

Эффективность токолитической терапии при недоношенной беременности и преждевременном разрыве околоплодных оболочек

П. В. Козлов

Российский государственный медицинский университет, г. Москва

Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии, 2010, т. 9, №2, с. 22–26

В статье представлены данные исследования, являющиеся подтверждением того, что длительное применение токолитических средств достоверно увеличивает латентный период при преждевременном разрыве околоплодных оболочек (ПРПО) в 25–30 нед беременности, предоставляя время, необходимое для экспозиции кортикостероидов.

Учитывая благоприятное влияние токолитической терапии на фетоплацентарную систему и возможное снижение темпа потери околоплодных вод, длительная токолитическая терапия показана до 31 нед беременности при отсутствии показаний к досрочному родоразрешению.

Однако при ПРПО в 31–33 нед беременности токолиз целесообразно проводить только на период проведения медикаментозной профилактики синдрома дыхательных расстройств плода.

Ключевые слова: преждевременный разрыв плодных оболочек, токолитическая терапия, профилактика синдрома дыхательных расстройств плода, Гинипрал®.

Более 30% перинатальной заболеваемости и смертности при преждевременных родах связаны с беременностью, осложненной преждевременным разрывом околоплодных оболочек (ПРПО) [1, 11]. Наиболее достоверными факторами, определяющими пери- и постнатальный исход, а также степень последующей инвалидизации детей являются гестационный возраст при рождении, связанный с длительностью латентного периода, и тяжесть внутриутробной инфекции [5, 15, 18, 23, 24, 26]. При решении вопроса о пролонгировании беременности необходимо помнить, что ПРПО до 22 нед является фактором высокого риска перинатальной летальности независимо от срока родоразрешения [12, 14, 25, 28]. Несмотря на описанные в литературе случаи благоприятного исхода при пролонгировании беременности, осложненной ПРПО в 14–19 нед, и родоразрешении в начале III триместра беременности, выживаемость новорожденных в течение 1 года жизни составляет менее 40% [3, 7]. При ПРПО в 22–24 нед беременности и более выживаемость прогрессивно растет с увеличением срока родоразрешения и имеет сильную корреляцию с длительностью латентного периода [2, 8, 12, 17]. При разрыве околоплодных оболочек после 28 нед выживаемость новорожденных превышает 97%, а заболеваемость достоверно снижается [16, 20]. По данным литературы, за последние 20 лет с внедрением современных перинатальных технологий выживаемость новорожденных с экстремально низкой массой тела при беременности, осложненной ПРПО, увеличилась более чем в 2 раза [8, 22, 26, 28].

Проведенный нами анализ 3923 преждевременных родов, осложненных ПРПО в сроках 22–34 нед беременности, подтверждает прогрессивный рост выживаемости с увеличением гестационного срока (рис. 1). Следовательно, основной путь предупреждения перинатальных потерь и тяжелой инвалидизирующей неврологической патологии новорожденных заключается в увеличении гестационного срока при рождении, что может быть достигнуто попыткой максимального про-

лонгирования беременности при ПРПО и рациональным применением токолитических препаратов, учитывающих симптомы угрожающих состояний для матери и плода.

Данные литературы о применении токолитических средств (β_2 -адреностимуляторов и сульфата магния) при ПРПО в ранние сроки гестации и их эффективности остаются противоречивыми. Результаты некоторых исследований показали, что применение токолитических средств с целью увеличения латентного периода и снижения частоты преждевременных родов неэффективно и нецелесообразно [6, 12, 19]. Однако многие клиники в программе ведения недоношенной беременности, осложненной ПРПО, проводят длительный профилактический токолиз до 32–36 нед [10, 27] или ограничивают токолитическую терапию 48–72 ч, то есть периодом эффективной экспозиции глюкокортикостероидов с целью профилактики синдрома дыхательных расстройств (СДР) новорожденных, с последующим наблюдением за течением беременности при соблюдении комплекса санитарно-гигиенических мероприятий и клинико-лабораторного контроля, направленных на профилактику гнойно-септических осложнений матери [1, 21]. Аналогичный подход регламентирован в Российской Федерации (Приказ МЗ РФ №318, Постановление ГК РФ по статистике №190 от 4 декабря 1992 г. «О переходе на рекомендованные Всемирной организацией здравоохранения критерии живорождения и мертворождения»). В то же время, в ряде рандомизированных исследований установлено, что длительный профилактический токолиз достоверно не увеличивает латентный период, не улучшает перинатальный исход и может повысить риск инфекционных осложнений матери [4, 6, 13]. Действительно, преобладающий триггерный механизм развития родовой деятельности при ПРПО связан с интраамниальной инфекцией, а длительный токолиз теоретически увеличивает риск ее реализации и тем самым приводит к развитию осложнений как у матери, так и плода. Однако сложная реакция иммунного ответа матери, в том числе противовоспалительных медиаторов и защитных факторов околоплодных вод, играющих определяющую

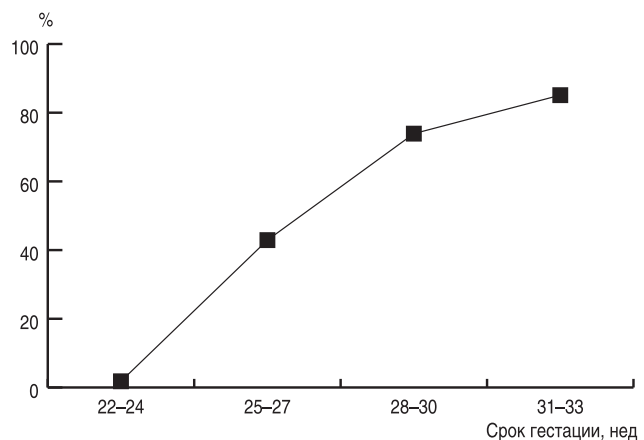


Рис. 1. Сравнительная оценка выживаемости новорожденных

роль в развитии инфекционных осложнений, как правило, недооценивается в клинической практике. Это обуславливает противоречивые данные о риске реализации как внутриутробной инфекции плода, так и гнойно-септических осложнений матери на фоне токолитической терапии. В связи с этим, решение вопроса о целесообразности длительного токолиза и его влиянии на реализацию инфекции и постнатальный исход остается неоднозначным и требует дальнейших исследований.

Цель исследования: оценить влияние длительной токолитической терапии на сократительную активность матки и продолжительность латентного периода при беременности, осложненной преждевременным разрывом околоплодных оболочек.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В 1-ю группу вошли 56 беременных, токолитическая терапия у которых проводилась при ПРПО после 25 нед в течение 2 сут, то есть на период проведения профилактики СДР. Вторую группу составили 260 беременных, которым проводился длительный токолиз до появления показаний к родоразрешению. Исключены случаи родоразрешения путем операции кесарева сечения по экстренным показаниям со стороны плода, в том числе при гипоксии, неправильном положении плода и отслойке плаценты.

Токолитическая терапия проводилась β_2 -адреномиметиком Гинипралом (Gynipral, Nyscomed) в режимах массивного (острого) токолиза – внутривенно капельно 80 мкг со скоростью 0,3 мкг/мин с последующим внутривенным введением со средней скоростью 0,075 мкг/мин или энтерально 2–3 мг/сут. При наличии противопоказаний к назначению β_2 -адреномиметиков токолитическая терапия проводилась 25% раствором магния сульфата в дозе 20 г/сут со скоростью 2–3 г/ч.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Проведенный анализ сократительной активности матки при динамической оценке наружных токограмм на фоне длительной токолитической терапии (рис. 2) показал, что наиболее выраженная сократительная активность миометрия наблюдается в первые сутки после излития околоплодных вод, а также при развитии клинических проявлений системной воспалительной реакции. При этом эффект массивной токолитической терапии наблюдался в течение первых 2–3 сут латентного периода. На 5–7-е сутки имело место достоверное увеличение активности матки, что позволяет считать этот период критическим для преждевременных родов. Одним из возможных объяснений этого может быть то, что основным пусковым фактором родовой деятельности является инфекция плодного яйца и снижение иммунологической защиты макроорганизма, в том числе защитных протеинов околоплодных вод. При выраженной вирулентности флоры и быстром развитии хориоамнионита преждевременные роды, как правило, наступают в течение первых суток. Именно эти случаи могут являться причиной так называемой неэффективности токолитической терапии и нередко сопровождаются септическими реакциями, в том числе септическим шоком. В дальнейшем баланс защитных механизмов, а также эффект антибактериальной терапии в случае чувствительности к ней микрофлоры позволяют пролонгировать беременность на несколько дней и даже недель. В то же время, длительная госпитализация беременных данной категории, вероятно, приводит к развитию «второй волны» – нозокомиальной инфекции, преимущественно реализующейся на 5–6-е сутки и вызывающей повышение сократительной деятельности матки и развитие преждевременных родов. Эти механизмы предполагают этапность профилактики и лечения осложнений при ПРПО при динамическом микробиологическом мониторинге.

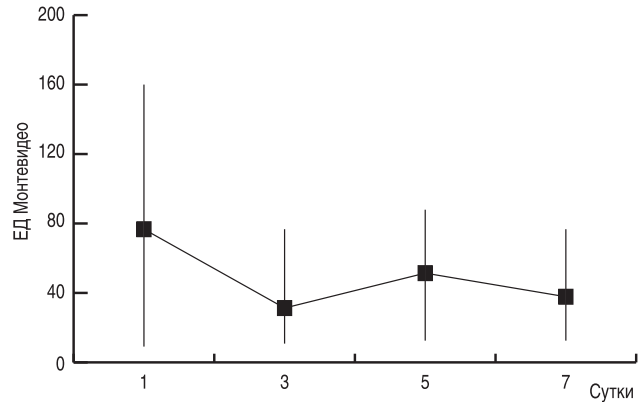


Рис. 2. Средние значения активности матки в зависимости от продолжительности латентного периода

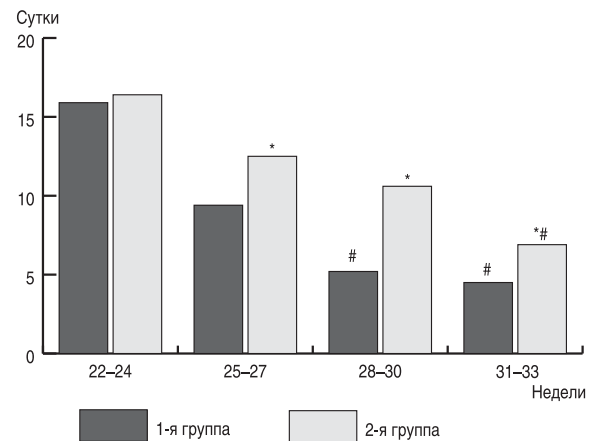


Рис. 3. Средняя продолжительность латентного периода при ПРПО в зависимости от протокола токолитической терапии * $p < 0,05$ при сравнении с 1-й группой; # $p < 0,05$ при сравнении с ПРПО в 22–24 и 25–27 нед беременности.

Данные сравнительной оценки продолжительности латентного периода в зависимости от режима токолитической терапии (рис. 3) свидетельствуют о его достоверном увеличении при проведении длительного токолиза при ПРПО после 25 нед. В более ранние сроки гестации эффективность токолитической терапии сомнительна. Однако в нашем исследовании имел место уникальный случай излития околоплодных вод в 22 нед беременности, закончившийся родоразрешением здорового доношенного ребенка в сроке 37–38 нед. Пролонгирование беременности проводилось до 24 нед в стационаре и в течение 13,5 нед (до родоразрешения) – в домашних условиях.

Таким образом, длительное применение токолитических средств достоверно увеличивает латентный период при ПРПО в 25–30 нед беременности, по меньшей мере, предоставляя время, необходимое для экспозиции кортикостероидов. Учитывая благоприятное влияние токолитической терапии на фетоплацентарную систему и возможное снижение темпа потери околоплодных вод, зависящей в определенной степени от тонуса миометрия, на наш взгляд, длительная токолитическая терапия показана до 31 нед беременности при отсутствии показаний к досрочному родоразрешению. При ПРПО в 31–33 нед беременности токолиз целесообразно проводить только на период проведения медикаментозной профилактики СДР плода.

The efficacy of tocolytic therapy in incomplete pregnancy and premature rupture of the membranes

P.V. Kozlov

The article presents data of the study confirming that prolonged use of tocolytic medication significantly increases the latent period in PROM at 25-30 wks of gestation, giving time necessary for corti-

costeroid exposure. Considering a favorable effect of tocolytic therapy on the fetoplacental system and possible reduction of the rate of loss of amniotic fluid, prolonged tocolytic therapy is indicated until 31 wk of gestation in the absence of indications to preterm delivery. However, in PROM at 31-33 wks of gestation tocolysis is expedient only for the period of drug-based prophylaxis of RDS of the fetus.

Key words: premature rupture of membranes, tocolytic therapy, prevention of fetal respiratory distress syndrome, Ginipral.

Сведения об авторе

Козлов Павел Васильевич – Российский государственный медицинский университет, 117997, г. Москва, ул. Островитянова, 1; тел.: (495) 614-63-08

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Сидельникова В.М. Привычная потеря беременности. – М.: Медицина, 2002; 304.
2. Barros F.C., Velez M.P. Temporal trends of preterm birth subtypes and neonatal outcomes. *Obstet. Gynecol.* 2006; 107(5): 1035–41.
3. Bastianelli C., Valente A., Lucantoni V., Dionisi B., Cerenzia G. Preterm premature rupture of membranes in the 19th week of pregnancy. A clinical case. *Minerva. Ginecol.* 1999; 51(4): 139–43.
4. Combs C.A., McCune M., Clark R., Fishman A. Aggressive tocolysis does not prolong pregnancy or reduce neonatal morbidity after preterm premature rupture of the membranes. *Amer. J. Obstet. Gynecol.* 2004; 190(6): 1723–8.
5. Copper R.L., et al. A multicenter study of preterm birth weight and gestational age-specific neonatal mortality. *Amer. J. Obstet. Gynecol.* 1993; 168: 78.
6. Decavalas G., Mastrogiannis D., Papadopoulos V., Tzingounis V. Short-term versus long-term prophylactic tocolysis in patients with preterm premature rupture of membranes. *Europ. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 1995; 59(2): 143–7.
7. Dickson M.J., Afzal H., Krishnamoorthy U. Successful outcome of pregnancy following ruptured membranes at 14 weeks gestation. *J. Obstet. Gynecol.* 2005; 25(3): 313–4.
8. Effer S.B., Moutquin J.M., Farine D., et al. British Columbia Women's Hospital, Vancouver, Canada. Neonatal survival rates in 860 singleton live births at 24 and 25 weeks gestational age. A Canadian multicentre study. *BJOG* 2002; 109(77): 40–5.
9. Falk S.J., Campbell L.J., Lee-Parritz A., Cohen A.P., Ecker J., Wilkins-Haug L., Lieberman E. Expectant management in spontaneous preterm premature rupture of membranes between 14 and 24 weeks' gestation. *J. Perinatol.* 2004; 24(10): 611–6.
10. Giles M., Garland S., Oats J.J. Management of preterm prelabour rupture of membranes: an audit. How do the results compare with clinical practice guidelines? *Aust. N. Z. J. Obstet. Gynaecol.* 2005; 45(3): 201–6.
11. Gopalani S., Krohn M., Meyn L., Hitti J., Crombleholme W.R. Contemporary management of preterm premature rupture of membranes: determinants of latency and neonatal outcome. *Amer. J. Perinatol.* 2004; 21(4): 183–90.
12. Granovsky G.S., Eitan R., Kaplan M., Samueloff A. Expectant management of midtrimester preterm rupture of membranes. *J. Perinat.* 2003; 23(3): 235–9.
13. Johanson M., Odesju H., Jacobsson B., et al. Extreme preterm birth: onset of delivery and its effect on infant survival and morbidity. *Obstet. Gynecol.* 2008; 111(1): 42–50.
14. Kilbride H.W., Thibeault D.W. Neonatal complications of preterm premature rupture of membranes. Pathophysiology and management. *Clin. Perinatol.* 2001; 28(4): 761–85.
15. Lee S.E., Romero R., Lee S.M., Yoon B.H. Amniotic fluid volume in intra-amniotic inflammation with and without culture-proven amniotic fluid infection in preterm premature rupture of membranes. *J. Perinat. Med.* 2010; 38(1): 39–44.
16. Lieman J.M., Brumfield C.G., Carlo W., Ramsey P.S. Preterm premature rupture of membranes: is there an optimal gestational age for delivery? *Obstet. Gynecol.* 2005; 105(1): 12–7.
17. Manuck T.A., Eller A.G., Esplin M.S., et al. Outcomes of expectantly managed preterm premature rupture of membranes occurring before 24 weeks of gestation. *Obstet. Gynecol.* 2009; 114(1): 29–37.
18. Mercer B.M., Rabello Y.A., Thurnau G.R., et al. The NICHD-MFMU antibiotic treatment of preterm PROM study: impact of initial amniotic fluid volume on pregnancy outcome. *Amer. J. Obstet. Gynecol.* 2006; 194(2): 438–45.
19. Mercer B.M. Preterm premature rupture of membranes. *Obstet. Gynecol.* 2003; 101(1): 178–93.
20. Rabilloud M., Picaud J.C., Ecochard R., et al. DOMINOS Group. A prospective population-based study of 598 cases of PPROM between 24 and 34 weeks' gestation: description, management, and mortality (DOMINOS cohort). *Europ. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2005; 121(2): 164–70.
21. Ramsey P.S., Nuthalapaty F.S., Lu G., et al. Contemporary management of preterm premature rupture of membranes (PPROM): a survey of maternal-fetal medicine providers. *Amer. J. Obstet. Gynecol.* 2004; 191(4): 1497–502.
22. Serenius F., Ewald U., Farooqi A., et al. Short-term outcome after active perinatal management at 23–25 weeks of gestation. A study from two Swedish tertiary care centres. Part 1: maternal and obstetric factors. *Acta Paediatr.* 2004; 93(7): 945–53.
23. Smith G., Rafuse C., Anand N. Prevalence, management, and outcomes of preterm prelabour rupture of the membranes of women in Canada. *J. Obstet. Gynecol. Can.* 2005; 27(6): 547–53.
24. Spitz B., Vossen C., Devlieger R., Van Assche F.A. Rupture of membranes before 26 weeks of gestation: outcome of 148 consecutive cases. *J. Perinat. Med.* 1999; 27(6): 451–7.
25. Verma U., Goharkhay N., Beydoun S. Conservative management of preterm premature rupture of membranes between 18 and 23 weeks of gestation-Maternal and neonatal outcome. *J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2006; 27: 299–304.
26. Villar J., Abalos E., Carroli G., Giordano D., et al. Heterogeneity of perinatal outcomes in the preterm delivery syndrome. *Obstet. Gynecol.* 2004; 104(1): 78–87.
27. Waters T.P., Mercer B.M. The management of preterm premature rupture of the membranes near the limit of fetal viability. *Am J Obstet Gynecol.* 2009; 201(3): 230–40.
28. Xiao Z.H., Andre P., Lacaze-Masmonteil T., et al. Outcome of premature infants delivered after prolonged premature rupture of membranes before 25 weeks of gestation. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2000; 90(1): 67–71.

Статья поступила в редакцию 12.03.2013