



УДК 618.396

Поступила 02.12.2017

Прогнозирование преждевременных родов: текущее состояние и перспективы

М.А. Мамедова, В.Ф. Беженарь

Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия

Преждевременные роды (ПР) являются одной из основных причин перинатальной заболеваемости и смертности. Несмотря на современные достижения в акушерстве и неонатологии, в развитых странах растет уровень ПР. Выявлены многочисленные факторы риска, связанные с ПР, однако, по-прежнему невозможно предсказать начало родовой деятельности, независимо от того, идет ли речь о срочных родах или преждевременных. В последнем случае это, вероятно, связано с многофакторной этиологией преждевременных родов.

Обнаружение новых биомаркеров, которые могли бы достоверно идентифицировать начало преждевременных родов, может позволить своевременно улучшить материнские и фетальные исходы путем медицинского вмешательства.

Текущие скрининговые тесты для прогнозирования спонтанных преждевременных родов можно разделить на три общие категории:

- оценка факторов риска;
- измерение шейки матки;
- биохимические маркеры.

Говоря о биомаркерах, следует отметить, что прямое изучение гестационной ткани (например, эпителия влагалища, шейки матки, эндометрия, миометрия, плаценты и оболочек плода) может обеспечить точной информацией о состоянии беременности и имеющихся осложнениях. Так, ученым из Австралии впервые удалось обнаружить «переключатель» электрических сигналов в мышечных волокнах матки, который контролирует ее сокращения во время родов [1]. Исследуя образцы биопсии мышц матки, взятые у 70 женщин, исследователи из университета Monash в Мельбурне определили, что калиевый ионный канал hERG посылает электрические сигналы для уменьшения маточных сокращений. Они применили используемые при исследованиях на сердечных мышцах дофетилид и E-4031 для блокады hERG, оказав тем самым влияние на сократительную способность мышц матки. По словам исследователей, для начала родовой активности необходимо, чтобы этот канал был закрыт. Для этого к каналу должен присоединиться особый белок-ингибитор.

Исследования проводились только при доношенных сроках беременности. Они также установили, что у беременных женщин с избыточным весом и ожирением работа этого «переключателя» нарушается, что может объяснить высокую частоту кесарева сечения в этой группе рожениц.

Однако более доступными для прогнозирования преждевременных родов являются биологические жидкости – цельная кровь/сыворотка/плазма, моча, слюна, амниотическая и цервикально-вагинальная жидкости (CVF). Они содержат большое количество белков и метаболитов, концентрация которых может характерно меняться в ответ на беременность и неблагоприятные состояния беременности. Поэтому исследованиям этих жидкостей, скорее всего, будут отдавать предпочтение при создании быстрого биометрического прикроватного теста для прогнозирования преждевременных родов [2–12].

Амниотическая жидкость

Несмотря на то, что геном и протеома амниотической жидкости были широко исследованы, особенно в контексте хромосомной аномалии или инфекции плода, отбор проб амниотической жидкости (амниоцентеза) вряд ли станет обычной практикой исключительно

с целью прогнозирования преждевременных родов. Действительно, процедура сама по себе может ускорить преждевременные роды, а также потенциально вызвать травму и инфекцию плода. При отсутствии интра-амниотической инфекции несколько белковых биомаркеров в амниотической жидкости, включая интерлейкин-6, интерлейкина-8, интерлейкин-16, интерферон-гамма-индуцируемого белка 10 (CXCL10), аннексин A2 (ANXA2) и других провоспалительных белков (CXCL11, ADAM8, SLPI, sICAM1, и vICAM1) были найдены и могли быть связаны с увеличением частоты преждевременных родов, но в других исследованиях не удалось подтвердить полученные некоторые выводы. При прогнозировании ни один биомаркер, взятый изолированно, как представляется, не обеспечивает адекватной прогнозной эффективности и обладает низкой чувствительностью и/или специфичностью [13–18].

Слюна

Исследовалась слюнная прогестерон как биомаркер преждевременных родов [19]. Низкая концентрация прогестерона в слюне, выявленная между 24 и 34 неделями беременности, была характерна для женщин с риском ранних преждевременных родов (<34 недель беременности). Это исследование было проведено у женщин с одноплодной беременностью и, по крайней мере, с одним фактором риска для преждевременных родов. В этой же группе женщин был проанализирован фетальный фибронектин (fFN) на 24 и 27 неделях беременности. Корреляции между содержанием fFN и слюнным прогестероном не наблюдалось. Другие авторы [20, 21] также подтвердили возможность использования измерения слюнного прогестерона в качестве предиктора развития преждевременных родов.

Моча

Данные исследования химических биомаркеров преждевременных родов в моче являются недостаточными [22]. За исключением скрининга беременных женщин на наличие бессимптомной бактериурии, где лечение антибиотиками снижает риск преждевременных родов, опосредованных инфекцией [23]. Малоизвестно о конкретных медиаторах воспаления, которые могут вызвать спонтанные преждевременные роды.

Кровь (сыворотка или плазма)

Кровь легкодоступна и ее исследование является минимально инвазивным. Однако относительно большой объем крови и удаленность от гестационных тканей предполагают, что химические биомаркеры, связанные с преждевременными родами, могут быть разбавлены среди тысяч других белков сыворотки/плазмы. Тот факт, что многие белки, полученные из гестационных тканей, также находятся в периферическом кровообращении, может дополнительно исказить любую осмысленную интерпретацию их обилия по отношению к преждевременным родам.

Несмотря на эти проблемы, исследователи продолжают искать в крови биомаркеры, которые могут быть полезными предикторами родов. Хороший диагностический результат дало исследование альфа-фетопротеина.

При помощи технологии xMAP-мультиплексирования измерялось содержание 27 белков у женщин с угрозой преждевременных родов. Несколько белков были существенно дифференцированы (интерлейкин-10 (IL-10), растворимый рецептор интерлейкина-6 альфа (sIL6R), фактор некроза опухоли бета (LTA), макрофагальный воспалительный белок-1 альфа (CCL3), матриксная металлопротеиназа-9 (MMP9), нейротрофический фактор головного мозга (BDNF), гранулоцитарно-моноцитарный колониестимулирующий фактор (CSF2) и растворимый рецептор фактора некроза опухоли I (STNF R1A)). Однако измерение длины шейки матки обеспечивало большее прогнозируемое отношение шансов, чем любой отдельный из исследованных биохимических маркеров.

Также проводилось исследование крови на определение содержания генов, которые предрасполагают к преждевременным родам [24, 25]. Авторы обследовали 2000 канадских женщин с беременностями низкого риска.

Затем они идентифицировали шесть генов из 21000, которые могут быть использованы для создания быстрого анализа крови на преждевременные роды. В настоящее время ученые планируют провести это же исследование у 3000 женщин в течение 3–4 лет.

Цервикальная жидкость

Цервикальная жидкость (CVF) может иметь важное диагностическое значение для мониторинга здоровья матери и плода во время беременности, так как представляет собой сложную смесь секретов, полученных из влагалища, эндоцервикса, децидуального эндометрия и амниохориона. В отличие от амниотической жидкости цервикальная жидкость легкодоступна и ее сбор является малоинвазивным и безопасным. Поэтому проведено множество исследований множества биохимических маркеров в CVF [3, 12, 26, 27]. Однако только в относительно немногих исследованиях была проанализирована прогностическая специфичность этих биомаркеров. Одни и те же биомаркеры могут свидетельствовать либо о преждевременном разрыве плодных оболочек, либо о спонтанных преждевременных родах, либо о симптоматических (угрожающих) преждевременных родах (при отсутствии инфекции).

Для прогнозирования преждевременных родов существуют два широко используемых клинических биомаркерных теста: фетальный фибронектин (fFN) и белка 1, связывающего инсулиноподобные факторы роста (IGFBP-1).

Тест fFN имеет ограниченное применение из-за его в целом плохой положительной прогностической ценности и ограничений, обусловленных внешними факторами (например, загрязнением амниотической жидкостью, вагинальными кровотечениями и незащищенным половым актом).

На основании обзора литературы цервикальный фетальный фибронектин (fFN), альфа-фетопротеин, С-реактивный белок и интерлейкин-6 могут иметь общую хорошую диагностическую точность при выявлении беременностей, подверженных риску преждевременных родов [28].

ЛИТЕРАТУРА

1. *Parkington H.C., Stevenson J., Tonta M.A., Paul J., Butler T., Maiti K. et al.* Diminished hERG K⁺ channel activity facilitates strong human labour contractions but is dysregulated in obese women. *Nat Commun.* 2014; 17 (5): 4108.
2. *Georgiou H.M., Di Quinzio M.K., Permezel M., Brennecke S.P.* Predicting Preterm Labour: Current Status and Future Prospects. Hindawi Publishing Corporation, Disease Markers. 2015; Article ID 435014: 9. <http://dx.doi.org/10.1155/2015/435014>.
3. *Goldenberg R.L., Iams J.D., Mercer B.M. et al.* The preterm prediction study: toward a multiple-marker test for spontaneous preterm birth. *The American Journal of Obstetrics and Gynecology.* 2001; 185 (3): 643–651.
4. *Imai M., Tani A., Saito M., Saito K., Amano K., Nisijima M.* Significance of fetal fibronectin and cytokine measurement in the cervicovaginal secretions of women at term in predicting term labor and post-term pregnancy. *European Journal of Obstetrics Gynecology and Reproductive Biology.* 2001; 97 (1): 53–58.
5. *Goldenberg R.L., Goepfert A.R., Ramsey P.S.* Biochemical markers for the prediction of preterm birth. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 2005; 192 (5): S36–S46.
6. *Darne J., McGarrigle H.H.G., Lachelin G.C.L.* Increased saliva oestriol to progesterone ratio before idiopathic preterm delivery: a possible predictor for preterm labour? *British Medical Journal.* 1987; 294 (6567): 270–272.
7. *Shankar R., Cullinane F., Brennecke S.P., Moses E.K.* Applications of proteomic methodologies to human pregnancy research: a growing gestation approaching delivery? *Proteomics.* 2004; 4 (7): 1909–1917.
8. *Shankar R., Gude N., Cullinane F., Brennecke S., Purcell A.W., Moses E.K.* An emerging role for comprehensive proteome analysis in human pregnancy research. *Reproduction.* 2005; 129 (6): 685–696.
9. *Rice G.E., Georgiou H.M., Ahmed N., Shi G., Kruppa G.* Translational proteomics: developing a predictive capacity – a review. *Placenta.* 2006; 27: 76–86.
10. *Klein J., Buffin-Meyer B., Mullen W. et al.* Clinical proteomics in obstetrics and neonatology. *Expert Review of Proteomics.* 2014; 11 (1): 75–89.
11. *Shankar R., Johnson M.P., Williamson N.A. et al.* Molecular markers of preterm labor in the choriondecidua. *Reproductive Sciences.* 2010; 17 (3): 297–310.
12. *Kacerovsky M., Lenco J., Musilova I. et al.* Proteomic biomarkers for spontaneous preterm birth: a systematic review of the literature. *Reproductive Sciences.* 2014; 21 (3): 283–295.
13. *Aguin E., Aguin T., Cordoba M. et al.* Amniotic fluid inflammation with negative culture and outcome after cervical cerclage. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine.* 2012; 25 (10): 1990–1994.
14. *Gervasi M.-T., Romero R., Bracalente G. et al.* Midtrimester amniotic fluid concentrations of interleukin-6 and interferon-gamma-inducible protein-10: evidence for heterogeneity of intra-amniotic inflammation and associations with spontaneous early (<32 weeks) and late (>32 weeks) preterm delivery. *Journal of Perinatal Medicine.* 2012; 40 (4): 329–343.
15. *Jia X.* Value of amniotic fluid IL-8 and Annexin A2 in prediction of preterm delivery in preterm labor and preterm premature rupture of membranes. *The Journal of Reproductive Medicine.* 2014; 59 (3–4): 154–160.
16. *Hsu T.-Y., Lin H., Lan K.-C. et al.* High interleukin-16 concentrations in the early second trimester amniotic fluid: an independent predictive marker for preterm birth. *Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine.* 2013; 26 (3): 285–289.
17. *Malamitsi-Puchner A., Vrachnis N., Samoli E. et al.* Possible early prediction of preterm birth by determination of novel proinflammatory factors in midtrimester amniotic fluid. *Annals of the New York Academy of Sciences.* 2006; 1092: 440–449.
18. *Bamberg C., Fotopoulou C., Thiem D., Roehr C.C., Dudenhausen J.W., Kalache K.D.* Correlation of midtrimester amniotic fluid cytokine concentrations with adverse pregnancy outcome in terms of spontaneous abortion, preterm birth, 8 Disease Markers and preeclampsia. *Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine.* 2012; 25 (6): 812–817.
19. *Lachelin G.C.L., McGarrigle H.H.G., Seed P.T., Briley A., Shennan A.H., Poston L.* Low saliva progesterone concentrations are associated with spontaneous early preterm labour (before 34 weeks of gestation) in women at increased risk of preterm delivery. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology.* 2009; 116 (11): 1515–1519.
20. *Maged A.M., Mohesen M., Elhalwagy A., Abdelhafiz A.* Salivary progesterone and cervical length measurement as predictors of spontaneous preterm birth. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2015; 28 (10): 1147–51. doi: 10.3109/14767058.2014.947474.
21. *Priya B., Mustafa M.D., Guleria K., Vaid N.B., Banerjee B.D., Ahmed R.S.* Salivary progesterone as a biochemical marker to predict early preterm birth in asymptomatic high-risk women. *BJOG.* 2013; 120 (8): 1003–1011.
22. *Hanna N., Kiefer D.* A translational view of biomarkers in preterm labor. *The American Journal of Reproductive Immunology.* 2012; 67 (4): 268–272.
23. *Hundley A.F., Onderdonk A.B., Greenberg J.A.* Value of routine urine culture in the assessment of preterm labor. *J Reprod Med.* 2003; 48 (11): 853–857.
24. *Heng Y.J., Pennell C.E., McDonald S.W., Vinturache A.E., Xu J., Lee M.W. et al.* Maternal Whole Blood Gene Expression at 18 and 28 Weeks of Gestation Associated with Spontaneous Preterm Birth in Asymptomatic Women. *PLoS One.* 2016; 11 (6): e0155191.
25. *Lucaroni F., Morciano L., Rizzo G., D'Antonio F., Buonomo E., Palombi L. et al.* Biomarkers for predicting spontaneous preterm birth: an umbrella systematic review. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2018; 31 (6): 726–734.
26. *Tsiartas P., Holst R.M., Wennerholm U.B. et al.* Prediction of spontaneous preterm delivery in women with threatened preterm labour: a prospective cohort study of multiple proteins in maternal serum. *BJOG.* 2012; 119 (7): 866–873.
27. *Zegels G., VanRaemdonck G.A.A., Tjalma W.A.A., Van Ostad X.W.M.* Use of cervicovaginal fluid for the identification of biomarkers for pathologies of the female genital tract. *Proteome Science.* 2010; 8: 63.
28. *Holst R.M., Hagberg H., Wennerholm U.-B., Skogstrand K., Thorsen P., Jacobsson B.* Prediction of spontaneous preterm delivery in women with preterm labor: analysis of multiple proteins in amniotic and cervical fluids. *Obstetrics and Gynecology.* 2009; 114 (2): 268–277.

**Аннотация**

Преждевременные роды являются одной из основных причин перинатальной заболеваемости и смертности. Несмотря на современные достижения в акушерстве и неонатологии, в развитых странах растет уровень преждевременных родов. По-прежнему остается проблема разработки достоверных прикроватных диагностических методик, позволяющих составить прогноз преждевременных родов и провести профилактические мероприятия.

Проведенный обзор современной литературы показал, что цервикальный фетальный фибронектин (fFN), альфа-фетопротеин, С-реактивный белок и интерлейкин-6 могут иметь общую хорошую диагностическую точность при выявлении беременностей, подверженных риску преждевременных родов.

Ключевые слова: Преждевременные роды, фетальный фибронектин (fFN), калиевый ионный канал hERG, альфа-фетопротеин, С-реактивный белок, интерлейкин-6.

Сведения об авторе:

Мамедова Мехри Аймамедовна, к.м.н., ассистент кафедры акушерства, гинекологии и репродуктологии ФГБОУ ВО «Первый Санкт-

Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» МЗ РФ; ул. Льва Толстого, д. 6/8, Санкт-Петербург, 197022, Россия; e-mail: mmekhri@gmail.com.

Беженарь Виталий Федорович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой акушерства, гинекологии и неонатологии; заведующий кафедрой акушерства, гинекологии и репродуктологии; руководитель клиники акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» МЗ РФ; ул. Льва Толстого, д. 6–8, Санкт-Петербург, 197022, Россия.

Для контактов:

Мамедова Мехри Аймамедовна, e-mail: mmekhri@gmail.com.

Как цитировать:

Мамедова М.А., Беженарь В.Ф. Прогнозирование преждевременных родов: текущее состояние и перспективы. Акушерство и гинекология Санкт-Петербурга. 2018; (1):31-34.

Конфликт интересов:

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.



Received 02.12.2017

Predicting premature birth: current status and prospects

M.A. Mamedova, V.F. Bezhenar

Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russia

Abstract

Premature birth is one of the main causes of perinatal morbidity and mortality. Despite modern achievements in obstetrics and neonatology, the level of preterm labor is growing in developed countries. There is still a problem of developing reliable bedside diagnostic techniques that allow you to forecast premature births and carry out preventive measures.

A recent review of modern literature has shown that cervical fetal fibronectin (fFN), alpha-fetoprotein, C-reactive protein and interleukin-6 can have a generally good diagnostic accuracy in detecting pregnancies at risk of premature birth.

Key words: Premature birth, fetal fibronectin (fFN), potassium ion channel hERG, alpha-fetoprotein, C-reactive protein, interleukin-6.

REFERENCES

Presented above

Author

Mamedova Mehri A., PhD, assistant of the Department of Obstetrics, Gynecology and Reproductology of Pavlov First Saint Petersburg

State Medical University; 6/8, L'va Tolstogo street, St. Petersburg, 197022, Russia; e-mail: mmekhri@gmail.com.

Bezhenar Vitaliy F., DSc, Professor, Head of the Department of Obstetrics, Gynecology and Neonatology, Head of the Department of Obstetrics, Gynecology and Reproductology, Chief of Hospital of Obstetrics and Gynecology of Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University; 6–8, L'va Tolstogo street, Saint Petersburg, 197022, Russia.

Corresponding author:

Mamedova Mehri A.,
e-mail: mmekhri@gmail.com.

Suggested citation for this article:

Mamedova M.A., Bezhenar V.F. Predicting premature birth: current status and prospects. *Akusherstvo i ginekologiya Sankt-Peterburga*. 2018; (1):31-34.

Conflicts of Interest:

The author declare no conflict of interest.