

Predikce předčasného porodu – cervikometrie a biomarkery

Miroslav Gregor

Porodnická a gynekologická klinika Fakultní nemocnice Hradec Králové

Korespondenční adresa: MUDr. Miroslav Gregor, Ph.D., Fakultní nemocnice Hradec Králové, Porodnická a gynekologická klinika, Sokolská 581, 500 05 Hradec Králové, tel.: +420 495 832 776, e-mail: gregormiroslav@seznam.cz

Publikováno: 20. 3. 2020
Actual Gyn 2020, 12, 20-24

Přijato: 7. 2. 2020
ISSN 1803-9588

Akceptováno: 12. 3. 2020
© 2020, Aprofema s.r.o.



Článek lze stáhnout z www.actualgyn.com

Citujte tento článek jako: Gregor M. Predikce předčasného porodu – cervikometrie a biomarkery. Actual Gyn. 2020;12:20-24

PREDICTION OF PRETERM BIRTH – CERVICAL LENGTH AND BIOMARKERS

Review article

Abstract

Preterm birth is the main cause of neonatal morbidity and mortality. Based on the combination of personal history, cervical length and biomarkers, it is possible to predict preterm labour and choose appropriate management. The use of this strategy reduces undesirable interventions and improves perinatal outcome.

Key words: preterm birth, cervical length, biomarkers

Přehledový článek

Abstrakt

Předčasný porod je hlavní příčinou novorozenecké morbidity a mortality. Vhodným posouzením anamnestických dat, délky děložního hrdla a biomarkerů lze predikovat předčasný porod a zvolit adekvátní management. Tento přístup snižuje počet nežádoucích intervencí a zlepšuje perinatologické výsledky.

Klíčová slova: předčasný porod, cervikometrie, biomarkery

Úvod

Ačkoli se celkově perinatologické výsledky neustále zlepšují, potýká se perinatologie i dnes s některými problémy, které se nedaří uspokojivě řešit. Mezi takové problémy patří předčasný porod. Definujeme ho jako porod před týdnem gestace 37+0. Předčasný porod představuje problém hned z několika aspektů a) děti narozené předčasně mají zvýšenou mortalitu a morbiditu, b) mají zvýšené riziko pozdních následků a c) předčasný porod zvyšuje náklady na péči (1,2).

Klasifikace

Předčasný porod není homogenní skupina případů. Jednotlivé podskupiny se liší etiologií, průběhem, možnostmi prevence a managementem. Základní dělení je na předčasný porod 1) iatrogenní, kdy ukončujeme graviditu předčasně například pro růstovou restrikcí plodu nebo abrupci placenty, a na 2) předčasný porod spontánní, kde dále rozlišujeme a) předčasný porod spontánní s odtokem plodové vody (PPROM = preterm prelabor rupture of membranes) a b) předčasný porod spontánní bez odtoku plodové vody (PTL = preterm labour) (3).

Incidence

Ve vyspělých zemích včetně ČR se předčasný porod vyskytuje s incidencí 8-10 %, takže přibližně každé desáté dítě se rodí předčasně. Pro názornost si lze při určitém zjednodušení představit, že při počtu porodů 100 000 za rok je v ČR každý rok 8 000 předčasných porodů. Z toho iatrogenní předčasný porod představuje 25 %, což je 2 000 porodů, a spontánní předčasný porod představuje 75 %, což je 6 000 porodů. Jednu třetinu spontánních předčasných porodů tvoří PPROM, tedy 2 000 porodů, a zbývající dvě třetiny tvoří PTL, tedy 4 000 porodů.

Incidenci předčasného porodu se dlouhodobě nedaří snížit. Důvody jsou dva: 1) možnosti zachytu rizikových žen jsou omezené, 2) aplikovaná preventivní opatření nejsou dostatečně účinná. Toto sdělení je věnováno současným možnostem zachytu, prevence a managementu PTL.

Rizikové faktory

Byl identifikován velký počet rizikových faktorů pro předčasný porod. Tyto rizikové faktory se dělí na ovlivnitelné a neovlivnitelné. Ovlivnitelné rizikové faktory jsou zejména kouření, užívání drog, nedostatečná prenatální péče, krátký interval mezi porody, anémie, infekce močových cest a stres těhotné. Neovlivnitelné rizikové faktory jsou zejména předchozí předčasný porod, pozdní potrat ve II. trimestru, předčasné zkrácení a dilatace hrdla dělohy, věk pod 18 nebo nad 40 let, nedostatečná výživa, nízká tělesná hmotnost před těhotenstvím, nízký socioekonomický status, výkony na děložním hrdle, vrozené vady dělohy a nadměrné rozepjetí dělohy (4,5).

Subtypy PTL

Ani PTL netvoří homogenní skupinu žen. Ženy s PTL lze zařadit do jednoho ze dvou možných subtypů, přičemž se rozlišují ženy s PTL asymptomatické a ženy s PTL symptomatické.

Ženy s PTL asymptomatické jsou obvykle ženy bez děložní činnosti. Tvoří cca 10 % všech případů PTL. U těchto žen většinou nacházíme insuficienci děložního hrdla. Termín insuficience děložního hrdla představuje v tomto případě nebolestivé zkrácení a dilataci děložního hrdla, které může a nemusí vést k předčasnému porodu. Často se jedná o dlouhodobou pozvolnou progresi na děložním hrdle, kdy se část žen dočká porodu v termínu.

Obr. 1 Cervikometrie normálně dlouhého hrdla (36 mm) a krátkého hrdla (8 mm)



Ženy s PTL symptomatické jsou obvykle ženy s děložními kontrakcemi. Tvoří cca 90 % případů PTL. U těchto žen často nacházíme krátké děložní hrdlo. Termín krátké děložní hrdlo představuje zkrácení děložního hrdla na méně než 25 mm mezi 20. a 30. týdnem gestace. Často se jedná o rychlou progresi na děložním hrdle vyžadující hospitalizaci a aktivní management (3).

Možnosti predikce a zachytu žen s PTL

Ženy s PTL asymptomatické lze v ambulantní praxi identifikovat především 1) podle přítomných rizikových faktorů a 2) podle zkráceného děložního hrdla. Rizikové faktory zjistíme z anamnézy. Zkrácené děložní hrdlo detekujeme pomocí cervikometrie.

Ženy s PTL symptomatické lze identifikovat především 1) podle zkrácení děložního hrdla a 2) podle biomarkerů. Zkrácené děložní hrdlo detekujeme pomocí cervikometrie. Biomarkery detekujeme biochemickým vyšetřením cervikovaginálního sekretu.

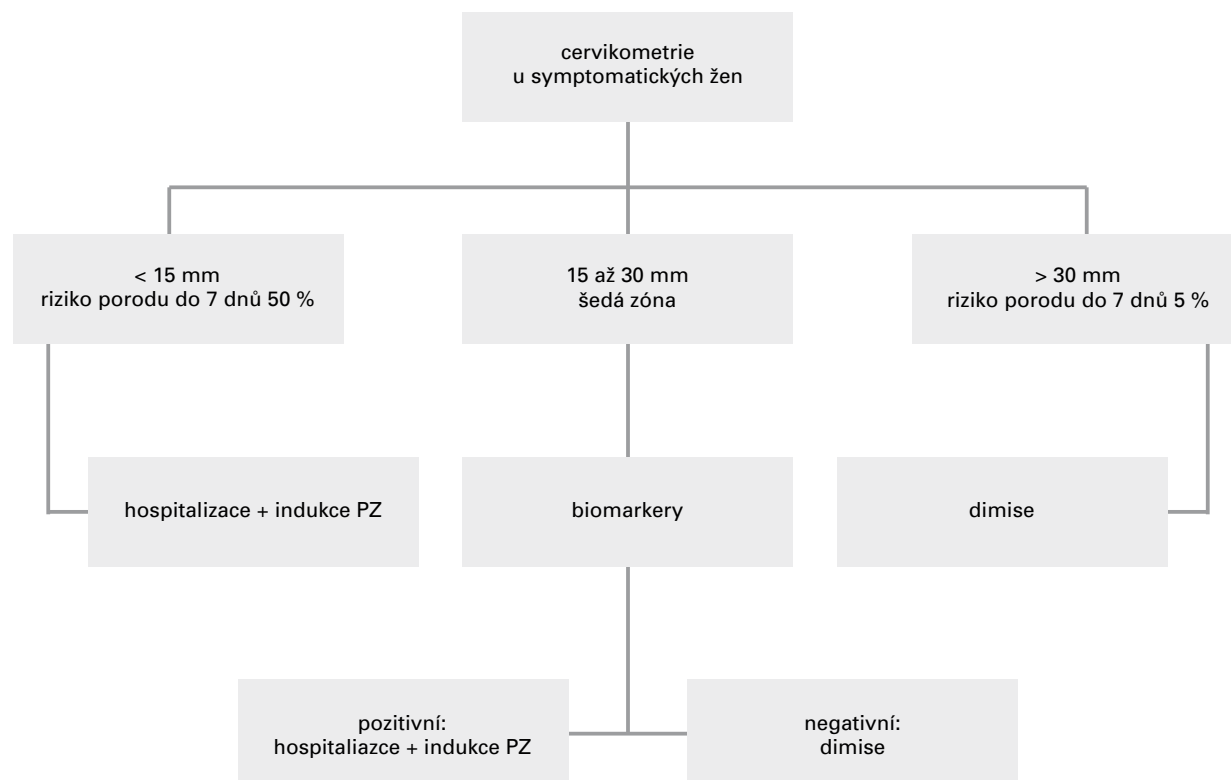
Rizikové faktory. Přestože platí, že v tomto případě mají rizikové faktory nízkou senzitivitu a specifitu, mají těhotné ženy s rizikovými faktory riziko předčasného porodu vyšší. Nejvýznamnější rizikové faktory spontánního předčasného porodu jsou předčasný porod nebo pozdní potrat ve II. trimestru v anamnéze, které představují riziko přibližně 32 %.

Cervikometrie. Tato metoda má senzitivitu 78 % a specifitu 82 %. Nejpresněji změříme délku děložního hrdla transvaginálním přístupem. Je třeba zobrazit celý průběh děložního kanálu. Měříme tzv. funkční délku, což znamená vzdálenost mezi vnější a vnitřní brankou. Sonda nesmí na hrdlo tlačit, jinak se hrdlo falešně prodlouží. Spontánně zakřivené děložní hrdlo je obvykle normálně dlouhé hrdlo, protože při zkracování se hrdlo napřimuje. Dilatace vnitřní branky neboli funneling různých tvarů má menší význam, než se předpokládalo – dnes je za významnější prognostický parametr považována funkční délka hrdla. Klíčový nálezní při cervikometrii je tzv. krátké děložní hrdlo, což je hrdlo kratší než 25 mm mezi 20. a 30. týdnem gestace. V ostatních případech, kdy je děložní hrdlo zkráceno, ale nedosahuje parametrů krátkého děložního hrdla, lze mluvit o insuficienci děložního hrdla (6,7).

Biomarkery. Jedná se o kvalitativní nebo kvantitativní stanovení specifických markerů v cervikovaginální tekutině. Dnes se využívají zejména tři biomarkery, a to Fetální fibronektin (fFN), Insulin-like growth factor binding protein 1 (PIGFBP-1) a Placental alpha mikroglobulin-1 (PAMG-1). fFN (název testu QuikCheck fFN) je extracelulární glykoprotein produkovaný amniocyty a cytotrofoblastem, který funguje jako lepidlo mezi deciduou a chorionem a při hrozícím předčasném porodu ho lze detekovat ve zvýšené míře v cervikovaginální tekutině; má vysokou negativní prediktivní hodnotu mezi 22. a 34. týdnem gestace, přičemž je-li výsledek testu negativní, potom těhotná žena s pravděpodobností 99,2 % neporodí do 14 dnů. PIGFBP-1 (Actim Prom) je protein syntetizovaný buňkami deciduy a při narušení choriodeciduálního prostoru se uvolňuje do cervikovaginální tekutiny; má také vysokou negativní prediktivní hodnotu a to 95 %. PAMG-1 (AmniSure, PartoSure) je tvořen deciduou a je uvolňován do plodové vody, lze ho tak detekovat při PPRM nebo také při zachovalém vaku blan u symptomatických žen při hrozícím předčasném porodu; v praxi je z uvedených biomarkerů nejpoužívanější a to proto, že má kromě srovnatelně vysoké negativní prediktivní hodnoty navíc vyšší pozitivní prediktivní hodnotu a to 23 % vs fFN 4 % (8-10).

Kombinace cervikometrie a biomarkerů v predikci předčasného porodu. Praktické vyšetřování cervikometrie a biomarkerů by nemělo být nahodilé ani by se obě metody neměly používat současně, nýbrž by se mělo řídit určitými pravidly. V první fázi se provádí pouze cervikometrie, která vyšetřované těhotné ženy rozdělí do tří skupin, a to na a) ženy s hrdlem pod 15 mm, přičemž tyto ženy mají zvýšené riziko porodu do 7 dnů (riziko 50 %) a vyžadují tak okamžitou hospitalizaci a aktivní management, b) ženy s hrdlem 15 až 30 mm, přičemž se jedná o ženy v šedé zóně s nejistou prognózou, c) ženy s hrdlem nad 30 mm, přičemž tyto ženy mají snížené riziko porodu do 7 dnů (riziko 5 %) a lze je propustit domů event. pozvat na kontrolu. Ve druhé fázi využíváme vyšetření biomarkerů, a to pouze u žen ve skupině b), jež jsou v šedé zóně. Je-li test pozitivní, jedná se o ženy se zvýšeným rizikem předčasného porodu do 7 dnů a postupujeme u nich jako u žen ve skupině a). Je-li test negativní, jedná se o ženy se sníženým rizikem předčasného porodu do 7 dnů a postupujeme u nich jako u žen ve skupině c) (11,12).

Obr. 2 Využití cervikometrie a biomarkerů u symptomatických žen s PTL



Mnohočetné těhotenství. Je třeba rozlišovat mezi asymptomatickými a symptomatickými pacientkami. U asymptomatických žen poskytuje nejpřesnější predikci předčasného porodu cervikometrie, kdy krátké hrdlo pod 25 mm mezi týdny gestace 18. a 32. je asociováno s vysokým rizikem porodu do 32. týdne. Vyšetření biomarkerů není přínosem. U symptoma-

tických žen poskytuje nejpřesnější predikci předčasného porodu vyšetření fFN, a to s pozitivní prediktivní hodnotou 66 % a negativní prediktivní hodnotou 97 % pro porod do 7 dnů. Cervikometrie samotná nebo cervikometrie v kombinaci s biomarkery nejsou přínosné (13-16).

Možnosti prevence předčasného porodu

Existují tři možnosti prevence předčasného porodu, a to prevence na podkladě znalosti rizikových faktorů, podáváním progesteronu nebo provedením cerclage. Progesteron a cerclage lze uplatnit pouze u asymptomatických žen s PTL (17).

Znalost rizikových faktorů. V tomto případě uplatňujeme prevenci podle přítomných rizikových faktorů. Při znalosti ovlivnitelných rizikových faktorů lze prevenci zahájit okamžitě: těhotnou ženu poučíme o nevhodnosti kouření, o nevhodnosti užívání drog, aby docházela na pravidelné kontroly do prenatalní poradny, aby se vyvarovala stresových situací, při zjištění anémie nebo infekce močových cest zahájíme adekvátní léčbu.

Progesteron. V závislosti na aktuální délce děložního hrdla a přítomných rizikových faktorech snižuje riziko předčasného porodu o 25 až 40 %. Progesteron je hormon, který stabilizuje myometrium inhibicí jeho kontraktility a působí také protizánětlivě. Je indikován pouze u asymptomatických žen, a to v případě a) krátkého děložního hrdla a b) s anamnézou předčasného porodu nebo pozdního potratu ve II. trimestru. U žen symptomatických tedy v případě děložní činnosti není progesteron účinný. Podává se mezi týdny gestace 16+0 a 35+0 a to 200 mg nejlépe vaginálně na noc (18,19).

Cerclage. V závislosti na aktuální délce děložního hrdla a přítomných rizikových faktorech snižuje riziko předčasného porodu o 25 až 40 %. Takže efekt progesteronu a cerclage na snížení rizika předčasného porodu je srovnatelný. Předpokládá se potencovaný efekt při užití obou metod současně. Cerclage je

kontraindikovaná při děložní činnosti. Dříve hojně užívaný výkon je dnes indikován u relativně malého počtu těhotných žen, které však z něho mohou profitovat. Existují tři indikace k provedení cerclage, a to na podkladě anamnézy, na podkladě krátkého hrdla a záchranná cerclage (20-25).

Aktivní management u žen se zvýšeným rizikem předčasného porodu

V případě záchytu těhotné ženy se zvýšeným rizikem předčasného porodu do 7 dnů na podkladě cervikometrie a vyšetření biomarkerů event. v případě přítomnosti symptomů počínajícího předčasného porodu je indikována okamžitá hospitalizace a aktivní management. Podávají se čtyři skupiny léků, a to a) kortikosteroidy k indukci plicní zralosti, b) event. tokolytika k oddálení porodu z důvodu podání kortikosteroidů nebo transferu in utero, c) event. antibiotika k profylaxi nebo léčbě infekce, d) magnezium jako ochrana nezralého CNS (26,27).

Závěr

Spontánní předčasný porod bez odtoku plodové vody (PTL) tvoří přibližně jednu polovinu všech předčasných porodů. Pomocí rizikových faktorů, cervikometrie a biomarkerů lze ženy s PTL identifikovat a současně u nich určit míru rizika předčasného porodu. V případě zvýšeného rizika je indikován aktivní management s podáním indukce plicní zralosti. V případě asymptomatických žen s PTL lze uplatnit prevenci předčasného porodu ve formě progesteronu nebo cerclage. Perinatologie tak disponuje určitými možnostmi identifikace žen s PTL, preventivními opatřeními předčasného porodu i managementem snižujícím následky prematurity.

Literatura

1. Wen SW, Smith G, Yang Q, et al. Epidemiology of Preterm Birth and Neonatal Outcome. *Semin Fetal Neonatal Med.* Dec 2004;9(6):429-435
2. Goldenberg RL, Culhane JF, Iams JD, et al. Epidemiology and Causes of Preterm Birth. *Lancet.* Jan 2008;371(9606):75-84
3. Kacerovský M, Kokrdová Z, Koucký M, et al. Spontánní předčasný porod: Doporučené Postupy ČGPS.
4. Facco FL, Nash K, Grobman WA. Are Women Who Have Had a Preterm Singleton Delivery at Increased Risk of Preterm Birth in a Subsequent Twin Pregnancy? *Am J Perinatol.* Nov 2008;25(10):657-659
5. Conde-Agudelo A, Romero R, Hassan SS, et al. Transvaginal Sonographic Cervical Length for the Prediction of Spontaneous Preterm Birth in Twin Pregnancies: A Systematic Review and Metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol.* Aug 2010;203(2):128.e121-112
6. Crane JM, Hutchens D. Transvaginal Sonographic Measurement of Cervical Length to Predict Preterm Birth in Asymptomatic Women at Increased Risk: A Systematic Review. *Ultrasound Obstet Gynecol.* May 2008;31(5):579-587
7. Goldenberg RL, Iams JD, Das A, et al. The Preterm Prediction Study: Sequential Cervical Length and Fetal Fibronectin Testing for the Prediction of Spontaneous Preterm Birth. National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network. *Am J Obstet Gynecol.* Mar 2000;182(3):636-643
8. Conde-Agudelo A, Romero R. Cervical Phosphorylated Insulin-Like Growth Factor Binding Protein-1 Test for the Prediction of Preterm Birth: A Systematic Review and Metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol.* Jan 2016;214(1):57-73
9. Lee SM, Romero R, Park JW, et al. The Clinical Significance of a Positive Amnisure Test in Women with Preterm Labor and Intact Membranes. *J Ma-*

- tern Fetal Neonatal Med. Sep 2012;25(9):1690-1698
10. Tatarinov Y, Nazimova S, Petrunin D. Placental Alpha Microglobulin-1 Protein Linking Somatomedins. *Successes Mod Biol.* 1990: 369-378
 11. Wing DA, Haeri S, Silber AC, et al. Placental Alpha Microglobulin-1 Compared with Fetal Fibronectin to Predict Preterm Delivery in Symptomatic Women. *Obstet Gynecol.* 2017;130(6):1183-1191
 12. Bruijn M, Vis JY, Wilms FF, et al. Quantitative Fetal Fibronectin Testing in Combination with Cervical Length Measurement in the Prediction of Spontaneous Preterm Delivery in Symptomatic Women. *BJOG.* Nov 2016;123(12):1965-1971
 13. Melamed N, Pittini A, Hirsch L, et al. Serial Cervical Length Determination in Twin Pregnancies Reveals 4 Distinct Patterns with Prognostic Significance For preterm Birth. *Am J Obstet Gynecol.* 2016;215(4):476.e471-476.e411
 14. Conde-Agudelo A, Romero R. Cervicovaginal Fetal Fibronectin for the Prediction of Spontaneous Preterm Birth in Multiple Pregnancies: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Matern Fetal Neonatal Med.* Dec 2010;23(12):1365-1376
 15. Jarde A, Lutsiv O, Park CK, et al. Preterm birth prevention in twin pregnancies with progesterone, pessary, or cerclage: a systematic review and meta-analysis. *BJOG.* 2017; 124(8):1163-1173
 16. Saccone G, Rust O, Althuisius S, et al. Cerclage for short cervix in twin pregnancies: systematic review and meta-analysis of randomized trials using individual patient-level data. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2015;94(4):352-8
 17. Medley N, Vogel JP, Care A, et al. Interventions During Pregnancy to Prevent Preterm Birth: An Overview of Cochrane Systematic Reviews. *Cochrane Database Syst Rev.* Nov 2018;11:CD012505
 18. Fonseca EB, Celik E, Parra M, et al. Progesterone and the Risk of Preterm Birth among Women with a Short Cervix. *N Engl J Med.* Aug 2007;357(5):462-469
 19. Conde-Agudelo A, Romero R, Da Fonseca E, et al. Vaginal progesterone is as effective as cervical cerclage to prevent preterm birth in women with a singleton gestation, previous spontaneous preterm birth, and a short cervix: updated indirect comparison meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol.* 2018;219(1):10-25
 20. Alfirevic Z, Stampalija T, Medley N. Cervical Stitch (Cerclage) for Preventing Preterm Birth in Singleton Pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;6:CD008991
 21. American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Practice Bulletin No.142: Cerclage for the management of cervical insufficiency. *Obstet Gynecol.* 2014;123(2 Pt 1):372-9
 22. Mönckeberg M, Valdés R, Kusanovic JP, et al. Patients with acute cervical insufficiency without intra-amniotic infection/inflammation treated with cerclage have a good prognosis. *J Perinat Med.* 2019; doi: 10.1515/jpm-2018-0388
 23. Gluck O, Mizrachi Y, Ginath S, et al. Obstetrical outcomes of emergency compared with elective cervical cerclage. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2017;30(14):1650-1654
 24. Enakpene CA, DiGiovanni L, Jones TN, et al. Cervical cerclage for singleton pregnant patients on vaginal progesterone with progressive cervical shortening. *Am J Obstet Gynecol.* 2018;219(4):397
 25. Jarde A, Lutsiv O, Beyene J, et al. Vaginal progesterone, oral progesterone, 17-OHPC, cerclage, and pessary for preventing preterm birth in at-risk singleton pregnancies: an updated systematic review and network meta-analysis. *BJOG.* 2019;126(5):556-567
 26. Keirse MJ. The History of Tocolysis. *BJOG.* Apr 2003;110 Suppl 20:94-97
 27. Kenyon S, Pike K, Jones DR, et al. Childhood Outcomes after Prescription of Antibiotics to Pregnant Women with Spontaneous Preterm Labour: 7-Year Follow-up of the Oracle II Trial. *Lancet.* Oct 2008;372(9646):1319-1327