

Специальность: акушерство и гинекология
научная специальность «Женские болезни»
научная специальность «Материнство»

На правах рукописи

ЗИЯДИНОВ АРСЕН АБЛЯМИТОВИЧ

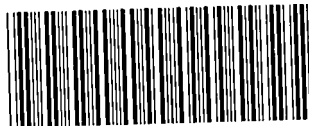
**ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫЕ РОДЫ: ФАКТОРЫ РИСКА,
СОСТОЯНИЕ ПЛОДА
И НОВОРОЖДЕННОГО, КРИТЕРИИ ПРОГНОЗА**

14.01.01 – акушерство и гинекология

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

9 НОЯ 2016



006659947

Москва – 2016

Работа выполнена в Медицинской академии имени С. И. Георгиевского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет имени В. И. Вернадского» Министерства образования и науки Российской Федерации.

Научный руководитель:

профессор кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии Медицинской академии имени С. И. Георгиевского, ФГАОУ ВО «КФУ имени В. И. Вернадского»,
доктор медицинских наук, доцент

Сулима
Анна Николаевна

Официальные оппоненты:

заведующая кафедрой акушерства, гинекологии и перинатологии ИППО ФГБУ ГИЦ «Федеральный медицинский биофизический центр имени А. И. Бурназяна» ФМБА России,
доктор медицинских наук, профессор

Серова
Ольга Федоровна

руководитель 2-го акушерского отделения патологии беременности ФГБУ "Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В. И. Кулакова" Министерства здравоохранения РФ,
доктор медицинских наук

Тетрашвили
Нана Картлосовна

Ведущая организация: ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А. И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (127473, г. Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр.1).

Защита состоится «13» декабря 2016 г. в 11:00 по адресу: 117333, г. Москва, ул. Фотиевой, д. 6. на заседании диссертационного совета Д.212.203.01 при Российском университете дружбы народов (117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6).

С диссертацией можно ознакомиться в Научной библиотеке Российского университета дружбы народов (117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6) и на сайте <http://dissovet.rudn.ru>.

Автореферат размещен на сайте: <http://dissovet.rudn.ru> «12» октября 2016 г.

Автореферат разослан « ____ » _____ 2016 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета Д.212.203.01
кандидат медицинских наук

Лебедева
Марина Георгиевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования. Преждевременные роды (ПР) являются одной из основных причин перинатальной заболеваемости, инвалидности и младенческой смертности (Айламазян Э. К. и соавт., 2015; Rubens C. E. et al., 2014). Несмотря на многочисленные исследования в области репродуктивной физиологии и расширение спектра медикаментозных средств для профилактики и лечения угрозы прерывания беременности частота ПР в разных странах колеблется от 5% до 18% и не имеет тенденции к снижению (ВОЗ, 2012).

Ежегодно в мире рождается 15 млн недоношенных детей (ВОЗ, 2015). В Российской Федерации этот показатель составляет 5–6,5% всех родов. За последние годы частота ПР возросла за счет перехода на новые стандарты Всемирной организации здравоохранения, определяющей ПР с 22 недель беременности (Суханова Л. П., 2013).

Существуют противоречивые мнения по вопросам патогенеза ПР (Щербина Н. А., 2012; Яроцкий Н. Е., 2012; Щербаков В. И., 2014; Romero R. et al., 2015). Общеизвестно, что большая часть перинатальной заболеваемости и смертности вызвана ошибками в тактике ведения ПР. Остаются малоизученными аспекты прогноза ПР, а также способы эффективной профилактики и лечения. В связи с этим приобретает особый интерес углубленное изучение состояния репродуктивного здоровья у пациенток с угрозой ПР.

Недоношенность сказывается не только на перинатальных показателях, но и на дальнейшем развитии новорожденных, что имеет отдаленные последствия в будущем: нарушение психомоторного развития, зрения, слуха, хронические заболевания легких, церебральные параличи (Клименко Т. М., 2013; Володин Н. Н., 2014; Wolfe K. R. et al., 2015).

Все вышперечисленное указывает на актуальность и перспективность исследований, направленных на улучшение исходов лечения угрожающих ПР и акушерской тактики при них.

Степень разработанности темы. Несмотря на большой интерес к проблеме ПР, многие вопросы этиологии, патогенеза и профилактики ПР остаются открытыми. В ходе различных исследований определено, что факторы риска ПР могут отличаться в разных регионах (Тулупова М. С., Чотчаева А. И., Хамощина М. Б., 2012; Пестрикова Т. Ю., 2015). Следовательно, для успешной профилактики целесообразно учитывать наиболее существенные факторы риска ПР, характерные для территории Республики Крым, с учетом её климато-географических и социально-экономических особенностей.

Поскольку при ПР очень высока вероятность гипердиагностики и необоснованного назначения терапии (Савельева Г. М. и соавт., 2014), для точности постановки диагноза при угрозе ПР необходимы: ультразвуковое исследование с цервикометрией, кардиотокография (КТГ), определение биохимических маркеров ПР.

Эффективным способом пролонгирования беременности при угрозе ПР служит токолитическая терапия с параллельной профилактикой респираторного дистресс-синдрома (РДС) глюкокортикоидами (Сухих Г. Т. и соавт., 2013; Артымук Н. В. и соавт., 2015). Однако, несмотря на существование большого спектра токолитических препаратов, частота ПР в мире не уменьшается. Снижение неонатальной смертности происходит за счет улучшения технологий выхаживания недоношенных новорожденных (Разинский В. Е., 2011; Серов В. Н., 2013). Следовательно, для возможности пролонгирования беременности и повышения выживаемости новорожденных важен индивидуальный выбор эффективного метода ведения гестационного периода и результативной токолитической терапии при угрозе ПР.

Согласно современным представлениям необходимо пролонгировать беременность минимум до 32 недель гестации. Вместе с тем максимально пролонгировать беременность при начавшихся ПР до 48 часов для проведения профилактики РДС возможно только у 45-50% женщин (Савельева Г. М. и соавт., 2014).

Принято считать, что при сроке беременности до 28 недель более эффективен нифедипин, а в сроке 28–33 недель – сульфат магния или гексопреналин (Серов В. Н., Сухорукова О. И., 2014). Однако, по действующим клиническим рекомендациям нифедипин не зарегистрирован в качестве препарата для токолиза, требуется информированное согласие женщины на его использование, имеются сведения о возникновении побочных эффектов (Ван А. В. и соавт., 2014). Сульфат магния при угрозе ПР может применяться только с целью профилактики детского церебрального паралича у недоношенных новорожденных (Сухих Г. Т. и соавт., 2013; Артымук Н. В. и соавт., 2015).

В литературе до сих пор можно встретить оригинальные исследования 2013–2014 гг. о применении токолитической терапии сернокислой магниевой или гексопреналина сульфатом, с последующим переходом на пролонгированный токолиз нифедипином в комбинации с интравагинальным прогестероном (Доброхотова Ю. Э., Джохадзе Л. С., Копылова Ю. В., 2016). Однако, на сегодняшний день есть мнение о нецелесообразности пролонгированного токолиза и комбинации токолитических препаратов в связи с неблагоприятными побочными эффектами (Сухих Г. Т. и соавт., 2013). Исследования Шишкина Е. А. (2013) показывают эффективность острого токолиза нифедипином с последующим переходом на пролонгированный токолиз (у 71,4% женщин произошли роды в сроке свыше 36 недель), а также эффективность сочетанного токолиза (у 75% женщин – роды в сроке свыше 36 недель при использовании нифедипина и прогестерона).

Необходима разработка и внедрение алгоритма профилактики ПР зарегистрированными и разрешенными к использованию в Российской Федерации препаратами, обладающими высокой эффективностью и, в то же время, наименьшими побочными эффектами. К их числу

можно отнести блокатор окситоциновых рецепторов атозибан, который во многих европейских странах включен в клинические протоколы в качестве препарата первой линии для токолиза (Braun T. et al., 2015). В Российской Федерации атозибан зарегистрирован в 2012 году, но в настоящее время отсутствует достаточный опыт использования препарата в связи с его высокой стоимостью (Плавинский С. Л., Шабалкин П. И., 2014).

Радзинским В. Е. и соавт. (2014) обобщены данные ведущих российских специалистов из лучших перинатальных центров страны по применению атозибана у 35 женщин. Подтверждена эффективность и безопасность препарата по сравнению с гексопреналином. Аналогичные результаты получены Серовой О. Ф. и соавт. (2015) при использовании атозибана у 38 женщин.

Все вышесказанное послужило основанием для выбора темы настоящего исследования.

Цель исследования: улучшить перинатальные исходы у женщины с преждевременными родами.

Задачи исследования:

1. Провести клинико-статистический анализ преждевременных родов и выявить их частоту в учреждениях III уровня в различные сроки гестации в климато-географических и социально-экономических условиях Республики Крым.
2. Выявить наиболее значимые факторы риска преждевременных родов в различные сроки гестации.
3. Установить наиболее частые осложнения у матери и плода при недонашивании и преждевременных родах.
4. Изучить перинатальные показатели и выявить особенности неонатальной адаптации недоношенных новорожденных при преждевременных родах на разных сроках гестации.
5. Разработать и внедрить акушерскую тактику при преждевременных родах в различные сроки беременности и оценить её эффективность.
6. Создать эффективный алгоритм ведения беременных с угрозой преждевременных родов.

Научная новизна. Расширены представления о патогенезе ПР, выделены наиболее существенные факторы риска и уточнены причины ПР. Разработана научная идея, обогащающая современную концепцию профилактики ПР.

Впервые предложен и обоснован дифференцированный подход к ведению беременных с угрожающими ПР с применением блокатора окситоциновых рецепторов в сочетании с динамической ультразвуковой цервикометрией, доказана перспективность использования предложенной технологии в практике.

Теоретическая и практическая значимость работы. Дополнены сведения об эффективности и безопасности токолиза с использованием блокатора окситоциновых рецепторов в акушерской практике при угрозе ПР. Применительно к проблематике диссертации эффективно использован комплекс современных высокоинформативных методов исследования.

Разработан и научно обоснован алгоритм ведения беременных с угрозой ПР, внедрение которого позволило пролонгировать беременность более чем на 7 суток от начала монотерапии ($p < 0,05$), снизить частоту дыхательных расстройств в 1,6 раза ($p < 0,05$), уменьшить частоту побочных эффектов в 9,6 раз ($p < 0,05$), снизить перинатальную смертность в 1,73 раза ($p < 0,05$).

Методология и методы исследования. Для реализации поставленных целей и задач исследование включало ретроспективный и проспективный этапы. Всего в исследование вошли 1114 пациенток. С целью определения частоты возникновения ПР в различные сроки гестации, характера их течения, осложнений, выявления наиболее существенных факторов риска, а также причин перинатальной заболеваемости и смертности проведен клинико-статистический ретроспективный анализ ведения беременности и родов у женщин высокого риска за период 2010–2012 гг. (всего 759 ПР), что соответствует 11,45% родов, произошедших на клинических базах ГБУЗ РК «Симферопольский клинический родильный дом № 1» и ГБУЗ РК «Симферопольский клинический родильный дом № 2».

Все пациентки на ретроспективном этапе исследования были стратифицированы в зависимости от срока гестации: 1 группа – сверхранные ПР, произошедшие на сроке беременности от 22 до 28 недель ($n=126$); 2 группа – ранние ПР, произошедшие на сроке от 28 до 34 недель ($n=368$); 3 группа – ПР, произошедшие на сроке от 34 до 37 недель ($n=265$).

На ретроспективном этапе исследования для изучения факторов риска, особенностей ведения беременности, родов, послеродового периода, состояния плода и новорожденного при ранних и сверхранных ПР были отобраны все произошедшие за год на клинических базах вошедших в исследование. ПР с массой тела новорожденных от 500 до 1500 г. Под нашим наблюдением находились 110 женщин с ПР, из них роды двойней произошли у 13 (11,8%) женщин (у 1 – произошла внутриутробная гибель одного плода из двойни в 17 недель и у 2 – один новорожденный из двоен имел массу более 1500 г). В результате под нашим наблюдением находились 120 новорожденных с экстремально низкой и очень низкой массой тела при рождении.

В клиническое проспективное исследование на базе ГБУЗ РК «Республиканская клиническая больница им. Н. А. Семашко», СП «Перинатальный центр» было включено 355 женщин с зарегистрированной сократительной активностью матки (более 4 сокращений в течение 30 минут, подтвержденных при помощи антенатальной КТГ) и с укорочением шейки матки (менее 30 мм, подтвержденных при помощи трансвагинальной ультразвуковой

цервикометрии) в сроках гестации от 24 до 33 недель, которые были разделены на группы: основная группа – 107 женщин, получивших полный трехэтапный курс блокатора окситоциновых рецепторов; группа сравнения – 248 женщин, получивших β 2-адреномиметик – гексопреналина сульфат по двухэтапной схеме.

Согласно поставленной цели и задачам использованы следующие методы исследования: клинические, лабораторные, инструментальные, бактериологические, биохимические, функциональные, статистические. Все клинко-статистические данные, полученные в ходе ретроспективного и проспективного исследования из индивидуальных карт беременных, историй родов, историй новорожденных, заносили в специально разработанные индивидуальные карты обследования пациенток с угрозой развития ПР и в индивидуальные карты недоношенных новорожденных для последующего их анализа. На проспективном этапе исследования всем беременным с угрозой ПР в стационаре проводили комплекс клинических, лабораторных и функциональных исследований, согласно Приказа Минздрава России от 01.11.2012 г. № 572н.

Для определения достоверных признаков угрозы преждевременных родов использовали ультразвуковую цервикометрию, согласно рекомендациям Fetal Medicine Foundation (2013), а также регистрацию частоты сердечных сокращений плода и сократительной деятельности матки с помощью КТГ.

При достоверной угрозе развития ПР проводили токолитическую терапию у беременных в сроке от 24 до 33 недель. Лечебно-профилактические мероприятия, проводили согласно клиническим рекомендациям по преждевременным родам (2013). Всем пациенткам основной группы и группы сравнения параллельно с токолитической терапией для оценки эффективности и целесообразности продолжения токолиза проводили клиническую и динамическую ультразвуковую цервикометрию с целью изучения состояния шейки матки и оценки эффективности проводимой токолитической терапии через 1 час, 48 часов и через 7 суток после начала терапии.

Положения, выносимые на защиту:

1. Преждевременные роды в 92,5% происходят у женщин наиболее активного репродуктивного возраста – от 19 до 38 лет; в 48,75% – у первородящих, из которых каждая третья, родившая ребенка массой менее 1500 г – первобеременная. Факторы риска ранних и сверхранних преждевременных родов: женщины с незарегистрированным браком и одинокие (56,25%); служащие женщины (63,64%); аборт в анамнезе (61,82%); инфекции половых путей (45,46%), заболевания шейки матки (36,36%) ($p < 0,05$).

2. Осложнениями преждевременных родов являются: преждевременный разрыв плодных оболочек (37,0%), анемия беременных (31,91%); угроза прерывания беременности до 20 недель

(30.9%); преэклампсия (15.02%); дистресс плода (8.96%). Достоверно чаще встречается: анемия 3 степени у женщины при сверхранных преждевременных родах ($p < 0,05$); дистресс плода при преждевременных родах на сроке от 28 до 34 недель – 11.7% ($p < 0,05$); преэклампсия при преждевременных родах на ранних сроках – в 18.11% ($p < 0,05$).

3. Перинатальная смертность при преждевременных родах обусловлена инфекционным фактором: врожденная инфекционная болезнь диагностирована в 44,45% при сверхранных и в 28,57% при ранних преждевременных родах; врожденная пневмония – в 18,52% и в 28,57%, соответственно; постнатальная пневмония – в 11,11% и в 14,29%, соответственно; сепсис – в 7,41% при сверхранных преждевременных родах. Основным в патогенезе перинатальной смертности является гипоксия: внутричерепные и внутрижелудочковые кровоизлияния петравматического генеза – 81,48% при сверхранных и 71,43% при ранних преждевременных родах; отек и набухание вещества головного мозга – 77,78% и 71,43%, соответственно; синдром полиорганной недостаточности – 51,85% и 57,14%, соответственно, обусловленный, в основном, дыхательной недостаточностью 3 степени – 92,86% и 75,0% соответственно; РДС – 33,33% при сверхранных и 28,57% при ранних преждевременных родах.

4. Пролонгирование беременности на 7 дней от начала монотерапии при достоверной угрозе преждевременных родов (длине шейки матки менее 30 мм и сокращений матки более четырех за 30 минут) достигается острым токолизом под контролем динамической ультразвуковой цервикометрии у 51,0% женщины: гексопреналина сульфатом – у 47,2%, atosибаном – у 59,8% ($p < 0,05$).

Степень достоверности и апробация результатов работы. Статистическая обработка данных выполнена на индивидуальном компьютере с помощью электронных таблиц «Microsoft Excel» и пакета прикладных программ «Statistica for Windows» v. 7.0, StatSoft Inc. (США) и SPSS v.17.0 (ROC-анализ) (Трухачева Н. В., 2013). Все полученные количественные данные обработаны методом вариационной статистики. Для сравнения дихотомических показателей между независимыми выборками и установления достоверных различий между ними использовали метод Хи-квадрат (χ^2). При невозможности применения критерия χ^2 (все ожидаемые числа > 5) использовали t-критерий Стьюдента, а статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$ (95% уровень значимости) и при $p < 0,01$ (99% уровень значимости). Связь между изучаемыми показателями оценивали по результатам корреляционного анализа с вычислением коэффициента корреляции Пирсона (r) или Спирмена (R) и последующим установлением его значимости по критерию t. Показатель корреляции менее 0,3 считали незначимой корреляционной зависимостью, от 0,3 до 0,6 — средней, и более 0,6 — сильной. Относительный риск (ОР) заболеваемости вычисляли по методу Katz, если один из показателей был равен 0, относительный риск вычисляли по формуле, модифицированной Haldane для

малых чисел. Для выявления прогностических факторов проведен ROC-анализ с дальнейшим установлением значения точки «cut off», являющейся граничной точкой, предположительно разделяющей выборку по выживаемости детей. Качество модели в зависимости от AUC (площадь под кривой): 0,9–1,0 — отличное; 0,8–0,9 — очень хорошее; 0,7–0,8 — хорошее; 0,6–0,7 — среднее; до 0,6 — неудовлетворительное.

Основные положения работы доложены и обсуждены на заседаниях: 83-й, 84-й, 85-й и 86-й Международных научно-практических конференциях студентов и молодых ученых «Теоретические и практические аспекты современной медицины» (Симферополь, 2011, 2012, 2013, 2014); Международных конгрессах «Актуальные вопросы акушерства, гинекологии и перинатологии» (Судак, 2012, 2013, 2014, 2015); Общероссийском семинаре "Репродуктивный потенциал России: версии и конгравенсии" (Сочи, 2015); VII ежегодной научной конференции молодых ученых и специалистов: "Репродуктивная медицина: взгляд молодых-2016" (Санкт-Петербург, 2016).

Апробация проведена на заседании проблемной комиссии кафедры акушерства и гинекологии № 1, кафедры акушерства и гинекологии № 2 и кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии Медицинской академии имени С. И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В. И. Вернадского» 24 марта 2016 года, протокол № 2, а также и на кафедре акушерства и гинекологии с курсом перинатологии (заведующий кафедрой – заслуженный деятель науки РФ, д.м.н., проф. В. Е. Радзинский) медицинского факультета МИ ФГАОУ ВО РУДН Министерства науки и образования РФ, 25 мая 2016 года.

Все клинические исследования, анализ и интерпретация данных проведены автором самостоятельно. Участие автора в сборе первичного материала, обобщении, анализе и внедрении в практику результатов работы составляет 100%. Все представленные в работе научные положения получены автором лично.

Результаты исследования и разработанные на их основании рекомендации внедрены в практическую и лечебную деятельность ГБУЗ РК «Симферопольский клинический родильный дом № 1», ГБУЗ РК «Симферопольский клинический родильный дом № 2» и ГБУЗ РК «Республиканская клиническая больница им. Н. А. Семашко», СП «Перипатальный центр». Материалы диссертации используются в учебном процессе на кафедре акушерства, гинекологии и перинатологии, кафедре акушерства и гинекологии № 1 и кафедре акушерства и гинекологии № 2 ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В. И. Вернадского», Медицинской академии имени С. И. Георгиевского.

По теме диссертации опубликовано 18 работ, в том числе 8 – в изданиях, рекомендованных ВАК.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Результаты исследования и их обсуждение. Проведенный анализ данных ретроспективного исследования показал, что средний возраст женщин с ПР ($n=759$) составляет 28.5 ± 5.95 года. Основную долю составляют женщины от 19 до 38 лет (92,5%). Полученные данные сопоставимы с данными современной литературы (Серова О. Ф. и соавт., 2014; Лукаев А. А., 2015).

При анализе семейного положения найдены статистические различия между группами ($p=0.019$): при сверхранных ПР с массой новорожденных от 500 до 1000 г в официальном браке состоят 55,6% женщин, брак не зарегистрирован у 38,1% женщин, одиноких – 6,3% женщин; при ранних ПР с массой новорожденных от 1000 до 1500 г в официальном браке состоят 31,9% женщин, брак не зарегистрирован у 63,8% женщин, одиноких – 4,3% женщин. Полученные данные сопоставимы с данными других исследований (Мухтарова А. В., 2011).

Установлено, что при сверхранных и ранних ПР с массой недоношенных новорожденных от 500 до 1500 г 63,64% женщин работали служащими во время беременности, что подтверждает данные отечественных исследований, показывающих влияние социального положения на частоту ПР (Козловская А. В. и соавт., 2014). При сверхранных ПР учились в высшем учебном заведении 6,36% женщин, причем из них у 57,14% беременность закончилась мертворождением, а у 28,6% новорожденные умерли в раннем неонатальном периоде.

Установлено, что ПР происходят в 48,75% у первородящих. Закономерно, что рождение глубоко недоношенных новорожденных регистрируется у первородящих в 26,36%, 2/3 которых – первобеременные ($p<0.05$). Выявлена умеренная корреляционная связь ($R=0.527$, $p=0.0024$) между числом беременностей у пациенток ретроспективной группы и частотой ПР. У 1/3 женщин с массой недоношенных новорожденных от 500 до 1500 г ПР происходят при первой беременности ($p<0.05$). Полученные данные подтверждаются исследованиями ряда авторов (Серов В. П., Тютюник В. Л., Балушкина А. А., 2013; Дядичкина О. В., Радецкая Л. Е., 2016).

Мы определили, что важный фактор риска ПР – аборт в анамнезе. При сверхранных и ранних ПР в 61,82% предыдущие беременности закончились абортами. Также было отмечено, что искусственные аборты в 70% предшествовали самопроизвольному прерыванию беременности ($p<0.05$). Риск развития ПР после предшествующего прерывания беременности составляет: $OR=1.62$ (95% ДИ – 1,22-2,14), $p=0.004$.

Статистически определено, что заболевания шейки матки является одним из факторов, способствующих возникновению сверхранных и ранних ПР с массой недоношенных новорожденных от 500 до 1500 г, так как диагностированы у 36,36% женщин; при сверхранных

– у 39,7%, при ранних – у 31,9%, а при ПР на сроке от 34 до 37 недель – у 10,8% ($p_{1,2}<0,05$ и $p_{2,3}<0,05$).

При сверхранних и ранних ПР ($n=110$) с массой новорождённых от 500 до 1500 г течение данной беременности у 30,91% женщин осложнилось угрозой прерывания ($p<0,05$). Нами выявлена умеренная корреляционная зависимость между угрозой прерывания беременности до 20 недель гестации и наступлением ПР на сверхранних и ранних сроках ($R=0,427$, $p=0,008$).

Установлено, что наиболее частым осложнением второй половины беременности у женщин с ПР является ПРПО в 37,0%. ПРПО до 28 недель диагностирован у 33,33% женщин; в сроке от 28 до 34 недель – у 44,3% женщин; в сроке от 34 до 37 недель – у 28,3% беременных ($p<0,05$). Наши данные сопоставимы с данными многоцентровых исследований в Бразилии (Passini R.Jr. et al., 2014), но отличаются от данных Серова В. Н. и Сухоруковой О. И. (2014).

При ПР преэклампсия диагностирована у 15,02% женщин, причем статистически достоверно она преобладает в ранние сроки беременности в 18,11%, по сравнению с очень ранними – 8,7% ($p<0,05$), что сопоставимо с другими исследованиями (Mendola P. et al., 2015).

Среди осложнений беременности при ПР статистически значимые различия по группам отмечены при дистрессе плода у 8,96% женщин: на сверхранних сроках – 2,4%, на ранних сроках – 11,7%; при ПР на сроке от 34 до 37 недель – у 8,3% ($p_{1,2}<0,05$ и $p_{1,3}<0,05$).

Частота ПР ($n=759$) при многоплодной беременности составила 11,46%. Можно считать, что при сверхранних ПР с массой новорожденных от 500 до 1000 г прогноз для многоплодной беременности является неблагоприятным, так как только 25% (2) двоен переводятся на второй этап выхаживания.

На ретроспективном этапе исследования определено, что при сверхранних и ранних ПР профилактика РДС проведена всего у 64,55% женщин, в том числе у 85,91% – в полном объеме. Полученные данные говорят о том, что профилактику РДС новорожденного не получила 1/3 нуждающихся женщин с ПР по причине отсутствия адекватного токолиза для возможности проведения профилактики, так как токолиз при угрозе ПР проводили всего у 1,82% (2) женщин.

Нами установлено, что при ПР ($n=759$) недостаточны меры по предупреждению быстрых (8,83%) и стремительных родов (2,64%), неадекватна диагностика ИЦН (2,64%) при недоношенной беременности, особенно на сверхранних и ранних сроках (10,0% ($p<0,05$), что напрямую подтверждает точку зрения авторов, считающих, что быстрые и стремительные роды оказывают неблагоприятное влияние на плод и новорожденного, его дальнейшее развитие и перинатальные исходы (Венцовский Б. М. и соавт. 2009). Нами отмечено, что в 75% наблюдений всех быстрых родов с массой новорожденных менее 1500 г зарегистрирована их гибель в раннем неонатальном периоде.

Принято считать, что вид предлежащей части плода и ведение родов оказывают существенное влияние на состояние здоровья и выживаемость новорожденного (Вещковский Б. М. и соавт., 2009). Нами установлено, что роды в тазовом предлежании при ПР (n=759) произошли у 9,5% женщин: в 1 группе – у 23,8%, во 2 группе – у 7,1% и в 3 группе – у 6%. Среди всех живорожденных роды у новорожденных с массой менее 1500 г в чисто ягодичном предлежании произошли у 11,11% женщин, роды в смешанном ягодичном предлежании у 3,03%. Характерно, что в 50,0% родов в тазовом предлежании новорожденные умерли в раннем неонатальном периоде и у всех масса при рождении составила 500–1000 г.

В нашем исследовании при ПР (n=759) родоразрешены путем операции кесарева сечения 33,07% женщин. На сверхранных сроках преобладают роды через естественные родовые пути (80,9%), на ранних сроках процент самостоятельных родов уменьшается (55,3%) ($p<0,05$).

Установлено, что причины кесарева сечения при ПР разнообразны, что подтверждается данными исследований (Лукаев А. А., 2015). Нами определено, что наиболее частой причиной кесарева сечения при ПР (n=251) является преэклампсия в 24,7%. Наиболее частой причиной родоразрешения абдоминальным путем при ПР с массой тела недоношенных новорожденных менее 1500 г (n=33) является дистресс плода в 36,36% ($p<0,05$). Анализ ПР (n=759) показал, что при преэклампсии у 54,4% (62 из 114) женщин беременность завершилась путем кесарева сечения, а при дистрессе плода – у 70,6% (48 из 68) ($p<0,05$).

Нами определено, что в третьем периоде родов нарушения отделения плаценты встречались чаще при сверхранных ПР у 14,3% (9) женщин, в связи с чем у них достоверно чаще проводили выскабливание полости матки ($p=0,0143$).

При клинико-лабораторных исследованиях при ПР диагностирована анемия беременных у 31,9% женщин, что отличается от данных авторов (Шишкин Е. А., 2013). Нами отмечено статистически достоверное преобладание анемии 3 степени у женщин с ПР на сверхранных сроках ($p<0,05$). Характерно, что при сверхранных и ранних ПР с массой недоношенных новорожденных от 500 до 1500 г анемия в стационаре была диагностирована у 50% женщин ($p<0,05$).

При анализе ультразвуковых данных обследования женщин при сверхранных и ранних ПР с массой новорожденных до 1500 г следует выделить патологию амниона, диагностированную в 35,46%.

По нашим данным, вагинит до поступления в стационар у беременных при сверхранных и ранних ПР диагностирован только у 9,1% женщин, из них только 50% женщин получали лечение. Нами отмечено, что в стационаре вагинит диагностирован практически у каждой второй беременной – 45,46%. Характерно, что при ПРПО у всех женщин диагностирован вагинит, сюда же вошли все случаи урогенитального трихомониаза и бактериального вагиноза

($p < 0,05$). Наши данные подтверждаются исследованиями авторов (Юрьевой Л. М., 2012; Аракелян В. Ф., 2014).

Хориоамнионит при ПРПО был диагностирован до и во время родов у 3,3% (25) женщин. В 1 группе хориоамнионит возник у 11,1% женщин (в 33,33% от всех ПРПО в данной группе), во 2 группе – у 3,0% (в 6,75% от всех ПРПО в данной группе) и в 3 группе хориоамнионит при ПРПО диагностирован не был ($p < 0,05$). С достоверно большей вероятностью (25 женщин) хориоамнионит клинически диагностирован у 14,55% (16) женщин при сверхранных и ранних ПР с массой новорожденных от 500 до 1500 г ($p = 0,0011$), из них в 50% (8) новорожденные умирают в раннем неонатальном периоде, а в 33,33% (6) происходит антенатальная гибель плодов.

При патологоанатомическом исследовании плаценты хориоамнионит гистологически диагностирован у 37,27% (41) женщин при сверхранных и ранних ПР с массой недоношенных новорожденных от 500 до 1500 г., что подтверждается исследованиями авторов (Никитина Е. В., 2011; Клименко Т. М. и Левченко Л. А., 2011; Сейталица И. А. и соавт., 2012).

Нами выявлена умеренная корреляционная зависимость между мертворождением и наличием генитального герпеса и ОРВИ, возникших в сроке гестации до 20 недель ($R = 0,311$, $p = 0,0067$). Следовательно, инфекционный фактор не только способствует развитию ПР на сверхранных и ранних сроках, но и возникновению перинатальных потерь ($p < 0,05$).

При ПР на сверхранных и ранних сроках масса недоношенных новорожденных соответствовала гестационному сроку в 79,23% ($p < 0,05$). При ретроспективном исследовании выявлена прямая сильная зависимость между сроком гестации и массой ребенка ($r = 0,732$, $p < 0,001$), при ПР на сверхранных и ранних сроках – $r = 0,912$, $p < 0,001$.

Полученные нами данные показали, что соотношение недоношенных новорожденных по полу практически одинаковое (62 мальчика и 60 девочек) при сверхранных и ранних ПР с массой недоношенных новорожденных от 500 до 1500 г. Нами выявлена тенденция к большей жизнеспособности девочек ($p = 0,0663$). Среди всех мертворождений количество девочек преобладает: 56,52% (13) девочек и 43,48% (10) мальчиков ($p = 0,4356$). При ранней и поздней неонатальной смерти количество мальчиков преобладает: 70,59% (24) мальчиков и 29,41% (10) девочек ($p = 0,0057$). Из всех 62 мальчиков погибли 38,7% (24), из всех 60 девочек – 16,7% (10) ($p = 0,0057$). Шансы выжить у девочек почти в 2 раза выше, чем у мальчиков: ОШ=1,95 (95% ДИ 0,95–4,02). Полученные нами данные согласуются с исследованиями авторов (Серов В. Н., Тютюнник В. Л., Балушкина А. А., 2013; Тажетдинов Е. Х., 2014).

При рождении состояние недоношенных новорожденных оценивали по шкале Апгар. Определена средняя оценка по шкале Апгар для каждой возрастной группы недоношенных

новорожденных: при сверхранных ПР на 1 минуте – $5,4 \pm 1,3$ балла, на 5 минуте – $5,8 \pm 1,6$ балла; при ранних ПР на 1 минуте – $6,3 \pm 1,3$ балла, на 5 минуте – $7,2 \pm 1,3$ балла ($p < 0,05$).

Установлено, что если на 5 минуте оценка по шкале Апгар составляет менее 7 баллов, то прогноз для недоношенных новорожденных неблагоприятный. Характерно, что при ранней и поздней неонатальной смерти в 67,65% оценка на 5 минуте по шкале Апгар составила менее 7 баллов, а среди детей, переведенных на второй этап выхаживания – только в 15,15% ($p < 0,05$). Данная закономерность характерна в большей степени для новорожденных с массой при рождении менее 1000 г, так как в этой группе у 77,78% детей при ранней и поздней неонатальной смерти оценка на 5 минуте по шкале Апгар составила менее 7 баллов, а в группе от 1000 до 1500 г – только у 28,57% детей. Следовательно, вес при рождении менее 1000 г и оценка на 5 минуте по шкале Апгар менее 7 баллов являются неблагоприятным прогностическим признаком выживаемости для недоношенных новорожденных (ОШ=11,25 (95% ДИ – 2,40–50,93)), что подтверждается данными литературы (Джон П. Клоерти 2010).

В родильном зале недоношенные новорожденные с массой при рождении от 500 до 1500 г в 75,75% нуждаются в проведении реанимация до этапа В и в 24,24% до этапа А. Характерно, что в 87,5% реанимация прекращалась на этапе А среди новорожденных при ранних ПР, а в 94,34% новорожденные при сверхранных ПР нуждались в проведении АВС реанимации до этапа В ($p < 0,05$).

На второй этап выхаживания переведено только 53,28% (65) недоношенных новорожденных с экстремально низкой и очень низкой массой тела. В тяжелом состоянии переведено 29,23% новорожденных: 50% (13 из 26) при сверхранных ПР и 15,4% (6 из 39) при ранних ПР ($p = 0,0026$); в состоянии средней степени тяжести переведено 70,77% новорожденных: 50% (13) при сверхранных ПР и 84,6% (33) при ранних ПР ($p < 0,05$).

Определено, что средняя длительность пребывания в отделении реанимации и интенсивной терапии среди недоношенных при ПР на сверхранных сроках ($9,5 \pm 1,7$ дней) короче, чем при ПР на ранних сроках ($8,5 \pm 1,3$ дней) ($p = 0,0014$).

Мы отметили высокую частоту заболеваемости среди переведенных на второй этап выхаживания новорожденных при ПР на сверхранных и ранних сроках: постнатальная пневмония диагностирована у 49,23% детей, внутриутробная инфекция в виде врожденной пневмонии – у 7,69% новорожденных, болезнь гиалиновых мембран – у 3,08% детей, –задержка роста плода – у 26,15% детей, внутрочерепные кровоизлияния – у 21,54% детей, врожденные пороки развития – у 3,08%, некротизирующий энтероколит – у 1,54%. Полученные данные сопоставимы с исследованиями авторов (Серов В. Н, Сухорукова О. И., 2014; Серова О. Ф. и соавт., 2014), которые показывают преобладание инфекции в структуре заболеваемости недоношенных новорожденных.

Нами проведен ROC-анализ с целью выявления критерия выживаемости новорожденных с массой тела до 1500 г. Для прогноза ранней неонатальной смертности при ПР получена хорошая модель (площадь под кривой $AUC=0.705\pm 0.055$), при которой выявлена точка «cut off» по весу детей, равная 840 г: $p<0.001$, $ОШ=7.06$ (95% ДИ – 2.86-17.40), $ОР=3.64$ (95% ДИ – 1.98-6.70). Также для прогноза ранней неонатальной смертности получена хорошая модель по сроку гестации (площадь под кривой $AUC=0.712\pm 0.054$), при которой выявлена точка «cut off», равная 25,5 нед: $p<0.001$, $ОШ=6.11$ (95% ДИ - 2.48-15.04), $ОР=3.17$ (95% ДИ - 1.81-5.53).

Следовательно, порогом для выживания глубоко недоношенных новорожденных является масса при рождении более 840 г, а гестационный возраст более 25,5 недель ($p<0.001$), что частично сопоставимо с данными литературы (Башмакова Н. В., 2014).

Перинатальная смертность за период проводимого нами ретроспективного исследования на клинических базах составила 29,75 %, мертворождаемость – 16,8 %. Общее количество мертворождений составило 114, причем из них антенатальная смертность – 99 детей, интранатальная – 15; ранняя неонатальная смертность – 86 детей.

Мертворождаемость среди недоношенных составила 92 (12,12%) ребенка (антенатальная смертность – 80 (10,54%), интранатальная – 12 (1,58%)), ранняя неонатальная смертность составила 75 (9,88%) детей. В 1 группе антенатальная смертность составила 38 (30,16%) детей, интранатальная – 8 (6,3%); во 2 группе – 36 (9,78%) и 3 (0,82%), соответственно; в 3 группе – 6 (2,26%) и 1 (0,38%), соответственно ($p<0.05$). Ранняя неонатальная смертность составила 75 (9,88%) детей, причем при сверхранних и ранних ПР – 54 (7,12%), при ПР на сроке от 34 до 37 недель – 21 (2,76%). При сверхранних и ранних ПР с массой недоношенных новорожденных от 500 до 1500 г поздняя неонатальная смертность в родильном доме составила 6,56%.

Анализ перинатальной смертности 200 детей на клинических базах показал, что основное количество составили недоношенные: из всех мертворождений на ПР пришлось 80,70% (92 из 114), при антенатальной смертности – 80,81% (80 из 99), при интранатальной смертности – 80,00% (12 из 15), при ранней неонатальной смертности – 87,21% (75 из 86) ($p<0,05$), что сопоставимо с данными литературы (Серов В. Н. и соавт., 2014).

Следовательно, перинатальный исход для недоношенных новорожденных зависит от гестационного возраста и массы тела при рождении. Прогноз для новорожденных с массой тела при рождении менее 1500 г самый неблагоприятный по перинатальным исходам ($p<0.05$). Основная масса мертворождений и ранней неонатальной смерти приходится именно на этих новорожденных: 64,13% (59 из 92) мертворождений, 72,00% (54 из 75) неонатальной смерти. В нашем исследовании ПР с массой тела новорожденных менее 1500 г составили 35,31% (268), что существенно повлияло на перинатальные показатели (более $1/3$ всех ПР).

Коэффициент перинатальной смертности при ПР (n=759) составил 196,01‰, коэффициент мертворождаемости – 108,00‰. С достоверно большей частотой перинатальные показатели были выше при сверхранных и ранних ПР с массой недоношенных новорожденных от 500 до 1500 г: перинатальная смертность – 401,64‰, мертворождаемость – 188,53‰ (p<0,05); при массе от 500 до 800 г – 810,81‰ и 378,38‰ (p<0,05); при массе от 800 до 1000 г – 242,42‰ и 90,91‰ (p<0,05); при массе от 1000 до 1500 г – 211,54‰ и 115,39‰ соответственно (p<0,05).

При проведении клинико-патологоанатомического исследования установлено, что клинический и патологоанатомический диагнозы совпадали при ранней и поздней неонатальной смерти при сверхранных и ранних ПР с массой недоношенных новорожденных от 500 до 1500 г.

Перинатальная смертность при ПР обусловлена инфекционным фактором: врожденная инфекционная болезнь диагностирована в 44,45% при сверхранных и в 28,57% при ранних ПР, врожденная пневмония – в 18,52% при сверхранных и в 28,57% – при ранних ПР, постнатальная пневмония – в 11,11% при сверхранных и в 14,29% – при ранних ПР, сепсис – в 7,41% при сверхранных ПР. Определено, что основным патогенетическим механизмом перинатальной смерти является гипоксия: внутричерепные и внутрижелудочковые кровоизлияния нестрематического генеза диагностированы в 81,48% при сверхранных и в 71,43% при ранних ПР, отек и набухание вещества головного мозга – в 77,78% и 71,43%, соответственно; синдром полиорганной недостаточности – в 51,85% и 57,14%, соответственно, причем при синдроме полнорганной недостаточности в 92,86% при сверхранных и в 75,0% при ранних ПР диагностирована дыхательная недостаточность 3 степени, синдром дыхательных расстройств – в 33,33% при сверхранных и в 28,57% при ранних ПР. Наши результаты подтверждают данные публикаций о преобладании инфекционного фактора в структуре причин ранней и поздней неонатальной смерти (Кравченко Е. Н., 2011; Серова О. Ф. и соавт., 2014).

Проведенный ретроспективный анализ показывает, что практический врач чаще встречается с уже начавшимися ПР, что затрудняет своевременность лечебных мероприятий и ухудшает отдаленные перинатальные исходы. Это подтверждает актуальность выбранного научного направления, сложность диагностики и профилактических мероприятий при ПР.

На этапе проспективного исследования перед проведением острого токолиза беременным при поступлении, а также через 1 ч, 48 ч и через 7 суток выполняли клиническую и ультразвуковую оценку состояния шейки матки для определения целесообразности токолитической терапии и в дальнейшем оценки ее эффективности. Исходная длина шейки матки при поступлении у пациенток, получавших блокатор окситоциновых рецепторов и β-адреномиметик, была сопоставима по средним показателям (18,4±1,2 мм и 19,2±1,4 мм,

соответственно). Каждая вторая пациентка с угрожающими ПР в обеих группах имела укорочение шейки матки менее 20 мм ($p>0.05$).

Перед токолитической терапией проводилась регистрация сократительной активности матки и ее графическое подтверждение при помощи КТГ. Средняя частота маточных сокращений у пациенток основной группы составила 7.6 ± 0.4 , у пациенток группы сравнения – 6.9 ± 0.2 ($p>0.05$). Профилактика РДС плода начиналась параллельно с токолитической терапией.

Средняя длина шейки матки в основной группе и группе сравнения через один час от начала токолиза по данным динамической ультразвуковой цервикометрии достоверно не отличалась (15.3 ± 1.1 мм и 14.8 ± 1.3 мм, соответственно) ($p>0.05$). Отмечено прогрессирование родовой деятельности на фоне токолиза у 15,0% (16) женщины, получавших атозибан, и у 12,9% (32) – гексопреналина сульфат ($p>0.05$).

При использовании атозибана и гексопреналина сульфата нами не было отмечено достоверных различий по данным динамической ультразвуковой цервикометрии и пролонгированию беременности на протяжении 48 часов терапии при одноплодной беременности (14.9 ± 1.3 мм и 14.3 ± 1.2 мм, соответственно) ($p>0.05$). При многоплодной беременности средняя длина шейки матки и количество женщин, не родивших на протяжении 48 часов от начала лечения, достоверно выше в группе гексопреналина (9.6 ± 1.3 и 14.4 ± 1.1 мм, соответственно) ($p<0.05$). Подтверждаются данные Европейской Ассоциации перипатальной медицины по ведению самопроизвольных ПР о том, что УЗИ – более информативный и объективный метод исследования при угрожающих ПР (Gian Carlo Di Renzo et al., 2011).

По нашим данным достоверной разницы в пролонгировании беременности на протяжении 48 ч от старта терапии при использовании атозибана и гексопреналина сульфата нами отмечено не было при одноплодной беременности. При многоплодной беременности количество женщин, не родивших на протяжении 48 ч, достоверно выше в группе гексопреналина в 1,4 раза.

Количество женщин, прошедших первичную конечную точку исследования (не родивших в течение 7 суток после начала лечения), в группе атозибана составило 77,6%, а в группе β 2-адреномиметиков – 71,0% ($p>0.05$). Количество женщин, не родивших через 48 ч после начала лечения составило 85,1% и 87,1%, соответственно ($p>0.05$). Полученные нами данные подтверждаются рандомизированными исследованиями (Wex J. et al., 2011).

Статистически определено, что комплексная конечная точка (эффективность плюс безопасность), которая измерялась количеством женщин, не родивших через 7 дней после монотерапии одним из препаратов, была значительно выше в группе атозибана – 59,8% ($n=64$), сравнительно с группой β 2-адреномиметиков – 47,2% ($n=117$) ($p<0.05$). Таким образом,

преодоление комплексной конечной точки исследования в обеих группах достоверно отличалось, а именно в 1,3 раза ($p<0.05$).

Средняя длина шейки матки через 7 суток от начала токолиза монопрепаратом у пациенток исследуемых групп достоверно отличалась, составив $14,6\pm 1,2$ мм в группе атозибана и $11,2\pm 1,4$ мм – в группе гексопреналина сульфата, что является подтверждением эффективности предложенной нами тактики ведения ПР ($p<0,01$).

Оценка частоты побочных эффектов показала, что нежелательным эффектом, который встречался наиболее часто в исследовании, была тахикардия на фоне приема гексопреналина сульфата. При приеме β_2 -адреномиметиков у беременных достоверно чаще возникали побочные эффекты: ($p<0,05$) в отличие от приема блокаторов окситоциновых рецепторов: тахикардия – у 75,4% и 5,6% женщин; рвота – у 21,7% и 6,5% женщин; головная боль – у 18,5% и 9,3%; тремор – у 15,7% и 1,8%; одышка – у 7,2% и 0,9%; за грудиной боль – у 4,8% и 0,9% женщины, соответственно. Следовательно, частота одного побочного эффекта у матери составила 8,4% в группе атозибана и 80,2% в группе гексопреналина ($p<0,05$).

Токолитическую терапию прекратили из-за побочных эффектов 14,9% женщин в группе β_2 -адреномиметиков, а в группе атозибана лишь 3,7% ($p<0,01$). Средняя частота сердечных сокращений, когда медикаментозная терапия была прекращена, составила $86,2\pm 0,8$ ударов в минуту в группе атозибана и $124,7\pm 0,4$ – в группе β_2 -адреномиметиков ($p<0,01$).

Введение альтернативных токолитических препаратов с целью купирования симптомов угрожающих ПР, начинали через час от начала токолиза при прогрессировании родовой деятельности и отсутствии эффекта от монотерапии, после клинической оценки данных КТГ исследования и динамической ультразвуковой цервикометрии. У пациенток, которым токолиз проводили блокатором окситоциновых рецепторов, необходимость назначения альтернативных токолитиков была достоверно ниже (36,4%), чем в группе, где использовали гексопреналина сульфат (47,6%) ($p<0,05$).

Выявлено статистически достоверное влияние β_2 -адреномиметиков на сердечно-сосудистую систему плода ($p<0,05$). Тахикардия у плода зарегистрирована по данным антенатальной КТГ у 27,8%, то есть у каждой четвертой пациентки на фоне приема гексопреналина сульфата и у 3,7% женщин, получавших атозибан ($p<0,01$). Дистресс плода был зарегистрирован у 4,8% беременных в группе сравнения и 3,7% пациенток основной группы, но достоверных различий между группами не выявлено ($p>0,05$).

Достоверных отличий в сроках беременности, при которых произошли роды в исследуемых группах, также выявлено не было. Средний срок родов составил $35,8\pm 0,4$ нед в группе атозибана и $34,9\pm 0,3$ нед в группе гексопреналина сульфата ($p>0,05$). Не было достоверных отличий по частота кесарева сечения: 13,0% у пациенток основной группы и

16,1% – в группе сравнения ($p>0,05$). Масса тела младенцев при рождении была примерно одинаковой в обеих группах: $2643,5 \pm 154,8$ г в основной группе и $2586,3 \pm 147,4$ г – в группе сравнения ($p>0,05$).

Оценка по шкале Апгар на 1 минуте в основной группе составила $8,5 \pm 0,2$ балла, на 5 минуте – $9,6 \pm 0,2$ балла; в группе сравнения, соответственно, $7,8 \pm 0,3$ и $8,9 \pm 0,3$ балла ($p<0,05$). Следовательно, процесс адаптации в раннем неонатальном периоде у новорожденных основной группы проходил с меньшими отклонениями от нормы в сопоставлении с группой сравнения, что также подтверждает эффективность предложенной методики предупреждения ПР у женщин высокого риска.

При анализе перинатальной заболеваемости нами отмечена положительная корреляционная связь между группами по частоте встречаемости РДС новорожденного у 13,1% в основной группе и у 21,4% детей в группе сравнения; и гипоксии/асфиксии в родах – у 1,9% и 9,8% детей, соответственно ($p>0,05$).

Частота РДС новорожденных у пациенток, получивших атозибан, была ниже в 1,6 раза по сравнению с пациентками, получившими гексопреналина сульфат: 13,1% и 21,4%, соответственно. ($p>0,05$). Достоверной разницы по другим нозологиям у недоношенных детей, таких как апноэ новорожденных, брадикардия, анемия, тромбоцитопения, гипотония, сепсис и ВЖК, нами в исследуемых группах выявлено не было ($p>0,05$).

Уровень перинатальной смертности, связанной с осложнениями (инфекциями/сепсисом, РДС, некротизирующим энтероколитом и ВЖК), подтвержденными патологоанатомическими исследованиями, составил 9,3 % в основной группе и 16,1 % в группе сравнения ($p<0,05$).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Подводя итоги проведенного исследования, можно заключить, что одним из резервов снижения перинатальной заболеваемости и смертности при ПР является повышение эффективности токолитической терапии. Использование блокатора окситоциновых рецепторов в сочетании с динамической ультразвуковой цервикометрией позволяет провести полный курс профилактики РДС и пролонгировать беременность более чем на 7 суток и, тем самым, повысить адаптационные возможности недоношенных новорожденных и улучшить перинатальные показатели.

Проведенное исследование позволяет сделать следующие **выводы**:

1. Преждевременные роды в учреждениях III уровня Республики Крым происходят с частотой 11,45%, из них сверхранние – в 16,60%, ранние – в 48,49%, на сроке от 34 до 37 недель – в 34,91%. В 92,49% ПР происходят у женщин наиболее активного репродуктивного возраста

(от 19 до 38 лет), причем в 48,75% – у первородящих, а при массе новорожденных менее 1500 г в 33,33% – у первобеременных женщин ($p < 0,05$).

2. Достоверными факторами риска ПР следует считать: незарегистрированный брак и матери-одиночки (56,25%, $p < 0,05$); служащие женщины (63,64%, $p < 0,05$); аборт в анамнезе (61,82%, $p = 0,004$); инфекции половых путей (45,46%, $p < 0,05$); заболевания шейки матки (36,36%, $p < 0,05$).

3. Осложнениями беременности при ПР являются: ПРПО – 37,0% ($p < 0,05$); анемия – 31,9% ($p < 0,05$); угроза прерывания беременности до 20 недель – 30,9% ($R = 0,427$, $p = 0,008$); преэклампсия – 15,02% ($p < 0,05$); дистресс плода – 8,96% ($p < 0,05$). Достоверно чаще встречается анемия 3 степени у женщин с ПР в сверхранних сроках ($p < 0,05$); дистресс плода при ПР в сроке от 28 до 34 недель – 11,7% ($p < 0,05$); преэклампсия при ПР в ранние сроки – 18,11% ($p < 0,05$).

4. Преждевременные роды существенно повышают перинатальную заболеваемость и смертность (196,01 ‰), мертворождаемость (108,00 ‰). При массе недоношенных новорожденных от 500 до 1500 г достоверно повышается перинатальная смертность – 401,64 ‰, мертворождаемость – 188,53 ‰ ($p < 0,05$); при массе от 500 до 800 г перинатальная смертность – 810,81 ‰, мертворождаемость – 378,38 ‰ ($p < 0,05$); при массе от 800 до 1000 г перинатальная смертность – 242,42 ‰, мертворождаемость – 90,91 ‰ ($p < 0,05$); при массе от 1000 до 1500 г перинатальная смертность – 211,54 ‰, мертворождаемость – 115,39 ‰ ($p < 0,05$). В основе патогенеза перинатальных потерь лежит перинатальная инфекция и гипоксия (врожденная инфекционная болезнь – 36,51%, $p < 0,05$; внутрижелудочковые кровоизлияния нетравматического генеза – 76,46%, $p < 0,05$).

5. Неблагоприятный прогностический признак – оценка состояния новорожденных с экстремально низкой массой тела менее 7 баллов на 5 минуте по шкале Апгар: в 77,78% они погибают в раннем и позднем неонатальных периодах ($OШ = 11,25$, $p < 0,05$). Новорожденные с экстремально низкой массой тела в 94,34% нуждаются в проведении АВС-реанимации до этапа В ($p < 0,05$). Переводу на второй этап выхаживания подлежат только 53,29% детей с массой при рождении менее 1500 г ($p < 0,05$). У 49,23% переведенных детей развивается постнатальная пневмония ($p < 0,05$).

6. Самыми неблагоприятными следует считать ПР с массой недоношенных новорожденных от 500 до 1500 г: из всех мертворождений при ПР на них приходится 64,13%, а неонатальная смертность достигает 72,00%. Выживаемость девочек с массой при рождении менее 1500 г почти в 2 раза выше, чем мальчиков ($OШ = 1,95$). Порогом для выживания глубоко недоношенных новорожденных является масса тела более 840 г ($OШ = 7,06$, $OR = 3,64$, $p < 0,001$), а гестационный возраст – более 25,5 нед ($OШ = 6,11$, $OR = 3,17$, $p < 0,001$).

7. Акушерская тактика при угрозе ПР на сроке от 24 до 34 недель, основанная на токолитической терапии и динамической ультразвуковой цервикометрии, позволяет провести полный курс профилактики РДС и пролонгировать беременность более чем на 7 суток и, тем самым, повысить адаптационные возможности недоношенных новорожденных и улучшить перинатальные показатели. Эффективность токолиза выше при использовании блокаторов окситоциновых рецепторов, в сравнении с β_2 -адреномиметиками: частота отмены препарата из-за побочных эффектов реже в 4,03 раза (3,7% и 14,9%, соответственно) ($p < 0,05$); пролонгирование беременности более чем на 7 суток происходит чаще в 1,3 раза (59,8% и 47,2%, соответственно) ($p < 0,05$); необходимость дополнительных средств купирования ПР возникает реже в 1,3 раза (36,4% и 46,5%, соответственно) ($p < 0,05$).

8. Предлагаемый алгоритм предупреждения ПР с применением блокатора окситоциновых рецепторов и динамической ультразвуковой цервикометрией позволяет улучшить перинатальные исходы: пролонгировать беременность более чем на 7 суток от начала монотерапии; провести полный курс профилактики РДС плода глюкокортикоидами; снизить частоту дыхательных расстройств в 1,6 раза (13,1% и 21,4%, соответственно) ($p < 0,05$); уменьшить частоту побочных эффектов терапии в 9,6 раза (8,4% и 80,2%, соответственно) ($p < 0,05$); снизить перинатальную смертность в 1,73 раза (9,3% и 16,1%, соответственно) ($p < 0,05$).

Полученные результаты позволяют дать следующие **практические рекомендации**:

1. В женских консультациях необходимо формирование групп женщин высокого риска ПР (женщины с незарегистрированным браком и одинокие; служащие женщины; женщины с абортами в анамнезе; инфекциями половых путей; заболеваниями шейки матки).

2. Всем беременным с угрозой ПР необходима цервикометрия. При сроке гестации от 22 до 34 недель, длине шейки матки менее 30 мм и наличии более 4 сокращений матки в течение 30 минут необходим токолиз блокатором окситоциновых рецепторов и профилактика РДС. Это позволяет пролонгировать беременность более чем на 7 суток от начала монотерапии у 59,8% беременных, повысить адаптационные возможности недоношенных новорожденных и улучшить перинатальные исходы.

3. Предложенная нами тактика ведения пациенток с угрозой ПР, основанная на токолизе блокатором окситоциновых рецепторов с динамической ультразвуковой оценкой шейки матки во время проведения токолиза, позволяет уменьшить необходимость дополнительных средств купирования ПР в 1,3 раза; снизить частоту дыхательных расстройств в 1,6 раз; уменьшить частоту побочных эффектов терапии в 9,6 раз; снизить перинатальную смертность в 1,73 раза.

Динамическую ультразвуковую цервикометрию у пациенток с угрозой развития ПР следует проводить трансвагинальным датчиком с частотой 7,5 МГц в режимах сканирования в

двухмерной серой шкале и цветного доплеровского картирования до проведения острого токолиза, через 1 час, 48 часов и через 7 суток после начала терапии. Проводят не менее трех измерений длины шейки матки в течение 2-3 минут и минимальное значение, которое удовлетворяет всем вышеупомянутым критериям, принимают как истинное и фиксируют в протоколе ультразвукового исследования.

Беременные с достоверной угрозой ПР подлежат мониторингу с использованием постоянного кардиотензометрического датчика для диагностики начала родовой деятельности и проведения мероприятий, направленных на предупреждение развития быстрых и стремительных родов.

4. Для более раннего начала токолиза атозибаном и динамической цервикометрии необходимо создать условия для начала лечения в учреждениях II уровня, женских консультациях, скорой помощи. Главное – соблюдение принципов маршрутизации беременных с угрозой ПР и преемственности терапии в перинатальном центре.

Перспективы дальнейшей разработки темы. Наиболее эффективными направлениями для снижения неонатальной заболеваемости и перинатальной смертности при ПР являются:

- изучение патогенетических механизмов ПР, возникающих задолго до появления субъективных жалоб беременных, для внедрения эффективных методик профилактики;
- разработка и внедрение эффективных схем для профилактики и лечения инфекций во время беременности, как основного фактора риска и патогенетического механизма прерывания беременности;
- углубленное изучение катамнеза недоношенных новорожденных от матерей, получивших разные виды токолитической терапии.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Сравнительный анализ различных способов ведения послеродового периода / Заболотнов В. А., Рыбалка А. Н., Зядинов А. А. [та ін.] // Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України. – К.: «Інтермед», 2010. – С. 560-563.
2. Зядинов, А. А. Динамика терапевтической и акушерской патологии среди жителей Крыма / А. А. Зядинов // Теоретические и практические аспекты современной медицины: Матер. 82 Международн. научно-практич. конф. студентов и молодых учёных. – Симферополь: ИЦ КГМУ, 2010. – С. 8.
3. Зядинов, А. А. Антенатальная гибель обоих плодов из монохориальной моноамниотической двойни / А. А. Зядинов // Теоретические и практические аспекты

современной медицины: Матер. 82 Международн. научно-практич. конф. студентов и молодых учёных. – Симферополь: ИЦ КГМУ, 2010. – С. 19.

4. Ziyadinov, A. A. The study of morbidity of premature newborns in Crimea / A. A. Ziyadinov // Теоретические и практические аспекты современной медицины: Матер. 83 Международн. научно-практич. конф. студентов и молодых учёных. – Симферополь: ИЦ ГУ КГМУ, 2011. – С. 190-191.

5. Зиядинов, А. А. Риски преждевременных родов / А. А. Зиядинов, А. Н. Рыбалка, С. С. Аникин // Таврический медико-биологический вестник. – 2012. – Т. 15. – № 2. – Ч. 2 (58) – С. 257-260.

6. Зиядинов, А. А. Пути снижения перинатальной заболеваемости и смертности при преждевременных родах / А. А. Зиядинов, А. Н. Рыбалка // Таврический медико-биологический вестник. – 2012. – Т. 15. – № 4 (60) – С. 152-155.

7. Рыбалка, А. Н. Факторы риска возникновения преждевременных родов / А. Н. Рыбалка, А. А. Зиядинов // Крымский журнал экспериментальной и клинической медицины. – 2012. – Т. 2. – № 3-4 (7-8). – С. 55-57.

8. Зиядинов, А. А. Преждевременные роды в структуре перинатальной смертности в Крыму / А. А. Зиядинов // Теоретические и практические аспекты современной медицины: Матер. 84 Международн. научно-практич. конф. студентов и молодых учёных. – Симферополь: ИЦ ГУ КГМУ, 2012. – С. 22.

9. Зиядинов, А. А. Причины преждевременных родов / А. А. Зиядинов // Теоретические и практические аспекты современной медицины: Матер. 84 Международн. научно-практич. конф. студентов и молодых учёных. – Симферополь: ИЦ ГУ КГМУ, 2012. – С. 22-23.

10. Зиядинов, А. А. Прогноз для недоношенных новорожденных с массой тела менее 1500 грамм / А. А. Зиядинов // Теоретические и практические аспекты современной медицины: Матер. 85 Международн. научно-практич. конф. студентов и молодых учёных. – Симферополь: ИЦ ГУ КГМУ, 2013. – С. 29-30.

11. Ziyadinov, A. A. Features of conducting premature birth / A. A. Ziyadinov // Теоретические и практические аспекты современной медицины: Матер. 85 Международн. научно-практич. конф. студентов и молодых учёных. – Симферополь: ИЦ ГУ КГМУ, 2013. – С. 210-211.

12. Характеристика недоношенных новорожденных с экстремально низкой и очень низкой массой тела: прогноз и пути решения проблемы / А. Н. Рыбалка, В. А. Заболотнов, А. А. Зиядинов [и др.] // Таврический медико-биологический вестник. – 2013. – Т. 16. – №2. – Ч. 1(62) – С. 200-204.

13. Преждевременные роды с низкой массой тела новорожденных / А. Н. Рыбалка, А. А. Зиядинов, В. А. Заболотнов [и др.] // Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України. – К.: «Поліграф плюс», 2013. – С. 337-341.

14. Зиядинов, А. А. Показания к оперативному родоразрешению при преждевременных родах // Теоретические и практические аспекты современной медицины: Матер. 86 Международн. научно-практич. конф. студентов и молодых учёных. – Симферополь: ИЦ ГУ КГМУ, 2014. – С. 29.

15. Ziyadinov, A. A. Caesarean delivery at preterm labor / A. A. Ziyadinov // Теоретические и практические аспекты современной медицины: Матер. 86 Международн. научно-практич. конф. студентов и молодых учёных. – Симферополь: ИЦ ГУ КГМУ, 2014. – С. 271.

16. Зиядинов, А. А. Причины кесарева сечения при преждевременных родах / А. А. Зиядинов, А. Н. Сулима, А. Н. Рыбалка // Таврический медико-биологический вестник. – 2015. – Т. 18. – № 1. – Ч. 1 (69) – С. 44-47.

17. Зиядинов, А. А. Особенности кесарева сечения при преждевременных родах / А. А. Зиядинов // Репродуктивный потенциал России: версии и контраргументы. Тезисы VIII общероссийского семинара. – Сочи. – 2015. – С. 36-37.

18. Зиядинов, А. А. Сравнительная оценка эффективности токолитической терапии и перинатальные исходы при преждевременных родах / А. А. Зиядинов, А. Н. Сулима // Вестник уральской медицинской академической науки. – 2015. – № 4 (55). – С. 40-45.

ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫЕ РОДЫ: ФАКТОРЫ РИСКА, СОСТОЯНИЕ ПЛОДА И
НОВОРОЖДЕННОГО, КРИТЕРИИ ПРОГНОЗА

Зиядинов Арсен Аблямитович

(Россия)

В диссертационном исследовании выделены наиболее существенные факторы риска, уточнены причины и расширены представления о патогенезе преждевременных родов. Выявлены особенности неонатальной адаптации недоношенных новорожденных при преждевременных родах на разных сроках гестации. Разработана научная идея, дополняющая современную концепцию профилактики преждевременных родов. Обосновано преимущество применения методики использования блокатора окситоциновых рецепторов при токолитической терапии в сочетании с динамической ультразвуковой цервикометрией. Оценены особенности течения беременности, родов, послеродового периода, состояния плода и новорожденного после применения у беременных различных медикаментозных схем токолитической терапии. Предложен алгоритм ведения беременных с угрозой преждевременных родов, который при внедрении позволяет пролонгировать беременность более чем на 7 суток от начала монотерапии ($p<0,05$), снизить частоту дыхательных расстройств ($p<0,05$), уменьшить частоту побочных эффектов терапии ($p<0,05$) и улучшить перинатальные показатели ($p<0,05$).

PREMATURE BIRTH: RISK FACTORS, FETAL AND NEONATE CONDITION,
PROGNOSIS CRITERION

Ziyadinov Arsen Ablyamitovich

(Russia)

The thesis research placed special emphasis on the most essential risk factors, specified the reasons and widened the concept of the premature birth pathogenic mechanisms. The special aspects have been defined for the neonatal adaptation of premature infants' delivered with different gestation age in premature birth. The scientific idea has been elaborated that completes the modern concept of premature delivery prevention. The advantage of usage and efficiency has been grounded and proved with regard to the oxytocin receptors blocker in comparison with the β_2 -adrenomymetics during tocolytic therapy with dynamic ultrasound cervicometry. The assessment of specific aspects of pregnancy flow, delivery, post-delivery period, fetal and neonate condition has been made with the pregnant who obtained tocolytic therapy upon different medicamentous protocols. The suggested algorithm for tocolytic therapy with dynamic ultrasound cervicometry along with applied oxytocin receptors blocker makes it possible to prolong the pregnancy more then for 7 days from the start of monotherapy ($p<0,05$), to decrease the breathing disorder occurrence ($p<0,05$), to lessen the occurrence of the therapy side-effects and to improve the perinatal indices ($p<0,05$).

ДЛЯ ПРИМЕЧАНИЙ

1999

2000

2001

2002

2003

2004

2005

2006

2007

2008

2009

2010

2011

2012

2013

2014

2015

2016

2017

2018

2019

2020

2021

2022

2023

2024

2025

2026

2027

2028

2029

2030

2031

2032

2033

2034

2035

2036

2037

2038

2039

2040

2041

2042

2043

2044

2045

2046

2047

2048

2049

2050

2051

2052

2053

2054

2055

2056

2057

2058

2059

2060

2061

2062

2063

2064

2065

2066

2067

2068

2069

2070

2071

2072

2073

2074

2075

2076

2077

2078

2079

2080

2081

2082

2083

2084

2085

2086

2087

2088

2089

2090

2091

2092

2093

2094

2095

2096

2097

2098

2099

2100

2101

2102

2103

2104

2105

2106

2107

2108

2109

2110

2111

2112

2113

2114

2115

2116

2117

2118

2119

2120

2121

2122

2123

2124

2125

2126

2127

2128

2129

2130

2131

2132

2133

2134

2135

2136

2137

2138

2139

2140

2141

2142

2143

2144

2145

2146

2147

2148

2149

2150

2151

2152

2153

2154

2155

2156

2157

2158

2159

2160

2161

2162

2163

2164

2165

2166

2167

2168

2169

2170

2171

2172

2173

2174

2175

2176

2177

2178

2179

2180

2181

2182

2183

2184

2185

2186

2187

2188

2189

2190

2191

2192

2193

2194

2195

2196

2197

2198

2199

2200

2201

2202

2203

2204

2205

2206

2207

2208

2209

2210

2211

2212

2213

2214

2215

2216

2217

2218

2219

2220

2221

2222

2223

2224

2225

2226

2227

2228

2229

2230

2231

2232

2233

2234

2235

2236

2237

2238

2239

2240

2241

2242

2243

2244

2245

2246

2247

2248

2249

2250

2251

2252

2253

2254

2255

2256

2257

2258

2259

2260

2261

2262

2263

2264

2265

2266

2267

2268

2269

2270

2271

2272

2273

2274

2275

2276

2277

2278

2279

2280

2281

2282

2283

2284

2285

Подписано в печать «17» октября 2016 г.

Формат 148*210 мм

Заказ № 271 тираж 100 экз.

Отпечатано: ИП Подгорнова А. А.

Свидетельство №314910232901259 от 25.11.2014 г.

г. Симферополь, ул. Пушкина 6, кв.29