспечить раннее профилактическое лечение и избежать напрасной госпитализации, лечения и использования ресурсов больницы.

Цель исследования. Выяснить прогностическую ценность экспресс-маркеров (плацентарный альфа-микроглобулин-1, белок-1, связывающий инсулиноподобный фактор роста, фетальный фибронектин) в диагностике преждевременных родов.

Материалы и методы исследования. Проведено проспективное рандомизированное когортное исследование, включившее 86 беременных основной группы, получавших стационарное лечение по поводу угрозы преждевременных родов в 2023-2024 г. на базе «НИИ Акушерства и Гинекологии» Минздрава Азербайджана на различных сроках беременности.

В исследовании было проведено изучение специфических маркеров (плацентарный альфа-микроглобулин-1 (PAMG-1), белок-1, связывающий инсулиноподобный фактор роста (IGFBP-1), фетальный фибронектин (fFN)) во влагалищном отделяемом беременных с угрозой преждевременных родов. Этот диагноз был выставлен при укорочении шейки матки менее 25 мм по данным ультразвуковой цервикометрии. Плацентарный альфа-микроглобулин был определен посредством QIAGEN Sciences AmniSure ROM Test (США). Для выявления белка-1, связывающий инсулиноподобный фактор роста, был использован AMP rapid test IGFBP-1 AMEDA Labordiagnostik GmbH (Австрия), для фетального фибронектина - StrongStep Fetal Fibronectin Rapid Test (Китай).

В исследовании беременные были разделены на 3 группы по гестационному сроку: I группа - 22-28 недель беременности - 24 человека (28%), II группа - 29-33 недель беременности - 43 человека (50%), III группа - 34-37 недель беременности - 19 человек (22%).

Все пациентки подписали информированное добровольное согласие об участии в данном исследовании.

Статистическую обработку данных проводили с использованием пакета прикладных программ «Excel», «SPSS Statistics 22.0». Для показателей, характеризующих качественные признаки, указывали абсолютное значение (*n*) и относительную

величину (%), для проверки статистических гипотез использовали критерий хи-квадрат (χ^2). При интерпретации результатов за критическую принята величина $p < 0,05$. Прогностическую ценность маркеров оценивали по таким данным, как чувствительность маркера (Se,%), специфичность маркера (Sp,%), положительная прогностическая ценность (PV+), отрицательная прогностическая ценность (PV-).

Результаты исследования и обсуждение. Возраст беременных составлял от 17 до 58 лет, распределение беременных по возрасту: менее 20

лет – 15 беременных (17,4%), 21-30 лет – 28 беременных (32,5%), 31-40 лет – 26 беременных (30,2%), старше 41 года – 17 беременных (19,7%). Пациентки различных групп были сопоставимы по возрасту.

У пациенток с угрозой преждевременных родов были использованы вышеописанные маркеры в виде стрип-тестов. Была определена прогностическая значимость, чувствительность и специфичность различных маркеров, представленные в таблице 1.

Таблица 1.

Прогностическая оценка лабораторных маркеров преждевременных родов (n=86)

Маркер	Результат теста	Количество пациентов (n/%)	Преждевременные роды		Se,%	Sp,%	PV+	PV-
			Произошли (n)	Не произошли (n)				
PAMG-1	Положительный	75/87,2	71	4	95,9	66,6	94,6	72,7
	Отрицательный	11/12,8	3	8				
IGFBP-1	Положительный	62/72,1	58	4	87,9	80,0	93,5	66,7
	Отрицательный	24/27,9	8	16				
fFN	Положительный	66/76,7	60	6	77,9	33,3	90,9	15,0
	Отрицательный	20/23,3	17	3				

Оказалось, что тест с PAMG-1 был положительным в 87,2% случаев, тест с IGFBP-1 был положительным у 72,1% беременных, а тест с fFN был положительным в 76,7% случаев. Прогностическая оценка проводилась по следующим показателям:

- чувствительность (Se) плацентарного альфа-микроглобулина-1 составила 95,9%, белка-1, связывающий инсулиноподобный фактор роста, - 87,9%, фетального фибронектина - 77,9%;
- положительная прогностическая ценность (PV+) была высокой для всех тестов и колебалась от 90,9 до 94,6%;
- отрицательная прогностическая ценность (PV-) была наибольшей для плацентарного

альфа-микроглобулина-1 (72,7%), для белка, связывающего инсулиноподобный фактор роста-1, - 66,7% и очень низкой для фетального фибронектина - 15%;

- что касается специфичности (Sp), то следует сказать, что самый высокий результат получен для белка-1, связывающего инсулиноподобный фактор роста - 80%, а для фетального фибронектина - самый низкий результат - 33,3%.

Было проанализировано значение каждого маркера в нашем исследовании в зависимости от срока беременности и результаты представлены в следующих таблицах (таблицы 2, 3, 4).

Таблица 2.
Зависимость прогностической ценности плацентарного альфа-микроглобулина-1 от срока беременности

Срок гестации	Результат теста PAMG-1	Количество пациентов (n/%)	Преждевременные роды		Se,%	Sp,%	PV+	PV-
			Произошли (n)	Не произошли (n)				
22-28 (24)	Положительный	22/91,7	21	1	95,5	50,0	95,5	50,0
	Отрицательный	2/8,3	1	1				
29-33 (43)	Положительный	39/90,7	37	2	97,4	60,0	94,9	75,0
	Отрицательный	4/9,3	1	3				
34-37 (19)	Положительный	12/63,1	7	5	70,0	44,4	58,3	57,1
	Отрицательный	7/36,8	3	4				

В результате анализа выявлено, что тест PAMG-1 более информативен на 22-33 неделе и положителен у 91,7% беременных на 22-28 неделе, у 90,7% беременных на 29-33 неделе, при этом положительный результат на 34-37 неделе был выявлен у 63,1% больных. Оценка прогностической ценности подтвердила эту тенденцию, чувствительность тестов на 22-33 неделе колебалась в пределах 95,5-97,4%, PV+ - 94,9-95,5%, а специфичность и PV - 50-75%. Прогностическая ценность теста PAMG-1 на 34-37 неделе была низкой и колебалась от 44,4% до 70%.

Метаанализ 15 исследований, включающий 1906 женщин, выявил высокую точность ПАМГ для прогнозирования преждевременных в

течение 7 и 14 дней после тестирования у беременных с клиническими симптомами [5].

Исследование маркера белка-1, связывающего инсулиноподобный фактор роста, в отделяемом влагалища в зависимости от срока беременности показало, что данный тест чаще был выявлен на 22-33 неделе у беременных с риском преждевременных родов: у 83,3% беременных на 22-28 неделе, у 81,4% на 29-33 неделе. На 34-37 неделе этот тест был положителен только в 36,8% случаев и отрицательный в 63,2%. Прогностические показатели также подтверждают полученные результаты (таблица 3).

Таблица 3.
Прогностическая ценность белка-1, связывающего инсулиноподобный фактора роста, в зависимости от гестационного срока

Срок гестации	Результат теста IGFBP-1	Количество пациентов (n/%)	Преждевременные роды		Se,%	Sp,%	PV+	PV-
			Произошли (n)	Не произошли (n)				
22-28 (24)	Положительный	20/83,3	16	4	94,1	42,9	80,0	75,0
	Отрицательный	4/16,7	1	3				
29-33 (43)	Положительный	35/81,4	31	4	93,9	60,0	88,6	75,0
	Отрицательный	8/18,6	2	6				
34-37 (19)	Положительный	7/36,8	4	3	58,3	63,6	63,6	58,3
	Отрицательный	12/63,2	5	7				

Согласно клиническому протоколу по диагностике и лечению преждевременных родов Азербайджанской Республики (2014), начало преждевременных родов можно диагностировать при длине шейки матки $\leq 2,5$ см по данным ультразвукового исследования или при наличии ФФН в пещечно-влагалищных выделениях [6].

Исследование фетального фибронектина у беременных с риском преждевременных родов позволило получить следующие результаты: на сроке 22-28 недель положительный результат теста выявлен у каждой второй беременной, на сроке 29-33 недели - у 83,7% беременных, а самые высокие показатели выявлены на 34-37 неделе

беременности – у 94,7% беременных. Оценка прогностической значимости этого маркера была

выше у беременных со сроком гестации 34-37 недель: Se – 100%, PV+ 88,9%, PV- 100%.

Таблица 4.
Зависимость прогностического значения маркера фибронектина плода от срока беременности

Срок гестации	Результат теста фетального фибронектина	Количество пациентов (n/%)	Преждевременные роды		Se,%	Sp,%	PV+	PV-
			Произошли (n)	Не произошли (n)				
22-28 (24)	Положительный	12/50,0	4	8	40,0	42,9	33,3	50,0
	Отрицательный	12/50,0	6	6				
29-33 (43)	Положительный	36/83,7	22	14	88,5	22,2	62,2	54,1
	Отрицательный	7/16,3	3	4				
34-37 (19)	Положительный	18/94,7	16	2	100,0	33,3	88,9	100,0
	Отрицательный	1/5,3	-	1				

По данным Y. Chekmez et al. диагностическая точность ПАМГ-1 аналогична фетальному фибронектину в плане прогнозирования преждевременных родов в течение 7 дней (исследование проводилось на 72 беременных, положительные прогностические значения ПАМГ-1, ФФН и длины шейки матки составили 73,3%, 82,3% и

64,2% соответственно, а отрицательные прогностические значения -92,9%, 90,9% и 86,2% соответственно) [7].

В нашем исследовании был проведен сравнительный анализ вышеописанных маркеров преждевременных родов (табл. 5).

Таблица 5.
Сравнительная оценка различных экспресс-маркеров преждевременных родов

Срок гестации	ПАМГ-1 (1), %	IGFBP-1 (2), %	fFN (3), %	p между 1 и 2 гр.	p между 1 и 3 гр.	p между 2 и 3 гр.
22-28 (24)	91,7	83,3	50,0	>0,05	<0,01	<0,05
29-33 (43)	90,7	81,4	83,7	>0,05	>0,05	>0,05
34-37 (19)	63,1	36,8	94,7	<0,01	<0,01	<0,001

Сравнительный анализ полученных показателей позволил прийти к выводу, что плацентарный альфа-микроглобулин-1 и белок-1, связывающий инсулиноподобный фактор роста, более информативны в диагностике глубоких преждевременных родов (22-28 недель) и имеют высокую чувствительность и специфичность (положительная прогностическая ценность PV+ составляет 95,5% и 80%, соответственно), тогда как фетальный фибронектин позволяет прогнозировать преждевременные роды лишь в 50% случаев (PV + 33,3%). Напротив, на 34-37 неделе фетальный фибронектин является более информативным

маркером в диагностике преждевременных родов (PV+ 88,9%).

Выводы:

1. При длине шейки матки от 10 до 25 мм специфическими маркерами преждевременных родов являются плацентарный альфа-микроглобулин-1, белок-1, связывающий инсулиноподобный фактор роста, и фетальный фибронектин.

2. Значение этих специфических маркеров варьируется в зависимости от срока гестации и для каждого срока существуют свои более информативные тесты. На сроке беременности 22-28 недель наибольшую прогностическую ценность

имеют плацентарный альфа-микроглобулин-1 и белок-1, связывающий инсулиноподобный фактор роста (PV+ составляет 95,5% и 80%, соответственно). Фетальный фибронектин позволяет прогнозировать преждевременные роды только в 50% случаев на этом сроке (PV+33,3%).

3. В 34-37 недель, наоборот, фетальный фибронектиновый тест является наиболее информативным маркером в диагностике преждевременных родов и в большинстве случаев положителен (PV+ 88,9%). Плацентарный альфа-микроглобулин-1 и белок-1, связывающий инсулиноподобный фактор роста, зарегистрированы в 1,5 раза и 2,6 раза реже (PV+ 58,3% и 63,6% соответственно).

4. При риске преждевременных родов у беременных на сроке гестации 29-33 недели все пробы

выявляются во влагилицном содержимом с высокой частотой: PAMG-1 (90,7%), fFN (83,7%), IGFBP-1 (81,4%). Все эти маркеры характеризуются высокой чувствительностью и специфичностью, что важно с точки зрения применения в клинической практике.

Список сокращений:

fFN - фетальный фибронектин

IGFBP-1 - белок 1, связывающий инсулиноподобный фактор роста

PAMG-1 - плацентарный альфа-микроглобулин-1

Se - чувствительность

PV+ – положительная прогностическая ценность

PV- – отрицательная прогностическая ценность

Sp – специфичность

SUMMARY

Comparative assessment of methods for diagnosing preterm birth

*J.F. Gurbanova, N.A. Shakhbazova,
L.R. Suleymanova, Kh.M. Adigozalova,
K.Kh. Efendieva*

*Scientific Research Institute of Obstetrics and
Gynecology. The Ministry of Health of the
Republic of Azerbaijan*

Key words: *premature birth, cervicometry,
predictors of labor, placental alpha microglobulin-1,
insulin-like growth factor-binding protein-1,
fetal fibronectin*

A prospective randomized cohort study was conducted, which included 86 pregnant women of the main group who received inpatient treatment for the threat of premature birth in 2023-2024 on the basis of the Research Institute of Obstetrics and Gynecology of the Ministry of Health of Azerbaijan at various stages of pregnancy. Biochemical markers were examined to identify women at risk of spontaneous preterm birth (fetal fibronectin, insulin-like growth factor-binding protein 1, placental alpha-microglobulin-1). It was found that the value of these specific markers varied depending on the gestational age and for each period there are more informative tests. At 22-28 weeks of pregnancy placental alpha-microglobulin-1 and insulin-like growth factor-binding protein-1 have the greatest prognostic value.

XÜLASƏ

Vaxtından əvvəl doğuşların diaqnostik üsullarının müqayisəli qiymətləndirilməsi

*C.F. Qurbanova, N.A. Şahbazova,
L.R. Süleymanova, X.M. Adıgözəlova,
K.X. Efendiyeva*

*Elmi-Tədqiqat Mamalıq və Ginekologiya İnstitutu
Səhiyyə Nazirliyi, Bakı, Azərbaycan*

Açar sözlər: *vaxtından əvvəl doğuşlar,
servikometriya, doğuşun prediktorları, plasental alfa-
mikroqlobulin-1, insulinəbənzər böyümə
faktorubirləşdirici protein-1, fetal fibronektin*

Azərbaycan Səhiyyə Nazirliyinin Elmi-Tədqiqat Mamalıq və Ginekologiya İnstitutunun bazasında 2023-2024-cü illərdə vaxtından əvvəl doğuş təhlükəsi ilə əlaqədar stasionar müalicə alan əsas qrupdan olan 86 hamilə qadının daxil olduğu perspektiv randomizə olunmuş kohort tədqiqatı aparılıb. Hamiləliyin müxtəlif mərhələlərində spontan vaxtından əvvəl doğuş riski olan qadınları müəyyən etmək üçün biokimyəvi markerlər araşdırıldı (fetal fibronektin, insulinəbənzər böyümə faktorubirləşdirici protein-1, plasental alfa- mikroqlobulin-1). Bu spesifik markerlərin dəyərinin hestasiya muddətindən asılı olaraq dəyişikli və hər dövr üçün daha informativ testlərin olduğu aşkar edilmişdir. Hamiləliyin 22-28 həftəsində plasental alfa-mikroqlobulin - 1 və insulinəbənzər

At 34-37 weeks, on the contrary, the fetal fibronectin test is the most informative marker in the diagnosis of preterm birth.

faktorubirləşdirici protein-1 ən böyük proqnoz dəyərinə malikdir. 34-37-ci həftələrdə, əksinə, fetal fibronektin testi vaxtından əvvəl doğuşun diaqnozunda ən məlumatlandırıcı markerdir.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ахметгалиев А.Р., Фаткуллин И.Ф., Мунавирова А.А. и др. Алгоритм идентификации угрозы преждевременных родов // Казанский медицинский журнал. – 2017. – Т. 98. – №. 1. – С. 132 – 136.
2. Фаткуллин И.Ф., Ахметгалиев А.Р., Мунавирова А.А. и др. Преимущества применения диагностической экспресс-тест-системы для определения плацентарного α -микроглобулина-1 в цервикальном содержимом для идентификации начавшихся/угрожающих преждевременных родов // Акушерство и гинекология. – 2018. – №. 1. – С. 62 – 68.
3. K. Kosinska-Kaczynska, I. Szymusik, D. Bomba-Opon, A. Zyguła, M. Wielgos. Rapid cervical pHIGFBP-1 test in asymptomatic twin pregnancies is inefficient in predicting preterm delivery prior to 34 gestational weeks. *Ginekol Pol.* 2018;89(6):321-325. doi: 10.5603/GP.a2018.0055
4. J. C. Melchor, A. Khalil, D. Wing, E. Schleussner, D. Surbek. Prediction of preterm delivery in symptomatic women using PAMG-1, fetal fibronectin and pHIGFBP-1 tests: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2018 Oct;52(4):442-451. doi: 10.1002/uog.19119. Epub 2018 Sep 4.
5. R. Pirjani, A. Moini, A. Almasi-Hashiani, M. F. Mojtahedi, S. Vesali, L. Hosseini, M. Sepidarkish. Placental alpha microglobulin-1 (PartoSure) test for the prediction of preterm birth: a systematic review and meta-analysis. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2021 Oct;34(20):3445-3457. doi: 10.1080/14767058.2019.1685962. Epub 2019 Nov 17.
6. С. Мəммədov, F. Qurbanova, F. Abbasova, H. İdrisova, K. Əliyeva. S. Qaziyeva. 22-28 həftəlik hamiləlik daxil olmaqla, vaxtından əvvəl doğuşların idarə olunmaı üzrə klinik protokol. Baki, 2014. Azərbaycan Respublikası Səhiyyə Nazirliyi.
7. Y. Chekmez, G. Kiran, E. Tushtash Haberal, M. Dizdar. Use of cervicovaginal PAMG-1 protein as a predictor of delivery within seven days in pregnancies at risk of premature birth // *BMC Pregnancy Childbirth.* 2017 Jul 26;17(1):246. doi: 10.1186/s12884-017-1427-0.