

На правах рукописи

Гондаренко Анна Сергеевна

**ТАКТИКА ВЕДЕНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ ПРИ УГРОЖАЮЩИХ  
ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫХ РОДАХ В СРОКЕ 22-28 НЕДЕЛЬ**

14.01.01 – Акушерство и гинекология

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

30 НОЯ 2016



**006660922**

Москва – 2016

Работа выполнена в Федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования «Российский университет дружбы народов» Министерства образования и науки Российской Федерации.

**Научный руководитель:**

профессор кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии  
ФГАОУ ВО РУДН,

доктор медицинских наук, доцент

Галина  
Татьяна Владимировна

**Официальные оппоненты:**

Заведующая кафедрой акушерства, гинекологии и перинатологии ИППО ФГБУ ГНЦ «ФМБЦ имени А.И. Бурназяна» ФМБА России,

доктор медицинских наук, профессор

Серова  
Ольга Федоровна

Заведующий 2-м отделением акушерским патологии беременности ФБГУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И.

Кулакова» Минздрава РФ,  
доктор медицинских наук

Тетруашвили  
Нана Карглосовна

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

Защита диссертации состоится «13» декабря 2016 года в 11.00 часов по адресу, г. Москва, ул. Фотиевой, 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 года.

Ученый секретарь

диссертационного совета Д.212.203.01  
кандидат медицинских наук

Лебедева  
Марина Георгиевна

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность темы исследования.** Согласно последнему отчету Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ), ежегодно 15 миллионов детей рождаются преждевременно, что составляет более одной десятой от всего количества новорожденных в мире. Частота преждевременных родов (ПР) в мире колеблется в пределах 5–18% в зависимости от региона (Blencowe H. et al., 2012).

Основная причина роста ПР в развивающихся странах – низкий социально-экономический уровень большинства населения. В развитых странах рост ПР ассоциируется с широким внедрением вспомогательных репродуктивных технологий и увеличением частоты многоплодных беременностей (Beck S. et al., 2010; Скрипниченко Ю.П. и др., 2014).

Сверхранные роды в сроке до 28 недель составляют около 5% от всего количества ПР, однако в развитых странах они определяют более 45% перинатальной смертности (Blencowe H. et al., 2012). В России проблема сверхранных ПР приобрела особенно большое значение после вступления в силу приказа Минздравсоцразвития России № 1687н от 27.12.2011, утвердившего новые критерии рождения и учета новорожденных с 22 недель гестации.

Новорожденные с экстремально низкой массой тела (ЭНМТ) составляют группу риска развития тяжелых неврологических расстройств, слепоты, глухоты, инфекционных болезней, дисфункциональных нарушений со стороны дыхательной, пищеварительной и мочеполовой систем (Альбицкий В.Ю. и др., 2010; Трифонова А.С. и др., 2011). Все выше изложенное свидетельствует об актуальности научной задачи прогнозирования сверхранных ПР.

**Степень разработанности темы.** В исследованиях последних лет много внимания уделяется факторам риска ПР, к которым относят недонашивание и невынашивание в анамнезе, хирургическое лечение невоспалительных

заболеваний шейки матки, наличие очагов хронической инфекции в организме беременной. Однако влияние этих и других факторов на риск сверхранных ПР не так широко освещено в отечественной и зарубежной научной литературе.

Не до конца решенным остается вопрос определения вероятности родов в ближайшее время при клинических проявлениях угрожающих ПР, укорочении шейки матки. Влияние токолитической терапии, профилактики респираторного дистресс-синдрома (РДС) плода, способа родоразрешения на перинатальные исходы при сверхранных ПР, особенно в сроках до 26 недель гестации, также недостаточно изучены. Необходима четкая оценка влияния как антенатальных, так и интранатальных факторов на течение и исход родов в сроке менее 28 недель.

Недостаток подобной информации послужил основанием для выбора темы настоящего научного исследования.

**Цель исследования:** улучшить перинатальные исходы беременности при угрожающих преждевременных родах в сроке 22-28 недель.

**Задачи исследования:**

1. Определить структуру сверхранных преждевременных родов;
2. Провести анализ частоты осложнений у беременных, рожениц и родильниц при сверхранных преждевременных родах;
3. Оценить диагностическую ценность трансвагинальной ультразвуковой цервикометрии, экспресс-теста на содержание плацентарного альфамикроглобулина-1 (ПАМГ-1) во влагалищном секрете, экспресс-теста на содержание фосфорилированного протеина-1, связывающего инсулиноподобный фактор роста, (ПСИФР-1) в цервикальном отделяемом, в качестве методов диагностики преждевременных родов;
4. Выявить анте- и интранатальные факторы неблагоприятных перинатальных исходов при сверхранных преждевременных родах в зависимости от срока гестации;

5. Разработать комплексную прогностическую шкалу оценки риска сверххранних преждевременных родов.

**Научная новизна исследования.** В результате исследования разработана методика, позволяющая повысить точность вероятностного прогноза развития ПР, доказана перспективность ее использования в практике. Существенно дополнена концепция риска ПР, выявлены новые закономерности, определяющие перинатальный исход при сверххранних ПР.

**Теоретическая и практическая значимость исследования.** Расширены представления о патогенезе сверххранних ПР, уточнены факторы риска развития и неблагоприятного исхода сверххранних ПР. Доказаны положения, способствующие повышению результативности маршрутизации беременных с угрожающими ПР и существующих схем профилактики РДС плода. Проведена модернизация существующего алгоритма акушерской тактики при угрожающих сверххранних ПР с использованием предложенной комплексной прогностической шкалы оценки риска сверххранних ПР.

**Методология и методы исследования.** Данное исследование было проведено на клинической базе кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии медицинского факультета Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН (зав. кафедрой – засл. деятель науки РФ, д.м.н., профессор В.Е. Радзинский), в родильном отделении ГКБ №29 им Н.Э. Баумана ДЗ г. Москвы (зам. гл. врача по акушерству и гинекологии – Есипова Л.Н.) в период с октября 2012 по март 2015 года.

Для решения поставленных задач была сформирована когорта из 194 беременных, поступивших в родильное отделение с клиникой угрожающих ПР в сроке 22 недели – 27 недель+6 дней.

Критериями включения в исследование явились одноплодная беременность, срок гестации 22 недели — 27 недель+6 дней, наличие клинических признаков угрожающих ПР (не менее 4-х схваток за 20 минут наблюдения, укорочение шейки матки при влагалищном или

ультразвуковом (УЗ) исследовании) и/или дородовое излитие околоплодных вод (ДИОВ).

Критериями исключения из исследования стали задержка роста плода 3 степени, врожденные пороки развития плода, тяжелые экстрагенитальные заболевания матери, преэклампсия тяжелой степени, эклампсия.

Исследуемая когорта была разделена на 2 группы по сроку гестации (Рисунок 1). 1 группу составили беременные в сроке 22 недели — 25 недель + 6 дней (N=105), 2 группу — беременные в сроке 26 недель — 27 недель + 6 дней (N=89).

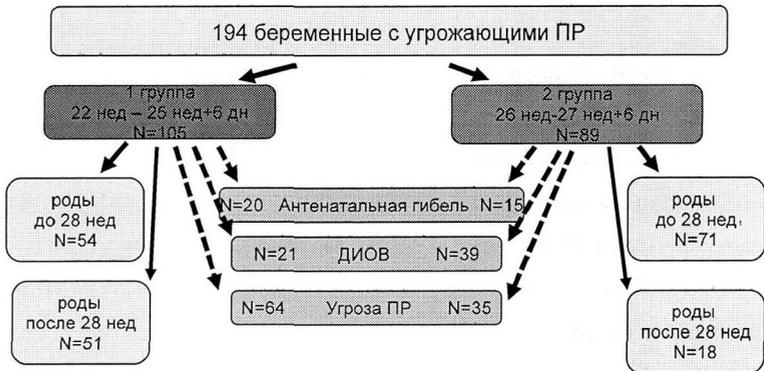


Рисунок 1 — Контингент обследованных

Анамнестические данные на каждую беременную и новорожденного заносили в специально разработанную Карту выкопировки клинико-статистических данных из медицинской документации (обменная карта ф. № 025/у; история родов ф. № 096/у; карта развития новорожденного ф. № 097/у) содержащую 69 пунктов.

Исследуемые параметры включали паспортные данные, сведения об образовании, социальном и семейном положении, наличии вредных привычек. Изучение анамнестических данных включало сведения о перенесенных и

сопутствующих экстрагенитальных и гинекологических заболеваниях, репродуктивный анамнез, осложнения настоящей беременности.

Особое внимание обращали на ведение родов, наличие обезболивания. Отмечали перинатальные исходы, заболеваемость новорожденных, объем мероприятий в раннем неонатальном периоде, результаты вскрытия мертворожденных и умерших в неонатальном периоде.

Каждой беременной была произведена оценка степени перинатального риска с использованием модифицированной таблицы оценки перинатальных факторов риска (Радзинский В.Е., Князев С.А., Костин И.Н., 2010). Общая сумма до 15 баллов соответствовала низкой степени риска, от 15 до 25 баллов – средней степени риска, 25 баллов и более – высокой степени перинатального риска.

Объективное исследование женщин включало: антропометрические показатели с расчетом индекса массы тела (ИМТ) до беременности.

ИМТ оценивали по J. Вrey (1981).  $\text{ИМТ} = \frac{\text{масса тела (кг)}}{(\text{рост тела (м)})^2}$  (ВОЗ). Согласно рекомендации ВОЗ в норме ИМТ женщины репродуктивного возраста составляет 18,5-25. ИМТ менее 18,5 кг/м<sup>2</sup> оценивали как дефицит массы тела, ИМТ от 25 до 29,9 кг/м<sup>2</sup> – как избыточную массу тела, ИМТ выше 30 кг/м<sup>2</sup> – ожирение (ВОЗ).

Диагноз ДИОВ устанавливали на основании жалоб пациентки, данных осмотра шейки матки в зеркалах, результатах экспресс-теста на подтекание околоплодных вод («AmniSure», Qiagen, Нидерланды).

При подтверждении угрожающих ПР токолиз осуществляли препаратом β2-адреномиметика – гексопреналина сульфата раствор. Гексопреналина сульфат назначали внутривенно, в дозировке 20 мкг (2 ампулы по 10 мкг) через инфузомат в разведении до 20 мл 0,9% хлорида натрия, со скоростью 0,3 мкг/мин.

Профилактику РДС плода проводили дексаметазоном в дозировке 8 мг в/м каждые 8 ч до 24 мг.

Карту выкопировки клинико-статистических данных из истории развития новорожденного включала антропометрические показатели, необходимость первичной реанимационной помощи, продолжительность жизни, перевод на второй этап выхаживания. Состояние новорожденного оценивали на первой и пятой минуте по шкале Апгар.

При бактериоскопическом исследовании отделяемое влагалища забирали стерильной ложечкой Фолькмана из заднего и боковых сводов при осмотре в зеркалах. При микроскопическом исследовании окрашенных по Граму мазков отмечали лейкоцитарную реакцию, общее количество микроорганизмов и их морфологию, наличие «ключевых» клеток во влагалищном отделяемом.

При бактериологическом исследовании оценивали количественный и качественный состав микрофлоры цервикального отделяемого материала, полученного с помощью специального урогенитального зонда со щеточкой с последующим посевом на 5% кровяной агар, маннит-солевой Агар, среду Левина, среду Сабуро.

При УЗ фетометрии использовали конвексный и секторальный датчики с частотой 3,5 МГц при трансабдоминальном сканировании при помощи УЗ аппарата AplioMX (Toshiba). Эхографически определяли фетометрические показатели, структуру и локализацию плаценты, количество околоплодных вод.

При трансвагинальной УЗ цервикометрии использовали датчик с частотой 7,5 МГц на аппарате AplioMX (Toshiba). Эхографически оценивали длину сомкнутой части шейки матки, величину диастаза внутреннего зева. Длину шейки матки измеряли по линии, проведенной через центр цервикального канала (анэхогенное или гипозохогенное пространство) от влагалищной части децидуальной пластинки (УЗ внутренний зев) к основанию УЗ наружного зева. Данное исследование провели 85 беременным в 1 группе и 74 беременным во 2 группе.

Гистологическое исследование последа включало в себя органометрию, макрометрию и гистометрию. Брали 6-8 кусочков плаценты (по 2-3 из

центральной, парацентральной и краевой зон), в исследуемые образцы входили хориальная и базальная пластинки. Срезы окрашивали гематоксилином и эозином, а также азокармином по Маллори.

Для оценки вероятности наступления преждевременных родов использовали экспресс-тест для определения фосфорилированного протеина-1, связывающего инсулиноподобный фактор роста, (ПСИФР-1) в цервикальном секрете (Medix Biochemica, Финляндия), который был проведен 56 беременным, поступившим с угрожающими ПР и живым плодом (1 группа — N=38, 2 группа — N=18).

В качестве пробы использовали цервикальный секрет, который экстрагировали прилагаемым буферным раствором. Цервикальный секрет забирали при помощи стерильного влагалищного зеркала из шейки матки с применением стерильного дакронового тампона из набора. Затем помещали извлеченный тампон в раствор для экстракции из набора и делали смыв, энергично вращая его в течение примерно 10 секунд в жидкости для экстрагирования.

Экстракт пробы исследовали немедленно, не позднее 4 часов после забора пробы. Вскрывали пакет с тест-полоской, не касаясь при этом желтой зоны на конце полоски. Затем желтую зону полоски (нижний конец) погружали в пробу и выжидали так долго, пока в тестовой зоне не станет видно появление жидкости. После этого полоску вынимали. Результаты теста оценивали через 5 минут. Появление двух голубых линий в окне результата свидетельствовало о положительном результате, одна линия — результат отрицательный. Линии, которые появились позже, чем через 5 минут, не принимали во внимание.

Экспресс-тест для определения плацентарного альфамикроглобулина-1 (ПАМГ-1) во влагалищном секрете использовали для неинструментального качественного иммунохроматографического определения ПАМГ-1 во влагалищных выделениях (Qiagen, Нидерланды). Данное исследование было проведено 59 беременным (1 группа — N=45, 2 группа — N=14).

Для сбора пробы влагалишных выделений брали стерильный полиэстеровый тампон, входящий в состав набора. Тампон вводили во влагалище на глубину не более 5 - 7 см. Оставляли тампон во влагалище на 30 секунд, после чего вынимали его. Погружали полиэстеровый конец тампона в пробирку и промывали тампон в растворе в течение 30 секунд. Белый конец тест-полоски погружали в пробирку с растворителем. Вынимали тест-полоску из пробирки, если проявились обе полоски или ровно через 5 минут после погружения. Одна полоска означала отрицательный результат, две полоски — положительный результат. Степень окрашивания полосок могла варьировать. Тест считали положительным даже в случае, если полоски были бледные или неодинаково окрашенные.

**Положения, выносимые на защиту:**

1. Повышение эффективности прогнозирования является резервом улучшения перинатальных исходов у беременных с угрожающими сверхранными преждевременными родами.

2. Факторами неблагоприятного перинатального исхода сверхранных преждевременных родов ( $R=0,21-0,78$ ,  $p<0,05$ ) являются увеличение безводного промежутка более 7 суток при дородовом излитии околоплодных вод, отсутствие полноценного курса профилактики респираторного дистресс-синдрома плода и обезболивания родов, тазовое предлежание и мужской пол плода.

3. Группу высокого риска преждевременных родов формируют беременные в возрасте 35 лет и старше, с индексом массы тела  $\geq 30$  кг/м<sup>2</sup>, не состоящие в браке, с низким уровнем образования, страдающие хронической артериальной гипертензией, нерегулярно наблюдающиеся в женской консультации, с маловодием и анемией во время беременности.

4. При угрожающих преждевременных родах в сроке 22-28 недель отрицательный результат эспресс-тестов на ПАМГ-1 и ПСИФР-1 гарантирует отсутствие родов в ближайшие 2 и 7 дней, а также сверхранных

преждевременных родах (чувствительность 100%, специфичность – 44,4-60,5%, прогностическая ценность положительного результата – 10,5-100%, прогностическая ценность отрицательного результата – 100%). При цервикометрии наиболее показательна величина диастаза внутреннего зева 11 мм и более в качестве маркера родов до 28 недель (чувствительность – 55,6%, специфичность – 87,8%).

5. Комплексная прогностическая шкала риска сверхранных преждевременных родов обеспечивает вероятностный прогноз наступления сверхранных ПР в 97,6% беременных с угрожающими преждевременными родами. Это позволяет своевременно перевести в стационар соответствующего уровня, использовать диагностические экспресс-тесты прогнозирования преждевременных родов и провести полноценную профилактику респираторного дистресс-синдрома плода.

**Степень достоверности и апробация результатов исследования.** Все результаты исследования подвергали статистическому анализу с помощью программы данных STATISTICA ® for Windows, Release 6.0 компании StatSoft®Inc., США (2003, серийный номер AXAR802D898511FA). Для определения достоверности данных применяли критерий Стьюдента - при количественных нормально распределенных данных, метод Mann-Whitney (U-тест) – для непараметрических данных. Корреляционный анализ проводили при помощи непараметрического метода Спирмена (R). При проведении корреляционного анализа связь оценивали как сильную при абсолютном значении коэффициента корреляции  $R=0,7$  и более, как имеющую среднюю силу при  $R=0,3-0,69$  и как слабую – при  $R < 0,3$ . Критическое значение уровня статистической значимости при проверке нулевых гипотез принимали равным 0,05. При сравнении полученных результатов с популяционными значениями просчитывали относительный риск (ОР), при внутригрупповом сравнении просчитывали отношение шансов с 95% доверительным интервалом (ОШ; 95% ДИ).

При анализе диагностических методов рассчитывали чувствительность, специфичность, прогностическую ценность положительного результата (ПЦПР), прогностическую ценность отрицательного результата (ПЦОР), выраженные в процентах. Для определения диагностической эффективности производили ROC-анализ.

Для создания шкалы прогнозирования ПР в качестве модели была выбрана регрессия с оптимальным шкалированием (Regression with Optimal Scaling (CATREG)), которая реализована в статистической программе SPSS.

Результаты исследования и разработанные на их основании рекомендации внедрены в учебный процесс на кафедре акушерства и гинекологии с курсом перинатологии медицинского факультета Медицинского института РУДН, в практическую работу родильного отделения ГКБ №29 им Н.Э. Баумана ДЗ г. Москвы.

Материалы диссертации доложены, обсуждены и одобрены на: Всероссийском междисциплинарном образовательном конгрессе «Осложненная беременность и преждевременные роды: от вершин науки к повседневной практике» (Москва, 2012); Общероссийской конференции с международным участием «Перинатальная медицина: от предгравидарной подготовки к здоровому материнству и детству» (Санкт-Петербург, 2014).

Апробация диссертации состоялась на заседании кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии медицинского факультета Медицинского института РУДН 28 мая 2015 года.

Клинические исследования, статистический анализ и интерпретация данных проведены автором самостоятельно. Все научные выводы и положения, представленные в диссертации, получены автором лично.

По материалам диссертации опубликовано 5 научных работ, в том числе 2 – в изданиях, рекомендованных ВАК РФ.

Диссертация состоит из введения, обзора литературы, трех глав, включающих полученные результаты и их обсуждение, заключения,

содержащего выводы и практические рекомендации, указателя литературы, приложения. Работа изложена на 115 страницах машинописного текста, иллюстрирована 49 таблицами и 18 рисунками. Указатель литературы содержит 155 источников, из них 24 на русском и 131 — на иностранном языках.

## СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

**Результаты исследования и их обсуждение.** Сравнительный клинко-статистический анализ возрастных, антропометрических показателей, социального статуса, семейного положения, состояния соматического и репродуктивного здоровья обследованных женщин показал, что в целом группы сопоставимы по основным анализируемым параметрам ( $p > 0,05$ ).

Средний возраст беременных в 1 группе составил -  $30,4 \pm 0,5$  лет, во 2 группе -  $31,7 \pm 0,6$  лет ( $p = 0,1146$ ). Более половины беременных в обеих группах были старше 30 лет (1 группа – 54,3%, 2 группа – 61,8%), что подтверждает результаты ряда исследований (Lisonkova S. et al., 2011; Laoraiboon M.I. et al., 2014; TandU-Umba B. et al., 2014), согласно которым женщины старшей возрастной группы имеют повышенный риск ПР, а также неблагоприятного исхода родов.

При оценке росто-весовых характеристик обследованных выявлено, что до беременности имели избыточную массу тела или страдали ожирением 30,2% женщин в 1 группе и 41,6% женщин во 2 группе ( $p = 0,0998$ ), что существенно выше среднепопуляционных значений (Суплотова Л.А. и др., 2011). У зарубежных специалистов на этот счет двойное мнение: факторами риска ПР признаны как ожирение (TandU-Umba B. et al., 2014; Berger A.A. et al., 2015; Herzog M. et al., 2015), так и низкий ИМТ (Hoellen F. et al., 2014; Dzakpasu S. et al., 2015).

Анализ социального статуса показал, что в 1 группе не состояли в браке 30,8% беременных, во 2 группе – 45,1% беременных, в то время как в

популяции их доля не превышает 18% ( $p=0,0001$ ). Выявлено, что в обеих группах у беременных, не состоящих в браке, выше, чем у замужних женщин, частота внутриутробной инфекции (ВУИ) новорожденных (ОШ=6,0; ДИ 1,3-27,3;  $R=0,32$ ;  $p=0,0274$ ), что не противоречит данным других исследователей (Morgan-Ortiz F. et al., 2010; Curtin S.C. et al., 2014; . Mohd Zain N. et al., 2014).

Отсутствие профессионального образования было зарегистрировано у каждой третьей беременной из обеих групп (30,8% беременных в 1 группе, 33,8% беременных во 2 группе), что коррелировало со снижением выживаемости новорожденных (ОШ=4; ДИ 0,9-17,4;  $R=0,40$ ,  $p=0,0143$ ).

Среди экстрагенитальных заболеваний преобладали воспалительные заболевания мочевыводящих путей (1 группа – 33%, 2 группа – 13,1%) и артериальная гипертензия (1 группа – 17,5%, 2 группа – 21,4%), что созвучно с данными полученными другими исследователями (Никольская И.Г. и др., 2012).

При оценке репродуктивного здоровья беременных установлено, что среди гинекологических заболеваний самыми распространенными являлись невоспалительные доброкачественные заболевания шейки матки (в среднем по группам 32% без статистических различий), хронический сальпингит и оофорит (в среднем 21,6% без межгрупповых различий). Миома матки была выявлена у 7,8% пациенток 1 группы и у 14,3% - во 2 группе. Установлена умеренная прямая корреляционная связь между наличием миомы матки и гипоплазией плаценты при гистологическом исследовании ( $R=0,48$ ,  $p=0,018$ ), а также частотой внутрижелудочковых кровоизлияний (ВЖК) у новорожденных ( $R=0,35$ ,  $p=0,0072$ ).

У 10 беременных из 1 группы (20,4% повторнوبرеменных) и у 16 беременных из 2 группы (27,1% повторнوبرеменных) в анамнезе было указание на ПР в сроках от 22 до 36 недель. Каждая пятая женщина в обеих группах имела в анамнезе ПР или самопроизвольное прерывание беременности на сроке более 16 недель (20,2% в 1 группе, 21,5% во 2 группе). В результате

корреляционного анализа прослежена достоверная связь ПР в анамнезе и врожденной пневмонии у новорожденных ( $R=0,45$ ,  $p=0,0033$ ). Также отмечена корреляция между самопроизвольным прерыванием беременности в анамнезе и развитием впоследствии гнойного хориоамнионита ( $R=0,44$ ,  $p=0,0341$ ). Вероятно, это можно считать подтверждением роли персистирующей внутриматочной инфекции и/или воспаления в патогенезе репродуктивных потерь и инфицировании плода и новорожденного.

Нерегулярно наблюдались при беременности в женской консультации 18,8% беременных в 1 группе, поступившие в сроке до 26 недель, и 59,5% женщин во 2 группе, поступившие в сроке 26 недель — 27 недель + 6 дней ( $p=0,0001$ ). Отсутствие наблюдения при беременности коррелировало с низкими оценками по шкале Апгар в обеих группах (ОШ=4,3; 0,5-38;  $R=0,24$ ,  $p=0,0109$ ). Низкая медицинская активность также отмечена некоторыми авторами в числе факторов риска ПР (Златовратская Т.В. и др., 2010; Veeskman K. et al., 2013; Mohd Zain N. et al., 2014).

Таким образом, старший репродуктивный возраст, высокий ИМТ, высокая распространенность соматических и гинекологических заболеваний инфекционного генеза при низком социально-экономическом уровне и невысокой медицинской активности демонстрируют неблагоприятный фон, на котором наступала беременность.

Анализ структуры осложнений гестации показал, что лидирующее положение занимают угроза прерывания беременности в 1 триместре (43,1-50,6%), истмико-цервикальная недостаточность (16,5-26,5%), острые респираторно-вирусные заболевания (21,2-33,3%).

Анализ индекса амниотической жидкости при поступлении свидетельствует о наличии многоводия у 2,9% беременных 1 группы и у 3,4% беременных 2 группы. У каждой четвертой (25,7%) женщины из 1 группы и у каждой второй (49,4%) женщины 2 группы (49,4%) было зарегистрировано маловодие.

У 20% женщин 1 группы в сроке до 26 недель беременность осложнилась ДИОВ, во 2 группе – у 43,8%. Продолжительность безводного промежутка среди беременных с ДИОВ колебалась от 7 часов до 23 суток в 1 группе, во 2 группе - от 5,5 часов до 49 суток, средняя продолжительность составила 65 часов без межгрупповых различий ( $p>0,05$ ).

Наибольшую долю составили беременные с продолжительностью безводного промежутка до 12 часов (1 группа – 55,5%, 2 группа – 56,3%). У каждой третьей беременной из обеих групп безводный промежуток длился от 12 часов до 7 суток (1 группа – 35,2%, 2 группа – 32,4%). Выявлено что, увеличение продолжительности безводного промежутка в 1 группе коррелирует с увеличением частоты ВУИ ( $R=0,50$ ,  $p=0,0023$ ), ВЖК у новорожденных ( $R=0,78$ ,  $p=0,0014$ ), гнойного хориоамнионита, подтвержденного при гистологическом исследовании последа ( $R=0,63$ ,  $p=0,0023$ ). Однако для родов в сроке 26-28 недель была отмечена обратная зависимость, т.е. увеличение безводного промежутка было связано с более высокими оценками по шкале Апгар на 1-ой и 5-ой минуте ( $R=0,60$ ,  $p=0,0009$ ).

Профилактика РДС плода была проведена у 24 из 34 беременных (70,6%), поступивших в сроке до 26 недель и родивших преждевременно, и у 27 из 56 беременных, поступивших в сроке от 26 до 28 недель гестации. 23,5% беременных из 1 группы и 19,7% беременных из 2 группы, родившие преждевременно, не прошли курс профилактики РДС плода из-за неэффективности проводимого токолиза.

Установлено, что отсутствие полноценной профилактики РДС ассоциируется с ухудшением оценки по шкале Апгар у женщин 1 группы, родивших до 26 недель беременности ( $ОШ=1,5$ ;  $0,2-24,5$ ;  $R=0,42$ ,  $p=0,0462$ ), и увеличением частоты гипоксически-ишемического поражения центральной нервной системы новорожденных во 2 группе, родивших в сроке 26-28 недель ( $ОШ=1,4$ ;  $ДИ 0,2-9,3$ ;  $R=0,34$ ,  $p=0,0350$ ). Многочисленные исследования, посвященные профилактике РДС плода глюкокортикоидными препаратами

также доказали их роль в снижении неонатальной смертности, ВЖК и некротического язвенного колита у новорожденных (Mwansa-Kambafwile J. et al., 2010; Carlo W.A. et al., 2011; Smith P.B. et al., 2012)

С целью профилактики быстрых родов и обезболивания ПР эпидуральная анальгезия (ЭДА) была выполнена у 24,1% рожениц в сроке до 26 недель и у 28,2% рожениц в сроке от 26 до 28 недель гестации. Использование ЭДА в родах позволило в среднем в 1,6 раза увеличить продолжительность родов и в 4,5 раза снизить частоту быстрых родов в обеих группах, как у первородящих, так и у повторнородящих ( $p=0,0001$ ). Установлено, что применение ЭДА в родах увеличивает выживаемость новорожденных во 2 группе (ОШ=8,3; 1,6-43,1;  $R=0,27$   $p=0,0401$ ). Полученные данные подтверждают современные представления о том, что обезболивание ПР в качестве профилактики быстрых и стремительных родов является одним из современных принципов перинатальной помощи (Радзинский В.Е., 2011).

Несмотря на проводимую терапию в сроке до 28 недель произошли роды у 54 обследованных в 1 группе (49,5%) и у 71 беременной из 2 группы (83,5%).

Все сверххранние ПР в 1 группе прошли через естественные родовые пути. Во 2 группе при помощи операции кесарево сечение были родоразрешены 8,5% женщин. Показаниями для операции у 4 пациенток была преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты с кровотечением, у 1 пациентки – выпадение петель пуповины при дородовом излитии вод, у 1 пациентки – поперечное положение плода при дородовом излитии вод и начавшейся родовой деятельности.

Роды в тазовом предлежании были у каждой третьей пациентки (1 группа – 39,7%, 2 группа – 35,2%). Роды в тазовом предлежании во 2 группе коррелировали с повышением частоты ВЖК у новорожденных (ОШ=14; 2,4-82,7;  $R=0,28$ ,  $p=0,0055$ ). Наши результаты противоречат данным других авторов, которые, сравнив исходы родов в тазовом предлежании в зависимости от

способа родоразрешения, не получили достоверных различий в частоте ВЖК у детей (Ljustina S. et al., 2013).

В среднем в исследуемых группах мальчиков и девочек родилось поровну (межгрупповых различий нет). Однако, в обеих группах была отмечена связь мужского пола плода с развитием асфиксии в родах (ОШ=15; ДИ 1,3-69;  $R=0,41$ ,  $p=0,0113$ ), снижением выживаемости новорожденных (ОШ=10,5; ДИ 2,5-44,5;  $R=0,51$ ,  $p=0,0032$ ), что не противоречит мнению других авторов (Chien E.K. et al., 2011; Guinsburg R. Et al., 2015; Verburg P.E. et al., 2015).

При оценке перинатальных исходов было выявлено, что антенатальная гибель плода при поступлении была зарегистрирована у 37% женщин из 1 группы и у 21,1% женщин из 2 группы. Установлены достоверные различия частоты интранатальной гибели плода: в сроке до 26 недель интранатально погибли 16 детей (29,6%), в сроке 26-28 недель – 4 ребенка (5,6%) ( $p=0,0001$ ). Все 6 выживших детей после абдоминального родоразрешения были переведены на 2 этап выхаживания.



Рисунок 1 — Перинатальные исходы в исследуемой когорте

Живорождение было отмечено только у 33,4% женщин в 1 группе, в то время как во 2 группе 73,3% детей родились живыми ( $p<0,05$ ). Ранняя неонатальная гибель в 1 группе была зарегистрирована у 7 из 18 родившихся живыми детей (38,9%), во 2 группе – у 19 из 52 детей (36,5%). В позднем

неонатальном периоде погибло 9 детей из 1 группы (50%) и 9 детей из 2 группы (17,3%) ( $p < 0,05$ ).

Таким образом, до перевода на 2 этап дожили 2 ребенка из 18 живорожденных из 1 группы (12,5%) и 24 ребенка из 52 живорожденных 2 группы (54,5%) ( $p < 0,05$ ).

Средняя продолжительность жизни живорожденных детей от женщин в 1 группе составила  $14,9 \pm 3,6$  дня, во 2 группе –  $6,9 \pm 1,8$  дня. Такая разница по группам объясняется тем, что во 2 группе дети, прожившие 14 дней, в большинстве случаев были переведены на 2 этап выхаживания. Средний срок перевода детей на 2 этап во 2 группе составил  $19,8 \pm 1,1$  дня.

В 1 группе РДС плода отмечали почти в 1,5 раза чаще по сравнению с новорожденными из 2 группы (1 группа — 75%, 2 группа — 52,6%). 75% новорожденных в 1 группе и 63,2% новорожденных из 2 группы имели проявления ВУИ в генерализованном или локальном виде. В половине случаев ВУИ проявлялось в виде врожденной пневмонии (42,1-50%). У новорожденных от матерей обеих групп частота ВЖК статистически не различалась и составила 62,5% в 1 группе и 50% во 2 группе ( $p > 0,05$ ).

При рождении всем новорожденным проводилась ИВЛ с введением 1 дозы сурфактанта эндотрахеально. Впоследствии 12% детей из 1 группы, родившиеся в сроке до 26 недель, и 34,9% детей из 2 группы, родившиеся в сроке 26-28 недель, были переведены на СРАР. Все дети на СРАР в обеих группах пережили срок 14 суток, из них 33,3% детей из 1 группы и 90% детей из 2 группы были переведены на 2 этап выхаживания.

Наши данные получили подтверждение результатов исследования зарубежных авторов, которые показали, что новорожденные в сроке 25-28 недель, находящиеся на СРАР, в 3,8 раз реже погибают в неонатальном периоде и страдают бронхо-легочной дисплазией по сравнению с теми, кому потребовалась ИВЛ (Dargaville P.A. et al., 2013).

Анализ частоты осложнений в последовом и послеродовом периодах у обследованных пациенток показал, что субинволюция матки имела место у 20,4% женщин из 1 группы и у 14,1% женщин из 2 группы. В результате корреляционного анализа в 1 группе между осложнениями пуэрперия и ВУИ новорожденных была установлена прямая зависимость ( $R=0,65$ ,  $p=0,0356$ ).

В результате гистологического исследования последов были выявлены признаки гнойного хориоамнионита у 47,8% женщин 1 группы и у 32,8% женщин во 2 группе. Частота выявления гнойного хориоамнионита при длительном безводном промежутка составила 88,9-100%.

В результате ROC-анализа диагностической ценности УЗ цервикометрии в обеих группах было выявлено, что длина шейки матки в качестве маркера родов в ближайшие 2,7 и 14 дней, а также сверхранных ПР в обеих группах обладает низкой диагностической эффективностью. В это же время величина диастаза внутреннего зева продемонстрировала высокую диагностическую эффективность в обеих группах. Мы считаем, что в сроке до 26 недель величина диастаза внутреннего зева менее 11 мм является хорошим маркером отсутствия родов в ближайшие 2 дня после исследования (чувствительность – 85,7%, специфичность – 80,3%, прогностическая ценность положительного результата – 46,2%, прогностическая ценность отрицательного результата – 96,6%), величина диастаза 11 мм и более является достоверным маркером сверхранных ПР (чувствительность – 55,6%, специфичность – 87,8%, прогностическая ценность положительного результата – 76,9%, прогностическая ценность отрицательного результата 72,9%). Во 2 группе величина диастаза внутреннего зева 11 мм и более также может служить предиктором родов до 28 недель беременности (чувствительность – 40%, специфичность – 89,5%, прогностическая ценность положительного результата – 91,7%, прогностическая ценность отрицательного результата – 34%). Наши данные перекликаются с результатами Care A.G. et al. и Bastek J.A. et al., доказавшими

ценность величины диастаза внутреннего зева в качестве маркера ПР (Bastek J.A. et al., 2012; Care A.G. et al., 2014).

Тест на содержание ПСИФР-1 в цервикальном секрете продемонстрировал высокую чувствительность (100%) и специфичность (100%) в отношении прогноза ПР в ближайшие 2 и 7 дней в обеих группах. Положительный результат теста на ПСИФР-1 не имел большой ценности в связи с низкой специфичностью (16,7 – 42,9%) и прогностической ценностью положительного результата (6,3 – 25%). Схожие показатели диагностической эффективности получены и другими исследователями (Conde-Agudelo A. et al., 2011; Cooper S. et al., 2011; Laudanski P. et al., 2012; Kallioniemi H. et al, 2013; Abo El-Ezz A.E., Askar A.E., 2014; Tripathi R. et al., 2014).

В 1 группе у женщин, родивших до 26 недель, тест на содержание ПАМГ-1 продемонстрировал высокие показатели чувствительности и прогностической ценности отрицательного результата наравне с достаточно высокой специфичностью, особенно в отношении прогнозирования родов до 28 недель (чувствительность – 100%, специфичность – 66,7%, прогностическая ценность положительного результата – 31,6%, прогностическая ценность отрицательного результата – 100%). Во 2 группе отрицательный результат теста на ПАМГ-1 стал маркером отсутствия родов в ближайшие 2 дня и 7 дней после исследования (чувствительность – 100%, прогностическая ценность отрицательного результата – 100%). Аналогичные данные были получены зарубежными авторами (Lee S.M. et al., 2012; Nikolova T. et al, 2015), в исследованиях которых тест в качестве маркера ПР в течение 7 дней продемонстрировал чувствительность 90,9-95%, специфичность 45,5-80%, прогностическую ценность положительного результата 62,5-76%, прогностическую ценность отрицательного результата 83,3-96%.

С целью создания комплексной прогностической шкалы факторов риска сверхранних ПР все беременные были разделены на 2 группы: беременные, поступившие с признаками угрожающих ПР и родившие преждевременно до

28 недель, и беременные, поступившие с признаками угрожающих ПР, но родившие в сроке более 28 недель. До 28 недель беременности произошли роды у 105 беременных, роды после 28 недель – у 89 беременных.

В результате проведенного регрессионного анализа с оптимальным шкалированием были выявлены факторы риска сверхранных ПР с последующим проведением оценки значимости каждого из факторов с подсчетом баллов (Таблица 1).

Таблица 1 — Комплексная прогностическая шкала оценки риска сверхранных ПР

	Роды до 28 нед N=71	Роды после 28 нед N=18	P	Балл
Возраст 35 лет и старше,%	37,4	10,5	P=0,0315	6
ИМТ $\geq$ 30 кг/м <sup>2</sup> ,%	39,5	12,4	P=0,0329	2
Отсутствие брака,%	45,2	15	P=0,0213	3
Низкий уровень образования,%	42,5	8,3	P=0,0082	23
Нерегулярное наблюдение при беременности,%	58,1	0	P=0,0001	17
ХАГ,%	29	5,6	P=0,0416	4
Миома матки,%	13,3	0	P=0,0001	2
Маловодие,%	45,3	0	P=0,0001	36
Анемия при беременности,%	18,9	0	P=0,0001	7

ROC-анализ позволил определить, что сумма баллов 7 и более свидетельствует о высоком риске сверхранных ПР (чувствительность – 92,4%, специфичность 89,4%, прогностическая ценность положительного результата – 94,6%, прогностическая ценность отрицательного результата – 85,5%). Установлено, что разработанная комплексная прогностическая шкала оценки риска сверхранных ПР позволяет с вероятностью 97,6% прогнозировать наступление сверхранных ПР.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты настоящего исследования свидетельствуют о том, что тактика ведения беременности, предусматривающая выделение группы риска сверхранных преждевременных родов и использование достоверных экспресс-тестов, позволяет оптимизировать маршрутизацию беременных и оказать необходимую помощь при угрожающих преждевременных родах в сроке 22 недели – 27 недель + 6 дней. Использование ЭДА в родах, проведение полноценного курса профилактики РДС плода, выбор адекватного способа родоразрешения необходимы для обеспечения благоприятного исхода сверхранных ПР.

Проведенное исследование позволило сделать следующие **выводы**:

1. В структуре преждевременных родов в 22-28 недель роды в сроке до 26 недель составляют 43,2%, в 26 – 27 недель + 6 дней – 56,8%, при этом до 26 недель антенатальная гибель плода регистрируется у 37% рожениц, от 26 до 28 недель — у 21,1%.

2. Наиболее распространенными осложнениями гестации при сверхранных преждевременных родах являются угроза прерывания беременности в I триместре (43,1-50,6%), истмико-цервикальная недостаточность (16,5-26,5%), анемия (14,7-18,8%). Сверхранные преждевременные роды характеризуются высоким удельным весом быстрых и стремительных родов (47,8 – 56,4%); часто осложняются развитием хориоамнионита (3,4 - 3,8% родов – клинически верифицированный, 32,8 — 47,8% – гистологически подтвержденный гнойный хориоамнионит).

3. Отрицательный результат экспресс-тестов на ПСИФР-1 и ПАМГ-1, величина диастаза внутреннего зева менее 11 мм гарантируют отсутствие родов в ближайшие 2 дня и 7 дней (чувствительность 100%, специфичность 100%). Положительный результат экспресс-теста на ПАМГ-1 (чувствительность – 55,6%, специфичность – 87,8%, прогностическая ценность положительного

результата – 76,9%, отрицательного результата – 72,9%) и величина диастаза 11 мм и более (чувствительность – 80%, специфичность – 75,5%, прогностическая ценность положительного результата – 40%, отрицательного результата – 94,9%) являются достоверными маркерами сверхранных преждевременных родов.

4. Анте- и интранатальными факторами неблагоприятного исхода родов в сроке до 26 недель являются отсутствие антенатального наблюдения (ОШ=4,3; 0,5-38; R=0,24, p=0,0109); увеличение безводного промежутка (R=0,50, p=0,0023); не проведенная профилактика респираторного дистресс-синдрома плода (ОШ=1,5; 0,2-24,%; R=0,42, p=0,0462); мужской пол плода (ОШ=15; 1,3-69; R=0,41, p=0,0113).

5. Неблагоприятный перинатальный исход родов в 26-28 недель усугубляется незарегистрированным браком (ОШ=6,0; 1,3-27,3; R=0,32; p=0,0274); отсутствием профессионального образования (ОШ=4; 0,9-17,4; R=0,40, p=0,0143); преждевременными родами в анамнезе (ОШ=2,75; 0,8-9,8%; R=0,45, p=0,0033); хроническими воспалительными заболеваниями почек и мочевыводящих путей (ОШ=7,5; 0,8-69; R=0,32, p=0,0073); отсутствием антенатального наблюдения (ОШ=1,8; 0,5-6,3; R=0,24, p=0,0109); отсутствием профилактики респираторного дистресс-синдрома плода (ОШ=1,4; 0,2-9,3; R=0,34, p=0,0350); родами без обезболивания (ОШ=8,3; 1,6-43,1; R=0,27 p=0, 0401); тазовым предлежанием (ОШ=14; 2,4-82,7; R=0,28, p=0,0055), мужским полом (ОШ=10,5; 2,5-44,5; R=0,51, p=0,0032).

6. Разработанная комплексная балльная шкала риска сверхранных преждевременных родов позволяет с вероятностью 97,6% прогнозировать наступление сверхранных преждевременных родов: менее 7 баллов – низкая степень риска, а 7 баллов и более – высокая степень риска сверхранных преждевременных родов.

Результаты исследования позволяют сформулировать **практические рекомендации:**

1. При поступлении всем беременным с признаками угрожающих преждевременных родов необходимо оценивать состояние внутреннего зева при трансвагинальной ультразвуковой цервикометрии, проводить экспресс-тест на содержание ПАМГ-1 во влагалищном секрете, а также производить подсчет степени риска сверхранных ПР.

2. При отрицательном результате теста на ПАМГ-1 и сумме баллов риска сверхранных ПР менее 7 наступление родов в сроке до 28 недель маловероятно. При отношении беременной к группе высокого риска (сумма баллов  $\geq 7$  баллов), положительном результате теста на ПАМГ-1 и величине диастаза внутреннего зева 11 мм и более следует безотлагательно начинать токолитическую терапию и курс профилактики РДС плода препаратами глюкокортикоидов

3. При угрожающих ПР курс профилактики РДС плода необходимо осуществлять в полном объеме препаратом дексаметазона в дозировке 8 мг внутримышечно через 8 часов до 24 мг, начиная с 22 недель гестации.

4. Максимальное использование в родах ЭДА является фактором уменьшения травматизма плода

5. При тазовом предлежании плода в сроке более 26 недель предпочтение следует отдавать абдоминальному способу родоразрешения с извлечением в плодном пузыре

5. При ДИОВ рекомендуется консервативно-выжидательная тактика на фоне антибактериальной терапии препаратами широкого спектра действия. Появление признаков хориоамнионита (лейкоцитоз выше 16 тыс, тахикардия плода и/или матери, повышение температуры тела 37,8 С и более, подтекание околоплодных вод с неприятным запахом) является показанием к досрочному родоразрешению.

**СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ**

1. Преждевременные роды: есть ли перспективы? / В.Е. Радзинский, Т.В. Галина, Н.П. Кирбасова, А.С. Гондаренко // **Акушерство и гинекология.** – 2015. – № 2. – С. 99-103
2. Результаты общероссийского исследования атозибана при преждевременных родах / В.Е. Радзинский, Т.В. Галина, Н.П. Кирбасова, А.С. Гондаренко // *Status praesens.* – 2014. – № 6 (23). – С. 23-28.
3. Гондаренко, А.С. Особенности преждевременных родов у повторнородящих / А.С. Гондаренко, Т.В. Галина, Т.П. Голикова // **Осложненная беременность и преждевременные роды: от вершин науки к повседневной практике: Матер. Всеросс. междисциплинарного образовательного конгресса.** – М., 2012. – С. 47-48
4. Исходы сверхранных преждевременных родов / А.С. Гондаренко, Т.В. Галина, Н.М. Маркарян [и др.] // **Вестник Российского Университета Дружбы Народов. Серия “Медицина”.** – 2016. – №2.
5. Преждевременные роды: частные вопросы / Т.В. Галина, Я.Р. Бикмаева, Л.К. Барсегян, Д.С. Новгинов, А.С. Гондаренко, Т.П. Голикова // **Перинатальная медицина: от предгравидарной подготовки к здоровому материнству и детству: Тезисы Общеросс. конфер. с международн. участием.** – СПб., 2014. – С. 52.

## **ТАКТИКА ВЕДЕНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ ПРИ УГРОЖАЮЩИХ ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫХ РОДАХ В СРОКЕ 22-28 НЕДЕЛЬ**

Гондаренко Анна Сергеевна

(Россия)

Диссертационное исследование посвящено проблеме улучшения перинатальных исходов при преждевременных родах в сроке 22-28 недель беременности. Расширены представления о патогенезе сверхранных преждевременных родов, уточнены факторы риска развития и неблагоприятного исхода сверхранных ПР. Доказаны положения, способствующие повышению результативности маршрутизации беременных с угрожающими преждевременными родами и существующих схем профилактики респираторного дистресс-синдрома плода. Проведена модернизация существующего алгоритма акушерской тактики при угрожающих сверхранных преждевременных родов с использованием предложенной комплексной прогностической шкалы оценки риска сверхранных преждевременных родов.

## **MANAGEMENT OF PREGNANT WOMEN WITH THREATENED PRETERM LABOUR AT 22-28 GESTATIONAL WEEKS**

Gondarenko Anna Sergeevna

(Russia)

The present thesis is devoted to the improvement of perinatal outcomes of the extremely preterm labour. The conception of preterm labour patogenesis was expanded. The statements, improving the routing of pregnant women with threatened labour and the prevention of fetus respiratory distress-syndrom, were proved. The present obstetrician algorithm for the management of extremely early preterm labour with the usage of complex prognostic scale of the extremely preterm labour risks was modernized.

Подписано в печать: 12.10.2016  
Объем: 1,1 усл.п.л.  
Тираж: 100 экз. Заказ № 168  
Отпечатано в типографии «Реглет»  
125009, г. Москва, ул. Хлобыстова, д.26/2  
84959712277 reglet.ru