

в группе пациенток с аденокарциномой яичников, чувствительной к терапии препаратами платины.

4. Выявленное достоверное снижение активности системы оксида азота у больных с аденокарциномой яичников, резистентной к препаратам платины, является свидетельством достоверное более выраженной дизрегуляторной патологии и снижения саногенеза у таких больных. Состояние системы оксида азота в организме пациенток влияет на чувствительность либо резистентность опухоли к химиотерапии препаратами платины.

Список литературы.

1. Аксель М.А., Баринов В. В., Бокина Л. И. Лекции по онкогинекологии. – М.: МЕДпресс-информ, 2009. – 425 с.
2. Бохман Я.В. Лекции по онкогинекологии. – М.: МИА, 2007. – 304 с.
3. Важенин А.В., Жаров А.В., Шимоткина И.Г. Актуальные вопросы клинической онкогинекологии М.: СТРОМ, 2010. – 128 с.
4. Винокуров В.Л. Рак яичников: закономерности метастазирования и выбор адекватного лечения больных. – СПб.: Фолиант, 2004. – 333с.
5. Генетика пухлин жіночих репродуктивних органів / За ред. В.М. Запорожана. — Одеса: Одес. держ. мед. ун-т, 2004. — 332 с.

6. Запорожан В.М., Цегельський М.Р. Гінекологічна патологія: Атлас: Навч. Посібник. – Одеса: ОДМУ, 2002. – 308 с.

7. Запорожан В. М., Цегельський М. Р., Рожковська Н. М. Акушерство і гінекологія. Підручник: У двох томах. – Одеса: Одес. Держ. Мед. ун-т, 2005. – 420 с.

8. Клиническая онкогинекология / под ред. В.П. Козаченко. – М.: Медицина, 2005. – 376с.: ил.

9. Корман Д.Б. Основы противоопухолевой химиотерапии. – М.: Практическая медицина. – 2006. – 503с.

10. Онкология: национальное руководство / Под ред. В.И. Чиссова, М.И. Давыдова. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. – 1072 с.

11. Переводчикова Н.И. Руководство по химиотерапии опухолевых заболеваний. – М.: Мед. – 2005. – 698с.

12. Урманчеева А. Ф., Тюляндина С. А., Моисеенко В. М. Практическая онкогинекология: избранные лекции. - СПб.: «ТОММ», 2008. – 400 с.

13. Химиотерапия злокачественных новообразований / Под ред. Э.Чу и В.Т. де Вита (перевод с англ.) – М.: Практика. – 2008. – 447с.

14. Щепотин И.Б., Бондарь Г.В., Ганул В.Л. Алгоритмы современной онкологии. – Киев: Книга плюс, 2006. - 304 с.

© А.С. Зыков, Е.Н. Бачман, И.А. Могилевкина

А.С. Зыков, Е.Н. Бачман, И.А. Могилевкина
ДИАГНОСТИКА ПРЕЖДЕВРЕМЕННОГО РАЗРЫВА ПЛОДНЫХ ОБОЛОЧЕК
*Кафедра акушерства, гинекологии и перинатологии ФИПО; Донецкий национальный
медицинский университет им.М.Горького, Донецк, Украина,
Областной перинатальный центр, Хмельницкий, Украина*

SUMMARY

PREMATURE RUPTURE OF THE MEMBRANES DIAGNOSIS.

Keywords: pregnancy, premature rupture of the membranes, sensitivity and specificity, “fern” test, protein-1, insulin-like growth factor binding.

Objective. Calculation of predictive value, sensitivity and specificity of the diagnostic test ActimPROM for premature rupture of membranes detection.

Material and methods. In prospective study 27 pregnant women between 24 and 41 gestational weeks who have been admitted to the Donetsk Regional Center for Maternal and Child Protection during June 1- August 1, 2011 with suspected premature rupture of the membranes (PROM) without uterine contractions were included. “Fern” test and ActimPROM have been used. The tests diagnostic capabilities were calculated in comparison to final clinical diagnosis of PROM. Both tests prognostic values were compared. Sensitivity, specificity and predictive value of the tests were evaluated by statistical package MedStat (Lyakh J.E., Gurianov V.G., 2004-2012) using logistic regression and constructing ROC - curve. $p < 0,05$ was considered statistically significant.

Results. On admission there was: in 21 cases suspected and in 6 – obvious leakage of water due to premature rupture of the membranes. Test ActimPROM has demonstrated sensitivity of 100% (95% CI, 82.4% -100%), specificity - 83.,3% (95% CI 35,9% -99,6%), the likelihood ratio + LR = 6,0 (95% CI 1,0-35,9). The “fern” test sensitivity was 73,7% (95% CI 48,8% -90,9%), specificity - 33,3% (95% CI 4,3% -77,7%), the likelihood ratio + LR = 1,1 (95% CI 0,6-2,1). -LR = 0,8 (95% CI 0,2-3,1). According to logistic regression analysis, the “fern” test is unsuitable for PROM detection.

Conclusions. Use of ActimPROM test increases precision of premature rupture of the membranes diagnosis. Simplicity and speed in getting the test results let us to recommend its use in obstetric practice. We do not recommend use of the “fern” test in view of its low diagnostic properties.

РЕЗУМАТ

DIAGNOSTICUL RUPTURII PREMATURE A MEMBRANELOR

Cuvinte-cheie: sarcina, RPM, sensibilitatea și specificitatea, testul "fern", proteina-1.

Obiectivul. Calcularea valorii predictive, sensibilității și specificității testului ActimPROM pentru diagnosticarea rupturii premature a membranelor (RPM).

Materiale și metode. Studiul prospectiv a inclus 27 de femei gravide între 24 și 41 de săpt. de sarcina, care au fost admise la Centrul Regional din Donetsk pentru Ocrotirea Mamei și Copilului în perioada 1 iunie - 1 august, 2011, cu suspexie la ruptura prematură a membranelor fără contracții uterine. Testele "Fern" și ActimPROM au fost utilizate. Capacitățile de diagnostic ale testelor s-au calculat în comparație cu diagnosticul clinic final de RPM. Valorile prognostice ale ambelor teste au fost comparate. Sensibilitate, specificitate și valoarea predictivă a testelor au fost evaluate prin pachetul statistic MedStat (Lyakh JE, Gurianov VG, 2004-2012) folosind regresia logistică și construirea curbii ROC. $p < 0,05$ a fost considerat statistic semnificativ.

Resultate. La internare s-au înregistrat: 21 de cazuri de suspexie și 6 cazuri de scurgere evidentă a lichidului ca urmare a rupturii premature a membranelor. Testul ActimPROM a demonstrat sensibilitate de 100% (95% CI, 82.4%-100%), specificitate – 83.3% (95% CI 35,9%-99,6%), raportul probabilității + LR = 6,0 (CI 95%, 1,0-35,9). Sensibilitatea testului "fern" a fost de 73,7% (95% CI 48,8%-90,9%), specificitate - 33,3% (95% CI 4,3%-77,7%), raportul probabilității + LR = 1,1 (95% CI 0,6-2,1). -LR = 0,8 (95% CI 0,2-3,1). Conform analizei de regresie logistică, testul "fern" nu este potrivit pentru detectarea RPM.

Concluzii. Utilizarea testului ActimPROM crește precizia diagnosticului de RPM. Simplitatea și viteza în obținerea rezultatelor testului ne permite a-l recomanda pentru utilizare în practică obstetricală. Noi nu recomandăm utilizarea testului "fern", având în vedere proprietățile sale reduse de diagnostic.

Своевременная диагностика преждевременного разрыва плодных оболочек (ПРПО) помогает расставить приоритеты в оказании помощи при ведении беременности и родов, осложненных данной патологией.

Известно, что чувствительность и специфичность нитразинового теста в диагностике ПРПО составляют от 90 до 97% и от 16 до 70%, соответственно, а чувствительность и специфичность феномена «папоротника» - от 51 до 98% и от 70 до 88% соответственно [7, 9]. Информативность нитразинового теста (чувствительность 73,3% и специфичность 72,4%) и феномена «папоротника» (чувствительность 42,1% и специфичность 75,9%) существенно снижается по мере увеличения времени от момента разрыва плодных оболочек [8]. В случае длительного ПРПО эти тесты дают не больше информации, чем клиническое акушерское исследование [5].

В основе современных иммунологических методов определения околоплодных вод во влагалищном отделяемом лежит выявление таких веществ, которые содержатся в больших количествах в околоплодных водах. Благодаря получе-

нию антиген-специфичных моноклональных антител, не реагирующих на примесь мочи, спермы и другие возможные компоненты влагалищного отделяемого, в клиническую практику было внедрено два иммунохроматографических теста, основанных на выявлении плацентарного α -микроглобулина-1 (ПАМГ-1) и протеина-1, связывающего инсулиноподобный фактор роста (ПСИФР-1).

Тест, базирующийся на определении ПАМГ-1, содержание которого в околоплодных водах составляет 2000 – 25000 нг/мл, обладает, согласно данным литературы, высокой чувствительностью (98,9%) и специфичностью (100%) [4]. Порог чувствительности теста составляет 5 нг/мл, что обеспечивает 99% точность обнаружения ПРПО даже при недоношенной беременности [2, 4]. Данный тест (AmniSure) широко используется в России [2] и не зарегистрирован на Украине.

В 1982 году был обнаружен протеин-1 связывающий инсулиноподобный фактор роста (ПСИФР-1), а в 1993 году - выпущен в производство тест, базирующийся на его определении [10]. В Украине доступен тест ActimPROM, основанный на определе-

нии ПСИФР-1 в пробах влагалищного отделяемого. В норме данный протеин отсутствует во влагалищном отделяемом. В околоплодных водах его содержание в 100 раз выше, чем в других жидкостях организма, что позволяет проводить экспресс диагностику микроколичеств околоплодных вод при подозрении на разрыв плодных оболочек.

Целью настоящего исследования явилось определение прогностической ценности, чувствительности и специфичности диагностического теста ActimPROM для определения преждевременного разрыва плодных оболочек.

Материал и методы исследования

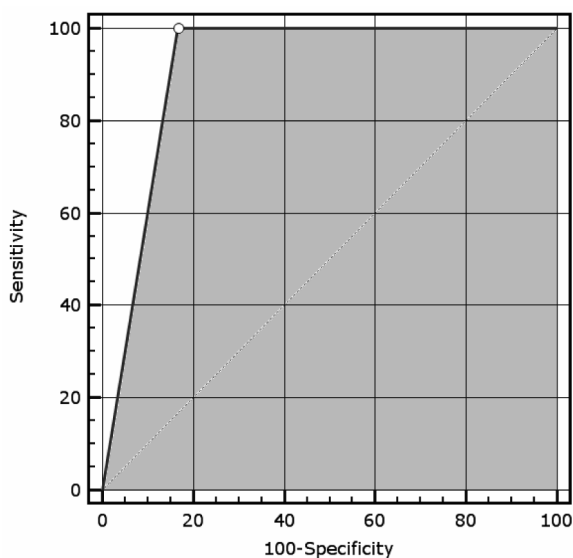
В проспективное исследование были включены 27 беременных в сроке гестации 24 – 41 неделя с подозрением на подтекание околоплодных вод, поступивших в Донецкий региональный центр охраны материнства и детства с 1 июня по 1 августа 2011 года. На момент поступления у всех женщин отсутствовала родовая деятельность (латентная фаза). Из исследования были исключены беременные, которым требовалось срочное родоразрешение по акушерским или экстаргенитальным показаниям, а также беременные, у которых предполагаемая длительность безводного промежутка на момент поступления превышала 24 часа. Для оценки подтекания околоплодных вод использовали тест папоротника, регламентированный приказом МОЗ Украины от 29.12.2005 №782 «Про затвердження клінічних протоколів з акушерської та гінекологічної допомоги» и тест ActimPROM. Тесты для определения подтекания околоплодных вод проводились при первичном осмотре беремен-

ной. Диагностические возможности тестов рассчитывались в сравнении с окончательным клиническим диагнозом преждевременного отхождения околоплодных вод. Прогностические возможности обоих тестов сравнивались между собой.

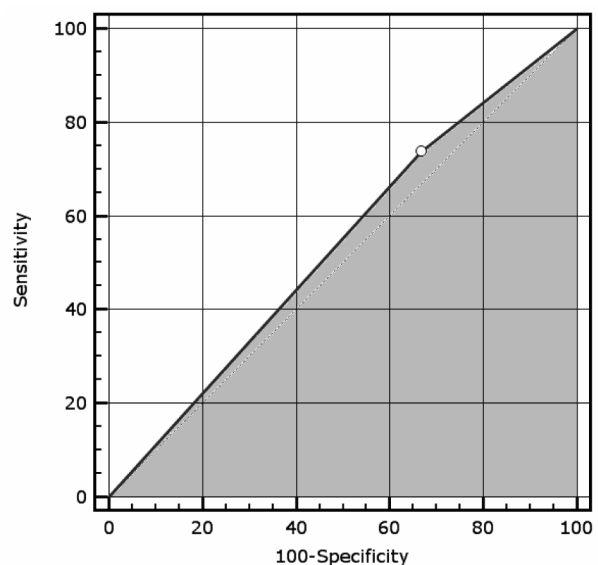
Материал для исследования забирали во время осмотра шейки матки в зеркалах. Для проведения теста папоротника отделяемое из заднего свода помещали на предметное стекло и изучали после высыхания под микроскопом (при увеличении $\times 40$). Для проведения теста ActimPROM материал забирали из заднего свода влагалища стерильным тампоном, прикладываемым к тесту. После этого, согласно инструкции, тампон с содержимым погружали в буферный раствор на 10–15 сек. Затем в буферный раствор погружали нижний конец тест-полоски на 15–20 сек., после чего тест-полоску вынимали и помещали на горизонтальную поверхность. Результат оценивали через 5 мин. Положительным считали результат, если на тест-полоске появлялись две тёмно-голубые линии, отрицательным – при наличии одной (контрольной) линии. Отсутствие контрольной линии на тест-полоске свидетельствовало об ошибках при проведении теста и требовало его повторения. Оценка теста проводилась исследователем и лечащими врачами, обученными данной методике.

Чувствительность, специфичность и прогностическая ценность тестов оценивались с использованием пакета статистических программ MedStat (Лях Ю.Е., Гурьянов В.Г., 2004–2012 г.г.), применяя логистическую регрессию и построение ROC-кривых [6]. Различия считались достоверными при $p < 0,05$.

Верх



1



2

низ

Рис. 1. Кривые операционных характеристик теста ActimPROM (1) и теста «папоротника» (2)

Некоторые клинические характеристики обследованных беременных с подозрением на ПРПО

Характеристики исследуемых групп	Беременные с подозрением на ПРПО (n = 21)	Беременные с явным подтеканием околоплодных вод (n = 6)
Возраст, лет (M±m)	28,6 ± 0,81	26,2 ± 1,25
Паритет 0 (первородящие)	15	4
Осложнения в течении беременности	Угроза прерывания беременности	3
	Анемия беременных	1
	Кольпит	4
Метод родоразрешения	Самостоятельные роды	4
	Вакуум – экстракция плода	1
	Кесарево сечение	1
Сроки гестации на момент поступления в стационар	24 – 33 недели	2
	34 – 36 недель	-
	37 и более недель	4

Таблица 2.

Результаты тестов для определения родового излития околоплодных вод

Результат теста	Беременные с подозрением на ПРПО (n = 21), n (%)	Беременные с явным подтеканием околоплодных вод (n = 6), n (%)
Подтвержденные клинический диагноз ПРПО	11 (52,4%)	6 (100%)
Положительный тест «папоротника»	11 (52,4%)	5 (83,3%)
Отрицательный тест «папоротника»	8 (38,1%)	1 (16,7%)
Положительный тест ActimPROM	14 (66,7%)	6 (100%)
Отрицательный тест ActimPROM	6 (28,6%)	0 (0%)

Родоразрешение в случае подтвержденного ПРПО проводили в соответствии с вышеуказанным приказом МОЗ Украины, согласно которому в случае беременности 34 недели и более, при отсутствии самостоятельного начала й родовой деятельности, индукцию родов назначали спустя 24 часа от момента излития вод. В случае беременности менее 34 недель, назначали профилактику СДР плода глюкокортикоидами на 48 часов. Решение об индукции родов принимали с учётом состояния матери, плода и данных клинико-лабораторных обследований. Антибиотикопрофилактику ампициллином или цефалоспорином 2 поколения в случае беременности менее 34 недель назначали сразу, а в случае беременности более 34 недель - спустя 18 часов от момента отхождения околоплодных вод.

Результаты исследования и обсуждение

Среди 27 беременных, включенных в исследо-

вание, у 21 имело место подозрение на подтекание вод, а у 6 – явное подтекание вод (обильное промокание подкладной и жидкие выделения без запаха). Все беременные были в сроке гестации 24 – 41 неделя. Некоторые характеристики обследованных женщин представлены в таблице 1.

В 4 случаях из 6 у женщин с явным подтеканием околоплодных вод при ультразвуковом исследовании (УЗИ) было выявлено умеренное маловодие. Из 21 беременной с подозрением на подтекание околоплодных вод после дообследования (данные УЗИ, положительный симптом кашлевого толчка, т.е. подтекание околоплодных вод при осмотре шейки матки в зеркалах при покашливании) диагноз ПРПО был установлен у одиннадцати.

В динамике наблюдения у 6 из 11 женщин с подозрением на ПРПО, отмечалось появление признаков восходящей инфекции – лейкоцитоз выше 9,0 Г/л. У одной беременной был диагностирован хориоамнионит (лейкоцитоз - 21 Г/л + клинические проявления).

Две беременные из группы с явным ПРПО в сроке 32 и 33 недели были родоразрешены через 1 неделю после поступления в стационар. Им была проведена профилактика инфекционных осложнений и синдрома дыхательных расстройств новорожденных. Четыре пациентки этой группы родили в течение 8–72 часов после отхождения вод. Один ребёнок, рождённый в сроке 33 недель, с диагнозом двухсторонняя внутриутробная пневмония находился на лечении в отделении детской реанимации, а затем на 2 этапе выхаживания новорожденных в течение 60 дней. Остальные дети выписаны из стационара на 3–5 сутки без осложнений.

Средняя длительность безводного промежутка составила 21,5 (95%ДИ 6 – 110) часов у женщин, поступивших с явным подтеканием вод, и 42,2 (95%ДИ 11 – 124) часов среди тех, кто поступил с

подозрением на ПРПО, и у кого клинически впоследствии было подтверждено излитие вод.

Результаты тестов проведенных для определения дородового излития околоплодных вод представлены в таблице 2.

По результатам логистического регрессионного анализа были построены ROC – кривые, представленные на рисунке 1.

Площадь под ROC-кривой для ActimPROM составила 0,92 (95% ДИ 0,74–0,99), и отличалась от 0,5, $p < 0,001$. Чувствительность теста (sensitivity) составила 100% (95% ДИ 82,4%–100%), специфичность (specificity) – 83,3% (95% ДИ 35,9%–99,6%), ложно-положительный прогноз – 5,0% (95% ДИ 0%–19,7%), ложно-отрицательный прогноз – 0% (95% ДИ 0%–34,4%), отношение правдоподобия $+LR = 6,0$ (95% ДИ 1,0–35,9).

Площадь под ROC-кривой для симптома «папоротника» составила 0,54 (95% ДИ 0,33–0,73), и не отличалась от 0,5, $p = 0,765$. Чувствительность теста составила 73,7% (95% ДИ 48,8%–90,9%), специфичность – 33,3% (95% ДИ 4,3%–77,7%), ложно-положительный прогноз 22,2% (95% ДИ 5,8%–45,4%), ложно-отрицательный прогноз 71,4% (95% ДИ 26,8%–99,0%), отношение правдоподобия $+LR = 1,1$ (95% ДИ 0,6–2,1), $-LR = 0,8$ (95% ДИ 0,2–3,1). По результатам логистического регрессионного анализа тест «папоротника» является непригодным для определения ПРПО.

Полученные нами данные показали, что тест ActimPROM характеризуется высокой чувствительностью (100%), что связано с высокой концентрацией ПСИФР-1 в околоплодных водах, и совпадают с данными других исследователей. Что касается специфичности теста, исследователи сообщают о приближении её к 90% [3] и 92,9% [1]. Полученные нами данные о более низкой специфичности теста можно объяснить малой выборкой. Кроме того, возможны ошибки в интерпретации теста (учёт результата позже, чем через 5 минут), а также влияние примеси крови во влагалищном отделяемом на результат. В рамках нашего исследования не проводилось изучение состояния микрофлоры влагалища у женщин с подозрением на ПРПО. Вместе с тем, наличие кольпита в 57% случаев, возможно, могло повлиять на информативность теста. Изучение влияния микрофлоры влагалища на специфичность теста требует дополнительных исследований. На сегодняшний день при использовании теста, в случае положительного результата и отсутствии явных признаков ПРПО (клинических и дополнительных обследований), целесообразным является дополнительное исследование влагалищной микрофлоры.

Таким образом, использование теста ActimPROM позволяет повысить точность диагностики дородового излития околоплодных вод в случае подозрения на ПРПО. Простота и быстро-

та в получении результатов теста позволяет рекомендовать его применение в акушерской практике. Мы настоятельно не рекомендуем использовать тест «папоротника» ввиду его низких диагностических свойств.

Литература

1. Козлов П.В. Прогностическое значение определения протеина-1, связывающего инсулиноподобный фактор роста, в диагностике преждевременного разрыва плодных оболочек при недоношенной беременности // Вопросы акушерства и гинекологии.- 2010.- №5.- С.23-27.

2. Радзинский В.Е., Ордянец И.М. Преждевременный разрыв плодных оболочек. Современные подходы к диагностике и лечению // Status Praesens.- 2011.- с.20.

3. Ходжаева З.С., Сидельникова В.М. Эффективность применения новых диагностических тестов для определения начала родовой деятельности и несвоевременного излития околоплодных вод // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии, 2007.- Т.6, №1.- С.47 – 50.

4. Cousins L.M. Smok D.P., Lovett S. M., Poeltler D.M. Amnisure placental alpha macroglobulin -1 rapid immunoassay versus standard diagnostic methods for detection of rupture of membranes // American Journal of Perinatology.- 2005.- №22.- P. 762 – 770.

5. Gorodeski I.G., Haimovitz L., Bahari C.M. Reevaluation of the pH, ferning and Nile blue sulphate staining methods in pregnant women with premature rupture of the fetal membranes // J. Perinat. Med. – 1982.- №10. – P.286 - 292.

6. Davis J., Goadrich M. The Relationship Between Precision-Recall and ROC Curves // Proceeding ICML '06 Proceedings of the 23rd international conference on Machine learning.- ACM New York, NY, USA, 2006.- P. 233-240, ISBN:1-59593-383-2 doi>10.1145/1143844.1143874

7. de Haan H.H., Offermans P.M., Smits F., Schouten H.J., Peeters L.L. Value of the fern test to confirm or reject the diagnosis of ruptured membranes in modest in nonlaboring women presenting with nonspecific vaginal fluid loss // Am J Perinatol.-1994.- №11.- P.46–50.

8. Kubota T., Takeuchi H. Evaluation of insulin-like growth factor binding protein-1 as a diagnostic tool for rupture of the membranes // J Obstet Gynecol Res.- 1998.- №24.- P.411-417.

9. Rosemond R.L., Lombardi S., Boehm F.H. Ferning of amniotic fluid contaminated with blood // Obstet Gynecol.-1990.- №75.- P.338–340.

10. Rutanen E-M., Pekonen F., Karkkainen T. Measurement of insulin-like growth factor binding protein-1 in cervical/vaginal secretions: comparison with the ROM-check Membrane Immunoassay in the diagnosis of ruptured fetal membranes // Clinica Chimica Acta.- 1993.- №214.- P.73-81.