

Современный клинический подход к лечению угрожающих преждевременных родов

П.Н. Веропотвелян¹, В.В. Белая³, Н.П. Веропотвелян¹, Т.Т. Нарытник², И.В. Гужевская²

¹ОКУ «Межобластной центр медицинской генетики и пренатальной диагностики», г. Кривой Рог

²Национальный медицинский университет им. А.А. Богомольца, г. Киев

³Перинатальный центр, г. Киев

В статье представлены результаты научных исследований, касающихся риска развития осложнений у пациенток с угрожающими преждевременными родами. Проведенное изучение множества публикаций и данные собственного исследования современного метода коррекции угрожающих преждевременных родов позволят добиться положительных результатов в снижении неонатальной заболеваемости и смертности новорожденных.

Ключевые слова: преждевременные роды, селективные β_2 -адреномиметики, токолиз, блокаторы рецепторов окситоцина и кальциевых каналов, препараты прогестерона, сульфат магния, антагонисты кальция.

В современном здравоохранении проблема преждевременных родов является одной из наиболее актуальных и социально значимых. В последние годы появилось большое количество информации, посвященной преждевременным родам (ПР), что демонстрирует важность данной патологии. Поэтому проблема ПР считается приоритетной для изучения акушерами-гинекологами и неонатологами, так как, с одной стороны, 60–70% недоношенных детей обуславливают раннюю неонатальную смертность, с другой, ПР являются серьезным фактором риска развития послеродовых гнойно-воспалительных осложнений [3].

Число случаев ПР составляет 6–10% от всех родов и зависит от срока беременности: так, в сроке от 29 до 34 нед частота ПР составляет 33–42%, в сроке от 34 до 37 нед беременности – 50–60% [2]. В своих исследованиях N. Nour [1] установил, что ежегодно в мире рождается 15 млн недоношенных детей. По данным F. Gotsch и соавторов [4], ПР относятся к большим акушерским синдромам с вовлечением в патогенез помимо известных гормональных, тромбофилических, инфекционно-воспалительных, механических, стрессовых факторов также генетических материнских, отцовских и плодных, и кроме того, эпигенетических компонентов. Вот эта соподчиненная взаимодействующая система обуславливает сложность решения проблемы ПР, особенно в зависимости от двух фенотипов: спонтанные ПР с интактным плодным пузырем (45–50%) и преждевременный разрыв плодных оболочек (30%).

Факторами преждевременного разрыва плодных оболочек могут быть: низкое социально-экономическое положение пациентки; экстрагенитальные заболевания (артериальная гипертензия, нарушения функции щитовидной железы, заболевания сердца, анемия с уровнем гемоглобина менее 90 г/л и др.); преждевременные роды в анамнезе, истмико-цервикальная недостаточность; пороки развития матки; перерастяжение матки (многоводие, многоплодная беременность, хирургические операции во время беременности и др.) [2].

Цель исследования: изучение публикаций, направленных на анализ современных методов лечения угрожающих ПР. Особые сложности диагностики ПР связаны с определенными трудностями, так как отсутствует специфическая симптоматика.

Исследователями ведутся работы для определения значимости факторов прогноза ПР. Один из основных факторов – фибронектин – гликопротеин, определяющийся в большом количестве в околоплодных водах, клетках децидуальной оболочки и трофобласта. В сроке 16–20 нед фибронектин в норме присутствует в слизи цервикального канала. Появление же его там после 20 нед беременности в литературе многими исследователями рассматривается как предвестник ПР. Н. Leitich, А. Kaider [5] считают, что чувствительность этого показателя наиболее высока при развитии ПР в ближайшие 7 или 14 дней (67% и 71% соответственно) и менее значима в отношении ПР в ближайшие 21 день (59%).

В отношении прогноза родов до 34 и 37 нед информативность еще ниже (53% и 52% соответственно). Также предвестником ПР считают появление в цервикальной слизи фосфорилированного протеина-1, связывающего инсулиноподобный фактор роста (фПсИПФР). Этот белок синтезируется в децидуальной оболочке, как указывают М. Kekki и соавторы [6], и может появляться в цервикальной слизи при сокращениях матки. Авторы провели проспективный анализ цервикальной слизи у 63 пациенток, поступивших в стационар с начавшимися ПР, но целыми плодными оболочками.

В качестве группы сравнения использовали 58 пациенток без симптомов ПР. У 17 (27%) из 63 пациенток уровень фПсИПФР в цервикальной слизи превысил 10 мкг/л, что считалось положительным тестом. Из этих 17 пациенток 7 родили преждевременно, причем все до 35 нед гестации; из 46 пациенток с отрицательным тестом на фПсИПФР лишь у 3 (7%) произошли ПР, причем у всех после 35 нед беременности. В группе сравнения с отрицательным тестом на фПсИПФР ПР наблюдали лишь у одной пациентки.

О. Макаров и соавторы (2007 г.) отмечают, что разработаны тест-системы для экспресс-определения фПсИПФР в цервикальной слизи [7]. В проспективном исследовании А. Lembet и соавторы [8] отмечают, что провели экспресс-тесты в 2002 г. у 36 пациенток с регулярными маточными сокращениями между 20 и 36 нед беременности. У 18 пациенток тест был положительным, из них 17 родили преждевременно. В итоге из 18 пациенток с отрицательным тестом ПР произошли лишь у 2. Чувствительность, специфичность, прогностическая ценность положительного и отрицательного тестов составили 85,9; 94,1; 94,4 и 88,9% соответственно. Важным прогностическим фактором для ПР является длина шейки матки.

При оценке эффективности индукции родового процесса Е.Н. Bishop в 1964 г. обратил внимание на изменения состояния шейки матки, при которых чаще начинались ПР. Автор предложил считать такие изменения состояния шейки матки фактором риска развития ПР, а беременность у таких пациенток вести активно с динамическим наблюдением. В основе своих наблюдений Е.Н. Bishop опирался на результаты влажного исследования.

По данным J. Owen и соавторов [10], более объективно оценить состояние шейки матки позволило внедрение транс-

вагинального УЗИ. При нормальной беременности шейка матки остается плотной и закрытой, пока расслаблена гладкая мускулатура миометрия. Шейка матки начинает размягчаться и укорачиваться лишь под воздействием сокращений матки непосредственно перед родами. Длина шейки матки оценивается при трансвагинальном УЗИ после опорожнения мочевого пузыря в сроках 16–20 нед гестации. До данного периода длина шейки матки варьирует в значительных пределах и очень сложно определить границу между верхней частью шейки матки и нижним маточным сегментом [7].

В 2007 г. Z. Aifirevic и соавторы предложили, что диагноз начала ПР может быть уточнен в комплексе с помощью трансвагинального УЗИ с измерением длины шейки матки и определения фибронектина [9]. З. Ходжаева, В. Сидельникова в 2007 г. [5] применяют экспресс-тест-системы для определения фПсИПФР в цервикальном секрете. Указанные методы повышают диагностическую точность и снижают риск ятрогенных осложнений, так как препятствуют гипердиагностике ПР.

Современные достижения медицины и материальной базы здравоохранения в экономически развитых странах позволяют в настоящее время в условиях оснащенных отделений реанимации выхаживать недоношенных детей, благодаря чему ранняя неонатальная смертность их значительно снижается. В структуре заболеваемости новорожденных ведущим и наиболее частым осложнением при ПР является распространенный дистресс-синдром (РДС), обусловленный недостаточной выработкой сурфактанта в легких недоношенных новорожденных.

По данным J. Villar и соавторов [11], в структуре заболеваемости и смертности РДС достигает 54%, поэтому усилия практического врача должны быть направлены на повышение жизнеспособности плода при преждевременных родах, что заключается в антенатальной профилактике РДС кортикостероидными препаратами.

Н. Lee и соавторы (2011 г.), D. Surdek и соавторы (2012 г.) [12, 13] указывают, что антенатальная кортикостероидная терапия высокоэффективна в снижении риска развития РДС, внутрижелудочковых кровоизлияний (ВЖК) и неонатальной смерти недоношенных новорожденных при сроке беременности 24–34 полные недели (34 нед 0 дней).

G. Liggins, R. Howie [14] отмечают, что внутриутробная кортикостероидная терапия (ВКТ) для ускорения созревания легких плода у человека была впервые применена в начале 70-х годов XX века, когда было констатировано, что 2-кратное назначение 12 мг бетаметазона с интервалом 24 ч беременным с риском ПР способствовало снижению частоты РДС у беременных с риском ПР и привело к отсутствию гибели новорожденных или болезни гиалиновых мембран.

Проведение ВКТ способствовало также снижению частоты внутрижелудочковых кровоизлияний и некротического энтероколита. Следовательно, применение ВКТ оправдывает себя – процент выживаемости глубоко недоношенных новорожденных возрастает.

P. Ballard, R. Ballard считают, что в основе клинического эффекта применения кортикостероидов лежит их воздействие на пневмоциты, выработку и высвобождение сурфактанта, поддерживающего нормальную функцию легких. РДС наступает при дефиците сурфактанта у недоношенных новорожденных [28]. Известно, что кортикостероиды ускоряют процессы созревания развивающихся регулируемых протеинов и оказывают стимулирующее влияние на процессы клеточной дифференцировки многочисленных типов клеток, включая пневмоциты.

Наряду с увеличением продукции сурфактанта, кортикостероиды способствуют увеличению эластичности легочной ткани и максимального объема легких, снижают высвобождение

белков из легочных сосудов в воздушное пространство и ускоряют клиренс легочной жидкости до родов. Литературные источники свидетельствуют, что биодоступность несинтетических кортикостероидов у плода снижается вторично вследствие метаболизма в плаценте. Было установлено, что концентрация бетаметазона в пупочной вене составляет 25–30% от его уровня в венозной крови матери. Кортикостероиды циркулируют в плодном кровотоке непродолжительное время [30].

По данной актуальной проблеме было проведено большое число исследований, в том числе и рандомизированных, подтверждающих целесообразность проведения ВКТ у беременных с риском развития ПР. В 1994 г. на основании результатов 15 рандомизированных исследований с включением более чем 3000 наблюдений был принят консенсус о пользе проведения ВКТ при угрожающих ПР, что позволило снизить частоту РДС у новорожденных и неонатальную смертность на 50% [15].

Курсовая доза бетаметазона или дексаметазона – 24 мг. По данным E. Bevilacqua (2010 г.), С. Mckinlay (2012 г.) [16, 17], повторные курсы глюкокортикоидов по сравнению с однократным курсом не приводят к снижению заболеваемости новорожденных и не рекомендуются к применению. З. Ходжаева и соавторы [18] подчеркивают необходимость информирования беременных о пользе и риске подобной терапии и ограниченных сведениях об отдаленных ее последствиях для здоровья ребенка.

С. Gyamfi-Bannerman и соавторы (2012 г.), В. Kamath-Rayne и соавторы (2012 г.) [19, 20] считают, что после 34 нед гестации профилактика РДС показана при имеющихся признаках незрелости легких у плода (в частности, у беременных с наличием сахарного диабета 1-го или 2-го типа). При угрожающих ПР токолиз направлен на подготовку плода к преждевременному рождению, что заключается в проведении профилактики РДС плода и переводе беременной в перинатальный центр. Общие противопоказания к проведению токолиза:

- а) манифестный хориоамнионит;
- б) отслойка нормально или низко расположенной плаценты, тяжелое состояние беременной;
- в) пороки развития или антенатальная гибель плода.

Наиболее популярными токолитами считаются селективные β -адреномиметики, блокаторы рецепторов окситоцина и блокаторы кальциевых каналов.

Наиболее изученными (2011 г.) в плане материнских и перинатальных эффектов являются селективные β -адреномиметики [21], представителями которых являются гекспреналина сульфат и фенотерол. Бета-адреномиметики проникают через плацентарный барьер и могут вызвать у плода тахикардию и гипогликемию, а в некоторых случаях – гиперинсулинемию после рождения. В. Mercer, A. Merlino (2009 г.) [22] сообщают, что по сравнению с другими токолитическими средствами, такими, как сульфат магния и нифедипин, β -адреномиметики не уменьшали количества перинатальных исходов, но снижали частоту РДС, обладали более выраженными побочными эффектами на мать и плод. Поэтому в связи с выраженным кардиотоксическим эффектом препараты не показаны для длительного применения. J. Dodd (2012 г.) [23] считает, что поддерживающая терапия (продолжение приема препарата перорально) для профилактики ПР не эффективна. Об этом свидетельствуют результаты Кохрановского обзора, включившего 13 рандомизированных исследований; достоверного снижения частоты перинатальной смертности и благоприятных исходов заболеваемости у новорожденных при назначении оральных β_2 -адреномиметиков выявлено не было [24].

В своих исследованиях R. Landau и соавторы [25] установили, что неоднозначные сведения о токолитическом эффекте селективных β -адреномиметиков связаны с выявленным

Эффективность трактоцила в сравнении с β_2 -агонистами [57]

Показатель	Трактоцил	β_2 -агонисты
Эффективность и безопасность на протяжении 48 ч, %	74,4	70,1
Эффективность и безопасность на протяжении 7 сут, %	59,7	47,4

полиморфизмом гена β -рецепторов (ADRB2). Придерживаясь результатов авторов, в зависимости от аллельных вариантов данного гена у беременных чувствительность β_2 -адренорецепторов миометрия к токолитической терапии различна, а значит, различна и эффективность токолитической терапии при угрожающих ПР.

Большую генетическую вариабельность имеют β_2 -адренорецепторы: 16Arg/16Gly снижает чувствительность к β_2 -адреномиметикам, а при 27 Gln/27Gln практически отсутствует чувствительность к данному виду токолитической терапии. Тем не менее, 16Arg ассоциирован с повышенной чувствительностью β_2 -адренорецепторов и сниженным риском спонтанных ПР. Следовательно, как отмечают З. Ходжаева и соавторы (2013 г.), для назначения β_2 -адреномиметиков в качестве токолитической терапии желательнее выявить индивидуальные генетические особенности чувствительности β_2 -адренорецепторов заблаговременно, чтобы отказаться от неэффективных и дорогостоящих мер и выбрать адекватную альтернативную тактику. Но в то же время подобные персонализированные исследования в настоящее время пока не доступны [18].

Е. Fonsca и соавторы (2003 г.) [26] информируют, что поиски снижения дозировки и длительности применения препаратов β -миметического ряда явились предпосылкой для проведения рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования с интравагинальным применением прогестерона (утрожестана). Данный препарат за счет естественных метаболитов (5 β -прегнанола, 5 β -прегнандиола) подавляет связывание эндогенного окситоцина с рецепторами в матке, за счет конкурентного взаимодействия снижает экспрессию рецепторов, ответственных за активацию маточных сокращений.

Проведенные исследования и их результаты продемонстрировали положительный эффект применения утрожестана при угрожающих ПР вследствие конкурентного увеличения прогестероновых рецепторов в миометрии. D. Lyell и соавторы (2008 г.) сообщают, что из числа блокаторов кальциевых каналов наибольшей популярностью пользуется нифедипин, поскольку доказаны его преимущества по сравнению с другими токолитическими препаратами [22, 27], а именно: меньшая частота побочных эффектов, увеличение пролонгирования беременности.

J. King и соавторы (2003 г.) [29] провели систематический обзор литературы на фоне приема блокаторов кальциевых каналов: было достоверно меньше таких неонатальных осложнений со стороны плода, как РДС недоношенных (RR 0,63; 95% CI 0,46 к 0,88), некротический энтероколит (RR 0,21; 95% CI 0,05 к 0,96), ВЖК (RR 0,59; 95% CI 0,36 к 0,98) и желтуха недоношенных (RR 0,73; 95% CI 0,57 к 0,93).

A. Conde-Agudelo и соавторы (2011 г.) [31] установили – согласно результатам мета-анализа 26 рандомизированных исследований, посвященных сравнению эффективности нифедипина и других токолитиков, была выявлена статистически более значимая эффективность нифедипина в пролонгировании беременности на 7 суток (37,1% и 45%, RR 0,82; 95%). Нужно подчеркнуть, что при приеме нифедипина также снижался риск родов до 34 нед (48,4% и 62,2%, RR 0,77; 95%).

Необходимо отметить, что нежелательные эффекты со стороны матери наблюдались в 19,5% и 56,1% случаев соответственно, при этом отказ от лечения в связи с их появлением имел место в 0,6% и 8,8% случаев. Авторы [31] отмечают,

что в группе пациенток, принимающих нифедипин, обнаружены достоверно лучшие перинатальные исходы по сравнению с беременными, принимавшими селективные β_2 -адреномиметики: больший гестационный срок при родах, ниже частота РДС плода (10,9% и 16,8%), некротического энтероколита (0,4% и 3,4%), ВЖК (8,5% и 16,5%) желтухи недоношенных (43,2% против 60,6%)

Сравнивая эффективность нифедипина и сульфата магния по таким показателям, как срок беременности при родах, пролонгирование гестации на 48 ч и на 7 дней, до 34 и 37 нед, количество времени от начала терапии до родов, следует отметить, что не было выявлено статистически значимых отличий. Но в то же время в период приема нифедипина реже отмечали побочные эффекты со стороны матери (23,5 против 35,6). При сравнении показателей исходов родов статистических отличий в частоте основных патологических осложнений недоношенности не установлено, но при этом частота госпитализации в отделении реанимации и интенсивной терапии новорожденных была выше в группе сульфата магния (51,9 и 37,3 соответственно), а длительность пребывания в отделении реанимации новорожденных определяли ниже в группе пациенток, принимавших нифедипин (на 2,2 дня меньше).

Как известно, антагонисты окситоциновых рецепторов являются принципиально новым классом токолитических препаратов, они блокируют окситоциновые рецепторы, способствуют снижению тонуса миометрия и уменьшению сократимости матки. В данную группу входит препарат трактоцил (атосибан).

J. Thornton и соавторы (2009) [32] сообщают, что препараты этой группы угнетают действие вазопрессина путем связывания с его рецепторами, но при этом не влияют на сердечно-сосудистую систему (таблица). Трактоцил имеет доказанную эффективность для краткосрочного токолиза. Нифедипин и трактоцил имеют сопоставимую эффективность в пролонгировании беременности до 7 дней. В этом плане A. Conde-Agudelo [31] отмечает, что сравнительных рандомизированных исследований по применению трактоцила и нифедипина не проводилось. R. Salim и соавторы (2012) [33] по результатам систематического обзора с использованием уточненных косвенных сравнений отмечают некоторую тенденцию к большей чем на 48 ч задержке родов при применении нифедипина (A-1).

З. Ходжаева и соавторы [18] информируют, что в России трактоцил зарегистрирован в качестве токолитика с 2012 г. и пока не приобрел широкой популярности, однако у него благодаря парентеральной форме применения есть шанс стать препаратом выбора в будущем. У нас в Украине трактоцил зарегистрирован в 2008 г. (решение о государственной регистрации лекарственного средства утверждено приказом МЗ Украины № 485 от 21.08.2008).

Магния сульфат до настоящего времени остается одним из наиболее популярных токолитиков. Ионы магния, конкурируя с ионами внутриклеточного кальция, способствуют гиперполяризации мембран клетки и подавляют активность легкогопечочной миозинкиназы. Однако, по мнению H. Wolt и соавторов (2012 г.) [34], сульфат магния не обладает явным токолитическим эффектом и использование его в качестве токолитика не рекомендуется. По данному вопросу имеются разноречивые данные. Так, по результатам рандомизированного плацебо-контролируемого исследования

при назначении сульфата магния незадолго до родов отмечалось снижение неонатальной смертности и когнитивных нарушений у недоношенных новорожденных [35].

L. Doyle и соавторы (2009 г.), E. Brain и соавторы (2012 г.) [35, 36] продемонстрировали результаты Кохрановских обзоров, посвященных оценке нейропротекторных возможностей магния сульфата, назначаемого при угрожающих или начавшихся ПР; они свидетельствуют о том, что применение магния сульфата привело к снижению частоты детского церебрального паралича и неонатальной смертности.

В американских ведущих клиниках проводят даже однократную инфузию сульфата магния во время ПР, который значительно улучшает неонатальные исходы. American College of Obstetricians and Gynecologists Committee on Obstetric Practice Society for Maternal – Fetal Medicine. Committee Opinion No.455 (2010 г.), основываясь на многоцентровых данных о нейропротекторном эффекте магния сульфата и снижении частоты церебрального паралича у недоношенных, рекомендует при необходимости применение этого препарата при угрожающих ПР до 30 нед; болюсно 4–6 г магния сульфата, затем инфузия 2–4 г/ч в течение 12 ч [37]. O. Dowling и соавторы [38] в своих исследованиях отмечают, что сульфат магния обладает противовоспалительным эффектом за счет подавления инфекции, вызванной грамотрицательными бактериями. С целью прекращения сокращения матки при угрожающих ПР назначают индометацин, являющийся ингибитором циклооксигеназы, которая катализирует конверсию арахидоновой кислоты в простагландин.

Рассматривая результаты исследований этого класса соединений, в литературе встречаются сообщения о преждевременном закрытии артериального протока, повышении риска бронхолегочной дисплазии и развития некротического энтероколита, почечной дисфункции, а также нарушении функции почек у матери. S. Loe и соавторы [39] сообщают, что частота побочных эффектов значительно снижается при использовании индометацина не более 48 ч при сроке беременности менее 32 нед. У целевой группы пациенток медикаментозная профилактика ПР заключается в применении препаратов прогестерона.

По данным R. Romero и соавторов (2013 г.) [40], результаты рандомизированных исследований установили, что у пациенток при отсутствииотяженного ПР анамнеза при диагностировании короткой шейки матки – 10–20 мм в 19–24 нед назначение прогестерона интравагинально до 36 нед беременности снижает частоту ПР ранее 28 нед (5,1% против 10,3%, RR 0,50, 95%, CI 0,25–0,97; $p=0,04$) и 35 нед (14,5% против 23,3%; RR 0,62, 95%, CI 0,42–0,92; $p=0,02$), РДС (3,0% против 7,6%, RR 0,39, 95%, CI 0,17–0,92; $p=0,03$), неонатальной заболеваемости и смертности (7,7% против 13,5%, RR 0,57, 95%, CI 0,33–0,99; $p=0,04$). В этом исследовании [41] установлено, что одна капсула вагинального прогестерона в дозе 200 мг имеет большую биодоступность по сравнению с микроадгезивным гелем (крайнон) в дозе 90 мг.

P. Meis и соавторы [42] отмечают, что синтетический аналог прогестерона 17- α -гидроксипрогестерона капронат можно назначать начиная с 16–20 нед беременности пациенткам с одноплодной беременностью и ПР в анамнезе и укорочением шейки матки до 25 мм в 24 нед беременности. Кроме того, авторы сообщают, что применение данного препарата снижает частоту ПР, но не снижает неонатальной заболеваемости. Также P. Calda (2009 г.) [43] информирует о повышенном риске развития гестационного сахарного диабета (OR 2,9, 95% CI 2,1–4,1%) и антенатальной гибели плода во II триместре гестации.

Ряд авторов – A. Cahill (2010 г.), E. Werner (2011 г.) [44, 45] отмечают, что в США профилактика ПР путем назначения вагинального прогестерона пациенткам с короткой шей-

кой матки, выявленной при ультразвуковой цервикометрии, оказалась эффективной и экономически оправданной. Антенатальное инфицирование является одной из основных причин преждевременных родов во II и III триместрах беременности [46]. Во множествах исследований установлено, что большинство вирусных и бактериальных инфекций в период гестации протекает в атипичных и латентных формах, что вызывает большой процент осложнений беременности (угроза прерывания, преждевременный разрыв плодных оболочек, гестоз, многоводие, пиелонефрит беременных, плацентарная недостаточность, преждевременная отслойка плаценты и др.), внутриутробное поражение плода и новорожденных. При инфекционном поражении патогенез ПР связан с повышенным выбросом цитокинов; патогенетическим механизмом несвоевременного разрыва плодных оболочек является инфицирование нижнего полюса плодного пузыря, чему может способствовать истмико-цервикальная недостаточность [47].

В исследовании Г. Сухих, Л. Ванько [48] доказано, что цитокины вырабатываются в клетках хориона, амниона и децидуа. Установлено, что провоспалительные цитокины обладают токсическими свойствами, способствуют повышенному образованию утеротоников в децидуа, миометрии и плаценте, ремоделированию матки, разрыву плодных оболочек, отслойке плаценты. Течение беременности у женщин с хронической вирусной (герпес, цитомегаловирус), бактериальной (хламидии, трихомонады, кандиды) и условно-патогенной (микоплазменной и уреоплазменной) инфекцией характеризуется повышенной частотой развития ранее упомянутых осложнений.

В литературе имеются многочисленные доказательства о роли субклинической инфекции в этиологии идиопатических ПР, которые индуцировали поиски адекватных решений относительно целесообразности использования антибиотиков при угрозе ПР. P. Crowley [49] отмечает, что при мета-анализе 13 исследований, проведенных у пациенток с угрожающими ПР и несвоевременным разрывом плодного пузыря, выявлено, что применение антибиотиков способствует задержке родов и снижению материнской и неонатальной инфекционной заболеваемости, но, тем не менее, не отражается на частоте перинатальных потерь.

К таким же аналогичным выводам пришли и другие исследователи. При более позднем мета-анализе данных 13 клинических исследований из Кохрановской базы S. Kenyon и соавторы [50] установили: по результатам наблюдения 6000 пациенток с преждевременным разрывом плодных оболочек было подтверждено, что назначение антибиотиков достоверно снижает инфекционную заболеваемость матерей и их новорожденных детей, количество высеваемых в биологических средах гемокультур, потребность новорожденных в оксигенации, а также число детей с патологическими изменениями головного мозга при отсутствии значимых побочных эффектов.

Проведенные исследования W. Andrews [51] констатировали, что согласно данным доказательной медицины назначение антибиотиков при целом плодном пузыре (даже при положительном фибронектиновом тесте) неэффективно. S. Kenyon и соавторы (2008 г.) [52] информируют, что в рамках исследования ORACLE II при обследовании детей в возрасте 7 лет, получавших антибиотики в антенатальный период, была выявлена повышенная частота церебрального паралича, умеренная по степени тяжести, но статистически значимая. Результаты данных исследований послужили основанием для предположения, что назначение антибиотиков при отсутствии манифестных признаков инфекции является ятрогенным фактором. Но четкой причины этой взаимосвязи не установлено. В этом плане исследователи допускают, что антибиотики вызывают повышенное высвобождение микробных токсинов, что обуславливает интенсивную воспа-

лительную реакцию и изменяет взаимодействие организма-хозяина и микроба у беременной и плода.

J. King, V. Flenady [53] отмечают, что это предположение, а также отсутствие эффекта в предотвращении ПР и неонатальной заболеваемости, явилось основанием для отказа от рутинного применения антибиотиков при ПР и интактных плодных оболочках, которое нашло отражение в Кохрановском обзоре. Тем не менее, J. Verani и соавторы (2010 г.) [54] приводят аргументированное основание, что при диагностировании β -гемолитического стрептококка в микробиологических посевах показано внутривенное введение пенициллина в дозе 1,5 г каждые 4 ч. N. Winer, J. Thorp [55, 56] приводят данные о благоприятном эффекте антибиотиков в случае манифестирующей бактериальной инфекции.

На основании исследований, проведенных в условиях Перинатального центра г. Киева, В.В. Белая и соавторы (2012 г.) [59] сообщают, что применение трактоцила достоверно пролонгирует беременность даже при начавшейся родовой деятельности. При этом выявлена зависимость между началом времени введения препарата и эффективностью его воздействия. А именно, при введении трактоцила на протяжении 48 ч роды не произошли у 88,9% беременных, а при отсроченном введении – у 76,1% беременных. Следовательно,

но, более раннее введение препарата обеспечивает более высокий процент положительных результатов, т. е. пролонгирования беременности.

ВЫВОДЫ

Таким образом, результаты исследований ученых всего мира отражают проведенную огромную работу, направленную на пролонгирование угрожающих преждевременных родов. Задачей акушеров в настоящее время является обеспечение предгестационной подготовки супружеских пар с потерями беременности в анамнезе, тщательное мониторинговое наблюдение беременности в плане профилактики инфекционно-воспалительных осложнений, использование данных доказательной медицины при проведении медикаментозной профилактики угрожающих преждевременных родов.

Полученные результаты исследований большинства ученых и данные собственной методики коррекции угрожающих преждевременных родов позволяют добиться положительных результатов в снижении неонатальной заболеваемости и смертности новорожденных. Дальнейшие исследования в этой области необходимы и целесообразны, так как позволяют выявить угрозу развития преждевременных родов в ранней стадии патологического процесса, что откроет пути коррекции нарушений.

Сучасний клінічний підхід до лікування загрозованих передчасних пологів

П.М. Веропотвелян, В.В. Біла, М.П. Веропотвелян, Т.Т. Наритник, І.В. Гужевська

У статті наведені результати наукових досліджень, що стосуються ризику розвитку ускладнень у пацієнток із загрозованими передчасними пологами. Проведене вивчення багатьох публікацій і дані власного дослідження сучасного методу корекції загрозованих передчасних пологів дозволяють досягнути позитивних результатів у зменшенні неонатальної захворюваності і смертності новонароджених.

Ключові слова: передчасні пологи, селективні β_2 -адреноміметики, токоліз, блокатори рецепторів окситоцину і кальцієвих каналів, препарати прогестерону, сульфат магнію, антагоністи кальцію.

Current clinical approach in treatment of preterm labour

P.N. Veropotvelyan, V.W. Bila, N.P. Veropotvelyan, T.T. Narytnik, I.V. Guzhevskaya

We present the results of our research of the risks of complications in patients with preterm labours. Studied in numerous publications and our research data of treatment of preterm labor allow to achieve the positive results in reducing neonatal morbidity and mortality.

Key words: preterm labour, β_2 -agonists, tocolysis, oxytocin receptor blockers and calcium channel, progesterone, magnesium sulfate, calcium antagonists.

Сведения об авторах

Веропотвелян Петр Николаевич – ОКУ «Межобластной центр медицинской генетики и пренатальной диагностики», 50000, г. Кривой Рог, пл. Освобождения, 3а; тел.: (0564) 92-36-09. E-mail: genetika@ukrpost.ua

Белая Виктория Владимировна – Пренатальный центр, 03150, г. Киев, ул. Предславинская, 9.

Веропотвелян Николай Петрович – ОКУ «Межобластной центр медицинской генетики и пренатальной диагностики», 50000, г. Кривой Рог, пл. Освобождения, 3а; тел.: (0564) 92-36-09. E-mail: genetika@ukrpost.ua

Нарытник Татьяна Теодоровна – Национальный медицинский университет им. А.А. Богомольца, 03150, г. Киев, ул. Предславинская, 9. E-mail: naritnikt@bigmir.net

Гужевская Ирина Витальевна – кафедра акушерства и гинекологии № 1, Национальный медицинский университет им. А.А. Богомольца, 03150, г. Киев, ул. Предславинская, 9. E-mail: gujevskaja.i@ukr.net

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Nour N.M. Premature delivery and the millennium development goal. Rev. Obstet. Gynecol. 2012; 5 (2): 100–5.
2. Акушерство. Национальное руководство. Под ред. Э.К. Айламазяна, В.И. Кулакова, В.Е. Радзинского, Г.М. Савельевой. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007; 1200.
3. Сидельникова В.М., Антонов А.Г. Преждевременные роды: Недоношенный ребенок. – М.: ГЭОТАР-Медиа 2006; 448.
4. Gotsch F., Gotsch F., Romero R., Erez O., Vaisbuch E., Kusanovic J.P. et al. The preterm parturition syndrome and its

- implications for understanding the biology, risk assessment, diagnosis, treatment and prevention of preterm birth. J. Matern. Fetal Neonatal Med. 2009; 22(Suppl.2): 5–23. doi: 10.1080/14767050902860690.
5. 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; 6 (1): 47–51.
6. Kekki M., Kurki T., Kdrkkajinen T. et al. Insulin-like growth factor-binding protein-

- 1 in cervical secretion as a predictor of preterm delivery. Acta Obstet Gynecol Scand. 2001; 80: 6: 546–551.
7. Макаров О.В., Бахарева И.В., Кузнецов П.А., Романовская В.В. Современные подходы к прогнозированию преждевременных родов //Рос. вестник акуш.-гинеколог. – 2007. – Т. 7, № 6. – С. 10–15.
8. Lembet A., Eroglu D., Ergin T. et al. New rapid bed-side test to predict preterm delivery: phosphophorylated insulin-like growth factor binding protein-1 in cervical secretions. Acta Obstet Gynec Scand 2002; 81: 8: 706–712.

9. Alfirevic Z., Allen-Coward F., Molina F., Vinuesa C.P., Nicolaides K. Targeted therapy for threatened preterm labor based on sonographic measurement of the cervical length: a randomized controlled trial. Ultrasound Obstet. Gynecol. 2007; 29(1): 47–50.
10. Owen J., Yost N., Berghella V. et al. Mid-trimester endovaginal sonography in women at high risk for spontaneous preterm birth. JAMA 2001; 286: 1340–1348.
11. Villar J., Abalos E., Carroli G. et al. Heterogeneity of perinatal outcomes in the preterm delivery syndrome //Obstet.

- And Gynecol. – 2004. – Vol. 104. – № 1. – P. 78–87.
12. Lee H.C., Lyndon A., Blumenfeld Y.J., Dudley R.A., Gould J.B. Antenatal steroid administration for premature infants in California. *Obstet. Gynecol.* – 2011; 117 (3): 603–9.
13. Surbek D., Drack G., Irion O., Nelle M., Huang D., Hoesli I. Antenatal corticosteroids for fetal lung maturation in threatened preterm delivery: indications and administration. *Arch. Gynecol. Obstet.* 2012; 286 (2): 277–81.
14. Liggins G.C., Howie R.N. A controlled trial of antepartum glucocorticoid treatment for prevention of the respiratory distress syndrome in premature infants // *Pediatrics.* – 1972. – Vol. 50. – P. 515–525.
15. National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement. The Effect of Corticosteroids for Fetal Maturation on Perinatal Outcomes. February 28–March 2, 1994 // *Amer. J. Obstet. Gynec.* – 1995. – Vol. 173. – P. 246–252.
16. Bevilacqua E., Brunelli R., Anceschi M.M. Review and meta-analysis: benefits and risks of multiple courses of antenatal corticosteroids. *J. Matern. Fetal Neonatal Med.* 2010; 23: 244–60.
17. McKinlay C.J., Crowther C.A., Middleton P., Harding J.E. Repeat antenatal glucocorticoids for women at risk of preterm birth: a Cochrane Systematic Review. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2012; 206 (3): 187–94.
18. Ходжаева З.С., Федотовская О.И., Холин А.М. Медикаментозная терапия угрожающих преждевременных родов // *Акуш. и гинек.* – 2013. – № 5. – С. 17–22.
19. Gyamfi-Bannerman C., Gilbert S., Landon M.B., Spong C.Y., Rouse D.J., Varner M.W. et al. Effect of antenatal corticosteroids on respiratory morbidity in singletons after late-preterm birth. *Obstet. Gynecol.* 2012; 119: 555–9.
20. Kamath-Rayne B.D., De Franco E.A., Marcotte M.P. Antenatal steroids for treatment of fetal lung immaturity after 34 weeks of gestation: an evaluation of neonatal outcomes. *Obstet. Gynecol.* 2012; 119 (5): 909–16.
21. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG). Tocolysis for women in preterm labour. London: Royal College of Obstetricians and Gynaecologists; 2011: Feb. 13p. (Green-top guideline; no. 1b).
22. Mercer B.M., Merlino A.A. Society for Maternal-Fetal Medicine. Magnesium sulfate for preterm labor and preterm birth. *Obstet. Gynecol.* 2009; 114(3): 650–68.
23. Dodd J.M., Crowther C.A., Middleton P. Oral betamimetics for maintenance therapy after threatened preterm labour. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2012; (12): CD003927. doi: 10.1002/14651858.CD003927.pub3.
24. Yamasmit W., Chaithongwong-watthana S., Tolosa J.E., Limpongsanurak S., Pereira L., Lumbiganon P. Prophylactic oral betamimetics for reducing preterm birth in women with a twin pregnancy. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2012; (9): CD004733. doi: 10.1002/14651858.CD004733.pub3
25. Landau R., Morales M.A., Antonarakis S.E., Blouin J.L., Smiley R.M. Arg16 homozygosity of the beta2-adrenergic receptor improves the outcome after beta2-agonist tocolysis for preterm labor. *Clin. Pharmacol. Ther.* 2005; 78(6): 656–63.
26. Fonseca E.B., Bittar R.E., Carvalho M.H., Zugaib M. Prophylactic administration of progesterone by vaginal suppository to reduce the incidence of spontaneous preterm birth in women at increased risk: a randomized placebo-controlled double-blind study. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2003; 188: 419–24.
27. Lyell D.L., Pullen K.M., Mannan J., Chitkara U., Druzin M.I., Caughey A.B. et al. Maintenance nifedipine tocolysis compared with placebo: a randomized controlled trial. *Obstet. Gynecol.* 2008; 112: 1221–6.
28. Ballard P.L., Ballard R.A. Scientific basis and therapeutic regimens for use of antenatal glucocorticoids // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 1995. – Vol. 173. – P. 254–262.
29. King J.F., Flenady V.J., Papatonis D.N., Dekker G.A., Carbonne B. Calcium channel blockers for inhibiting preterm labour. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2003; (1): CD002255.
30. Веропотвелян П.Н., Гужевская И.В., Веропотвелян Н.П. Респираторный дистресс-синдром новорожденного. Внутриутробная кортикостероидная терапия // *Жіночий лікар.* – 2013 (січень-лютий). – № 1 (45). – С. 56–60.
31. Conde-Agudelo A., Romero R., Kusanovic P.J. Nifedipine for the management of preterm labor: a systematic review and meta-analysis. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2011; 204(2): 134; e1–20.
32. Thornton J.G., Deshpande R. Atosiban clinical experience – efficacy and safety. *Eur. Obstet. Gynecol.* 2009; 4 (1): 46–9.
33. Salim R., Garmi G., Nachum Z., Zafran N., Baram S., Shalev E. Nifedipine compared with atosiban for treating preterm labor: a randomized controlled trial. *Obstet. Gynecol.* 2012; 120 (6): 1323–31.
34. Wolf H.T., Hegaard H.K., Greisen G., Huusom L., Hedegaard M. Treatment with magnesium sulphate in preterm birth: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *J. Obstet. Gynaecol.* 2012; 32 (2): 135–40.
35. Doyle L.W., Crowther C.A., Middleton P., Marret S., Rouse D. Magnesium sulphate for women at risk of preterm birth for neuroprotection of the fetus. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2009; (1): CD004661. doi: 10.1002/14651858.CD004661.pub3.
36. Bain E., Middleton P., Crowther C.A. Different magnesium sulphate regimens for neuroprotection of the fetus for women at risk of preterm birth. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2012; (2): CD009302. doi: 10.1002/14651858.CD009302.pub2.
37. American College of Obstetricians and Gynecologists Committee on Obstetric Practice; Society for Maternal-Fetal Medicine. Committee Opinion No. 455: Magnesium sulfate before anticipated preterm birth for neuroprotection. *Obstet. Gynecol.* 2010; 115 (3): 669–71.
38. Dowling O., Chatterjee P., Gupta M., Tam Tam H.B., Xue X., Lewis D. et al. Magnesium sulfate reduces bacterial LPS-induced inflammation at the maternal-fetal interface. *Placenta.* 2012; 33 (5): 392–8.
39. Loe S.M., Sanchez-Ramos L., Kaunitz A.M. Assessing the neonatal safety of indomethacin tocolysis: a systematic review with meta-analysis. *Obstet. Gynecol.* 2005; 106 (1): 173–9.
40. Romero R., Yeo L., Miranda J., Hassan S.S., Conde-Agudelo A., Chaiworapongsa T. A blueprint for the prevention of preterm birth: vaginal progesterone in women with a short cervix. *J. Perinat. Med.* 2013; 41 (1): 27–44.
41. Bioavailability of progesterone – intravaginal administration. Dr Kade Pharmazeutische Fabrik GmbH, July 19, 1999. MKL2790. – 58 p.
42. Meis P.J., Klebanoff M., Thom E., Dombrowski M.P., Sibai B., Moawad A.H. et al. Prevention of recurrent preterm delivery by 17 alpha-hydroxyprogesterone caproate. *N. Engl. J. Med.* 2003; 348(24): 2379–85.
43. Calda P. Safety signals of 17-OHP-C use in pregnancy and efficacy in the prevention of preterm birth. *J. Matern. Fetal Neonatal Med.* 2009; 22: 540–2.
44. Cahill A.G., Odibo A.O., Caughey A.B., Stamilio D.M., Hassan S.S., Macones G.A., Romero R. Universal cervical length screening and treatment with vaginal progesterone to prevent preterm birth: a decision and economic analysis. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2010; 202 (6): 548; e1–8.
45. Werner E.F., Han C.S., Pettker C.M., Buhimschi C.S., Copel J.A., Funai E.F., Thung S.F. Universal cervical-length screening to prevent preterm birth: a cost-effectiveness analysis. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2011; 38 (1): 32–7.
46. Веропотвелян П.Н., Нарытник Т.Т., Веропотвелян Н.П., Гужевская И.В., Пухальская И.Н. Особенности течения беременности и ранних преждевременных родов в сроке гестации 22–27 недель // *Медицинские аспекты здоровья женщины.* – 2013. – № 7/2 (60). – С. 21–27.
47. Веропотвелян П.Н., Гужевская И.В., Веропотвелян Н.П., Цехмистренко И.С. Преждевременный разрыв плодных оболочек – инфекционный фактор.
48. Сухих Г.Т., Ванько Л.В. Иммунология беременности. – М.: Изд-во РАМН 2003; 400.
49. Crowley P. Antibiotics for preterm prelabour rupture of membranes. In: Enkin M.W., Keirse M.J., Renfrew M.J., Neilson J.P., Crowther C., eds. *Pregnancy and childbirth module of the the cochrane pregnancy and childbirth database.* Issue 2. Oxford: Update Software; 1995.
50. Kenyon S., Taylor D., Tarnow-Mordi W. Broad-spectrum antibiotics for preterm, prelabour rupture of fetal membranes: the ORACLE I randomised trial. ORACLE Collaborative Group. *Lancet.* 2001; 357: 979–88.
51. Andrews W.W., Sibai B.M., Thom E.A., Dudley D., Ernest J.M., McNellis D. et al. Randomized clinical trial of metronidazole plus erythromycin to prevent spontaneous preterm delivery in fetal fibronectin-positive women. *Obstet. Gynecol.* 2003; 101(5, Pt1): 847–55.
52. Kenyon S., Pike K., Jones D.R., Brocklehurst P., Marlow N., Salt A., Taylor D.J. Childhood outcomes after prescription of antibiotics to pregnant women with spontaneous preterm labour: 7-year follow-up of the ORACLE II trial. *Lancet.* 2008; 372(9646): 1319–27.
53. King J., Flenady V. Prophylactic antibiotics for inhibiting preterm labour with intact membranes. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2002; (4): CD000246.
54. Verani J.R., McGee L., Schrag S.J. Prevention of perinatal group B streptococcal disease—revised guidelines from CDC, 2010. *MMWR Recomm. Rep.* 2010; 59: 1–36.
55. Winer N. Management of threatening preterm labor with intact membranes: indications for antibiotics. *J. Gynecol. Obstet. Biol. Reprod.* 2002; 31(Suppl.7): 574–83.
56. Thorp J. Antibiotic therapy for the treatment of preterm labor: a review of the evidence. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2002; 186(3): 587–92.
57. Leitch H., Kaider A. Fetal fibronectin – How useful is it in the prediction of preterm birth? *VJOG* 2003; 110 (Suppl 20): 66–70.
58. Токोलітична терапія. Що нового? // *Жіночий лікар.* – 2010. – № 3. – С. 12–15.
59. Трактоцил: перспективи ведення передчасних пологів в умовах перинатального центру // *Здоров'я жінки.* – 2012. – № 10. – С. 86–87.

Статья поступила в редакцию 16.04.2014