

ГЕНЕЗА, ПАТОФИЗИОЛОГИЈА И ТЕРАПИЈА ПРЕВРЕМЕНОГ ПОРОЂАЈА

Митрески А.¹, Богавац М.²

¹Гинеколошко акушерска ординација "Минерва", Нови Сад

²Клинички центар Нови Сад, Клиника за гинекологију и акушерство, Нови Сад

GENESIS, PATHOPHYSIOLOGY AND TREATMENT OF PREMATURE LABOUR

Митрески А.¹, Богавац М.²

¹Unit of Obstetrics and Gynecology "Minerva", Novi Sad

²Clinical Centre of Novi Sad, Department of Obstetrics and Gynecology, Novi Sad

SUMMARY

Premature labour is provoked by numerous causes that represent a combination of socioeconomic, maternal and fetal factors, that usually act together. The introduction of of tocolytic agents in obstetric practice has not appeared to substantially change the incidence of preterm delivery. This problem is still one of the unsolved ones in perinatal medicine. The aim of the study was to present how structural and functional anomalies of placental physiology can be connected with this disarrangement of pregnancy. In our study of 327 pregnancies controled in our unit in 41 (13,26%) symptoms of premature labour were present: contractions, vaginal bleeding, abrevation and dilatation of cervical ostium. With adequate treatment, in form of combination of tocolytics, spasmolytics, hormones, nonsteroid antiinflammatorz drugs, antibiotics and atimycotics we have posponed delivery to term in 34 (82,92%) of cases. The use of appropriate medications, that blocks pahtophysiological mechanisms responsible for preterm labour in most cases we can enable prolongation of gestation and term delivery.

Key words: Premature labour.

САЖЕТАК

Превремени порођај је порођај узрокован је бројним етиолошким факторима, социоекономским, матерналним и феталним, који су веома често. Развој терапије токолитицима није битно изменио инциденцу превременог рађања. Овај перинатолошки проблем још увек је остао један од оних нерешених и неразјашњених проблема у перинаталној медицини. Циљ рада је да се укаже на који начин структурне и функционалне аномалије плацентне физиологије могу бити узрок превременог рађања. Од укупно 327 контролисаних трудница у нашој ординацији код 41 (13,26%) били су присутни симптоми превременог порођаја: присуство контракција, појава вагиналног крварења, скраћивање и дилатација грлића материце. Применом терапијских мера, комбинације токолитика, спазмолитика, хормона, нестероидних антиинфламаторних лекова и антибиотика и антимицотика, одлагање трудноће до термина постигли смо код 34 (82,92%) пацијенткиња. Ефикасном терапијом која блокира патофизиолошке поремећаје који стоје у основи превременог рађања у највећем проценту случајева омогућено је пролонгирање гестације и рађање терминског, зрелог детета.

Кључне речи: Превремени порођај.

УВОД

Превременим порођајем дефинише се порођај од XX-XXXVII недеље гестације, односно пре но што је плод способан за екстраутерини живот, а посебно висок ризик неонаталне угрожености носе плодови порођени пре XXXII недеље трудноће. Превремени порођаји јављају се у 8-10% свих порођаја, а на жалост овом проблему придаје се веома мало значаја.

Индикатори ризика превременог рађања представљају комбинацију психосоцијалних, демографских, структурних и ендокриних фактора, чије учешће и значај нису потпуно схваћени. Претходни превремени порођај у репродуктивној историји најбољи је индикатор истог поремећаја и за наредну трудноћу (1).

Фактори који могу довести до превременог рађања могу бити матернални, фетални или, што је најчешће комбиновани. Скорије студије превремених поро-

ђаја указују да се превремени порођај јавља са већом инциденцом међу првороткама и грађом ситнијим трудницама, нарочито када је плод крупнији, услед јачег истезања миометријума. Матернални фактори, поред наведених, који могу довести до превременог рађања могу бити и аномалије утеруса и грлића материце (инкомпетенција), интраутерине синехије, обољења штитне жлезде удружена са трудноћом, диабетес меллитус, системска хипертензија, навике мајке, а током трудноће развој хипертензије са или без прееклампсије, хеморагија која се манифестује вагиналним крварењем, инфекције репродуктивног тракта, акутна бубрежна обољења или болести јетре мајке.

Када се ради о феталним факторима већа инциденца прематуритета постоји међу породиљама које носе плод мушког пола. Такође и мултифеталне гестације,

ретардација интраутериног феталног раста, полихидрамнион, феталне аномалије познати су као потенцијални фактор у генези превременог порођаја.

Некада је тешко раздвојити поједне клиничке слике, нпр. акутну асцендирајућу инфекцију, утеро-плацентну инсуфицијенцију, превремено прснуће водењака, превемени порођај, изоловану цервикалну дилатацију, као и њихове комбинације. Стога вероватно мултипли клинички индикатори заједно са психосоцијалним факторима корелирају у генези ризика прематуритета (1).

Развој терапије токолитикама није битно изменио инциденцу превременог рађања (1). Овај перинатолошки проблем још увек је остао један од оних нерешених и неразјашњених проблема у перинаталној медицини.

ЦИЉ РАДА

Циљ рада је да се укаже на који начин структуре и функционалне аномалије плацентне физиологије могу бити узрок превременог рађања.

МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДЕ

У нашој ординацији у периоду од 1.06.2003 године до 28.02.2005 године праћено је 327 трудноћа. Свака трудноћа испитана је клинички, лабораторијски, ултразвучно, а такође рађен је и пренатални генетски скрининг. Критеријум за искључивање из испитивања биле су пацијенткиње чији су плодови имали генетске или конгениталне аномалије (18 (5,50%) пацијенткиња). У испитивању је преостало 309 пацијенткиња. Критеријуми за укључивање у студију били су симптоми превременог порођаја: присуство контракција, појава вагиналног крварења, скраћивање и дилатација грлића материце. Терапијске схеме код пацијенткиња са симптомима превременог порођаја укључивале су комбиновану примену токолитика, спазмолитика, прометамина (анитхистаминик), хормона (прогестерона и хуманог менопаузалног гонадотропина), нестероидних антиинфламаторних лекова и антибиотика и антимикотика, како перитерално када је то било потребно, тако и локално у виду вагиналних припремака.

РЕЗУЛТАТИ РАДА

Просечна старост пацијенткиња у нашем испитивању износила је 33,4 године. Од 309 пацијенткиња симптоми превременог порођаја и превременог прснућа водењака били су присутни код 41 пацијенткиње, што чини инциденцу од 13,26%, што је нешто више у односу на просеке у домаћој и светској литератури (1). Од укупног броја пацијенткиња са симптомима превременог рађања пре навршене XXXVII недеље гестације породило се само 7 (2,26%), а разлози превременог рађања били су IUGR удружен са туморским процесима на материци и јајнику код 2 (0,64%) пацијенткиње, прееклампија код 1 (0,32%) пацијенткиње са гемеларном трудноћом, а крварења плацента праевиа код 1 (0,32%) пацијенткиње. Код 1 (0,32%) пацијенткиње разлог превременог порођаја је био непознат. Трудноћа је била уредног тока све

до XXXV недеље, када се спонтано породила. У 1 (0,32%) случају разлог је било превремено прснуће водењака са XIV недеље гестације, по IVF-у. Ова је трудноћа изнета до XXXVI недеље када се морала завршити итеративним царским резом због хипертензије мајке и дегенеративних промена на постелици. Присуство инфекције, верификовано бактериолошким налазима могућ разлог превременог рађања код 1 (0,32%) пацијенткиње. Преостале 34 (11%) пацијенткиње са симптомима претећег превременог порођаја изнеле су трудноћу до термина.

Табела 1. - Приказ основних карактеристика пацијенткиња и узрока превременог рађања.

Карактеристике	Број	%
Просечна старост пацијента	33.4 год.	/
Паритет:		
- Нулипаре	129	41.74
- Плурипаре	83	26.86
- Мултипаре	97	31.39
Укупно	309	100.00
Инциденца симптома преврем. порођаја	41	13.26
Превремено порођених	7	2.26
Уз терапију изнеле до термина	34	11.00
Матернални фактори:		
- Аномалије утеруса	6	1.94
- Тумори материце	5	1.62
- Оваријалне цисте	3	0.97
- Плацента превиа	1	0.32
- Хипертиреоза	1	0.32
- Хипертензија мајке	4	1.29
- Прееклампија	1	0.32
- Обољења бубрега	1	1.29
- Имуне бол. мајке	3	0.97
- Аутоимуна тромбоцитоп. пурпура	1	0.32
- Цервикална инкомпет.	6	1.94
- Цолпитис	26	8.41
- Идиопатски фактор	1	0.32
Укупно	59	19.09
Фетални фактори:		
- Макрозмија	5	1.62
- Мултифеталне гестације	6	1.94
- IUGR	2	0.64
- PROM	1	0.32
Укупно	14	4.54
Укупно матернални и фетални	73	23.62

*2 или више разлога превременог порођаја се преклапају код истих пацијенткиња

ДИСКУСИЈА

Патофизиолошки механизам који иницира прематуритет није јасно дефинисан, али постоје докази који указују да су извесни фактори какви су појачана простагландинска синтеза, ослобађање окситоцина, поремећаји у односу хормона (нарочито прогестерона, естрогена и кортизола), механичко истезање утерусног

тквива, промене у крвном протоку кроз утерусна тквива повезани са генезом превременог рађања (1).

Патохистолошке студије су показале да су промене у утероплацентним тквивима и мембранама раније присутне него клиничке манифестације прематуритета. Испитивања постељица показала су присуство инфламаторних лезија (хронични виллитис), патолошке коагулације (тромбозе) и аномалије утероплацентних крвних судова (изостанак адаптивних промена медије крвних судова и стварања судова широког лумена, карактеристичних за трудноћу, доводи у оваквим крвним судовима до стварања вазоактивних супстанци који изазивају обољења позната под називом токсемије трудноће). Најчешће и најизраженије су инфламаторне промене (2).

Акутна инфекција плодова мембрана, која је удружена са инсуфицијенцијом унутрашњег остијума цервикалног канала, превременим прснућем плодова овојака и превременим рађањем, најчешће настаје асцендентном прогресијом инфекта из доњих партија гениталног система мајке, али је могуће да се развије и ширињем инфекције из абдомена, преко Falloruevih туба или јатрогеним уносом инфекције приликом инвазивних дијагностичких процедура (amniocenteza, CVS, cordocenteza) (3). Ове су инфекције најчешће узроковане бактеријама, а протичу асимптоматски, те се једино могу доказати патохистолошким прегледом постељице. Већина жена, а на жалост и велики број опстетричара, нису свесни да вагинална инфекција може довести до инкомпетенције цервикса, руптуре плодова овојака, утерусних контракција и превременог порођаја.

Локализација инфекције унутар плаценте резултира настанком виллозног, интерстицијалног едема, који изазива хипоксију фетуса, због компресије крвних судова и задебљања дифузионе мембране између мајчине и феталне циркулације, и формирањем синцицијалних задебљања, петљи. Њихово стварање удружено је са појачаном продукцијом кортикотропин рилизинг хормона (CRH) у ћелијама трофобласта и активирањем механизма за убрзану матурацију фетуса(2). Присуство инфекције такође је удружено са појачаним стварањем проинфламаторних простагландина, па се њихови антагонисти користе у терапији ових поремећаја (4), али поред њих у инфламаторном одговору учествују и проинфламаторни цитокини, хистамин, брадикинин, протони, АТФ и слободни радикали (азотни оксид - NO) (5,6). Хистамин делује преко H-2 рецептора који су присутни у утерусу, па примена прометазин-хлорида путем

деловања на ове рецепторе доприноси релаксацији утеруса. Појачано истезање миофибрила код случајева мултифеталне гестације или полихидрамниона може се ефикасно блокирати применом спазмолитика и седатива (сцополамин бултилбромид и диазепам оба имају миорелаксирајући ефекат). Присуство инфекције такође смањује плацентарну продукцију прогестерона и лучење плацентног лактогена, те супституција прогестероном, чак и у позној трудноћи може имати бенефитни ефекат (7,8).

ЗАКЉУЧАК

У нашем раду примењена терапија показала се ефикасном у 34/41 случаја, што чини 82,92% пацијенткиња са симптомима превременог порођаја, док се 7/41 пацијенткиње, што чини 17,07%, и поред примењене терапије породило раније. Код већине ових пацијенткиња (пацијенткиње са туморима у малој карлици, пацијенткиња са плацентом превијом, прееклампсијом) трудноћа се из виталних индикација, било по мајку или плод морала раније завршити, тако да стварним неуспехом терапије сматрамо свега 3/41 (7,3%) случаја.

ЛИТЕРАТУРА

1. Starzyk KA, Salafia CM. A Perinatal Pathology View of Preterm Labor. *Women's Health eJournal* 5(6), 2000.
2. Kliman HJ: Trophoblast to human placenta. *Encyclopedia of Reproduction*, vol 4. Edited by Knobil E, Neill JD. San Diego, Academic Press, 1999: 834-46.
3. Polzin WJ, Brady k: The etiology of premature rupture of membranes. *Clin Obstet Gynecol* 1998;41(4):810-16.
4. Rajasingam D, Benett PR, Alvi SA, Elder MG, Sullivan MHI-CM: Stimulation of prostaglandin production from intact human fetal membranes by bacteria and bacterial products. *Placenta* 1998 May;19(4):301-6.
5. Spitz B: Prematurity: current role of prostaglandin synthesis inhibitors. *Rev Med Liege*, 1998;53(3):144.
6. Fichorova RN, Anderson DJ: Differential expression of immunobiological mediators by immortalized human cervical and vaginal epithel cells. *Biol Reprod* 1999; 60:508-514.
7. Fidel PI Jr, Romero R, Maymon E, Hertelendy F: Bacteria-induced or bacterial product-induced preterm parturition in mice and rabbits is preceded by a significant fall in serum progesterone concentrations. *J Matern Fetal Med* 1998 Sep-Oct; 7 (5) : 222-6.
8. Bethea CL, Gravett MG, Sadowsky DW, Haluska GJ, Axthelm MK, Novy MJ. Amniotic fluid prolactin is decreased by experimental intrauterine infection or interleukin-1beta infusion but not via prostaglandins in pregnant rhesus macaques. *Biol Reprod* 1998 Jun;58(6):1385-93.