

**G.C. Di Renzo¹, L. Cabero Roura², F. Facchinetti³, H. Helmer⁴, C. Hubinont⁵,
B. Jacobsson⁶, J.S. Jorgensen⁷, R.F. Lamont^{8,9}, A. Mikhailov¹⁰,
N. Papantoniou¹¹, V. Radzinsky¹², A. Shennan¹³,
Y. Ville¹⁴, M. Wielgos¹⁵, G.H.A. Visser¹⁶**

Керівництво

Передчасні спонтанні пологи та ведення пологів: рекомендації Європейської асоціації перинатальної медицини*

¹Department of Obstetrics and Gynecology, University of Perugia, Perugia, Italy

²Department of Obstetrics and Gynecology, Hospital Vall D'Hebron, Barcelona, Spain

³Mother-Infant Department, School of Midwifery, University of Modena and Reggio Emilia, Italy

⁴Department of Obstetrics and Gynaecology, General Hospital, University of Vienna, Vienna, Austria

⁵Department of Obstetrics, Saint Luc University Hospital, Universit_e de Louvain, Brussels, Belgium

⁶Department of Obstetrics and Gynecology, Institute of Clinical Sciences, University of Gothenburg, Gothenburg, Sweden

⁷Department of Obstetrics and Gynaecology, Odense University Hospital, Odense, Denmark

⁸Department of Gynaecology and Obstetrics, University of Southern Denmark, Odense University Hospital, Odense, Denmark

⁹Division of Surgery, University College London, Northwick Park Institute of Medical Research Campus, London, UK

¹⁰Department of Obstetrics and Gynecology, 1st Maternity Hospital, State University of St. Petersburg, Russia

¹¹Department of Obstetrics and Gynaecology, Athens University School of Medicine, Athens, Greece

¹²Department of Medicine, Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia

¹³St. Thomas Hospital, Kings College London, UK

¹⁴Service d'Obst_etrique et de Medecine Foetale, Hopital Necker Enfants Malades, Paris, France

¹⁵Department of Obstetrics, University Medical Center, Utrecht, The Netherlands

¹⁶Department of Obstetrics and Gynecology, Medical University of Warsaw, Warsaw, Poland

Ключові слова: передчасні пологи, ведення пологів, фактори ризику.

Коментар фахівця.** Практично в кожній публікації про передчасні пологи наведено їх значущий вплив на дитину, сім'ю та систему охорони здоров'я. В офіційному бюлетені 127 Американський коледж акушерів-гінекологів (АКАГ) наголосив: «Передчасні пологи є основною причиною неонатальної смертності та найпоширенішою причиною антенатальної госпіталізації. У США приблизно 12% серед усіх народжень займають передчасні пологи, які становлять приблизно 70% випадків смертності новонароджених та 36% малюкової смертності, з них 50% випадків тривалого неврологічного погіршення у дітей». Тому розробка програми профілактики передчасних пологів та обрання тактики, заснованої на доказах, мають вирішальне значення для зниження негативних наслідків недоношеності для України.

Наведено новітні рекомендації Європейської асоціації перинатальної медицини з передчасних спонтанних пологів та ведення пологів, прийняті у 2018 р.

Вступ

Рекомендації засновані на останніх оновлених даних та адаптовані експертами до європейської проблематики. Ці рекомендації не є метааналізом або систематичним оглядом, а доповнюють попередні, опубліковані у 2006 р. [1] та 2011 р. [2].

Синдром, етіологія, фактори ризику

Синдром. Спонтанні передчасні пологи (ПП) — це одне з найбільш поширених та серйозних ускладнень вагітності [3]. В Європі передчасними вважають пологи у терміні з 22 до 37-й тиждень гестації [4–6]. У більшості країн Європи термін гестації встановлюють за допомогою ультразву-

*Переклад. Оригінал: The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine. 2017. — Vol. 30, Is. 17; <https://doi.org/10.1080/14767058.2017.1323860>.
<https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/14767058.2017.1323860?journalCode=ijmf20>
Отримано 25 січня 2017 р.; переглянуто 23 квітня 2017 р.; прийнято 24 квітня 2017 р.

**Тут і надалі коментар наданий Ю.В. Давидовою д.мед.н., зав. акушерським відділенням екстрагенітальної патології вагітних і постнатальної реабілітації ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової Національної академії медичних наук України»

кового дослідження в першому триместрі вагітності. Це означає, що практика підтвердження статусу біологічної зрілості при народженні зустрічається рідко. Практично, слід дотримуватися термінології стосовно гестаційного віку, а не зрілості. Найкраще відповідає цьому стану термін «передчасні пологи», а не «недоношеність». В Європі коефіцієнт ПП коливається в межах 5–18%, причому лише 0,3–0,5% припадає на термін гестації 28 тижнів, очевидно, з гіршим наслідком. Результат також залежить від якості неонатальної допомоги, догляду. При розрахунку частоти ПП слід враховувати кількість вагітностей, а не дітей. Однак деякі країни повідомляють про кількість передчасно народжених немовлят. У теперішній час використовують різні підходи для уникнення відмінностей стратифікації різних груп населення [7]. Це неекстремально, або надзвичайно недоношені діти, які становлять найбільший тягар для суспільства. Це діти, народжені в терміні від 32 до 36 тижнів вагітності. У дослідженні «Intergrowth study» зазначено, що в групі вагітних жінки з низьким ризиком частоти ПП становлять близько 4,5% [8]. Задля зниження поширеності ПП в Європі до цього рівня слід застосовувати різні методи, використовуючи системний підхід. Один єдиний метод навряд чи матиме значний вплив на велику групу жінок, які входять до групи високого ризику. Такий підхід має ґрунтуватися на визначеній підмножині як клінічних, так і біологічних факторів ризику.

Такий підхід є важко досяжним, але це має бути пріоритетним дослідницьким проектом. У разі додаткового дослідження складний характер ПП як етіологічної концепції може бути більш зрозумілим.

Логічно поділити ПП на різні категорії: живонароджене немовля порівняно з внутрішньоутробною смертю плоду; одноплідна вагітність порівняно з багатоплідною вагітністю; спонтанні ПП порівняно з ятрогенними ПП. Близько 80% усіх недоношених немовлят народилися від одноплідної вагітності. Більшість цих пологів є спонтанними, через настання скорочувальної активності матки або передчасного розриву плодових оболонок (ПРПО). І, навпаки, при ятрогенних ПП вагітність переривають за показаннями з боку матері і плоду за рішенням лікаря. Однак, оскільки термінологія різна, слід давати чіткі визначення у всіх випадках вживання різних фенотипічних термінів [9].

Коментар фахівця. *Необхідно розрізняти PTL (preterm labour, передчасна пологова діяльність, тобто процес) від PTV (preterm birth, передчасні пологи, завершений процес, подія, яка відбулася).*

Етіологія. Основною гіпотезою етіології спонтанних ПП є висхідний шлях інфікування з нижніх відділів жіночих репродуктивних шляхів у плодовий мішок. Інфекція проникає до децидуальної оболонки, хоріоамніотичної мембрани, навколоплідної рідини, а інколи — у плід. Це обумовлює запальний стан, що може викликати скорочення м'язових волокон тіла матки, розрив мембран та передчасне дозрівання шийки матки, що призводить до виникнення ПП [4–6, 10]. Встановлено, що кількість бактерій в амніотичній рідині корелює з рівнем внутрішньоутробного запалення [12–14]. Запалення також пов'язане з наявністю бактерій в амніотичній рідині та хоріоамніоніту [15]. Нещодавно описано «стерильне» внутрішньоутробне запалення, хоча це досить рідко зустрічається в жінок із ПРПО [16]. Термін «синдром передчасних пологів» запроваджено стосовно відокремлення жінок зі спонтанними ПП, які мають патологічну активацію переймів, від жінок зі спонтанним початком пологів у термін, нормальний для активації родорозршення [10, 11]. За результатами новаторського дослідження, опублікованого в Science (2014), догма «стерильної матки» втратила своє значення. За даними Kjersti Aagaard зі співавт., плацента не стерильна та має бактеріальну флору, більш схожу на флору ротової порожнини, ніж на мікрофлору піхви [17]. Протягом останніх років у дослідженнях показано, що вживання жінками пробіотичних продуктів зменшує ризик виникнення ПП [18] та прееклампсії [19]. Це підтверджує гіпотезу, що пероральне вживання потенційних бактерій-імуномодуляторів, через невідомі механізми, може вплинути на вагітність. Цікаво, що наявність супернатантів культуральних рідин лактобактерій *Lactobacillus rhamnosus* сприяє зниженню запальної реакції бактеріального ліпополісахариду (LPS) у клітинах трофобласту [20]. Іншим підходом для кращого розуміння етіології виникнення ПП є вивчення взаємозв'язку між генетикою та гестаційним віком на момент народження [21–23]. Спадковість як ПП, так і гестаційного віку спостерігається у близько 30%, однак

лише незначну частку варіабельності гестаційного віку можна пояснити відомими генетичними поліморфізмами, що підвищують ризик виникнення ПП [24, 25].

Фактори ризику. Ризик спонтанних ПП корелює з внутрішніми характеристиками матері. Насправді це — різниця між расовими та етнічними групами, що пов'язана з віком матері. Для визначення потенційної групи ризику жінок важливо також оцінити спосіб життя вагітної, рівень її освіти та адекватність пренатальної допомоги, а також психологічний та фізичний стан матері, роботу, пов'язану з психологічним стресом. Крім того, індекс маси тіла (ІМТ) матері, спосіб харчування, хронічні захворювання (гіпертонія, цукровий діабет), внутрішньоутробні вади розвитку або інфекції, а також ендокринологічні захворювання пов'язані з підвищеним ризиком виникнення ПП.

Фактори ризику виникнення спонтанних ПП опубліковані в численних дослідженнях або за даними сукупності вибірки пацієнтів чи лікарських заходів. Одним з основних факторів ризику виникнення ПП є багатоплідна вагітність, іншим, найбільш поширеним у клінічній практиці, — наявність в анамнезі ПП. Багато факторів поведінки впливають на ризик виникнення ПП, такі як куріння, вживання алкоголю та наркотиків. Також збільшують ризик виникнення ПП деякі фактори харчування, зокрема, значне споживання цукристих напоїв [26] та сучасна західна дієта [27], тоді як інші продукти харчування (риб'ячий жир, пробіотики, молоко, часник тощо), навпаки, зменшують цей ризик. Інші фактори, пов'язані з підвищеним ризиком виникнення ПП, — це безробіття, хронічний стрес, катастрофічні події, життєві ситуації та фізична бездіяльність. Крім того, ПП можуть ініціюватися з деякими соціально-демографічними та громадськими факторами (юний та зрілий вік матері, низький економічний статус, раса й етнічна приналежність). Багато факторів ризику виникнення ПП обумовлені станом здоров'я (різні типи діабету, ревматологічні захворювання та серцево-судинні захворювання). У деяких наукових дослідженнях, орієнтованих на демографічні фактори вибірки та основні реєстрові дослідження, намагалися знайти підходи, що ґрунтуються на оцінці ризику, і передбачити виникнення ПП, але це дослідження має несуттєві результати [28, 29].

Ідентифікація передчасних пологів у жінок із клінічними проявами або без таких проявів

Для обрання терапевтичної стратегії слід ретельно проаналізувати жінок із групи ризику виникнення ПП для виявлення керованого стану та протипоказань щодо плоду і/або матері.

Методи виявлення клінічних проявів у жінок, схильних до ризику виникнення передчасних пологів

Симптоми, про які повідомляють пацієнти з підозрою на ПП: тазовий біль, виділення з піхви, біль у спині та спазматичний біль унизу живота (подібний до менструального). У більшості країн виявлення ПП ґрунтується лише на клінічних суб'єктивних даних. Це підвищує ризик госпіталізації та витрат, а також непотрібних і потенційно шкідливих втручань, таких як застосування токолітиків і кортикостероїдів у пренатальному періоді.

Для підвищення точності діагностування та оцінювання потенційного ризику виникнення ПП у групі пацієток із симптомами запропоновано два методи діагностики:

- трансвагінальне ультразвукове дослідження довжини шийки матки;
- виявлення у вагінальних виділеннях фетального фібронектину (фФН) та фосфорильований протейн-1, що зв'язує інсуліноподібний фактор росту (ph IGFBR-1), а також цитокіни в цервікальному секреті.

Трансвагінальне ультразвукове дослідження довжини шийки матки. Дослідження довжини шийки матки є хорошим методом оцінки ризику виникнення ПП у безсимптомних пацієток із попередньою колонізацією шийки матки, жінок з анатомічними аномаліями матки (мюллерові аномалії) або жінок із кількома штучними перериваннями вагітності (дилатації та евакуації). Довжина шийки матки залишається найбільш прогностичним виміром для оцінки ризику виникнення ПП. У безсимптомних пацієток із короткою шийкою матки ймовірність виникнення ПП вища, і спрямоване втручання може бути корисним. За даними метааналізу всіх досліджень, опублікованих на сьогодні, вимірювання довжини шийки матки трансвагінальним датчиком є об'єктивним методом оцінки ризику виникнення ПП при довжині шийки матки ≤ 25 мм, що пов'язано з високим ризиком виникнення ПП [30]. Ультразвукове дослідження для визначення довжини шийки матки, біофізичні та біохімічні маркери або застосування обох методів є най-

більш корисним для визначення жінок із високим ризиком виникнення ПП, оскільки наявність певних біомаркерів або короткої шийки матки незалежно пов'язані з ПП [31, 32].

Встановлено, що точність діагностування спонтанних ПП шляхом визначення якісного та кількісного вмісту фФН у вагінальному секреті не поліпшує прогнозування пологів протягом 7 днів порівняно з результатами сонографічного вимірювання довжини шийки матки. Однак показано, що кількісне тестування фФН дає деяку цінність у діапазоні ризику [33].

У деяких дослідженнях показано, що знання статусу фФН або довжини шийки матки дає змогу зменшити використання зайвих ресурсів; однак ці дані не підтверджені рандомізованими дослідженнями [34, 35]. Позитивну прогностичну цінність більшості результатів тесту біомаркерів або коротку шийку матки не слід розглядати виключно для безпосереднього введення інтенсивної терапії при гострих симптомах [36, 37].

Якісне виявлення фФН. Фетальний фібронектин (фФН) — це ізоформа фібронектину з унікальною ділянкою III-CS, а також компонент позаклітинного матриксу мембран, що утворюють амніотичну оболонку, який оточений шаром між материнськими та ембріональними одиницями. фФН наявний в амніотичній рідині, плацентарній тканині та позаклітинному компоненті основної відпадаючої оболонки, що прилягає до плацентарного міжворсинчастого простору. Тест доступний у двох основних формах (Hologic, Марлборо, МА). В обох випадках цервікально-вагінальний зразок беруть під час огляду за допомогою дзеркал, а потім змішують із буферним розчином у пробірці для збору зразків. У разі прискороного тесту на фФН (або при вчасних пологах) частину цього зразка відмірюють піпеткою на касету для прискороного тесту на фФН, утворену за принципом розтікання рідини в радіальному напрямку, в аналізаторі TLI IQ.

Аналіз займає приблизно 30 хв (для обробки зразка та отримання результатів). TLI автоматично друкує та відображає позитивні або негативні результати разом із даними пацієнта. У разі з QuikCheck експрес-пробу з імпрегнованим субстратом безпосередньо вводять у пробірку на 10 хв, після чого її виймають і отримують результати (як негативні, так і позитивні — залежно від наявності однієї або двох ліній відповідно). Для обох тестів рівень фФН 50 нг/мл вказує на позитивний результат, а <50 нг/мл — на негативний.

У нещодавно проведеному систематичному огляді точності тесту на фФН для прогнозування ПП серед жінок із відповідними симптомами, Дешпанде та співавт. повідомили про єдину чутливість та специфічність з 27 досліджень для прогнозування ПП через 7–10 днів після тестування 76,7% (ДІ 95%: від 70,4% до 82,0%) та 82,7% (ДІ 95%: від 79,4% до 85,5%) відповідно. За кількома попередніми систематичними оглядами автори встановили, що чутливість тесту на фФН може бути найвищою для прогнозування ПП протягом 7–10 днів після тестування [38].

Джоффе та співавт. довели, що запровадження тестів на фФН у клінічній практиці значно економить кошти для системи охорони здоров'я шляхом зменшення приблизно на 40% кількості випадків госпіталізації у зв'язку з ПП, тривалістю перебування та призначенням токолітичних засобів. Спеціалісти Американського коледжу акушерів-гінекологів (АКАГ) зазначили, що відомості про фФН або довжину шийки матки, за результатами неекспериментальних досліджень, можуть допомогти медичним працівникам зменшити використання зайвих ресурсів [34, 35], однак ці висновки не підтверджені рандомізованими дослідженнями [39–41].

Кількісне визначення фФН. Недавно розроблено кількісний експрес-тест на фФН. В одному дослідженні продемонстровано вищу клінічну цінність порівняно з традиційним якісним тестом, однак в іншому дослідженні дійшли висновку, що кількісний тест на фФН не поліпшує прогнозування ПП протягом 7 днів порівняно з якісним тестом на фФН у поєднанні з вимірюванням довжини шийки матки з точки зору рекласифікації від високого до низького рівня (<5%) ризику [33]. Значення тесту залежить від використання альтернативних порогових значень виявлення фФН (10, 50, 200 та 500 нг/мл відповідно), що дозволить оптимально підібрати вище позитивне прогностичне значення (ППЗ) для спонтанних ПП (поліпшений «підтверджений» тест) протягом 14 днів та до 34 тижнів, тоді як негативне прогностичне значення (НПЗ) залишається прийнятним, як правило, за всіма пороговими значеннями. Таким чином, клінічні лікарі можуть точніше класифікувати ризики та спостереження окремих пацієнтів. Порогове значення 10 нг/мл має високу чутливість і НПЗ для встановлення категорії жінок, які, швидше за все, не будуть

достроково народжувати. Чим вища концентрація кількісного фФН у цервікально-вагінальній рідині, тим більша потреба в спостереженні та втручанні.

Фосфорильований протеїн-1, що зв'язує інсуліноподібний фактор росту. Фосфорильований протеїн-1, що зв'язує інсуліноподібний фактор росту (ph IGFBR-1) в цервікальному слизі, виробляється плацентарними децидуальними клітинами та, як вважають, виділяється в цервікально-вагінальну рідину після пошкодження тканини та перетворення її на хоріодецидуальну поверхню [42]. Якісний тест, позитивний чи негативний, роблять із вагінального мазка, взятого з використанням гінекологічного дзеркала в період між 22 та 36 тижнями вагітності. Для отримання результату впродовж 5 хв використовують експрес-пробу з імпрегнованим субстратом на основі імунохроматографії (Actim Partus, Medix Biochemica, Кауніайнен, Фінляндія).

Конде—Агудело та Ромеро повідомили про єдину чутливість та специфічність із 18 досліджень для прогнозування ПП через 7 днів після тестування жінок із клінічними ознаками відповідно 67% (62–72%) та 77% (75–79%) [43]. Негативний результат тесту мав низьку або середню точність щодо виявлення жінок без ризику розвитку ПП протягом найближчих 48 год. (загальний негативний коефіцієнт імовірності становив 0,28 серед усіх жінок та 0,23 серед жінок з одноплідною вагітністю), що зменшило б його попередню ймовірність з 6,6% до 1,6–1,9%. Серед жінок з одноплідною вагітністю та довжиною шийки матки 30 мм позитивний цервікальний тест на rhIGFBR-1 (сумарний коефіцієнт імовірності — 5,5) збільшив попередню ймовірність пологів до тесту протягом 7 днів після його проведення з 17,8% до 54,4%, тоді як негативний результат тесту (сумарний коефіцієнт імовірності — 0,3) зменшив ризик до 6,1%. Єдина перевага полягає в тому, що тест може бути менш схильним до впливу на статевий акт, а це, як відомо, збільшує помилковий позитивний показник із фФН [44].

Плацентарний альфа-1-мікроглобулін (РАМГ-1) — це ще один глікопротеїд, синтезований децидуальною оболонкою. Він міститься в амніотичній рідині у високих концентраціях, але існують деякі дані щодо його вмісту в цервікально-вагінальній рідині [45]. Вагінальний мазок беруть безпосередньо з піхви без використання гінекологічного дзеркала у вагітних у терміні від 20 до 37 тижнів гестації. Для отримання результату впродовж 5 хв використовують імунологічну експрес-пробу з імпрегнованим субстратом (PartoSure Test, Parsagen Diagnostics, Inc., США). Лі та співавт. пояснили наявність РАМГ-1 у разі загрози виникнення ПП шляхом транссудації РАМГ-1 через хоріоамніотичні пори у фетальних мембранах під час скорочень матки або шляхом деградації позаклітинного матриксу фетальних мембран через запальний процес під час пологів та/або інфекцію.

Незважаючи на те, що опубліковані кілька статей про точність виявлення РАМГ-1 для прогнозування спонтанних ПП протягом 7 або 14 днів тестування в жінок із клінічними ознаками, на сьогодні ще не проведений систематичний огляд або метааналіз, як у випадку з фФН та rhIGFBR-1. В одному з оригінальних досліджень РАМГ-1 Лі та співавт. відзначали, що всі передчасно розроджені пацієнти, які мали клінічно неушкоджені мембрани, але позитивний тест на РАМГ-1, що також указував на ознаки та симптоми пологів, народили протягом 7 днів [46]. У 2012 р. дослідили клінічне значення позитивного тесту на РАМГ-1 у пацієнтів з ознаками та симптомами ПП без розриву мембрани і встановили, що визначення РАМГ-1 свідчило про високу ймовірність пологів цих пацієнтів протягом 48 годин, 7 днів та 14 днів, мало як високе НПЗ, так ППЗ, яке виявилось вищим за тест на фФН [47]. У кількох додаткових ранніх дослідженнях також підтвердили отримані дані [48, 49]. У пізніших дослідженнях використали більш чутливий тест на РАМГ-1 (PartoSure). У першому комплексному міжнародному клінічному дослідженні, в якому оцінювали цей тест у 101 бал, тест на РАМГ-1 надав 97,4% та 93,6% НПЗ, 78,3% та 87,0% ППЗ, 90,0% та 80,0% чутливості та 93,8% та 96,1% специфічності для періодів у 7 та 14 днів відповідно [50].

У наступному дослідженні, проведеному тими самими дослідниками, порівнювали визначення РАМГ-1 з фФН для прогнозування спонтанних ПП через 7 днів у 203 послідовно набраних пацієнтів і повідомили про 80% та 50% чутливості, 95% та 72% специфічності, 96% та 87% НПЗ, та 76% і 29% ППЗ відповідно для РАМГ-1 та фФН [51]. Ще в одному дослідженні, проведеному серед 49 пацієнтів, встановили, що тест на РАМГ-1 передбачив спонтанні ПП протягом 14 днів

з 100% чутливості, 98% специфічності, 75% ППЗ та 100% НПЗ [52]. Верлен та співавт. підтвердили високу специфічність (97,5% [ДІ 95%; 86,8–99,9]) та НПЗ (97,5% [ДІ 95%; 86,8–99,9]) тесту та припустили, що на результати тесту не можуть впливати вагінальні дослідження, тому тест на РАРG-1 можна проводити відразу після вагінального дослідження, тоді як інші – ні [53]. Як і фФН, РАРG-1 міститься в материнській крові. Тому в разі середньої та тяжкої вагінальної кровотечі жоден тест не роблять, а проводять їх лише за наявності незначної кількості крові.

Методи виявлення клінічно здорових жінок із ризиком виникнення передчасних пологів.

У разі клінічно здорової вагітності можна застосовувати цервікометрію як скринінг, а також як універсальний скринінг одноплідної вагітності без попередніх випадків ПП [55]. Її рекомендують проводити у другому триместрі вагітності (на 18–23-му тижні). Результат довжини шийки матки <2,5 см пов'язаний з підвищеним ризиком виникнення ПП із чутливістю від 30% до 60%. Біомаркер РАРG-1 показав, що він корисний для діагностування випадків, коли довжина шийки матки становить від 15 до 30 мм, якщо прогностичне значення довжини шийки матки є найнижчим. Оскільки прогностична точність вимірювання довжини шийки матки знижується зі збільшенням довжини шийки матки, особливий інтерес становить високе ППЗ РАРG-1 (75% для довжини шийки матки <25 мм та 76% для довжини шийки матки 25 мм). Це свідчить про те, що при послідовному застосуванні результатів використання біомаркера РАРG-1 разом із вимірюванням довжини шийки матки може забезпечити як клінічні, так і економічні переваги [51].

Основні факти

1. Вимірювання довжини шийки матки та визначення біохімічних маркерів, особливо в поєднанні, поліпшують виявлення пацієнтів із ризиком неминучих спонтанних ПП порівняно з окремими клінічними симптомами (наприклад, вагінальна кровотеча, частота/тривалість скорочення, вагінальне розкриття тощо). Довжина шийки матки ≤ 25 мм при одноплідній вагітності є граничним значенням, яке переважно використовують для виявлення пацієнтів із високим ризиком виникнення ПП.

2. Серед наявних біохімічних тестів найкраще описані тести на основі фФН.

Проте значення цього тесту, подібно до тесту на рhIGFBP-1, та вимірювання довжини шийки матки може бути обмежене лише його НПЗ, беручи до уваги його незначне ППЗ.

3. Як і у випадку з діапазонами довжини шийки матки, кількісне визначення фФН може надати додаткове значення за класифікації ризиків виникнення спонтанних ПП серед жінок із симптомами ПП. Однак, як і при довжині шийки матки <1,5 см, поширеність жінок із підвищеною концентрацією фФН (≥ 500 нг/мл), які мають найбільший ризик неминучих спонтанних ПП, може бути надто низькою для надання практичного значення клінічним лікарям, з урахуванням витрат на тест і складності оцінювання рівня ризику при нижчих концентраціях.

4. Хоча довжина шийки матки <1,5 см та >3,0 см має високе прогностичне значення для виявлення пацієнтів із ризиком або для усунення ризику, у більшості вагітних із симптомами ПП довжина шийки матки знаходиться в цих межах. Таким чином, рекомендоване трансвагінальне ультразвукове дослідження для вимірювання довжини шийки матки в пацієнтів із симптомами ПП, щоб оцінити ризик неминучих спонтанних ПП. У пацієнтів із довжиною шийки матки 1,5–3,0 см слід використовувати біомаркерний тест із найвищою комбінацією НПЗ та ППЗ, що можна застосувати одразу після вагінального дослідження. Відповідно до нещодавніх досліджень, цей тест розроблений на основі РАРG-1 (табл. 1).

Профілактика жінок із безсимптомним станом

Оцінка ризику

Коротка шийка матки. Сонографічно коротка шийка матки, виявлена під час ультразвукового скринінгу, є вагомим предиктором ПП [56]. Прогноз ПП варіює залежно від кількох факторів: кількості плодів, акушерсько-гінекологічного анамнезу, симптомів загрози ПП і гестаційного віку під час скринінгу. Найбільш прийнятна довжина шийки матки становить <25 мм (очікувана маса плоду (ОМП) <10-го центиля на 14–30-му тижні вагітності) [56].

Таблиця 1

Біохімічні маркери для прогнозування спонтанних передчасних пологів протягом 7 днів після тестування жінок із симптомами передчасних пологів

Біомаркер	Назва тесту	Граничні показники	Абс.	SN (%)	SP (%)	Позитивне прогностичне значення (%)	Негативне прогностичне значення (%)
Якісне виявлення фФН [54]	Тест-система fFN/QuikCheck	50 нг/мл	4285	76	83	25	98
Кількісне визначення фФН [33]	Тест-система fFN 10Q Analyser	10 нг/мл	350	96	42	29	98
		50 нг/мл	350	91	65	39	97
		200 нг/мл	350	71	84	52	92
		500 нг/мл	350	42	96	71	87
phIGFBP-1	Actim Partus	10 нг/мл	2159	67	79	35	93
PAMG-1	PartoSure	1 нг/мл	353	84	95	77	97

Рекомендація. Сонографічне вимірювання довжини шийки матки за допомогою трансвагінального ультразвукового дослідження у всіх вагітних незалежно від акушерсько-гінекологічного анамнезу на 19–23 6/7 тижнів вагітності рекомендоване за умови наявності професійних фахівців, відповідного обладнання та фінансування [57].

Профілактичні засоби

Прогестерон та прогестагени. Прогестерон (P4) сприяє релаксації міометрію, регулюючи та підтримуючи високий рівень циклічного аденозинмонофосфату та синтетази оксиду азоту, низький рівень окситоцину, який підвищує активність β-агоністів та внутрішньоклітинного кальцію, і пригнічуючи утворення щільних контактів міометрію (канали з коннексину 43) [58, 59]. Прогестерон пригнічує вироблення простагландинів амніон-хоріон-децидуальною оболонкою (через циклооксигеназу). Доведено, що зменшення з'єднань P4 фетальної оболонки в період переважного ефекту естрогену сприяє виробленню простагландинів та початку пологів. Високе дозування P4 розглядають як можливий токолітичний засіб. Однак період напіввиведення P4 в міометрії дуже короткий [60], тому він може бути ефективним тільки за умови поєднання з іншими токолітичними засобами [61, 62]. Наприклад, поєднання природного мікронізованого P4 та ритодрину характеризується синергічним ефектом, при цьому зменшується потреба у високих концентраціях β-агоніста, що спричиняє потенційно тяжкі побічні реакції [63]. Прогестерон та пов'язані з ним штучні сполуки, такі як 17-а-гідроксипрогестерона капроат (17-ОНР-С), перевірені в клінічних дослідженнях для запобігання виникненню ПП. У жінок із попередніми ПП частота рецидивних ПП суттєво зменшилася завдяки щотижневим внутрішньом'язовим ін'єкціям 17-ОНР-С [64]. За даними метааналізу, щоденний вагінальний P4, введення якого починали приблизно на 16-му тижні вагітності (супозиторій або гель), виявився альтернативою щотижневому введенню 17-ОНР-С для профілактики спонтанних ПП у жінок з одноплідною вагітністю та попередніми спонтанними ПП. Проте рівень якості підсумкових оцінок був низьким [65].

У рандомізованих клінічних дослідженнях та метааналізі даних окремих пацієнтів встановили, що вагінальний P4 значно зменшував частоту ПП і неонатальної захворюваності чи смертності серед клінічно здорових жінок із сонографічно короткою шийкою матки, незалежно від того, чи були раніше ПП [66–70]. Проте не виявлено жодних доказів того, що 17-ОНР-С знижував ризик виникнення ПП серед клінічно здорових жінок із короткою шийкою матки [71]. У нещодавно проведеному рандомізованому плацебо контрольованому прагматичному дослідженні (дослідження ORPTIMUM) виявили, що вагінальний P4 не був пов'язаний зі зниженням ризику виникнення ПП чи складних неонатальних несприятливих наслідків та не мав довгострокової користі чи шкоди для дітей через два роки в неоднорідній сукупності жінок з одноплідною вагітністю, які мали ризик виникнення ПП [72].

Проте в оновленому сукупному метааналізі, до якого включили дані вищезазначеного дослідження, профілактичний ефект вагінального P4 був підтверджений зниженням ризиком вини-

кнення ПП на 34-му тижні вагітності або смерті плоду порівняно з плацебо (18,1% проти 27,5%; ВР, 0,66 (ДІ 95%, 0,52–0,8) [73].

Ефект Р4 у підгрупах жінок із короткою шийкою матки був подібним до описаних у двох попередніх дослідженнях (Е. Фонсека, С. Хассан) [70], включених до метааналізу Дж. Додда в Кокранівських оглядах та Ромеро в метааналізі даних окремого пацієнта; відносний ризик (ВР) для профілактики виникнення ПП становив 0,69 серед жінок із короткою шийкою матки в дослідженні ОРРТИМУМ порівняно з ВР=0,64 (до 34 тижнів) у систематичному огляді Дж. Додда, ВР=0,58 (до 33 тижнів) у метааналізі даних окремого пацієнта, проведеному Ромеро [73], та ВР=0,66 в оновленому сукупному метааналізі, включаючи дані дослідження ОРРТИМУМ. У дослідженні не виявили реального впливу Р4 на профілактику виникнення ПП серед жінок із короткою шийкою матки. Термін взаємодії наближався до статистичної значущості ($p=0.051$) для неонатальних результатів у підгрупі жінок із попередніми спонтанними ПП, де ВР (ДІ 95%) для неонатальних результатів був меншим у групі Р4 (0,49, 0,30, 0,80); порівняно з 1,20 (0,56, 2,59) у комплементарній групі жінок без попередніх спонтанних ПП.

У найновіших рекомендаціях Національного інституту охорони здоров'я та вдосконалення медичної допомоги Великої Британії (листопад 2015 р.) запропонували профілактичний вагінальний Р4 жінкам, в яких не було випадків спонтанних ПП або втрати плоду в другому триместрі, яким проводили трансвагінальне ультразвукове дослідження в період між 16 та 24-м тижнем вагітності, що виявило довжину шийки матки <25 мм. Профілактичний вагінальний Р4 (або профілактичний шов на шийку матки) також запропонували жінкам з анамнезом спонтанних ПП або втрати плоду у другому триместрі в період між 16 та 34-м тижнем вагітності, яким проводили трансвагінальне ультразвукове дослідження в цей період, що виявило довжину шийки матки <25 мм. Користь/ризик профілактичного Р4 та шва на шийку матки слід обговорювати з жінкою, враховуючи переваги пацієнтки.

При цьому все ще суперечливою є ефективність будь-яких прогестагенів серед окремих вагітних із короткою шийкою матки з клінічними симптомами для так званого вторинного або підтримувального токолізу. Ареджа та співавт. у 2013 р. [74] та Мартінез де Теяда [75] не визнали вагінальний Р4 ефективним при вищезгаданому стані, а нещодавній метааналіз, який включав дослідження, в яких шийка матки не була об'єктивно виміряна, отримали протилежні висновки [76]. Ще один метааналіз, в якому порівнювали 17-ОНР-С із плацебо / відсутністю втручання, не показав ефективності прогестагену при зменшенні випадків ПП [77]. Навіть у цьому останньому дослідженні критерії включення не вимагали об'єктивного вимірювання довжини шийки матки.

Щодо двоплідної вагітності метааналіз на основі даних окремих учасників із 13 рандомізованих клінічних досліджень показав, що лікування прогестагенами (внутрішньом'язове введення 17-ОНР-С або вагінальний природний Р4) не запобігало виникненню ПП, а також не покращувало перинатального результату серед невибраних жінок із нескладною двоплідною вагітністю [78]. Проте вагінальний Р4 може бути ефективним при зменшенні несприятливого перинатального результату близнюків серед жінок із довжиною шийки матки 25 мм. Також аналіз даних окремих учасників із рандомізованих досліджень показав збільшення частоти виникнення несприятливих перинатальних результатів у підгрупі жінок із довжиною шийки матки >25 мм, які отримували внутрішньом'язово 17-ОНР-С [79].

Рекомендації. Жінки з попередніми випадками ПП чи абортів мають застосовувати наприкінці другого триместру щотижневі ін'єкції 17-ОНР-С або вагінальний Р4 на основі індивідуальної оцінки користі/ризиків для пацієнтки. Слід зазначити, що внутрішньом'язове введення 17-ОНР-С утричі збільшує частоту випадків гестаційного діабету серед вагітних.

Клінічно здоровим жінкам із сонографічно короткою шийкою матки (25 мм) незалежно від їхнього акушерського анамнезу призначають вагінальний Р4 для профілактики ПП та неонатальної захворюваності.

Дві форми мікронізованого вагінального Р4 застосовують щодня: 200 мг вагінальних м'яких капсул або 90 мг вагінального гелю [57].

Серед жінок із клінічними симптомами, які не народили після ПП, ефективність прогестагенів ще не з'ясована.

На підставі деяких даних, вагінальний Р4 рекомендують під час двоплідної вагітності, якщо шийка матки <25 мм. На сьогодні існують дані про явну користь неонатальних результатів. 17-ОНР-С не застосовують під час двоплідної вагітності.

Накладання шва на шийку матки

Шов на шийку матки накладають для зміцнення цілісності шийки матки та її закриття, запобігання або лікування істміко-цервікальної недостатності, а також для зменшення частоти викиднів і виникнення ПП.

Метааналіз рандомізованих досліджень показав, що накладання шва на шийку матки не запобігало виникненню ПП серед усіх жінок із короткою шийкою матки, визначеною методом трансвагінальної ультрасонографії. Проте в підгрупі жінок з одноплідною вагітністю з попередніми спонтанними ПП накладання шва на шийку матки показало значне зниження ризику виникнення ПП, перинатальної захворюваності та смертності [80]. У разі наявності в анамнезі трьох або більше пізніх абортів чи ПП, незалежно від довжини шийки матки, шов на шийку матки, накладений у першій половині вагітності, пов'язували з меншою частотою випадків ПП, хоча не встановили жодної різниці між фетальним та неонатальними результатами [81].

Метааналіз даних окремих рандомізованих досліджень двоплідної вагітності, в яких жінки з короткою шийкою матки були випадково розподілені на тих, що мають шов на шийці матки, і тих, що його не мають, не показав суттєвих відмінностей у частоті випадків ПП до 34 тижнів. Проте показники дуже низької маси тіла при народженні та синдрому дихальної недостатності були значно вищими серед жінок зі швом на шийці матки, ніж у контрольній групі [82]. Аналогічні дані попереднього метааналізу показали, що при двоплідній вагітності шов на шийці матки пов'язаний з вищим рівнем виникнення ПП [80].

Жінки зі швом на шийці матки, з попереднім ультразвуковим дослідженням мають аналогічні результати, чи проходять вони трансвагінальний ультразвуковий скринінг довжини шийки матки при довжині в 25 мм або менше, чи мають шов на шийку матки під час наступної вагітності, що зазначено в анамнезі. Менше 50% групи, що проходила трансвагінальний ультразвуковий скринінг довжини шийки матки, потребували повторного ультразвукового дослідження шва на шийці матки при наступній вагітності [83, 84]. Одноплідну вагітність серед жінок із попередніми ПП можна безпечно контролювати за допомогою трансвагінального ультразвукового скринінгу довжини шийки матки порівняно з політикою звичайного шва на шийці матки, зазначеного в анамнезі. Шов на шийку матки можна залишити в меншості жінок, які мають коротку шийку матки. Непрямий метааналіз рандомізованих контрольованих досліджень показав, що шов на шийку матки та вагінальний Р однаково ефективні при профілактиці ПП серед жінок із сонографічно короткою шийкою матки та попередніми ПП [85]. Проте дослідження показали, що шов на шийку матки був пов'язаний з вищою частотою побічних реакцій у матері (пірексія, вагінальні виділення та кровотеча) та більшою кількістю випадків розродження шляхом кесаревого розтину [86].

Рекомендації. Жінкам із попередніми спонтанними ПП з одноплідною вагітністю та довжиною шийки матки <25 мм, виявленою під час трансвагінального ультразвукового дослідження до 24 тижнів вагітності, рекомендують накладати шов на шийку матки або застосовувати вагінальний Р4 для профілактики ПП та перинатальної захворюваності. Обидва методи можуть бути запропоновані після обговорення співвідношення користь/ризик та з урахуванням переваг пацієнтки. За існуючими даними, накладання шва на шийку матки не рекомендують при вагітності близнюками.

Песарій цервікальний

Трансвагінальне розміщення песарію навколо шийки матки використовують для підтримки шийки матки і зміни її напрямку в бік крижової кістки, а також для часткового відведення внутрішньоматкового тиску на передню стінку матки внаслідок вентрально-косого положення песарію і сакралізації шийки, що сприяє зменшенню навантаження на неспроможну шийку внаслідок перерозподілу тиску плідного яйця на тазове дно. Нещодавно проведені рандомізовані дослідження для вивчення ефекту немедикаментозної профілактики ПП, зокрема, трансвагінального розміщення песарію навколо шийки матки в безсимптомних пацієнток з одноплідною вагітністю

із короткою шийкою матки, дали суперечливі результати. Рандомізоване клінічне дослідження вивчення ефекту трансвагінального розміщення пессарію показало зниження частоти ПП з 27% до 6% [87], тоді як інше дослідження виявило, що ПП частіше спостерігалися в групі пессарію (9,4%) порівняно з контрольною групою (5,5%) [88].

У ході багатоцентрового рандомізованого контрольованого дослідження (2000 р.) трансвагінального розміщення пессарію навколо шийки матки в жінок із багатоплідною вагітністю, відібраних випадково, виявили, що трансвагінальне розміщення пессарію істотно не вплинуло на зменшення рівня ПП [89, 90]. Нещодавно опубліковані дані рандомізованого контрольованого дослідження за участю 137 жінок із сонографічною довжиною шийки матки ≤ 25 мм показали, що трансвагінальне розміщення пессарію навколо шийки матки значно зменшило рівень ПП у вагітних двійнею [91]. Однак ці дані є суперечливими порівняно з даними попереднього дослідження підгрупи (214 жінок) із короткою шийкою матки, в якому не виявили жодних переваг трансвагінального розміщення пессарію [90]. Деякі з цих відмінностей результатів досліджень можуть бути пов'язані з відсутністю належної підготовки щодо розміщення пессарію в деяких протоколах.

Рекомендація. Незважаючи на перспективність і потенційно корисне співвідношення витрат та вигод, отримані дані є суперечливими щодо ефективності трансвагінального розміщення пессарію в жінок із вкороченою шийкою матки, як у разі одноплідної, так і багатоплідної вагітності. Для отримання докладнішої інформації необхідно провести подальші рандомізовані контрольовані дослідження. Протягом подальших досліджень належна підготовка щодо розташування пессарію має розглядатися як заохочувальний захід та бути гомогенізована.

Коментар фахівця. *Токоліз-терапія останньої надії передбачає відкладення або попередження на певний час ПП, якщо пацієнтка госпіталізована до родопомічного закладу з регулярними скороченнями матки і структурними змінами шийки матки з 22 0/7 тижнів і 36 6/7 тижнів вагітності з неушкодженими мембранами. До етіологічних причин передчасної пологової діяльності належать: відшарування плаценти, інфекції та запалення, надмірне розтягнення (багатоплідна вагітність тощо), імунологічні реакції, однак існують ідіопатичні ПП, причину яких виявити неможливо.*

За даними Lamont (2016), приблизно 75% ліків, використовуваних в акушерстві, та 90%, використовуваних у новонароджених, є неліцензійними (off-label). Це пояснюється, у тому числі, і тим, що фармацевтичні компанії не провели дослідження з безпеки та ефективності певних препаратів в окремих когортах (вагітні та новонароджені).

На окрему увагу заслуговує препарат-агоніст VOT рецепторів ліків, спеціально розроблений для впливу на передчасну пологову діяльність, для якого провели достатньо клінічних досліджень з ефективності та профілю безпеки саме для вагітної та новонародженого, хоча цей препарат спочатку був призначений для лікування дисменореї. Водночас, решта препаратів (донори оксиду азоту, блокатори кальцієвих каналів, блокатори простагландин-синтетази, β_2 -агоністи та сульфат магнію) розроблені для лікування інших захворювань, поряд із чим у них виявлені певні токолітичні ефекти. Ці препарати не є утероспецифічними та мають багато побічних реакцій.

Унаслідок виникнення певних негативних наслідків тербуталін був віднесений FDA до так званого «чорного ящика» попередження, також 05/30/2013 були випущені Рекомендації «проти тривалого використання сульфату магнію, щоб зупинити передчасні пологи через виникнення кісткових змін у немовлят». Це привело до Висновку профільного комітету ACOG № 573 «Стосовно використання сульфату магнію в акушерстві» (вересень 2013).

Таким чином, два препарати (тербуталін і сульфат магнію) з 2013 р. видалені США з дозволенних до вибору клініцистами.

Токоліз

Жінки з ознаками та симптомами передчасних пологових переймів найчастіше не розроджуються в короткостроковій перспективі, і багато з них, за відсутності втручання, виношують вагітність повний термін. Жінки з факторами ризику зазвичай не народжують достроково. І навпаки, у жінок, які пройшли комплекс профілактичних заходів, існує ймовірність виникнення ПП.

З практичної, клінічної точки зору, поліпшення прогнозування у всіх цих групах було б значущим щодо профілактичних заходів для вибору жінок, які повинні бути госпіталізовані до відділень неонатального догляду, та проведення внутрішньоутробної терапії щодо поліпшення результатів (наприклад, стероїди та сульфат магнію).

Мета токолізу. Хоча токолітики не показали поліпшення перинатального результату, вони сприяють досягненню двох цілей:

- подовження часу для ефективного застосування антенатальних кортикостероїдів;
- подовження часу для доставки вагітної до відділення реанімації та інтенсивної терапії новонароджених [92–97].

Коментар фахівця. Також у терміні 23 та 26 тижнів кожний день пролонгування вагітності підвищує шанси на виживання новонароджених на 3%. Враховуючи витрати на виходження та реабілітацію дітей, народжених гранично недоношеними, їх соціалізацію, слід застосовувати саме сучасні високотехнологічні токолітики з доведеною ефективністю (атосибан), оскільки вони з високою ймовірністю сприяють пролонгуванню вагітності для досягнення зрілості плода і, таким чином, для зниження рівня інвалідності в подальшому. Це доведено в багатьох дослідженнях.

Показання

- Початок пологів: регулярні перейми (не менше 4 на 20 хв) при гестаційному віці від 22 до 33 тижнів + 6 днів гестації.
- Динамічні зміни в шийці матки (скорочення та збільшення швидкості дилатації) [98].

Токолітичні засоби. У теперішній час ліцензовані лікарські засоби для токолізу включають бета-антагоністи, антагоністи рецепторів окситоцину. Інгібітори простагландин-синтази мають обмеження у використанні. На сьогодні немає жодних доказів щодо ефективності сульфату магнію, а також щодо переваг одного токолітичного засобу над іншим у пролонгуванні вагітності.

Комбінацію лікарських засобів використовують у виняткових випадках, оскільки це підвищує ризик побічних наслідків [92, 97, 99–102].

Ліцензійні токолітичні засоби

Бета-агоністи. Найбільш вивчені ефекти β -агоністів (ритодрин, фенотерол) щодо матері, плоду та новонародженого [96, 98, 100]. Пошук нової форми β -агоніста обумовлений частими побічними реакціями: тахікардія, задишка, набряк легенів, серцевий напад матері, тахікардія плоду та гостра гіпоксія тощо. Введення β -агоністів викликає розслаблення міометрію шляхом їх зв'язування із селективними агоністами β_2 -адренорецепторів та збільшенням рівня внутрішньоклітинного циклічного аденозинмонофосфату (цАМФ), що, своєю чергою, активує протеїн, блокує легкий ланцюг кінази міозину і пригнічує скоротливу активність міометрію.

Ці токолітичні засоби проникають через плацентарний бар'єр і можуть викликати тахікардію плоду та гіпоглікемію, а в деяких випадках — гіперінсулінемію після народження. Їх не призначають для тривалого лікування через значний кардіотоксичний ефект.

Бета-агоністи вводять внутрішньовенно крапельно для токолізу: починаючи з 6–8 крапель/хвилину, середня швидкість введення розчину становить 15–20 крапель/хвилину. Гексопреналін сульфату вводять у два етапи: 10 мкг внутрішньовенно болюсно або 10 мкг у 500 мл ізотонічного розчину внутрішньовенно (один або два курси). При використанні інфузоматів: 75 мкг концентрату для інфузій (3 ампули) розводять у 50 мл ізотонічного розчину натрію хлориду; швидкість введення — 0,075 мкг/хв. Фенотерол вводять внутрішньовенно (готують розчин ex tempore, розводячи в 5% розчині глюкози, ксиліту, розчині Рінгера або 0,9% розчині натрію хлориду) при початковій дозі 50 мг/хв, максимальна швидкість введення — 300 г/хв.

Введення β -агоністів потребує:

- контролю серцевого ритму вагітної кожні 15 хв;
- моніторингу крові вагітної кожні 15 хв;
- контролю глікемії кожні 4 години;

- контролю обсягу введеної рідини та діурезу;
- аускультатії легенів кожні 4 години;
- контролю стану плоду та скорочувальної активності матки [98, 100].

Протипоказання до застосування β -агоністів. Серцево-судинні розлади вагітної, тиреотоксикоз, закритокутова глаукома, цукровий діабет, кров'яні виділення при передлежанні плаценти, відшарування плаценти, порушення серцевого ритму плоду, аномалії плоду, передбачуваний розрив маткового шва.

Підтримувальна терапія (продовження введення перорального лікарського засобу) для профілактики ПП неефективна (А-1а) та має численні побічні дії [1].

Коментар фахівця. Слід підкреслити, що застосування β -агоністів має широкий спектр протипоказань щодо екстрагенітальної патології матері (додатково): ішемічна хвороба серця, аритмії в матері і плоду, міокардит, вади мітрального клапану, тяжкі захворювання печінки та нирок, легенева гіпертензія, гіпертрофічна обструктивна кардіоміопатія, аортальний стеноз (з інструкції до застосування).

Водночас атосибан у цих групах пацієнток має переваги, що обумовило його використання в групах ризику в різних країнах Євросоюзу (табл.). Клінічні переваги атосибану: має високий

Країна	Атосибан	Блокатори кальцієвих каналів	β_2 -міметики	Сульфат магнію
Велика Британія	Дозволено, ліцензовано	Дозволено, не ліцензовано	Не дозволено	Не дозволено
Німеччина	Дозволено Має менше побічних реакцій	Дозволено	—	Не дозволено
Бельгія	I лінія препаратів (48 год +3 повторні введення)	—	—	—
Франція	Дозволено I лінія при багатоплідній вагітності	Дозволено	Дозволено	—
Італія	I лінія в пацієнток групи ризику	Еквівалент ритодрину	Еквівалент ніфедипіну	—
Швеція	80% госпіталів — I лінія вибору	—	—	—
Іспанія	I лінія вибору	—	—	—
Португалія	I лінія в пацієнток із цукровим діабетом, серцево-судинною патологією, групи високого ризику	Має переваги	—	—
Данія	I лінія терапії	—	—	—
Норвегія	I лінія терапії	II лінія терапії	—	—

профіль безпечності при значно нижчій частоті побічних реакцій. Керівництво RCOG 2015 р. не рекомендує β -міметики для лікування ПП. Доведено, що ПП призводять до економічних втрат у зв'язку зі значними несприятливими перинатальними наслідками. Але порівняння економічних витрат на токолітичну терапію різними методиками, відображене в метааналізі, проведеному італійськими вченими у 2011 р., виявило значні економічні переваги саме атосибану порівняно з β -міметиками. Ніфедипін у дослідження не включили, оскільки він не зареєстрований для лікування ПП (так само, як і в Україні).

Антагоністи рецепторів окситоцину. Основна дія зазначених препаратів — блокування рецепторів окситоцину, що сприяє зниженню тонуусу міометрію і зменшенню скоротливості матки без жодних небезпечних побічних реакцій: задишка, тахікардія матері та розлади серцевого ритму плоду. Токолітик цієї групи — Трактоцил (AtosibanVR) — пригнічує ефект вазопресину шляхом зв'язування його рецепторів, але не впливає на серцево-судинну систему [95, 96, 103–105].

Токолітичну терапію з атосибаном розпочинають негайно після встановлення діагнозу «початок передчасних пологів». Терапію проводять у три послідовні етапи:

1. Внутрішньовенне введення 1 флакону (0,9 мл) препарату без розведення (початкова доза — 6,75 мг протягом 1 хв).

2. Тривала інфузія атосибану у високій дозі, навантажувальна інфузія, 300 мкг/хв протягом 3 год (швидкість введення — 24 мл/год, доза атосибану — 18 мг/год).

3. Інфузія в дозі 100 мкг/хв (швидкість введення — 8 мг/год) протягом до 45 год.

Відсутність системного впливу на матір та плід, а також небезпечні побічні реакції для матері та передчасно новонародженого вирізняють антагоністів рецепторів окситоцину серед інших токолітичних препаратів [98, 99, 105, 106]. Цей факт визначає його переваги над іншими токолітичними агентами та передбачає застосування в якості препарату терапії першої лінії [103–105]. Безпека для матері та плоду дає змогу використовувати цей токолітичний засіб на амбулаторній стадії та під час переведення до акушерського відділення для інтенсивної терапії новонароджених [92, 95, 96].

Блокатори кальцієвих каналів. Ніфедипін, блокатор кальцієвих каналів, використовують як токолітичний препарат. Ніфедипін та β -агоністи мають порівнянну ефективність. Більш низький рівень побічних реакцій є перевагою терапії з ніфедипіном (А-1а). Терапію з ніфедипіном проводять у режимі дозування: 20 мг кожні 30 хв при пероральному прийомі, потім 20–40 мг кожні 4 год при сублінгвальному застосуванні протягом до 48 год від початку терапії.

Під час токолітичної терапії ніфедипіном рекомендують проводити:

- безперервний моніторинг скорочень матки і частоти серцевих скорочень плоду;
- моніторинг частоти серцевих скорочень та контроль артеріального тиску кожні 30 хв протягом першої години, далі — щогодини протягом перших 24 год, а потім — кожні 4 год [101, 107].

Протипоказання для матері: гіпотонія, хвороби серця (наприклад, недостатність аортального клапана).

Протипоказання для плоду: порушення матково-плацентарного кровотоку, дистрес плоду (тахікардія).

Обмежене застосування токолітичних засобів

Інгібітори синтезу простагландинів. Механізм токолітичної дії інгібіторів синтезу простагладину (аспірин, індометацин, диклофенак) базується на блокуванні синтезу простагландинів [108].

Індометацин або диклофенак використовують у вигляді 100 мг ректальних супозиторіїв. Таку ж дозу повторюють за 1 год, потім — 50 мг кожні 4–6 год протягом 48 год. Загальна доза — не вище 500 мг, а тривалість лікування — не більше 5 діб. Індометацин рекомендують жінкам тільки у період від 22 до 32 тижнів вагітності.

Переваги інгібіторів синтезу простагладину для токолізу:

1. Індометацин або диклофенак призначають у разі нормального індексу амніотичної рідини.
2. Перед початком токолізу обсяг амніотичної рідини вимірюють і контролюють через 48–72 год. При маловодді (олігогідрамніон) терапію припиняють, а в деяких випадках дозу зменшують.

За необхідності, лікування повторюють після 5-денної перерви. У разі неефективності припинення пологової діяльності терапію відмінюють.

Протипоказання для матері: порушення згортання крові, порушення функції печінки, астма та гіперчутливість до аспірину.

Протипоказання для плоду: внутрішньоутробна затримка росту, аномалії нирок, хоріоамніоніт, маловоддя (олігогідрамніон), вади серця — вроджена недостатність клапана легеневої артерії та синдром фетофетальної трансфузії.

Вплив індометацину та інших лікарських засобів цього класу на плід у III триместрі вагітності включає: передчасне закриття артеріальної протоки; легеневу гіпертензію; уповільнення росту; порушення серцево-легеневої адаптації; стійкість до медикаментозної корекції; дегенеративні зміни міокарда; порушення функції тромбоцитів, що викликають кровотечу; внутрішньочерепний крововилив; порушення функції нирок; ниркову недостатність/вади розвитку; маловоддя (олігогідрамніон); шлунково-кишкові кровотечі або перфорацію; підвищений ризик некротичного ентевроколіту. Категорія ризику вагітності за FDA: С. Під час терапії індометацином оцінюють кровотік у стовбурі легеневої артерії та тяжкість клапанної регургітації. Дослідження повторюють не

рідше 1 разу на тиждень, у разі зменшення регургітації терапію припиняють. Обсяг амніотичної рідини вимірюють 2 рази на тиждень [95, 96, 109].

Токолітичні агенти непідтвердженої ефективності

Сульфат магнію. Сульфат магнію ($MgSO_4$) не зареєстрований як токолітичний агент, оскільки його ефективність не доведена. Препарат призначають для зниження ризику церебрального паралічу в немовлят та в якості нейропротекторної терапії після госпіталізації пацієнтки до лікарні [110, 111].

Протипоказання до токолізу. Вагітність до 22 або понад 34 повні тижні; передчасний розрив плодових оболонок та вагітність понад 32 тижні; внутрішньоутробна затримка росту та/або вади розвитку плоду; хоріоамніоніт; передчасне відшарування плаценти; будь-які протипоказання до пролонгування вагітності (пreekлампсія, еклампсія, серйозні екстрагенітальні захворювання матері); несумісність з життям вади розвитку плоду; внутрішньоутробна інфекція або підозра на внутрішньоутробну інфекцію; антенатальна загибель плоду; підозра на розбіжність швів на матці; підозрюваний некомпетентний матковий шрам; розкриття шийки матки ≥ 4 см.

Рекомендації. Токоліз використовують переважно для введення кортикостероїдів і/або переміщення дитини *in utero*.

- Безпечно токолітичну терапію призначають згідно з показаннями до застосування та короткостроково.
- Відсутність відповіді на токолітичну терапію може означати наявність інфекції/запалення (хоріоамніоніт і фетальний запальний синдром).
- Підтримувальні дози токолізу не ефективні та не доречні.

Коментар фахівця. Рішення про застосування тих або інших препаратів для токолізу базується на аналізі користі/ризиків не лише для плоду, але передусім для матері.

Як і будь-який лікарський засіб, $MgSO_4$ має певні побічні реакції. Так, набряк легень реєструвався приблизно в 1% пацієнтів і пов'язаний з коморбідністю, що має значущий вплив на серцево-судинну систему: багатоплідна вагітність, анемія, гіпертонія, інфекція або багатоводдя. У 7% пацієнток відмічалися нудота, слабкість у м'язах, відчуття тяжкості за грудиною, відчуття нестачі повітря. Також є дані про виникнення остеопорозу в матері внаслідок тривалого застосування $MgSO_4$. За даними таблиці 2, $MgSO_4$ не використовують як токолітик у жодній країні Євросоюзу.

Сульфат магнію вважають неефективним в якості токолітика, потенційно шкідливим для немовлят і неприємним для жінок. Ризик загибелі плоду і немовляти був вищим у дітей, які піддавалися дії $MgSO_4$ (відносний ризик [BP]: 2,82; 95% довірчий інтервал [ДІ]: 1,20–6,62), як показали 7 досліджень за участю 727 немовлят. У масштабному дослідженні MAGNET визначили певні експериментальні кінцеві точки, але його достроково зупинили внаслідок підвищеної частоти несприятливих реакцій для плоду. Смертність новонароджених у цьому дослідженні пов'язали з більш високими дозами $MgSO_4$. У нещодавньому проведеному Кокранівському огляді виявили неефективність $MgSO_4$ щодо запобігання передчасній пологовій діяльності та відкладанню ПП, а також пов'язали застосування $MgSO_4$ в якості токолітика з підвищеним ризиком загальної смертності плодів, новонароджених та малюків [18]. У систематичному огляді 143 публікацій, в яких порівнювали застосування $MgSO_4$ з плацебо або з відсутністю лікування, виявили значне збільшення ризиків «будь-яких несприятливих реакцій» (BP: 4,62; 95% ДІ: 2,42–8,83; 4 випробування, 13 322 жінки) і необхідність припинення лікування через несприятливі наслідки (BP: 2,77; 95% ДІ: 2,32–3,30; 5 випробувань, 13 666 жінок).

Антенатальні кортикостероїди-1

Антенатальні кортикостероїди, застосовувані вагітними з ПП, поліпшують виживання, знижують ризик виникнення респіраторного дистрес-синдрому, некротичного ентероколіту та внутрішньошлуночкового крововиливу, а також один курс їх застосування не пов'язаний з жодною значною побічною дією на організм матері або плоду на ранніх термінах вагітності. Позитив-

ний вплив антенатальних кортикостероїдів був аналогічним у дослідженнях, проведених як у 1970-х роках, так і останнім часом. А це означає, що вони залишаються ефективними при сучасному догляді за новонародженими [113]. Пренатальну кортикостероїдну терапію рекомендують при будь-якій вагітності із загрозою виникнення ПП із терміном до 34 тижнів, коли очікується активний догляд за новонародженими. Незважаючи на обмежені дані рандомізованих контрольованих досліджень серед дітей віком до 26 тижнів або дуже незрілих близнюків, неекспериментальні дослідження підтверджують те, що антенатальні кортикостероїди знижують рівень смертності серед таких дітей [114, 115].

При вагітності від 34 до 36 тижнів пренатальні кортикостероїди знижують ризик короткочасних захворювань дихальних шляхів, хоча існує недостатня кількість даних про тривалі спостереження [116]. Коли їх призначають до планового кесаревого розтину з нормальною тривалістю вагітності, вони зменшують ризик потрапляння немовлят до відділень реанімації та інтенсивної терапії новонароджених, хоча необхідна для лікування кількість становить понад 20 [117]. Дані спостереження за доношеними дітьми, яких піддають впливу антенатальних кортикостероїдів, обмежені.

Період оптимального лікування до пологів становить понад 24 години та менше 7 днів від початку стероїдної терапії; за 14 днів переваги зменшуються.

Існує постійна дискусія щодо того, чи слід повторювати стероїдну терапію через 1–2 тижні після першого курсу серед жінок із загрозою виникнення ПП.

Такі повторні курси не знижують ризику смерті новонароджених, ані довгострокової захворюваності, але зменшують частоту респіраторного дистрес-синдрому та інших короткострокових проблем зі здоров'ям, хоча маса тіла при народженні зменшується, а також бракує довгострокових позитивних ефектів [118]. ВООЗ рекомендує однократно повторити курс застосування стероїдів, якщо ПП не настають протягом 7 днів після початкового курсу, а подальша оцінка свідчить про високий ризик виникнення ПП протягом наступних 7 днів [119]. Навряд чи повторні курси після 32 тижнів вагітності поліпшать результат, адже недавні довготривалі дослідження не показали жодних переваг до настання шкільного віку з точки зору зниження рівня смертності чи інвалідності в разі призначення повторних курсів [120].

Бетаметазон, швидше за все, ефективніший за дексаметазон, але також має більше побічних дій. Він зменшує тіло плоду та дихальні рухи, а також змінює частоту серцебиття плоду впродовж 1–3 днів, без доказів щодо порушеного стану плоду [121]. Належне врахування цього явища має бути надане під час моніторингу стану плоду. Бетаметазон не викликає уповільнення частоти серцебиття, а також не впливає на фетальні доплери [122].

Застереження: нещодавнє рандомізоване контрольоване дослідження, проведене в країнах із низьким та середнім рівнем доходів, показало вищий рівень смертності серед новонароджених і поширення інфекційного захворювання серед жінок, які отримували пренатальні кортикостероїди [123, 123]. Більшість дітей при народженні мали масу тіла понад 2 кг, але ці дані підкреслили важливість адекватного датування тривалості вагітності та оцінки ризику виникнення ПП перед використанням антенатальних стероїдів [121]. Стероїди – це сильнодіючі лікарські засоби з великою кількістю потенційних побічних дій.

При правильному застосуванні вони поліпшують результат. В іншому разі переважатимуть побічні дії, такі як порушення розвитку плоду та плаценти, апоптоз у мозку та підвищені ризики інфікування [125–127]. Використання стероїдів слід зменшити шляхом адекватної оцінки ризику виникнення ПП та уникнення раннього планового кесаревого розтину. Вимірювання довжини шийки матки в поєднанні з тестом РАМГ-1 допоможе з'ясувати, які жінки мають низький ризик виникнення ПП протягом 7 днів, і, можливо, дасть змогу розсудливіше призначати антенатальні методи лікування [128]. У деяких випадках, коли необхідно провести ранній кесарів розтин, виявлення повного розвитку легень плоду може бути кращим варіантом за призначення усім жінкам стероїдного лікування [129].

Рекомендації. Клінічні лікарі мають пропонувати єдиний курс пренатальних кортикостероїдів усім жінкам із ризиком виникнення ПП від моменту, коли вагітність є потенційно життєздатною, і до 34 повних тижнів гестації.

Єдиний повторний курс антенатальних стероїдів може бути доцільним, якщо, за виникнення ще одного акушерського показання, перший курс застосовувався більше 1–2 тижнів тому, а також термін вагітності становив менше 32–34 тижнів.

Антенатальні стероїди можна застосовувати під час кесаревого розтину не при ПП. Однак має бути чітка медична причина для виконання раннього кесаревого розтину. А також плановий кесарів розтин не повинен проводитися раніше 39 тижнів вагітності.

Наприкінці вагітності з ризиком виникнення ПП можна призначати курс антенатальних кортикостероїдів за умови відсутності характерних симптомів хоріоамніоніту.

У жінок із симптомами ПП слід враховувати довжину шийки матки та вимірювання фібрoneктину/РАМG-1, щоб запобігти необов'язковій госпіталізації та використанню токолітичних лікарських засобів і/або антенатальних кортикостероїдів.

Клінічні лікарі мають усвідомлювати, що бетаметазон тимчасово знижує рухи плоду та змінює частоту серцебиття.

Короточасне застосування токолітичних лікарських засобів має розглядатися при дуже ПП, щоб завершити курс пренатальних кортикостероїдів і/або під час внутрішньоутробного розвитку перевести до перинатального центру (В).

Сульфат магнію ($MgSO_4$). $MgSO_4$ не є ефективним токолітичним лікарським засобом, але, як доведено, він зменшує частоту виникнення церебрального паралічу в недоношених немовлят. Механізм дії полягає в тому, що $MgSO_4$ блокує надходження кальцію в клітини у разі асфіксії. У п'ятих рандомізованих контрольованих дослідженнях, у чотирьох з яких нейропрофілактика була першочерговою метою, ВР церебрального паралічу становило 0,69 (ДІ 95% 0,54–0,87) та порушення координації рухів – 0,61 (ДІ 95% 0,44–0,85) без впливу на смертність або інші неврологічні порушення чи інвалідність протягом перших років життя [111]. Кількість, необхідна для лікування, для запобігання одному випадку середнього та тяжкого церебрального паралічу при застосуванні в період до 28 тижнів становила 30, а при застосуванні до 30 тижнів – 52. $MgSO_4$ може мати тяжкі побічні дії для матері при застосуванні неналежно високої дози (розширення кровоносних судин, нервово-м'язове блокування).

Отже, відповідно до більшості рекомендацій, препарат застосовують лише до 32 тижнів. Кілька товариств додали $MgSO_4$ до своїх керівних настанов, хоча недавнє довготривале спостереження за австралійською когортою не показало відмінностей до настання шкільного віку [130]. $MgSO_4$ призначають жінкам із ПП до 30 або 32 тижнів вагітності. Ударну дозу (4 г) вводять внутрішньовенно, після чого – підтримувальну дозу по 1–2 г/год протягом максимум 12 год. Невідомо, але ймовірно, що таке лікування слід повторити, якщо пологи зупиняються та починаються згодом у термін вагітності до 32 тижнів. Доза подібна до вказаної у разі прееклампсії в матері, однак невідомо, чи це правильна доза для нейропрофілактики.

Рекомендація. У разі виникнення ПП до 32 тижнів призначають $MgSO_4$ для зниження ризику церебрального паралічу в новонароджених.

Профілактичні антибіотики для попередження передчасних пологів, пов'язаних з інфекцією

Інфекція та запалення є важливими причинами виникнення ПП, особливо на ранніх термінах вагітності, а виявлення бактеріального вагінозу на 13–16-му тижні вагітності пов'язане з 5–7-разовим підвищенням ризику виникнення пізнього викидня та ПП на ранніх термінах [131, 132]. Хоча в окремих дослідженнях виявили ефективність антибіотикопротекції у попередженні ПП, збиває з пантелику неоднорідність методологій та результатів. Ефективність антибіотиків полягає в їх активності щодо бактеріального вагінозу або організмів, пов'язаних із ним (на сьогодні це лише кліндаміцин або метронідазол). Їх застосовують серед жінок з об'єктивними ознаками бактеріального вагінозу (не попередніми ПП невідомої етіології), а також на ранніх термінах вагітності перед зараженням і запаленням [133]. Однак донедавна жодний систематичний огляд та метааналіз, спрямовані на вирішення цього дискусійного питання, одночасно не були спрямовані на оптимальний вибір антибіотиків, пацієнтів та часу застосування [133]. У недавньому систематичному огляді кліндаміцину, який застосовували до 22 тижнів вагітності у жінок

із бактеріальним вагінозом, рівні виникнення пізнього викидня та ПП до 37 тижнів вагітності статистично значно знизилися на 80% та 40% відповідно [134].

Кліндаміцин може бути ефективнішим у лікуванні бактеріального вагінозу за метронідазол. Відповідно, навіть у добре проведених метааналізах, позитивний вплив, можливо, був відхилений включенням великих досліджень із негативними результатами, в яких застосовували метронідазол. За новою інформацією, отриманою з культурально-незалежних молекулярних методів, бактеріальний вагіноз — це не єдина структура, а синдром дисбіозів піхви різних підтипів колонії бактерій, які можуть по-різному реагувати на різні антимікробні агенти [135]. Висловлено припущення, що метронідазол, через вплив на мікробний синергізм (викорінення анаеробів, що призводять до зниження поживних речовин для росту організмів, пов'язаних із бактеріальним вагінозом, таких як *Gardnerella vaginalis* та *Atopobium vaginae*, які є стійкими до метронідазолу в лабораторних умовах), може бути ефективним у підтипі дисбіозу піхви, в якому переважають анаероби, тоді як кліндаміцин може бути більш корисним у ширшому діапазоні підтипів бактеріального вагінозу [133]. Крім того, повторне обстеження та лікування кліндаміцином може бути корисним, а також кліндаміцин є не лише протизапальним, але й антимікробним засобом.

Наявність чи відсутність фагових вірусів лактобацил також може вплинути на ефективність кліндаміцину або метронідазолу [133].

Зрештою, завдяки антенатальній програмі лікування понад 20 тис. жінок у терміні вагітності від 10 до 16 тижнів із вагінальним кандидозом і трихомоніазом, пролікованими належним чином, та з бактеріальним вагінозом, пролікованим за допомогою вагінального крему кліндаміцину, знизився рівень виникнення ПП та низької маси тіла при народженні від 22,3% та 20% до 9,7% та 8,4%, не виходячи за межі граничних значень, в експериментальній групі відповідно (p<.001) [136].

Рекомендації

- Вагітні жінки з клінічними симптомами вагінального кандидозу, трихомоніазу або бактеріального вагінозу мають пройти відповідне лікування.
- Випадок для планового обстеження всіх вагітних жінок поки не встановлений, але для цього є достатня противага, яка має бути розглянута в контексті дослідження.
- До 20 тижнів вагітності жінки з високим ступенем ризику виникнення ПП інфекційної етіології до 34 повних тижнів гестації повинні проконсультуватися та пройти обстеження на виявлення дисбіозу піхви або отримати антибіотикопротекцію.
- Жінки з рецидивною вагінальною кровотечею у другому триместрі до 20 тижнів вагітності повинні проконсультуватися щодо ризиків передчасного розриву навколоплідного міхура та виникнення ПП, а також стосовно ризиків та користі антибіотикопротекції.
- Існує все більше доказів ефективності використання кліндаміцину для профілактики, а не метронідазолу, але немає відповіді, це має бути внутрішньовагінальний чи оральний кліндаміцин (чи обидва).
- Майбутні систематичні огляди та метааналізи лікування бактеріального вагінозу під час вагітності не повинні досліджувати застосування антибіотиків, крім метронідазолу або кліндаміцину, а мають окремо аналізувати метронідазол та кліндаміцин. Слід включити лікування та переконатися, що граничні точки довільного терміну вагітності не виключають важливих досліджень.
- У майбутніх дослідженнях повинні використовуватися показники здоров'я новонароджених як основні кінцеві показники, а не сурогатні точки конкретного передчасного терміну вагітності.
- У майбутніх дослідженнях при обчисленні попереднього розміру зразка слід пам'ятати, що бактеріальний вагіноз на ранніх термінах вагітності, незалежно від того, виявлений спонтанно або після лікування антибіотиками, як і раніше, пов'язаний з показником несприятливих результатів, який вищий, ніж у жінок без бактеріального вагінозу на початковому рівні. Припущення, що виявлення бактеріального вагінозу приведе до того, що показник результатів буде таким самим, як і в жінок без бактеріального вагінозу на початковому рівні, зумовить переоцінку користі лікування бактеріального вагінозу та спричинить недооцінку необхідного розміру зразка.

Спосіб народження недоношених немовлят

Спосіб народження недоношених немовлят є суперечливим протягом десятиліть, оскільки показники здоров'я новонароджених залежать від багатьох факторів, включаючи перинатальне лікування, термін вагітності, застосування кортикостероїдів, наявність хоріоамніоніту та багатоплідність.

З метою зменшення частоти виникнення внутрішньоутробної гіпоксії, пов'язаної з ПП та можливими довгими пологами, політика планового кесаревого розтину була рекомендована у 80-х роках ХХ століття, навіть якщо для цього не було медичних показань [137].

Вагінальне народження при передчасних пологах. При низькій та надзвичайно низькій масі тіла при народженні з потиличним передлежанням плоду відсутній чіткий взаємозв'язок між способом народження та частотою виникнення ускладнень у новонароджених.

Рівень виживання та показники здоров'я дітей, народжених при одноплідній вагітності, з масою тіла при народженні менше 1500 г не різняться після кесаревого розтину та вагінального народження [138–140] або є кращими після вагінального народження [141, 142].

Кокранівський огляд способу народження недоношених дітей при одноплідній вагітності підтверджує подібні показники пологових травм, асфіксії та перинатальної смертності після кесаревого розтину та вагінального народження [143].

Крім того, рівень захворюваності серед матерів, пов'язаний з вагінальним народженням, при ПП значно нижчий порівняно з таким після кесаревого розтину (ВР 6,2; ДІ 95% 1,3–30,1). Це вказує на те, що, за відсутності фетальних та акушерських показань, при ПП слід вибирати вагінальне народження [143, 144].

Кесарів розтин при передчасних пологах. Затримка внутрішньоутробного розвитку немовлят, народжених передчасно при тім'яному передлежанням плоду, у період між 26 та 36-м тижнем вагітності пов'язана з вищим показником кесаревих розтинів. Цей спосіб народження підвищує частоту виживання серед немовлят із низькою масою тіла для даного гестаційного віку, народжених до 31-го тижня, але не для немовлят із низькою масою для цього гестаційного віку, народжених після 33 тижнів [145]. У дітей при одноплідній вагітності, при тім'яному передлежанням плоду, з масою тіла при народженні менше 1500 г кесарів розтин знижує рівень смертності серед новонароджених з обмеженим розвитком [139, 141].

Серед дітей, народжених на ранніх термінах вагітності від 22 до 25 тижнів, незалежно від кофакторів ризику, кесарів розтин може бути пов'язаний з кращими показниками їхнього здоров'я. При ПП із тазовим передлежанням плоду дані суперечливі: в одному ретроспективному дослідженні, проведеному при ПП із тазовим передлежанням плоду між 24 та 37-м тижнем, виявили нижчий рН артеріальної крові після вагінального народження, але різниці в рівні переведення до відділення реанімації та інтенсивної терапії новонароджених не було [148]. Багатоцентрове рандомізоване контрольоване дослідження, в якому порівнювали різні способи народження для пацієнтів із ПП при тазовому передлежанням плоду, показало непереконливі результати через низький рівень набору суб'єктів [149]. Недавній систематичний огляд, що ґрунтувався на 7 дослідженнях, показав, що рівень смертності новонароджених був нижчим у групі кесаревого розтину (3,8%), ніж у групі вагінального народження (11,5%) [150].

Серед близнюків із дуже низькою масою тіла при народженні захисний ефект від кесаревого розтину був неясним: в одному дослідженні, незалежно від передлежання плоду, кесарів розтин значно знижував частоту виникнення внутрішньошлункового крововиливу, але не впливав на несприятливі показники здоров'я новонароджених та смертність [151]. У багатоцентровому ретроспективному дослідженні не виявили суттєвої різниці в частоті захворюваності та смертності новонароджених після вагінального народження або кесаревого розтину [152]. Тому при передчасному народженні близнюків із тім'яним передлежанням плоду рекомендують вагінальне народження. Щодо близнюків з нетім'яним передлежанням плоду переважно проводять плановий кесарів розтин.

Інструментальна допомога при передчасних пологах. Вакуумне народження недоношеного плоду пов'язане з підвищеним ризиком внутрішньочерепного крововиливу через слабкість веноз-

них синусів [153]. Однак у ретроспективному дослідженні, в якому порівнювали показники здоров'я недоношених немовлят (від 1500 до 2,499 г), народжених вакуумною екстракцією порівняно з вагінальним народженням, не виявили суттєвої різниці у захворюваності новонароджених [154]. У ретроспективному дослідженні, в якому порівнювали показники здоров'я пізніх недоношених немовлят (від 31 до 34 тижнів), народжених за допомогою кусачок та вакууму, не встановили різниці між цими двома групами, що свідчить про те, що обидва інструменти є безпечними [155]. У шведському популяційному дослідженні когорти показали підвищення рівня внутрішньомозкових крововиливів та спинального паралічу Ерба після вакуумного народження серед недоношених немовлят порівняно з кесаревим розтином або вагінальним народженням [156]. У керівних настановах Королівської колегії акушерства та гінекології не рекомендують вакуумну екстракцію до 34 тижнів вагітності та вважають, що безпечність не встановлена для періоду між 34 та 36-м тижнем [157].

Рекомендації. Передчасний термін вагітності не є показанням до кесаревого розтину, за винятком наявності конкретних акушерських причин.

Вагінальне народження є безпечним і загальноприйнятим стандартом для дітей при одноплідній вагітності та близнюків при тім'яному передлежанні плоду. Незважаючи на підвищений ризик виникнення внутрішньошлуночкового крововиливу в дітей на ранніх термінах вагітності, показники здоров'я новонароджених аналогічні тим, що спостерігалися після кесаревого розтину.

Кесарів розтин рекомендують при ПП у разі затримки внутрішньоутробного розвитку, тазового передлежання плоду, а також для близнюків при нетім'яному передлежанні плоду. Кесарів розтин не показаний, але можливий для дітей на ранніх термінах вагітності.

Народження шляхом кесаревого розтину не запобігає виникненню неврологічних ускладнень. Короткотермінові та довготермінові ризики стосовно матерів значно зростають у разі кесаревого розтину.

Інструментальну допомогу при народженні не рекомендують дітям на ранніх термінах вагітності. Проте, за необхідності, перевагу надають низькому накладенню щипців, а не вакуумній екстракції до 34 тижнів вагітності.

Пізнє перетискання пуповини. Пізнє перетискання пуповини в передчасно народжених немовлят пов'язане з меншою потребою в переливаннях червоних кров'яних тілець, збільшенням рівнів гемоглобіну і гематокриту, а також зі зниженням ризику внутрішньошлуночкового крововиливу та некротичного ентероколіту. Не виявлено жодних ризиків для матерів чи новонароджених. Дані щодо довгострокових результатів відсутні. Оптимальний час для затримки перетискання пуповини та потенційні ризики погано вивчені [158]. В одному дослідженні, проведеному серед немовлят, народжених до 32 тижнів, показано, що затримка перетискання пуповини на трохи більше ніж 30 с після народження призвела до потрійного зниження низького показника психомоторного розвитку за шкалою Бейлі у віці 2 років [159]. Пізнє перетискання пуповини — це проста процедура. Тому її слід застосовувати в разі відсутності серйозних протипоказань.

Рекомендація. Необхідно серйозно обдумати пізнє перетискання пуповини після народження недоношених дітей.

Резюме рекомендацій

- Необхідно належним чином ідентифікувати жінок із ризиком ПП; врахувати нові фактори ризику (вік, ПМВ, стать плоду, психосоціальне навантаження, попередній кесарів розтин тощо).
- Сонографічне вимірювання довжини шийки матки за допомогою трансвагінального ультразвукового дослідження рекомендоване всім вагітним незалежно від акушерського анамнезу на 18–23 6/7 тижнях вагітності.
- Ультразвукове вимірювання довжини шийки матки та РАМГ-1/кількісний фФН є кращими тестами для виявлення вагітної з ПП або для виключення виникнення ПП.
- Клінічно здоровим жінкам, які мають сонографічно коротку шийку матки (25 мм) у другому триместрі вагітності, з одноплідною чи двоплідною вагітністю та незалежно від акушерсько-

го анамнезу, показане лікування вагінальним прогестероном для профілактики ПП і захворюваності новонароджених.

- Виявлення вагінально-цервікальної колонізації вагінальної трихомонади та кандиди білої, що відповідно лікуються, зменшують ризик виникнення ПП.
- Дисбіоз піхви у формі бактеріального вагінозу, виявлений на ранніх термінах вагітності, рекомендовано лікувати кліндамицином, що може зменшити ризик виникнення ПП.
- Токолітичні лікарські засоби ніколи не демонстрували поліпшення перинатальних показників здоров'я, хоча здатні зупинити пологові перейми. Застосування цих засобів рекомендоване лише з певною метою (застосування кортикостероїдів і/або переведення під час внутрішньоутробного розвитку). Більше того, показане використання токолітичних лікарських засобів із низьким рівнем виникнення побічних реакцій для матері (атозибан, можливо, інгібітор простагландинів) у добре відібраних випадках і в найкоротший термін.
- Майте на увазі, що відсутність реакції на токоліз може свідчити про наявність інфекції/запалення (хоріоамніоніт та запальний синдром плоду).
- Використання стероїдів (бетаметазон або дексаметазон) показане лише за крайньої необхідності (коротка шийка матки і/або позитивний фібронектин або ранній плановий кесарів розтин). Повторне застосування стероїдів можливе один раз і лише до 32–34 тижнів вагітності.
- Застосування сульфату магнію в якості нейрозахисного препарату рекомендоване при неминучих ПП до 32 тижнів вагітності.
- Передчасний термін вагітності не є показанням до кесаревого розтину, за винятком наявності конкретних акушерських причин.
- Вагінальне народження є безпечним та загальноприйнятим способом народження дітей при одноплідній вагітності та близнюків при тім'яному передлежанні плоду.
- Кесарів розтин рекомендований при ПП, у разі затримки внутрішньоутробного розвитку, тазового передлежання плоду та для близнюків при нетім'яному передлежанні плоду. Кесарів розтин не показаний, але можливий для дітей на ранніх термінах вагітності.
- Інструментальна допомога при народженні не рекомендована на ранніх термінах вагітності. Проте, за необхідності, перевагу надають низькому накладанню щипців, а не вакуумній екстракції до 34 тижнів вагітності.
- Необхідно серйозно обдумати пізні перетискання пуповини після народження недоношених дітей.

Коментар фахівця. *Отже, запобігання передчасному народженню дітей — це набагато більше за прийняття рішення про вибір того або іншого токолітичного препарату.*

Стратегія попередження передчасного народження дітей включає ідентифікацію ризику (вміст фібронектину, вкорочення шийки матки) та проведення заходів із використання прогестинів при зменшеній довжині шийки матки. Ця стратегія також передбачає навчання пацієнток розпізнавати ознаки передчасної пологової діяльності, у тому числі має на меті акцентувати увагу вагітних на необхідності своєчасної госпіталізації для обрання тактики ведення вагітності та визначення методів, що усувають або зменшують наслідки передчасного народження дітей.

Список посилань розміщений: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/14767058.2017.1323860?journalCode=ijmf20>