

# Poród przedwczesny: trzy sposoby oceny ryzyka

JAMES T. KURTZMANN, MD, FACOG

Identyfikacja pacjentek zagrożonych porodem przedwczesnym jest kluczowa dla osiągnięcia maksymalnych korzyści z podejmowanych interwencji mających na celu przedłużenie ciąży i poprawę wyników neonatologicznych. Dzięki doskonaleniu obecnych metod przewidywania porodu przedwczesnego można tak indywidualizować strategię postępowania z wybranymi pacjentkami, aby osiągnąć maksymalne korzyści w tej grupie ciężarnych.

**P**oród zarówno przedwczesny, jak w terminie wymaga unikalnie skoordynowanej interakcji między szyjką a trzonem macicy. Niedojrzała szyjka macicy może się nie zmieniać pomimo długotrwałej czynności skurczowej macicy, natomiast szyjka dojrzała może skracać się i rozwierać w wyniku nawet niewielkiej aktywności skurczowej macicy. To stanowi wy tłumaczenie, dlaczego aktywność skurczowa macicy jest słabym czynnikiem predykcyjnym spontanicznego porodu przedwczesnego (preterm birth, PTB), chociaż zazwyczaj to właśnie skurcze macicy skłaniają ciężarną do wizyty u lekarza. Z drugiej strony istnieją pewne dowody, że zastępcze markery rozwierania się szyjki macicy i aktywacji doczesnej, takie jak obecność fibronektyny płodowej (fetal fibronectin, fFN) w wydzielinie szyjkowo-pochwowej lub ultrasonograficznie udokumentowane skracać się szyjki są lepszymi markerami w prognozowaniu wystąpienia porodu przedwczesnego niż sama czynność skurczowa macicy.<sup>1</sup> (Od redakcji: około 1 z 4 porodów przedwczesnych jest kon-



Ilustracja: Contemporary OB/GYN, Adam Questell, KYU DESIGN

sekwencją działań medycznych wynikających ze wskazań matczynek i/lub płodowych, ale dla potrzeb tego artykułu skrót PTB odnosi się wyłącznie do samoistnego porodu przedwczesnego).

Należy dokładnie określić faktyczne ryzyko porodu przedwczesnego u ciężarnej tak, aby można było opracować strategię postępowania najkorzystniejszą dla danej pacjentki. Takie postępowanie może wyeliminować niepotrzebne i kosztowne interwencje u kobiet, u których w istocie istnieje niewielkie ryzyko porodu przedwczesnego pomimo wywiadu położniczego obciążonego porodem przed terminem lub pomimo występowania objawów zagrażającego porodu

przedwczesnego. Obecnie do najbardziej wiarygodnych sposobów prognozowania samoistnego porodu przedwczesnego zarówno u ciężarnych z objawami, jak i bez nich zalicza się: przebyte porody przedwczesne w wywiadzie, badanie w kierunku obecności fFN oraz ocenę długości szyjki macicy w badaniu ultrasonograficznym. Przełomowe badanie Preterm Prevention Study, w którym u prawie 3000 ciężarnych bez objawów między 22 a 24 tygodniem ciąży oceniono czynniki ryzyka porodu przedwczesnego, wykazało, że te trzy parametry świadczyły o znacznie większym względnym ryzyku porodu przedwczesnego niż pozostałe, tradycyjne czynniki wiążące się z PTB, w tym czynność skurczowa macicy.<sup>1</sup>

Dr Kurtzmann, associate professor of obstetrics and gynecology, Division of Maternal-Fetal Medicine, Loma Linda University Medical Center, director of clinical Research, Perinatal Institute, Loma Linda University School of Medicine, medical director of OC Maternal-Fetal Medicine, Irvine.

Autor zgłosił otrzymanie wynagrodzenia z tytułu pełnienia funkcji członka biura prasowego i rady medycznej firmy Hologic.

Ostatnie i obecnie trwające badania doprecyzują i zwiększą wartość prognostyczną tych najbardziej skutecznych narzędzi diagnostycznych. W artykule opisano nowe sposoby stosowania i łączenia tych predykcyjnych metod przesiewowych mających na celu określenie indywidualnego ryzyka porodu przedwczesnego w przebiegu ciąży u danej pacjentki. Tak zdefiniowany profil ryzyka może pomóc w podjęciu decyzji o suplementacji progesteronowej lub założeniu szwu szyjkowego u wybranych ciężarnych bez klasycznych objawów zagrożenia porodem przedwczesnym. Pomimo wyraźnego wyższego ryzyka porodu przedwczesnego w ciążach wielopłodowych niższy artykuł skupia się na badaniach prowadzonych w ciążach pojedynczych.

### Zwiększanie wartości predykcyjnej obecnie stosowanych markerów PTB

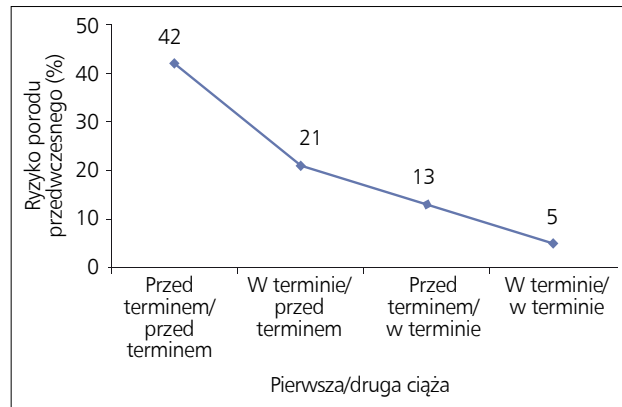
#### WYWIAD POŁOŻNICZY JAKO PROGNOZYSTYK PORODU PRZEDWCZESNEGO W PRZYSZŁOŚCI

Poród przedwczesny w wywiadzie wiąże się ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia tego powikłania w następnych ciążach, dokładne zebranie wywiadu położniczego jest zatem kluczowe dla identyfikacji zagrożonej nim populacji ciężarnych. Ryzyko kolejnego PTB jest następnie modyfikowane przez zaawansowanie ciąży, która zakończyła się przedwcześnie (ciężkość), liczbę przebytych porodów przedwczesnych (częstość) oraz kolejność występowania PTB w przeszłości.<sup>2</sup>

Kohortowe badanie populacyjne oceniające ryzyko ponownego wystąpienia PTB u rodzących po raz trzeci potwierdziło, że częstość, kolejność i stopień niedonoszenia poprzednich ciąż silnie wpływały na ryzyko ponownego porodu przedwczesnego.<sup>2</sup> Wśród 19 764 ciężarnych, które po raz trzeci urodziły 19 025 dzieci z pojedynczych ciąż, największe średnie ryzyko ponownego PTB (42%) w trzeciej ciąży dotyczyło matek z dwoma porodami przedwczesnymi w wywiadzie. Zaawansowanie poprzednich ciąż zakończonych przedwcześnie także wpływało na ryzyko kolejnego PTB występując z największą częstością (57%) u kobiet mających w wywiadzie dwa wczesne porody istotnie przed czasem (między 21-31 tygodniem) i z najmniejszą (33%) u ciężarnych, których dwie poprzednie ciążę zakończyły się przedwcześnie nieco później (między 32-36 tygodniem). Wpływ stopnia niedonoszenia poprzedniej ciąży na ryzyko kolejnego porodu przedwczesnego nie był tak widoczny u kobiet mających w wywiadzie tylko jeden PTB, co określa zależność objaw-ryzyko. Ponadto u ciężarnych z jednym PTB w przeszłości, poprzedzającym obecną ciążę, istniało większe ryzyko ponownego porodu przedwczesnego w porównaniu z pacjentkami, które doносиły poprzednią ciążę (ryc. 1).<sup>2</sup>

#### Do zapamiętania

- Wnikliwa ocena rzeczywistego ryzyka samoistnego porodu przedwczesnego u danej ciężarnej jest konieczna dla opracowania strategii ukierunkowanej na te pacjentki, którym przyniesie ona największe korzyści.
- Prognozowanie zagrożenia porodem przedwczesnym można poprawić dzięki dokładnemu zebraniu wywiadu o przebytych porodach przedwczesnych, dokonaniu pomiaru długości szyjki i obserwacji dynamicznych zmian jej długości podczas badania ultrasonograficznego oraz oznaczeniu stężenia fibronektyny płodowej.
- Potwierdzono, że wstrzyknięcia domięśniowe kapronianu hydroksyprogesteronu, dopochwowa suplementacja progesteronowa i szew szyjkowy zmniejszają częstość samoistnych porodów przedwczesnych u precyzyjnie zakwalifikowanych ciężarnych.



**RYCINA 1** Wpływ przebytego porodu przedwczesnego na ryzyko przedwczesnego zakończenia 3 ciąży

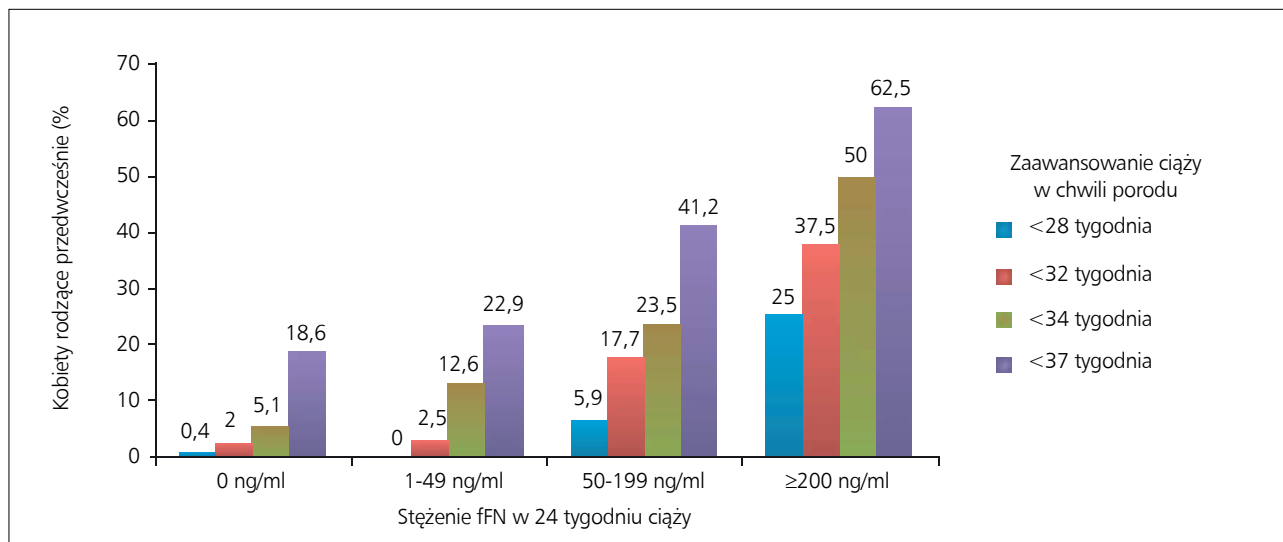
Dane za McManemy i wsp. 2007<sup>2</sup>

snyimi w wywiadzie. Zaawansowanie poprzednich ciąż zakończonych przedwcześnie także wpływało na ryzyko kolejnego PTB występując z największą częstością (57%) u kobiet mających w wywiadzie dwa wczesne porody istotnie przed czasem (między 21-31 tygodniem) i z najmniejszą (33%) u ciężarnych, których dwie poprzednie ciążę zakończyły się przedwcześnie nieco później (między 32-36 tygodniem). Wpływ stopnia niedonoszenia poprzedniej ciąży na ryzyko kolejnego porodu przedwczesnego nie był tak widoczny u kobiet mających w wywiadzie tylko jeden PTB, co określa zależność objaw-ryzyko. Ponadto u ciężarnych z jednym PTB w przeszłości, poprzedzającym obecną ciążę, istniało większe ryzyko ponownego porodu przedwczesnego w porównaniu z pacjentkami, które doносиły poprzednią ciążę (ryc. 1).<sup>2</sup>

#### OPTIMALIZACJA ZNACZENIA STĘŻENIA FIBRONEKTyny PŁODOWEJ (fFN) W PRZEWIDYWANIU PTB

W badaniu Preterm Prediction Study najlepszym pojedynczym prognostykiem wystąpienia przedwczesnego porodu było stężenie fFN.<sup>1</sup> Od czasu tego badania wiele innych potwierdziło, że fFN jest doskonałym czynnikiem rokowniczym oceniającym ryzyko porodu przedwczesnego zarówno u pacjentek bez objawów z grupy dużego ryzyka, jak i u ciężarnych z objawami klinicznymi.<sup>3</sup>

Kliniczna użyteczność przesiewowego oznaczania fibronektyny płodowej w jego obecnej formie dostępnej komercyjnie polega na ekstremalnie dużej ujemnej wartości predykcyjnej.<sup>4</sup> Ponieważ ponad 99% ciężarnych z objawami z ujemnym wynikiem oznaczania fibronektyny płodowej pozostanie w ciąży przez co najmniej 2 tygodnie,<sup>5</sup> test na fFN jest wybitnie skuteczną metodą definiowania małego ryzyka porodu przedwczesnego u kobiet z niepokojącymi objawami, która pozwala uniknąć niepotrzebnych interwencji. Wiele badań potwierdziło, że u pacjentek z objawami PTB oznaczenie fibronektyny płodowej



**RYCINA 2** Stężenie fibronektyny płodowej sygnalizuje ryzyko ponownego porodu przedwczesnego

fFN – płodowa fibronektyna

Dane za Kurtzman i wsp. 2009<sup>8</sup>

istotnie zmniejszyło wskaźnik hospitalizacji (o 40-50%) oraz skróciło długość pobytu w szpitalu.<sup>6,7</sup>

W odróżnieniu od dużej ujemnej wartości predykcyjnej jakościowego oznaczenia fFN jego względnie mała dodatnia wartość predykcyjna u pacjentek bez objawów ogranicza przydatność testu jako badania przesiewowego. Na przykład, choć pozytywny test fFN w 24 tygodniu ciąży był najlepszym pojedynczym prognostykiem wystąpienia PTB we wspomnianym badaniu, to jedynie 21% pacjentek z dodatnim wynikiem fFN urodziło przed 35 tygodniem ciąży.<sup>1</sup> Wartość predykcyjną fibronektyny płodowej można jednak poprawić, wykonując oznaczenie ilościowe. Niedawno opublikowane badanie dostarczyło zachęcających wyników dotyczących prognozowania porodu przedwczesnego za pomocą przesiewowych oznaczeń ilościowych fibronektyny płodowej u ciężarnych bez objawów obciążonych ryzykiem porodu przedwczesnego.<sup>8</sup> W powtórnej analizie prospektywnie zbieranych danych wykonywano skrining ilościowy fFN w 24 tygodniu ciąży i na podstawie stężeń fibronektyny płodowej pogrupowano wyniki w cztery kategorie: 0; 1-49; 50-199 oraz 200 ng/ml lub więcej. W miarę narastania stężenia fFN progresywnie wzrastała zarówno częstość porodów przedwczesnych, jak i stopień niedonoszenia ciąży w chwili porodu (ryc. 2). Dokładnie 50% ciężarnych bez objawów z dużym stężeniem fFN (≥200 ng/ml) urodziło przed 34 tygodniem. Wyniki tego badania sugerują, że ilościowe oznaczenie fFN ściślej definiuje ryzyko ponownego porodu przedwczesnego i znacząco poprawia dodatnią wartość predykcyjną fFN jako badania przesiewowego. Obecnie prowadzone są kolejne prospektywne badania mające na celu ocenę przydatności ilościowego oznaczania fibronektyny płodowej.

#### UŚCIŚLENIE WARTOŚCI ULTRASONOGRAFICZNEGO POMIARU SZYJKI MACICY W PROGNOZOWANIU RYZYKA PORODU PRZEDWCZESNEGO

Skrócenie szyjki macicy to silny prognostyk prawdopodobieństwa wystąpienia PTB u pacjentek zarówno z objawami zagrożenia, jak i bez objawów. U pacjentek bez objawów, a z grupy dużego ryzyka, pierwszy ultrasonograficzny pomiar szyjki macicy wykonany między 22 a 24 tygodniem ciąży może dostarczyć przydatnych informacji prognostycznych. Ogólnie wartość odcinająca definiująca krótką szyjkę to długość poniżej 25 mm.<sup>1</sup> Zgodnie z koncepcją kontinuum wydolności szyjki w wielu badaniach wykazano zależność wartość-ryzyko. Im krótsza szyjka tym większe ryzyko wystąpienia PTB.<sup>9,10</sup>

Rozwarcie ujścia wewnętrznego lub lejkowanie, które mogą być łatwo uwidocznione w ultrasonografii przezpochwowej (transvaginal sonography, TVS), również koreluje z ryzykiem PTB.<sup>11</sup> Jeśli stwierdza się objaw lejkowania, dystalna w stosunku do lejka długość kanału szyjki macicy raczej wydaje się lepszym prognostykiem porodu przedwczesnego niż długość lub kształt samego lejka (ryc. 3).<sup>12</sup> Poza lejkowaniem i skróceniem szyjki macicy jej dynamiczne zmiany obserwowane podczas badania ultrasonograficznego zyskały miano czynnika prognostycznego PTB.<sup>13</sup> Skracanie się szyjki w badaniu ultrasonograficznym wykonywanym w czasie rzeczywistym uznawane za skracanie samoistne często wiąże się z aktywnością mięśnia macicy nawet u ciężarnych niezgłaszających objawów.<sup>14</sup> Jeśli w rutynowych badaniach ultrasonograficznych zaobserwuje się stopniowe skracanie szyjki, konieczna jest dalsza diagnostyka, pomimo braku objawowej czynności skurczowej macicy (ryc. 4).



**RYCINA 3** Ultrasonograficzny obraz skracania i lejkowania szyjki macicy

A: Wyraźne lejkowanie i skrócenie szyjki macicy towarzyszące objawom porodu przedwczesnego (uwidoczniono dystalną do lejka część kanału szyjki macicy długości < 10 mm); B: skrócenie szyjki macicy (1,1 cm) z dużym lejkiem u bezobjawowej pacjentki z niewydolnością szyjki macicy (połowa drugiego trymestru). Szew szyjkowy na miejscu; C: Skrócenie szyjki macicy (1,3 cm) i lejkowanie towarzyszące objawom porodu przedwczesnego (połowa trzeciego trymestru); D: Znacząco krótka szyjka macicy (1,0 cm) z lejkowaniem u bezobjawowej pacjentki (początek trzeciego trymestru). Obraz B i D przedstawia osady w płynie owodniowym pojawiający się w dolnym segmencie macicy.

Prospektywne badanie ciężarnych z objawami przedwczesnego porodu między 24-34 tygodniem ciąży wykazało, że najkrótsza zaobserwowana długość szyjki macicy może być lepszym prognostykiem ryzyka PTB niż wyjściowa długość szyjki u pacjentek z objawami i dynamicznie zmieniającą się szyjką. W tym samym badaniu zaobserwowano, że taka zmiana może także wiązać się ze wzrostem ryzyka PTB u kobiet z objawami, u których początkowa długość szyjki macicy była prawidłowa.<sup>13</sup> Drugie prospektywne badanie potwierdziło, że dynamiczna zmiana szyjki zwiększa ryzyko porodu przedwczesnego u kobiet z prawidłową wyjściową długością w wyjściowym pomiarze.<sup>15</sup> Kobiety z prawidłową wyjściową długością szyjki macicy ( $\geq 30$  mm), u których obserwowano zmiany długości szyjki, urodziły wcześniej niż te, u których ultrasonograficznie nie stwierdzono zmian (odpowiednio w 37 1/7 i 38 7/7 tygodniu,  $p < 0,01$ ). W tej samej grupie odnotowano

też wyższy wskaźnik porodów przedwczesnych przed 37 tygodniem ciąży (odpowiednio 43 i 15%,  $p < 0,01$ ).

Dokonując pomiaru długości szyjki macicy podczas badania ultrasonograficznego, należy obserwować szyjkę przez co najmniej 1-2 minuty, najlepiej podczas skurczu macicy. Obserwowana dynamiczna zmiana szyjki rozpoczyna się tuż przed skurczem macicy i może trwać dłużej niż sam skurcz. W ocenie ryzyka porodu przedwczesnego należy brać pod uwagę najkrótszą długość szyjki zmierzoną podczas badania ultrasonograficznego.<sup>16</sup>

#### PRZEBYTA STRATA CIĄŻY W DRUGIM TRYMESTRZE JAKO METODA OCENY RYZYKA KOLEJNEGO PORODU PRZEDWCZESNEGO

Dowody wskazują także, że ryzyko PTB jest znacząco większe u kobiet, które straciły ciążę w drugim trymestrze. Zgodnie z retrospektywnym badaniem kohortowym strata



**RYCINA 4** Dynamiczne zmiany obrazu szyjki macicy zarejestrowane w ultrasonograficznym badaniu przezpochwowym wykonanym w odstępie 1 minuty u tej samej pacjentki

Obraz A – prawidłowa podstawowa długość szyjki macicy (3,76 cm). Obraz B ukazuje lejkowanie szyjki macicy oraz jej samoistne skrócenie do 1,77 cm, zaobserwowane po upływie 1 minuty.

ciążę w drugim trymestrze oznacza nie tylko zwiększone ryzyko ponownego wystąpienia tego powikłania położniczego, ale także znacząco zwiększa ryzyko PTB. Stratę ciąży w drugim trymestrze zdefiniowano jako: samoistny poród przedwczesny między 14 a 24 tygodniem ciąży z towarzyszącym przedwczesnym pęknięciem błon płodowych, poród przedwczesny lub niewydolność szyjki macicy z obecnością żywego płodu w chwili pęknięcia błon płodowych, porodu lub rozwarcia szyjki macicy.<sup>17</sup> Losy kolejnych ciąży porównano w trzech kohortach pacjentek: ciężarne ze stratą ciąży w drugim trymestrze w wywiadzie, kobiety z wcześniejszym PTB i pacjentki, których wcześniejszy poród odbył się w terminie. Chociaż u kobiet, które urodziły przedwcześnie, wskaźnik ponownego wystąpienia PTB był wyższy (39,5%), ciężarne ze stratą ciąży w drugim trymestrze w wywiadzie nadal miały bardzo wysoki

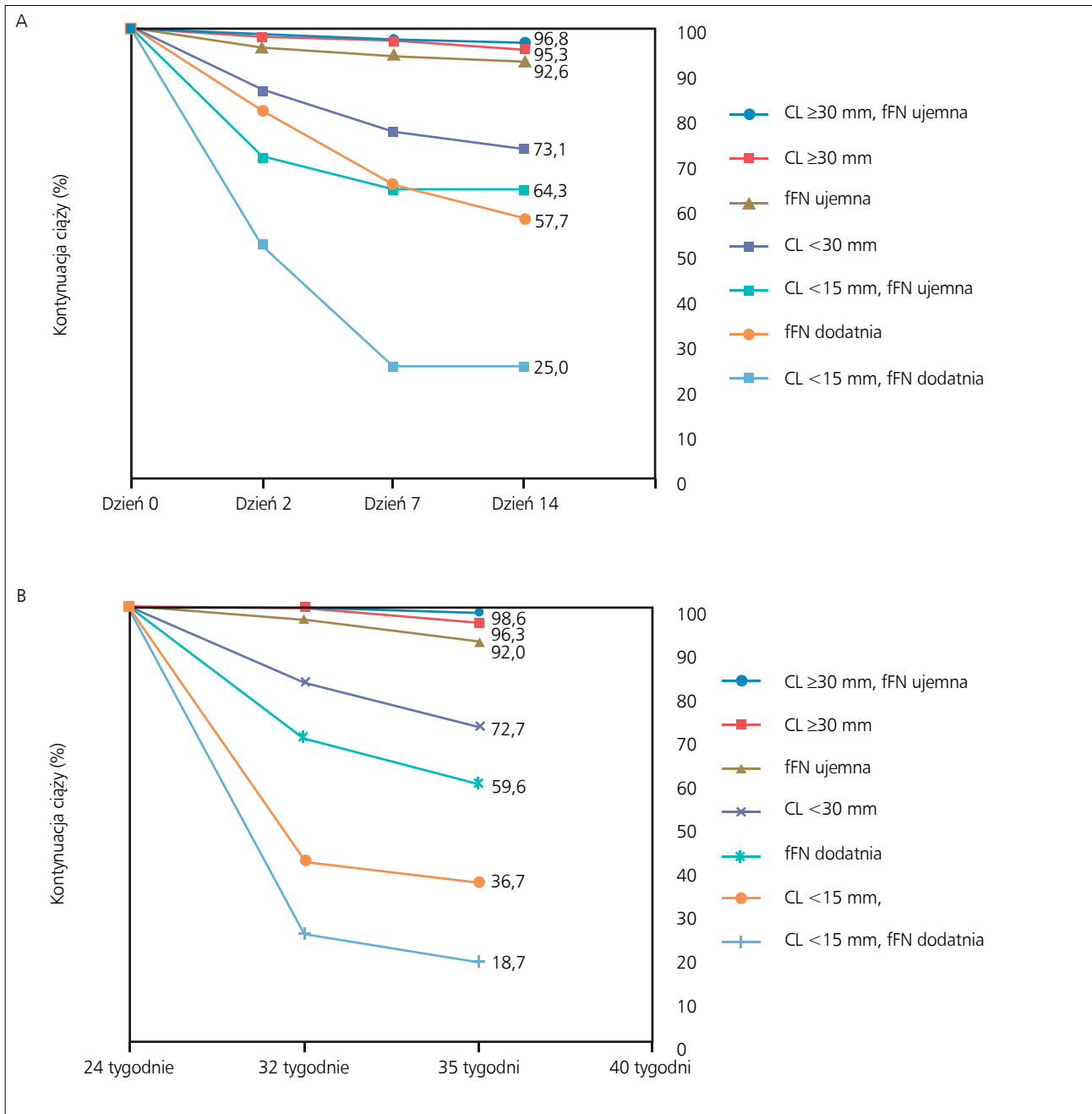
wskaźnik PTB w kolejnej ciąży (33%) oraz częściej rodziły przed 28 tygodniem w porównaniu z kobietami z dwóch pozostałych grup.

Niewydolność szyjki i poród przedwczesny zwyczajowo były uznawane za osobne stany kliniczne, jednak obecne dowody wyraźnie przemawiają za koncepcją kontinuum wydolności szyjki. Pacjentki z klasyczną niewydolnością szyjki są na jednym, a pacjentki z szyjką prawidłowej długości rodzące w terminie (mimo ewidentnej przedwczesnej czynności skurczowej macicy) na drugim końcu tego kontinuum. W środku skali umieszcza się pacjentki z różnego stopnia częściową niewydolnością szyjki macicy (lub jej zmniejszoną wydolnością), u których przedwczesna czynność skurczowa macicy o niewielkim nasileniu może skutkować wyjątkowo przedwczesnym porodem. Z tego powodu niektóre ciężarne mające w wywiadzie stratę ciąży w drugim trymestrze mogą być kandydatkami do profilaktyki podobnej do stosowanej u kobiet, które przeżyły poród przedwczesny.

#### OKREŚLENIE RYZYKA PORODU PRZEDWCZESNEGO W PRZEBIEGU CIĄŻY ZA POMOCĄ POŁĄCZONYCH METOD PROGNOZOWANIA

Połączenie ultrasonograficznego przezpochwowego pomiaru długości szyjki macicy z przesiewowym oznaczeniem fFN podnosi wartość predykcyjną każdego testu z osobna.<sup>4</sup> Jeżeli jeden test jest dodatni (tzn. dodatnia wartość fFN lub długość szyjki macicy  $\leq 25$  mm), a drugi ujemny, ryzyko przedwczesnego porodu wzrasta, ale w mniejszym stopniu niż w sytuacji, gdy oba wyniki są dodatnie.<sup>18</sup> Wynika z tego, że ujemny wynik fFN zmniejsza ryzyko porodu przed terminem u ciężarnej z krótszą szyjką macicy, podobnie jak prawidłowa długość szyjki zmniejsza podwyższone ryzyko porodu przedwczesnego u ciężarnej z dodatnią wartością fFN.

Znaczenie połączonej diagnostyki długości szyjki macicy i fFN dla oceny ryzyka przedwczesnego porodu można uwidocznic w profilu prawdopodobieństwa wystąpienia porodu (delivery probability profile, DPP), będącego współczesną metodą oceny prawdopodobieństwa porodu przed terminem w przebiegu ciąży, która została stworzona na podstawie różnych czynników ryzyka, izolowanych bądź występujących łącznie. Graficzny obraz DPP wskazujący na prawdopodobieństwo porodu przedwczesnego w różnym zaawansowaniu ciąży można utworzyć, łącząc kluczowe czynniki ryzyka: połączenie oceny obecności fFN i długości szyjki macicy z wywiadem położniczym obciążonym porodem przedwczesnym. DPP powstaje w prosty sposób dzięki wygenerowaniu krzywej przeżycia płodu na podstawie połączonych danych z przeprowadzonego badania lub bazy danych oraz dodania do niej informacji o podgrupie pacjentek z określonymi czynnikami ryzyka, które urodziły przedwcześnie w tygodniach ciąży interesujących lekarza. Ryciny 5A i 5B ilustrują przykładowe DPP u nieródek z występującymi dolegliwościami, przygoto-



RYCINA 5

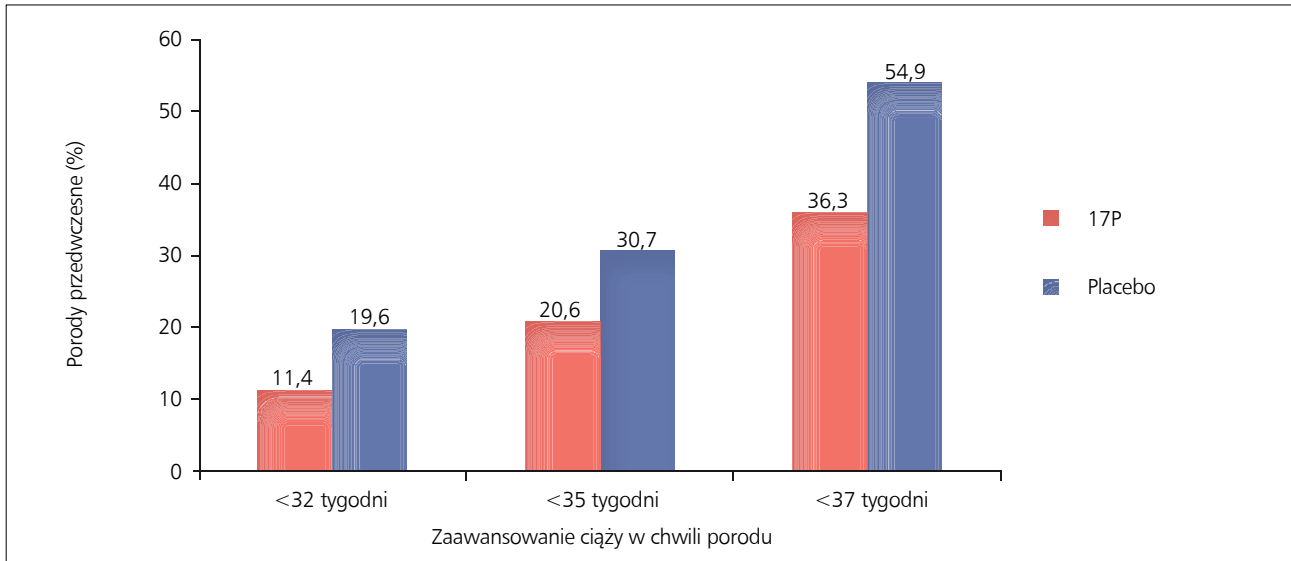
**A. Charakterystyka prawdopodobieństwa wystąpienia porodu u nieródki z objawami zależnie od długości szyjki macicy i fibronektyny płodowej: przedział 14-dniowy**  
**B. Charakterystyka prawdopodobieństwa wystąpienia porodu u nieródki z objawami zależnie od długości szyjki i fibronektyny płodowej: cały okres ciąży**

CL – długość szyjki macicy, fFN – fibronektyna

Dane za Gomez i wsp.<sup>4</sup>

wane na podstawie danych z badania Gomeza i wsp.<sup>4</sup> Jak przedstawiają krzywe na obu rycinach, ryzyko przedwczesnego porodu zwiększało się wraz z upływem czasu, jeśli jeden z testów był dodatni, oraz znacząco wzrastało, gdy oba testy (długości szyjki macicy i fFN) były dodatnie.

Trwają badania nad potwierdzeniem wiarygodności DPP w szerokiej praktyce klinicznej. Obrazowanie ryzyka PTB przedstawione w taki sposób pomaga pacjentkom zrozumieć ich indywidualne ryzyko urodzenia wcześniaka oraz pozwala lekarzom ukierunkować opiekę nad ciężarną.



**RYCINA 6** Profilaktyka za pomocą wstrzyknięć kapronianu 17- $\alpha$ -hydroksyprogesteronu zmniejsza częstość ponownego porodu przedwczesnego

17P – kapronian 17- $\alpha$ -hydroksyprogesteronu

Dane z Meis i wsp. 2003.<sup>19</sup>

## Zapobieganie porodom przedwczesnym z wykorzystaniem nowoczesnych metod prognozowania

### PROFILAKTYKA PROGESTERONOWA U CIĘŻARNYCH Z PORODEM PRZEDWCZESNYM W WYWIADZIE

Identyfikacja kobiet, które przeżyły poród przedwczesny, pozwala na włączenie profilaktyki progesteronowej. W dotychczasowym największym badaniu randomizowanym poświęconym profilaktyce progesteronowej rozpoczętej między 16 a 20 tygodniem i prowadzonej do 36 tygodnia ciąży za pomocą cotygodniowych wstrzyknięć domięśniowych 250 mg kapronianu hydroksyprogesteronu u pacjentek z porodem przedwczesnym w wywiadzie udokumentowano znaczące zmniejszenie ryzyka ponownego porodu przedwczesnego u badanych kobiet na każdym etapie zaawansowania ciąży (ryc. 6).<sup>19</sup> Obecnie American College of Obstetricians and Gynecologists, (ACOG) rekomenduje suplementację progesteronową u ciężarnych z porodem przedwczesnym w wywiadzie.<sup>20</sup>

### PROFILAKTYKA PROGESTERONOWA W PRZYPADKU SKRÓCENIA SIĘ SZYJKI MACICY

Profilaktyka progesteronowa może również przedłużyć czas trwania ciąży przebiegającej z bezobjawowym skróceniem szyjki wykrytym podczas przesiewowego badania ultrasonograficznego. W największym dotychczas badaniu prospektywnym częstość porodu przedwczesnego przed 34 tygodniem zmniejszyła się z 34,4 do 19,2% u pacjentek z szyjką macicy krótszą niż 15 mm, którym

podawano progesteron dopochwowo.<sup>21</sup> Wyniki niedawno przeprowadzonego dużego badania randomizowanego kontrolowanego placebo wykazały wyraźną (45%) redukcję liczby porodów przedwczesnych przed 33 tygodniem u ciężarnych z szyjką macicy długości 10-20 mm, które codziennie stosowały dopochwowy żel z progesteronem, w porównaniu z kobietami otrzymującymi placebo.<sup>22</sup> Zaobserwowano podobnie istotne zmniejszenie częstości porodów przedwczesnych przed 28 i 35 tygodniem ciąży. To duże międzynarodowe badanie (44 ośrodki w 10 krajach) oraz wcześniejsze mniejsze z użyciem mikronizowanego progesteronu dopochwowego dostarczają silnych argumentów za stosowaniem suplementacji progesteronowej w profilaktyce porodu przedwczesnego w przypadkach ultrasonograficznego obrazu skrócenia szyjki macicy.<sup>22,23</sup>

### PROFILAKTYCZNY SZEW SZYJKOWY U CIĘŻARNYCH Z KRÓTKĄ SZYJKĄ MACICY I PORODEM PRZEDWCZESNYM LUB STRATĄ CIĄŻY W II TRYMESTRZE W WYWIADZIE

Profilaktyczny szew szyjkowy zakładany między 13 i 14 tygodniem ciąży zwyczajowo stosuje się u pacjentek mających w wywiadzie stratę ciąży w drugim trymestrze w efekcie klasycznej niewydolności szyjki macicy.<sup>24</sup> W grupie pacjentek, których wywiad położniczy nasuwa przypuszczenie lub wskazuje na niewydolność szyjki macicy, może się okazać korzystna opcja powtarzania ultrasonograficznej oceny szyjki macicy między 16 a 24 tygodniem i rozważenie założenia szwu w przypadku skrócenia szyjki poniżej 15 mm między 18 a 24 tygodniem.<sup>25</sup>

Znaczenie badania ultrasonograficznego jako jedynego wskazania do założenia szwu szyjkowego jest

przedmiotem szerokiej dyskusji.<sup>24,26,27</sup> U ciężarnych ze skracającą się szyjką macicy i porodem przedwczesnym w wywiadzie wykazano jednak, że szew szyjkowy zmniejsza ryzyko straty ciąży w drugim trymestrze oraz ryzyko ponownych porodów przedwczesnych.<sup>28</sup> W niedawnym randomizowanym badaniu przeprowadzonym przez Vaginal Ultrasound Trial Consortium randomizowano do szwu szyjkowego ciężarne z samodzielnym porodem przedwczesnym w wywiadzie (między 17 a 33 6/7 tygodniem) oraz szyjką macicy krótszą niż 25 mm w badaniu przezpochwowym w drugim trymestrze ciąży. Wykazano zmniejszenie ryzyka straty ciąży przed 24 tygodniem (6,1 vs 14% w grupie kontrolnej) oraz niższy wskaźnik śmiertelności perinatalnej (8,8 vs 16% w grupie kontrolnej).<sup>29</sup> Ponadto w podgrupie kobiet z szyjką macicy krótszą niż 15 mm, u których założono szew szyjkowy, uzyskano istotne zmniejszenie ryzyka wystąpienia porodu przedwczesnego przed 35 tygodniem ( $p=0,006$ ). Korzyści takiej nie odnotowano w grupie z szyjką o długości 15-24 mm ( $p=0,52$ ).<sup>29</sup>

Co ciekawe, powtórna analiza wyników tego badania przeprowadzona w ostatnim czasie wykazała, że suplementacja progesteronowa nie przyniosła dodatkowego zmniejszenia częstości porodu przedwczesnego u ciężarnych z porodem przedwczesnym w wywiadzie i szyjką macicy krótszą niż 25 mm, które randomizowano do założenia szwu szyjkowego. Suplementacja progesteronowa w grupie kontrolnej (pacjentki bez szwu szyjkowego) zmniejszała jednak ryzyko porodu przedwczesnego i śmiertelności okołoporodowej noworodków.<sup>30</sup>

## Podsumowanie

Wysiłki zmierzające do poprawy prognozowania i zapobiegania porodom przedwczesnym są zachęcające. Szczegółowa analiza wywiadu położniczego pod kątem przyczyn przebytego porodu przedwczesnego z uwzględnieniem takich czynników, jak liczba porodów przedwczesnych, kolejność strat ciąży i wiek utraconych ciąży, jak również zwrócenie uwagi na straty ciąży w drugim trymestrze, może wspomóc ocenę ryzyka ponownego porodu przedwczesnego. Ponadto szczegółowy wywiad w kierunku przebytego porodu przedwczesnego pozwala zidentyfikować kandydatki do profilaktycznej terapii progesteronowej. Ocena ultrasonograficzna szyjki macicy (długość statyczna i czynnościowa, objaw lejkowania) przeprowadzona z uwagą i bez pośpiechu może również pomóc w wytypowaniu kandydatek do potencjalnie skutecznego leczenia profilaktycznego progesteronem lub za pomocą założenia szwu szyjkowego (wybór zależny od przeszłości położniczej i stopnia skrócenia szyjki macicy). Połączenie przesiewowej oceny obecności fibronektyny płodowej i pomiarów długości szyjki może poprawić wartość predykcyjną obu testów, natomiast ocena ilościowa fibronektyny może dodatkowo ją wzmocnić.

## Kluczowe zagadnienia

- Większą wartość w przewidywaniu porodu przedwczesnego niż obecność czynności skurczowej macicy mają pośrednie wyznaczniki – skracanie się szyjki macicy lub konsekwencje aktywacji doczesnej.
- Wiarygodne sposoby prognozowania samoistnego porodu przedwczesnego to: poród przedwczesny w wywiadzie położniczym, przesiewowa ocena obecności fibronektyny płodowej, ultrasonograficzna ocena długości szyjki macicy i obrazu ujścia wewnętrznego.
- Dodatnią wartość predykcyjną oceny obecności fibronektyny płodowej u ciężarnych bez żadnych dolegliwości można zwiększyć określając ją ilościowo.
- Dynamiczne zmiany obrazu ultrasonograficznego szyjki macicy są silnym predyktorem zagrożenia porodem przedwczesnym.
- Ultrasonograficzna ocena długości szyjki macicy powinna być prowadzona podczas skurczu macicy i trwać co najmniej dwie minuty.
- Niektóre ciężarne mające w wywiadzie straty ciąży w drugim trymestrze mogą odnieść korzyści z profilaktycznego założenia szwu szyjkowego.
- Połączenie oceny fibronektyny płodowej i ultrasonograficznego przezpochwowego pomiaru długości szyjki może zwiększyć dodatnią wartość predykcyjną każdego z tych testów wykonanych osobno.
- ACOG rekomenduje suplementację progesteronową u ciężarnych z porodami przedwczesnymi w wywiadzie.

Doskonalenie metod predykcyjnych, takich jak wykres DPP ilustrujący prawdopodobieństwo porodu przedwczesnego, jest kolejną metodą pozyskiwania wiarygodnych danych o ryzyku porodu przedwczesnego u danej pacjentki w dalszym okresie ciąży. Co więcej, rozwój medycyny prowadzi do powstawania nowych technik badawczych, takich jak analiza proteomiczna i genomowa.<sup>31</sup> Tymczasem optymalizacja dostępnych metod przewidywania porodu przedwczesnego oraz stosowanie skutecznych strategii prewencyjnych u pacjentek z grupy ryzyka zaczynają powoli przynosić korzyści w postaci ograniczenia liczby porodów przed terminem.

Contemporary OB/GYN, Vol. 57, No. 9, September 2011, p. 26. PTB: 3 keys to assessing risk.

## PIŚMIENNICTWO

1. Goldenberg RL, Iams JD, Mercer BM, et al. The preterm prediction study: the value of new vs standard risk factors in predicting early and all spontaneous preterm births. *Am J Public Health.* 1998;88(2):233-238.
2. McManamy J, Cooke E, Amon E, Leet T. Recurrence risk for preterm delivery. *Am J Obstet Gynecol.* 2007;196(6): 576.e1-576.e7.
3. Kiefer DG, Vintzileos AM. The utility of fetal fibronectin in the prediction and prevention of spontaneous preterm birth. *Rev Obstet Gynecol.* 2008;1(3):106-112.
4. Gomez R, Romero R, Medina L, et al. Cervicovaginal fibronectin improves the prediction of preterm delivery based on sonographic cervical length in patients with preterm uterine contractions and intact membranes. *Am J Obstet Gynecol.* 2005;192(2):350-359.
5. Peaceman AM, Andrews WW, Thorp JM, et al. Fetal fibronectin as a predictor of preterm birth in patients with symptoms: a multicenter trial. *Am J Obstet Gynecol.* 1997;177(1):13-18.
6. Abenham HA, Morin I, Benjamin A. Does availability of fetal fibronectin testing in the management of threatened preterm labor affect



- the utilization of hospital resources? *J Obstet Gynaecol Can.* 2005; 27(7):689-694.
7. Joffe GM, Jacques D, Bemis-Heys R, Burton R, Skram B, Shelburne P. Impact of the fetal fibronectin assay on admissions for preterm labor. *Am J Obstet Gynecol.* 1999;180(3 pt 1):581-586.
  8. Kurtzman J, Chandiramani M, Briley A, Poston I, Das A, Shennan A. Quantitative fetal fibronectin screening in asymptomatic high-risk patients and the spectrum of risk for recurrent preterm delivery. *Am J Obstet Gynecol.* 2009;200(3):263.e1-263.e6.
  9. Iams JD, Goldenberg RL, Meis PJ, et al. The length of the cervix and the risk of spontaneous premature delivery. national institute of Child Health and Human development maternal fetal medicine unit network. *N Engl J Med.* 1996;334(9):567-572.
  10. Iams JD, Johnson FF, Sonek J, et al. Cervical competence as a continuum: a study of ultrasonographic cervical length and obstetric performance. *Am J Obstet Gynecol.* 1995;172(4 pt 1):1097-1103.
  11. To MS, Skentou C, Liao A, Cacho A, Nicolaides KH. Cervical length and funneling at 23 weeks of gestation in the prediction of spontaneous early preterm delivery. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2001;18(3): 200-203.
  12. Berghella V, Owen J, MacPherson C, et al. Natural history of cervical funneling in women at high risk for spontaneous preterm birth. *Obstet Gynecol.* 2007;109(4):863-869.
  13. Jenkins SM, Kurtzman JT, Osann K. Dynamic cervical change: is real-time sonographic cervical shortening predictive of preterm delivery in patients with symptoms of preterm labor? *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2006; 27(4):373-376.
  14. Kurtzman JT, Jenkins SM, Brewster WR dynamic cervical change during real-time ultrasound: prospective characterization and comparison in patients with and without symptoms of preterm labor. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2004;23(6):574-578.
  15. Clock CA, Ghamsary M, Das A, Kurtzman JT. Is dynamic cervical shortening during symptomatic contractions predictive of preterm delivery in patients with a normal baseline cervical length? *J Ultrasound Med.* 2010;29(8):1187-1192.
  16. Mella MT, Berghella V. Prediction of preterm birth: cervical sonography. *Semin Perinatol.* 2009;33(5):317-324.
  17. Edlow AG, Srinivas SK, Elovitz MA. Second-trimester loss and subsequent pregnancy outcomes: what is the real risk? *Am J Obstet Gynecol.* 2007;197(6):581.e1-581.e6.
  18. Bolt LA, Chandiramani M, De Greeff A, Seed PT, Kurtzman J, Shennan AH. The value of combined cervical length measurement and fetal fibronectin testing to predict spontaneous preterm birth in asymptomatic high-risk women. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2010. Epub ahead of print.
  19. Meis PJ, Klebanoff M, Thom E, et al. Prevention of recurrent preterm delivery by 17 alpha-hydroxyprogesterone caproate. *N Engl J Med.* 2003; 348(24):2379-2385.
  20. Society for Maternal Fetal Medicine Publications Committee. aCog Committee opinion number 419 october 2008 (replaces no. 291, November 2003). Use of progesterone to reduce preterm birth. *Obstet Gynecol.* 2008; 112(4):963-965.
  21. 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.* 2007;357(5):462-469.
  22. Hassan SS, Romero R, Vidyadhari D, et al for the Pregnant trial. Vaginal progesterone reduces the rate of preterm birth in women with a sonographic short cervix: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial [published online ahead of print april 6, 2011]. *Ultrasound Obstet Gynecol.* doi: 10.1002/uog.9017.
  23. Majhi P, Bagga R, Kalra J, Sharma M. Intravaginal use of natural micronised progesterone to prevent pre-term birth: a randomised trial in India. *J Obstet Gynaecol.* 2009;29(6):493-498.
  24. Berghella V, Haas S, Chervoneva I, Hyslop T. Patients with prior second-trimester loss: prophylactic cerclage or serial transvaginal sonograms? *Am J Obstet Gynecol.* 2002;187: 747-751.
  25. Grimes-Dennis J, Berghella V. Cervical length and prediction of preterm delivery. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2007;19(2):191-195.
  26. Rust OA, Roberts WE. Does cerclage prevent preterm birth? *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2005 2005;32(3):441-456.
  27. To MS, Alfirevic Z, Heath VC, et al. Cervical cerclage for prevention of preterm delivery in women with short cervix: randomised controlled trial. *Lancet.* 2004;363(9424):1849-1853.
  28. Berghella V, Obido AO, To MS, Rust OA, Althuisius SM. Cerclage for short cervix on ultrasonography: meta-analysis of trials using individual patient-level data. *Obstet Gynecol.* 2005;106(1):181-189.
  29. Owen J, Hankins G, Iams J, et al. Multicenter randomized trial of cerclage for preterm birth prevention in high-risk women with shortened mid-trimester cervical length. *Am J Obstet Gynecol.* 2009;201(4):375.e1-375.e8.
  30. Berghella V, Figueroa D, Szychowski JM, et al; Vaginal ultrasound trial Consortium. 17-alpha-hydroxyprogesterone caproate for the prevention of preterm birth in women with prior preterm birth and a short cervical length. *Am J Obstet Gynecol.* 2010;202(4):351.e1-351.e6.
  31. Esplin MS, Merrell K, Goldenberg R, et al. Proteomic identification of serum peptides predicting subsequent spontaneous preterm birth. *Am J Obstet Gynecol.* 2011;204(5):391.e1-391.e8.

ciąg dalszy piśmiennictwa ze str. 25

56. Napoli C, D'Armiento FP, Mancini FP, et al. Fatty streak formation occurs in human fetal aortas and is greatly enhanced by maternal hypercholesterolemia. Intimal accumulation of low density lipoprotein and its oxidation precede monocyte recruitment into early atherosclerotic lesions. *J Clin Invest.* 1997; 100:2680-2690.
57. Napoli C, Glass CK, Witztum JL, et al. Influence of maternal hypercholesterolemia during pregnancy on progression of early atherosclerotic lesions in childhood: Fate of Early Lesions in Children (FELIC) study. *Lancet.* 1999;354:1234-1241.
58. Palinski W, Napoli C. The fetal origins of atherosclerosis: maternal hypercholesterolemia, and cholesterol-lowering or antioxidant treatment during pregnancy influence in utero programming and postnatal susceptibility to atherogenesis. *FASEB J.* 2002;16:1348-1360.
59. Liguori A, D'Armiento FP, Palagiano A, et al. Maternal C-reactive protein and developmental programming of atherosclerosis. *Am J Obstet Gynecol.* 2008; 198:281-285.
60. DeRuiter MC, Alkemade FE, Gittenberger-de Groot AC, et al. Maternal transmission of risk for atherosclerosis. *Curr Opin Lipidol.* 2008;19:333-337.