

На правах рукописи

ШИШКИН ЕВГЕНИЙ АНДРЕЕВИЧ

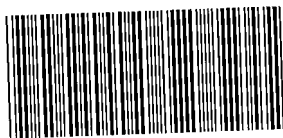
**ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ОСТРОГО ТОКОЛИЗА ПРИ
УГРОЖАЮЩИХ ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫХ РОДАХ**

14.01.01 - Акушерство и гинекология

7 НОЯ 2013

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук



005537371

Москва
2013

Работа выполнена на кафедре акушерства и гинекологии с курсом перинатологии ФГБОУ ВПО "Российский университет дружбы народов".

Научный руководитель:

Профессор кафедры акушерства и гинекологии
с курсом перинатологии ФГБОУ ВПО РУДН,
доктор медицинских наук, профессор

А.А. Оразмурадов

Официальные оппоненты:

Руководитель 1-го акушерского отделения
ГБУЗ МО МОНИАГ,
доктор медицинских наук, профессор

В.А. Петрухин

Профессор кафедры семейной медицины
ФППОВ Первого МГМУ им. И.М. Сеченова,
доктор медицинских наук, профессор

К.Г. Серебренникова

Ведущая организация: ГБОУ ВПО МГМСУ им. А.И. Евдокимова МЗ РФ.

Защита диссертации состоится «___» _____ 2013г. в 11:00 часов на заседании диссертационного совета Д.212.203.01 в Российском университете дружбы народов по адресу: 117333, г. Москва, ул. Фотиевой, д.6.

С диссертационной работой можно ознакомиться в Научной библиотеке Российского университета дружбы народов (117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д.6).

Автореферат разослан «__» _____ 2013г.

Ученый секретарь
диссертационного совета
доктор медицинских наук, профессор

И.М. Ордянец

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы. Частота преждевременных родов в развитых странах составляет 5 - 7%, неонатальная смертность - 28% (Menon R., 2012). На сегодняшний день угрожающие преждевременные роды является одной из наиболее частых причин госпитализации беременных, составляя 30% от всех поводов для стационарного лечения. Кроме того, несмотря на совершенствование знаний о факторах риска и механизмах преждевременных родов, а также принятие современных превентивных мер, частота рождения недоношенных детей не имеет тенденции к снижению и является ведущей причиной перинатальной и неонатальной смертности и заболеваемости и в развитых странах. Ежегодно в мире рождается 15 млн недоношенных детей (Nour N.M., 2012).

Преждевременные роды относятся к «большим акушерским синдромам» с вовлечением в патологический процесс, помимо известных гормональных, тромбофилических, инфекционно-воспалительных, механических, стрессовых факторов, также генетических материнских, отцовских, плодовых и эпигенетических компонентов (Menon R. et al, 2011). Именно эта соподчиненная взаимодействующая система обуславливает сложность решения проблемы преждевременных родов, особенно в зависимости от двух фенотипов: спонтанные преждевременные роды с интактным плодным пузырем (45-50%) и преждевременный разрыв плодных оболочек (30%). Оставшиеся 20-25% случаев приходятся на долю ситуаций, когда медицинские показания со стороны матери или плода диктуют необходимость родовозбуждения или кесарева сечения на сроке беременности менее 37 недель.

Широкое внедрение вспомогательных репродуктивных технологий, сопряженных с повышенным риском невынашивания беременности, особенно многоплодной, также приводит к нежелательному результату в виде преждевременных родов (Савельева Г.М. и соавт., 2010).

Одним из методов снижения числа преждевременных родов является лечение угрожающего прерывания беременности – основу его составляет токолиз. Несмотря на довольно широкий спектр препаратов, применяемых с целью токолиза, целесообразность их использования, эффективность и безопасность – как для матери, так и для плода – неоднозначны. Одна из проблем преждевременных родов характеризуется динамичной сменой рекомендуемых терапевтических подходов: и в мире, и в Российской Федерации нет единых стандартов и терапевтических протоколов, позволяющих пролонгировать беременность. Токोलитические препараты могут пролонгировать беременность, однако существует опасность их неблагоприятного воздействия на организм матери в виде гипотензии, тахикардии, задержки жидкости. Нет однозначных доказательств эффективности оральных токолитиков и их длительного применения. В то же время применение эффективных токолитиков при глубоконедоношенной беременности дает возможность выиграть время, достаточное для антенатального применения стероидов и/или госпитализации женщины в специализированный перинатальный центр.

Знаменитый метаанализ R. Romero et al. (2012) показал, что заканчивается эпоха повсеместного длительного, бесконтрольного и бесполезного

применения β-миметиков - право на жизнь осталось только у достоверно эффективной схемы антенатального острого токолиза (1-3 дня). Ей на смену идет новая концепция этиологически обоснованного применения прогестерона после 22 недель беременности. В целом преждевременные роды остаются проблемой для здравоохранения с учетом высокой стоимости выхаживания недоношенных детей, частой инвалидизации, особенно детей, родившихся с экстремально низкой массой тела.

Вышеизложенное позволило определить цель настоящего исследования.

Цель исследования: улучшить исходы беременности при угрожающих ранних преждевременных родах, снизить перинатальную заболеваемость и неонатальную смертность путем использования оптимальных методов острого токолиза.

Задачи исследования:

1. Изучить антенатальные факторы риска преждевременных родов на 28-34 неделе беременности.
2. Оценить эффективность различных видов и методов острого токолиза при угрожающих преждевременных родах.
3. Оценить исход беременности при угрожающих преждевременных родах в зависимости от видов и методик токолиза.
4. Выявить перинатальные исходы при угрожающих преждевременных родах в зависимости от срока гестации и метода острого токолиза.
5. Разработать оптимальный алгоритм острого токолиза у женщин с угрожающими преждевременными родами в антенатальный период.

Научная новизна. На основании проведенного исследования:

- расширены представления о патогенезе преждевременных родов;
- впервые выявлены новые антенатальные факторы риска при угрожающих преждевременных родах и оценены перинатальные исходы в зависимости от срока гестации;
- впервые проведена сравнительная оценка влияния различных видов острого токолиза на исход беременности при угрожающих преждевременных родах;
- научно обоснована тактика длительного токолиза при угрожающих преждевременных родах в зависимости от срока гестации;
- проведена сравнительная оценка длительного токолиза при угрожающих преждевременных родах, в том числе оценена возможность вагинального применения микронизированного прогестерона в терапии угрожающих преждевременных родов;
- разработан алгоритм дифференцированного ведения женщин при угрожающих преждевременных родах в различные гестационные сроки.

Практическая значимость. Проведенное исследование позволило:

1. выявить новые антенатальные факторы риска, определяющие перинатальные исходы при угрожающих преждевременных родах;
2. оценить эффективность различных видов и методов острого токолиза и дать оценку исходам беременности в зависимости от методологии острого токолиза;

3. разработать алгоритм дифференцированного подхода к ведению беременности при угрожающих преждевременных родах;
4. разработать схемы токолитической терапии при угрожающих преждевременных родах в различные сроки беременности;
5. обосновать острый токолиз блокаторами кальциевых каналов (нифедипин) как наиболее эффективный при «ранних» угрожающих преждевременных родах;
6. доказать, что пролонгирование беременности повышает жизнеспособность плода и достоверно снижает перинатальную смертность и заболеваемость новорожденных.

Основные положения диссертации, выносимые на защиту.

1. Максимальная эффективность в купировании угрожающих преждевременных родов показана при применении нифедипина: беременность не удалось пролонгировать у 4,7% пациенток, что в 4,8 раза реже, чем при внутривенном введении гинипрала (22,7%) и в 2,9 раза сульфата магния (13,6%). Острый токолиз гинипралом обеспечивает вероятность сохранения беременности в сроки: 30-32 недели - у 93,9% беременных, в 33-34 недели - у 63,6%, в 35-36 недель - у 75,8% беременных. Острый токолиз нифедипином обеспечивает вероятность сохранения беременности в сроки: 30-32 недели - у 100% беременных, в 33-34 недели - у 80%, в 35-36 недель - у 77,2% беременных. Острый токолиз сульфатом магния обеспечивает вероятность сохранения беременности в сроки: 30-32 недели - у 97% беременных, в 33-34 недели - у 69,7%, в 35-36 недель - у 75,8% беременных.
2. Препаратами выбора при проведении токолитической терапии при угрожающих преждевременных родах в сроки 30-32 недели гестации являются комбинации препаратов: острый токолиз нифедипином в сочетании с дальнейшим его применением (родоразрешение в сроки свыше 36 недель - 71,4%); острый токолиз нифедипином + токолиз микронизированным прогестероном (родоразрешение в сроки свыше 36 недель - 75%); острый токолиз нифедипином + поддерживающий токолиз индометацином (до 32 недель) (родоразрешение в сроки свыше 36 недель - 70%).
3. Пероральное применение β -миметиков (гинипрал) не способствует снижению частоты угрожающих преждевременных родов: частота повторных госпитализаций при их применении в среднем составила 3,8, для сравнения, при использовании прогестерона - 1,6, индометацина - 1,8, а нифедипина - 1,2 раза. Традиционно распространенная схема лечения угрожающих преждевременных родов (гинипрал внутривенно + гинипрал перорально) способствует доношиванию только у 33,3% женщин. Более чем у каждой третьей (36,4%) срок родоразрешения составил 33-34 недели.

Внедрение результатов исследования. По материалам диссертации опубликовано 11 научных работ, в том числе - 6 в изданиях, рекомендуемых ВАК РФ. По материалам диссертации читаются лекции и проводятся практические занятия со студентами и клиническими ординаторами кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии и с курсантами кафедры

акушерства и гинекологии факультета повышения квалификации медицинских работников ФГБОУ ВПО РУДН. Основные положения работы доложены на научных конференциях ФГБОУ ВПО РУДН (Москва, 2010, 2011, 2012, 2013). Результаты исследований внедрены в практическую работу акушерских стационаров и отделений патологии беременных родильного дома №25, родильных отделений при ГКБ №29 Департамента здравоохранения г. Москвы.

Апробация диссертации состоялась на объединенной конференции сотрудников кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии ФГБОУ ВПО РУДН и сотрудников родильного дома №25 г. Москвы, родильных домов при ГКБ №29 Департамента здравоохранения г. Москвы.

Объем и структура диссертации. Диссертация состоит из введения, обзора литературы, четырех глав по результатам собственных исследований, обсуждения полученных результатов, выводов, практических рекомендаций, указателя литературы (127 страниц). Диссертация содержит 39 таблиц и 13 рисунков. Указатель литературы включает 107 источников, из них 45 – на русском и 62 – на иностранном языке.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Контингент, материалы и методы исследования. Обследовано 440 беременных с угрозой преждевременных родов в сроках гестации от 28 до 33 недель. С целью максимального пролонгирования беременности проводилась антенатальная токолитическая терапия с обязательной профилактикой РДС плода. В зависимости от характера проводимой токолитической терапии все беременные с угрозой недонашивания были разделены на три когорты:

I – в качестве токолитика применяли сульфат магния;

II – β -адреномиметики (гинипрал);

III – блокаторы кальциевых каналов (нифедипин).

В свою очередь, каждая когорта в дальнейшем после острого токолиза (1-3 дня), была разделена на группы в зависимости от характера продолжающейся токолитической терапии (рис.1).

I когорта была разделена на четыре группы:

1 группа – ректальное применение индометацина;

2 группа – пероральное применение гинипрала;

3 группа – пероральное применение нифедипина;

4 группа – вагинальное применение прогестерона.

II когорта разделена на четыре группы:

5 группа – ректальное применение индометацина;

6 группа – пероральное применение гинипрала;

7 группа – пероральное применение нифедипина;

8 группа – вагинальное применение прогестерона.

III когорта также разделена на четыре группы:

9 группа – ректальное применение индометацина;

10 группа – пероральное применение гинипрала;

11 группа – пероральное применение нифедипина;

12 группа – вагинальное применение прогестерона.

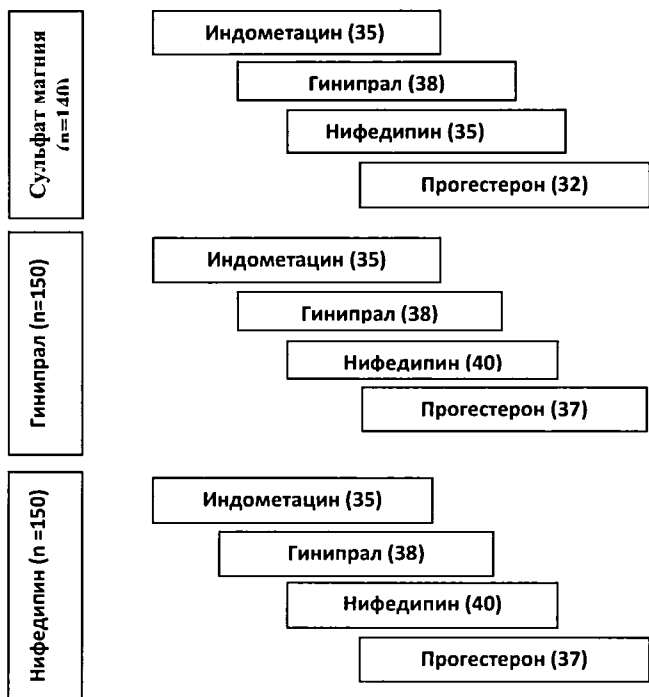


Рисунок 1. Распределение обследованных женщин по группам.

Критериями включения обследованных с угрожающими преждевременными родами были: одноплодная беременность, отсутствие тяжелых сопутствующих экстрагенитальных заболеваний, срок гестации 28-33 недели, головное предлежание, информированное добровольное согласие на проведение необходимых лечебно-диагностических мероприятий.

Критериями исключения явились: многоплодная беременность, тяжелые формы гестоза, беременные с тяжелой эндокринной патологией, в том числе с сахарным диабетом I и II типов, тазовое предлежание, неправильное положение плода, дородовое и преждевременное излитие околоплодных вод, плод с врожденными пороками развития, беременные с выраженными заболеваниями сердечно-сосудистой системы.

В I когорте для проведения токолиза применяли сульфат магния. Схема применения сульфата магния - нагрузочная доза 6 г в час, поддерживающая доза 2 г в час, максимальная суточная доза до 20 г.

Во II когорте вводили гинипрал в режиме острого токолиза внутривенно с помощью инфузомата: 75 мкг концентрата для инфузий разводят до 50 мл изотоническим раствором натрия хлорида. Для снижения побочных эффектов β -миметиков использовали верапамил до 240 мг в сутки, 4-6 приемов за 30 минут до назначения очередной дозы бета-миметиков.

В III когорте для токолиза в течение 1 - 3 суток применяли нифедипин

(блокатор кальциевых каналов) в таблетках перорально (начальная доза 20 мг, далее если сокращения матки сохраняются через 30 мин 20 мг повторно, затем по 20 мг каждые 3-8 часов в течение 48 часов по показаниям. Максимальная доза - 160 мг/сут.

Далее в качестве поддерживающей терапии были назначены:

- индометацин в виде ректальных свечей (сначала по 100 мг, затем по 50 мг каждые 8 часов). Общая курсовая доза не более 1000 мг (до 32 недель гестации);
- гинипрал в таблетках 1,5-2 мг в сутки;
- нифедипин - поддерживающая доза 5 мг через 6 часов до 34 недель.
- прогестерон (утрожестан 100 мг вагинально).

Профилактику РДС плода проводили бетаметазоном (2 дозы по 12 мг через 24 часа).

Клиническую оценку состояния здоровья беременных проводили с помощью специально разработанной статистической карты. Программа исследования включала клинико-статистическую характеристику состояния соматического и репродуктивного здоровья женщин и их новорожденных. Инструментальные методы включали ультразвуковое исследование, включающее фетометрию плода, состояние плаценты, околоплодных вод, маточно-плацентарного кровотока, при помощи аппарата Sonoage-6000 «Medison» (Корея), частота 3,5 Гц.

Для интранатальной диагностики функционального состояния плода и сократительной деятельности матки проводили кардиотокографическое наблюдение при помощи аппарата фирмы HEWLETT PACKARD (Германия) (серия 50XM (M1350-9000Q)) с последующей интерпретацией состояния плода с помощью шкалы Кребса.

Проводилось микроскопическое исследование вагинального отделяемого, взятого стерильной ложечкой Фолькмана из заднего и боковых сводов влагалища.

Оценка состояния новорожденного в раннем неонатальном периоде осуществлялась совместно с неонатологом. Для определения степени гипоксии при рождении использовалась классификация J.T. Parer (1997), основанная на анализе показателей кислотно-основного состояния (КОС) и газового состава пуповинной крови. Для сравнительного анализа были использованы наиболее информативные показатели КОС: pH крови, парциальное давление углекислого газа и дефицит оснований.

Для создания базы данных и обработки статистического материала использовался персональный компьютер на базе процессора Intel Core i7-2600S. В качестве основного выбран пакет программного обеспечения для статистической обработки данных STATISTICA 6.0 компании Stat Soft Inc.

Критическое значение уровня значимости (p) равнялось 5%.

Результаты исследований и их обсуждение. Проведенный клинико-статистический анализ состояния соматического и репродуктивного здоровья обследованных пациенток показал, что в целом когорты и группы сопоставимы

по основным анализируемым параметрам. Клинико-статистический анализ позволил выделить следующие факторы риска преждевременных родов.

Потенциально модифицируемые факторы риска: индуцированная беременность, короткий интергенетический интервал, артифициальный аборт в анамнезе (40,9%), табакокурение (36,8%), анемия (51,8%), воспалительные заболевания органов мочевыделительной системы (35,7%), беременность вне брака – проживание отдельно от партнера (49,8%).

Немодифицируемые факторы риска: возраст менее 18 (27,3%) или более 36 лет (28,4%), низкий социально-экономический статус (28,4% - не работают, 27,3% - студентки), низкая масса тела до наступления беременности (17,2%), конизация шейки матки в анамнезе (26,8%), преждевременные роды в анамнезе (29,3%).

Возраст обследованных женщин находился в диапазоне от 17 до 43 лет: более чем каждая четвертая была либо моложе 20 лет (27,3%), либо старше 36 лет (28,4%). Более чем каждая четвертая была студенткой (27,3%). Доля женщин, занимающихся физическим трудом на производстве, не превышала 7,5% от общего числа обследованных. Соответственно, более чем каждая четвертая относилась к категории неработающих женщин (28,4%), то есть не имела стабильного дохода и устойчивого финансового положения.

Из 440 беременных, вошедших в исследование, лишь у 24 (5,45%) диагностировано увеличение ИМТ свыше 30 (30-35) – ожирение I степени. Выявлено статистически значимое увеличение пациенток с дефицитом массы тела (ИМТ = 16-18,5) - более чем у каждой шестой - 17,2%. Полученные данные сопоставимы с данными Т.А. Колосовой (2012), показавшей, что у женщин с дефицитом массы тела во второй половине беременности резко возрастает угроза прерывания беременности - до 40,8%.

Оценка вредных привычек показала, что до беременности курили 237 женщин (53,9%), из них 75 (31,6%) (лишь каждая третья) смогла отказаться от табакокурения после наступления беременности. Во время беременности курящей являлась более чем каждая третья (36,8%), госпитализированная с преждевременными родами.

В структуре экстрагенитальных заболеваний у беременных с преждевременными родами лидирующие позиции занимают инфекции мочевыводящих путей (более чем у каждой третьей (35,7%), толстокишечный стаз (у каждой второй - 53,6%) и анемия (более чем у каждой второй - 51,8%). Не было выявлено статистически значимой разницы в частоте этих заболеваний по когортам и группам. Полученные данные вполне сопоставимы с результатами исследования R. Abdel-Raoufabdel-Aziz Afifi (2013) et al., которые отмечают, что анемия является фактором риска преждевременных родов: при анемии тяжелой степени частота недонашивания составила 65,6%.

Каждая вторая беременная указывала на то, что первый опыт сексуального общения был до 17 лет, что не имеет достоверных различий по сравнению с показателями по стране. Половина обследованных были в зарегистрированном браке (50,2%). Остальная половина - в гражданском браке (35,7%), либо были одиночками - каждая седьмая (!) (14,1%).

В структуре гинекологических заболеваний лидирующие позиции занимали доброкачественные заболевания шейки матки - более чем у каждой

второй (51,6%). Причем, у 61 женщины из 227 (26,8%) с доброкачественными заболеваниями шейки матки была конизация шейки матки в анамнезе. Указания на бесплодие в анамнезе были у 20 женщин (4,5%), то есть частота infertility была ниже общепопуляционной. Однако у 17 женщин из 20 (85%), вошедших в исследование, беременность была получена с помощью вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ), а именно ЭКО.

Большинство обследованных первородящие – 71,1%, при этом первобеременными были 59,3%. Данные роды были повторными для 28,9 % обследованных - то есть более чем у каждой четвертой. Детальная оценка акушерского анамнеза у повторнобеременных, показала, что роды в анамнезе были у 127 из 181 повторнобеременной обследованной (70,2%). Из них у 74 (58,3%) были своевременные роды, а у 53 (41,7%) - преждевременные роды. Артифициальный аборт в анамнезе диагностирован у 40,9% женщин. В анамнезе высокая частота ранних репродуктивных потерь (неразвивающаяся беременность, самопроизвольный выкидыш) - практически у каждой третьей повторнобеременной женщины (31,5%), что достоверно превышает общепопуляционные данные. Изучение интергенетического интервала показало, что в среднем он составил 1,0±0,7 года.

В целом, оценка исходов предыдущих беременностей показала, что на одни роды приходится один артифициальный аборт. Если принять во внимание высокую частоту ранних репродуктивных потерь у данного контингента женщин, то в целом соотношение роды : аборт составило - 1:1,8.

Анализируя паритет и исходы предыдущих беременностей, становится очевидным, что преждевременные роды встречаются как у перво-, так и повторнобеременных. Указание на наличие в анамнезе преждевременных родов, короткого интергенетического интервала является предиктором недонашивания последующих беременностей. Полученные результаты подтверждают данные L.Takser (2013), считающего необходимым «pregnant pause» в профилактике преждевременных родов и маловесности.

Оценка течения настоящей беременности показала, что ведущим осложнением явилась угроза прерывания. Угроза прерывания в I триместре встречалась у подавляющего большинства женщин - 71,1%. Указания на угрозу прерывания во II триместре встречались у 60,9% обследованных. Длительная угроза прерывания имела место у каждой второй женщины с недонашиванием.

Проведенное лабораторное и инструментальное обследование беременных с угрозой недонашивания выявило следующие особенности.

Ультразвуковое исследование показало, что:

- ЗРП диагностирована у 11,8% беременных, с достоверным преобладанием ЗРП I ст. (8,4%);
- клиническая оценка степени зрелости шейки матки у женщин с недонашиванием в сроки 28-32 недели и в настоящее время является эффективным методом диагностики состояния шейки матки, по информативности, не уступающей ультразвуковой оценке состояния шейки матки. У подавляющего большинства поступивших в стационар шейка оценена как «созревающая»;

- предиктором преждевременных родов являются укорочение длины шейки матки менее 25 мм, ширина цервикального канала 1см и более, а также V-образная деформация внутреннего зева;
- нарушения маточно-плацентарного и плодово-плацентарного кровотока диагностируются у каждой шестой (15,9%) с недонашиванием, в основном преобладают нарушения IA ст. (8,6%).

В настоящее время проблема преждевременных родов, особенно остро вставшая в стране с апреля 2012 года (регистрация детей весом от 500 г), выводит вопрос истмико-цервикальной недостаточности на иной уровень. Ультразвуковое исследование шейки матки, в частности ее длины и ширины цервикального канала, показало, что среднее значение длины шейки матки по когортам составило – 21,3±7,6 мм, 21,2±6,2 мм, 20,7±7 мм. Максимальная и минимальная длина шейки матки составила 33 мм и 11 мм, что свидетельствует о том, что, кроме субъективных ощущений имелись ультразвуковые данные структурных изменений шейки матки при угрозе преждевременных родов. Короткая шейка матки встречалась как за несколько недель (14 дней), так и за несколько дней до родов. Ультразвуковое исследование шейки матки у подавляющего большинства (391 (88,8%)) выявило укорочение шейки матки (длина менее 25 мм) на фоне увеличения ширины цервикального канала (71,1%) 1см и более. V-образная деформация внутреннего зева диагностирована у каждой седьмой (14,5%). Именно данный признак являлся наиболее неблагоприятным, поскольку ретроспективный анализ всех случаев преждевременных родов, на фоне острой токолитической терапии, показал, что все случаи были у беременных с V-образной деформацией внутреннего зева.

Л.И. Мальцева (2013) отмечает, что укорочение шейки матки по данным УЗИ может быть единственным клиническим проявлением инфекции. Автор предполагает, что формированию истмико-цервикальной недостаточности (помимо собственно) инфекции способствует рост провоспалительного потенциала. Проведенное нами микробиологическое исследование показало, что:

- нормоценоз половых путей диагностирован лишь у каждой седьмой (14,4%). У подавляющего большинства (377 (85,7%)) диагностированы нарушения биоценоза влагалища: более чем у каждой третьей – вагинит, у каждой второй – бактериальный вагиноз;
- бактериологическое исследование при угрозе недонашивания показало, что рост микроорганизмов наблюдался у 149 (33,9%) беременных, то есть у каждой третьей. Лидирующие позиции среди высеваемых микроорганизмов занимали *E.coli* – у каждой восьмой (12,7%), *Enterococcus faecalis* –практически у каждой десятой (9,3%), а также ассоциации *Staphylococcus* – 6,6% в диагностически значимых титрах.

Полученные нами данные сопоставимы с результатами П.Б. Кравченко (2011), показавшего, что ведущей причиной потери беременности является восходящее инфицирование плодных оболочек и плода условно-патогенной ассоциированной флорой. Пациентки с вульвовагинитами входят в группу

риска потери беременности вследствие восходящего инфицирования. В целом роль субклинической инфекции половых путей в этиологии преждевременных родов получает все большее признание (Human R.W. et al., 2013), но в то же время польза антибиотиков в схеме лечения преждевременно начавшейся родовой деятельности точно не установлена.

В структуре осложнений родов лидирующие позиции занимала ПОНРП (13,8%). Такая весьма высокая частота ПОНРП, на наш взгляд, может быть объяснена высокой частотой анемий и табакокурения у обследованных, то есть до беременности имела место ангиопатия матки.

Частота абдоминального родоразрешения путем операции кесарева сечения при преждевременных родах составила 30,9%. Анализ показаний к оперативному родоразрешению путем операции кесарева сечения показал, что основным показанием являлась ПОНРП – практически у каждой седьмой (13,8%). Второе место среди показаний занимала декомпенсированная фаза плацентарной недостаточности - ЗРП (8,4%). Острая гипоксия плода замыкала тройку лидеров показаний к оперативному родоразрешению (6,8%). Случаев материнской смертности не было.

Токолиз – важный компонент оказания помощи при преждевременных родах. В настоящее время контраргументов в вопросах предотвращения досрочных родов довольно много, поскольку происходит смена терапевтических подходов. Несмотря на это, все исследователи единодушны в том, что пролонгирование беременности на 7 и более суток ведет к достоверному, более чем двукратному снижению перинатальной смертности (Козлов П.В., 2010). Одна из проблем преждевременных родов характеризуется динамичной сменой рекомендуемых терапевтических подходов. В Российской Федерации до сих пор нет единых стандартов и терапевтических протоколов, позволяющих пролонгировать беременность. В этой связи специалистам приходится довольствоваться действующими приказами и инструкциями по применению конкретных препаратов. На помощь приходит 20-я статья ФЗ РФ №323 от 21.11.2011 года «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации», посвященная информированному добровольному согласию на медицинское вмешательство. В методическом письме Минздравсоцразвития РФ «Преждевременные роды», опубликованном 16.12.2011 года №15-4/10/2-12700, регламентировано назначение микронизированного прогестерона интравагинально, доказавшего свою эффективность в I и II триместрах, в III триместре назначение прогестерона допустимо беременным высокого риска по недонашиванию, заручившись информированным согласием пациентки.

Проведение острого токолиза позволило пролонгировать беременность у 380 (86,4%) беременных из 440 обследованных. При определении эффективности различных методов острого токолиза было выявлено, что внутривенное введение гинипрала обеспечивало невысокую вероятность сохранения беременности. Неэффективность данного вида токолиза была практически у каждой четвертой пациентки (22,7%) с угрозой недонашивания. Второе место в ряду токолитиков принадлежало сульфату магния - его неэффективность прослеживалась у каждой седьмой-восьмой беременной (13,6%), что достоверно ниже – в 1,7 раза при сравнении с внутривенным введением гинипрала. Максимальная эффективность в купировании угрозы

преждевременных родов диагностирована при применении нифедипина - беременность не удалось пролонгировать у 4,7% пациенток, что достоверно реже, как при сравнении с внутривенным введением гинипрала (в 4,8 раза!), так и сульфатом магния (в 2,9 раза!).

Таблица 1.

Эффективность острого токолиза.

№	Когорты	n	Необходимость продолжения терапии	Неэффективность острого токолиза
I	сульфат магния	140	121 (86,4%)	19 (13,6%)**
II	гинипрал	150	116 (77,3%)	34 (22,7%)
III	нифедипин	150	143 (95,3%)*	7 (4,7%)*
Всего		440	380 (86,4%)	60 (13,6%)

Примечание: * - достоверность различий между III и I, II когортами ($p < 0,05$);

** - достоверность различий между I и II, III когортами ($p < 0,05$).

Оценка временного параметра купирования угрозы преждевременных родов показала, что в целом продолжительность острого токолиза находилась в диапазоне от одного до трех суток. Достоверно быстрее купирование угрозы недонашивания было при использовании нифедипина - $28,3 \pm 11,2$ час, при применении гинипрала - $44,3 \pm 17,6$ час, а сульфата магния - $31,6 \pm 18,4$ час.

Достоверно высокая частота побочных эффектов была диагностирована во II когорте (гинипрал), где у каждой третьей (34%) наблюдались изменения со стороны ССС (гипотония, тахикардия), у каждой четвертой (24,7%) – со стороны ЦНС (тремор, головокружения, нервозность, беспокойство) и ЖКТ (26%) (тошнота, рвота). Именно в данной когорте зарегистрированы изменения со стороны крови (гипергликемия, гипокалиемика) - у каждой шестой (16,7%). При применении сульфата магния изменения со стороны ССС прослеживались у каждой пятой (22,1%), со стороны ЦНС – у каждой девятой (10,7%). При использовании нифедипина отмечалась статистически значимая хорошая переносимость с минимумом побочных эффектов (со стороны ССС – 2%, ЦНС – 3,3%).

Все 60 беременных с неэффективной токолитической терапией были родоразрешены через естественные родовые пути. Средняя масса тела новорожденных составила $1903 \pm 231,3$ г, статистически значимых различий по когортам выявлено не было. Рост детей составил в среднем $43,4 \pm 1,5$ см, статистически значимых различий по когортам выявлено не было. Средняя оценка по шкале Апгар на первой минуте составила $4,8 \pm 1,0$ бала, на пятой - $5,3 \pm 0,8$ бала. В целом не было выраженного прироста улучшения состояния новорожденного по показателям оценки по шкале Апгар. В когорте женщин, получавших в качестве токолитика гинипрал, отмечалась тенденция к более низким показателям оценки новорожденных по шкале Апгар, однако статистически значимых различий не выявлено. На второй этап выхаживания было переведено 47 (78,3%) недоношенных детей. Статистически значимых

различий по когортам не выявлено. Из 60 новорожденных от матерей с преждевременными родами 8 (13,3%) новорожденных умерли. Три новорожденных умерло на 2-3 сутки, остальные пять – на 10-13 сутки и уже, как правило, на втором этапе выхаживания. Причиной смерти в подавляющем большинстве являлась глубокая недоношенность, распространенные ателектазы незрелого легкого, а также внутриутробное инфицирование плода. Случаев мертворождения не было. Несмотря на малое число наблюдений, было выявлено, что половина умерших недоношенных новорожденных соответствовали гестационному сроку 28 недель, каждый третий умерший был преждевременно рожден в 29-30 недель гестации, а 13% умерших – это рожденные в 31-32 недели. С увеличением срока беременности достоверно ($p < 0,05$) снижалась перинатальная смертность.

После проведения острого токолиза токолитическая терапия у 380 беременных была продолжена. Основным показателем эффективности терапии является пролонгирование беременности. В этой связи оценены сроки родоразрешения у пациенток, чья беременность была пролонгирована благодаря острому токолизу и дальнейшей токолитической терапии (рис.2).

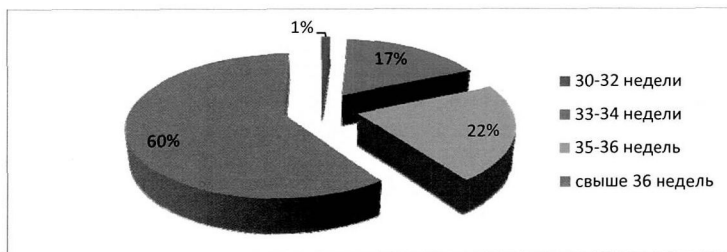


Рисунок 2. Гестационные сроки родоразрешения.

В целом родоразрешение в сроки свыше 36 недель прослеживалось более чем у половины (59,7%) беременных с угрозой недоношивания (табл.2). Родоразрешение в сроки 35-36 недель наблюдалось у каждой пятой (21,8%). В 33-34 недели, несмотря на токолитическую терапию, родоразрешилась каждая шестая (16,8%), а в сроки 30-32 недели 4 обследованные (1,0%).

Статистически значимое пролонгирование беременности наблюдалось в III когорте (нифедипин в качестве препарата острого токолиза) в группах беременных, получавших прогестерон, нифедипин и индометацин: родоразрешение в сроки свыше 36 недель у 75%, 71,4% и 70% беременных соответственно. Обращает на себя внимание достоверное снижение доношенной беременности у получавших перорально гинипрал, – каждая вторая (51,5%), что в 1,4 раза реже по сравнению с индометацином и 1,5 раза с прогестероном.

Таблица 2.

Сроки родоразрешения.

Когорты	Группы	n	Гестационный срок, недели			
			30-32	33-34	35-36	Свыше 36
I – сульфат магния (n=140)	индометацин	30	-	3 (10%)	7 (23,3%)	20 (66,7%)
	гинипрал	33	1 (3,0%)*	10 (30,3%)*	8 (24,2%)	14 (42,4%)*
	нифедипин	30	-	4 (13,3%)	7 (23,3%)	19 (63,3%)
	прогестерон	27	-	2 (7,4%)	8 (29,6%)	17 (62,9%)
II – гинипрал (n = 150)	индометацин	30	-	6 (20%)*	7 (23,3%)	17 (56,7%)
	гинипрал	33	2 (6,1%)*	12 (36,4%)*	8 (24,2%)	11 (33,3%)*
	нифедипин	35	-	7 (20%)*	8 (22,8%)	20 (57,1%)
	прогестерон	32	-	4 (12,5%)	6 (18,75%)	22 (66,7%)
III – нифедипин (n = 150)	индометацин	30	-	3 (10%)	6 (20%)	21 (70%)
	гинипрал	33	1 (3,0%)*	7 (21,2%)*	8 (24,2%)	17 (51,5%)*
	нифедипин	35	-	4 (11,4%)	6 (17,1%)	25 (71,4%)
	прогестерон	32	-	4 (12,5%)	4 (12,5%)*	24 (75%)
всего		380	4 (1,0%)	66 (16,8%)	83 (21,8%)	227 (59,7%)

Примечание: * - достоверность различий между группами ($p < 0,05$).

Проведено сопоставление сроков родоразрешения в зависимости от характера продолжающейся токолитической терапии (рис.3). Прогестерон и нифедипин занимают лидирующие позиции в качестве препаратов пролонгирующих беременность. Благодаря использованию прогестерона частота родоразрешения в сроки 30-32 недели была сведена к нулю, в сроки 33-34 недели – составила 10,9%, а в 35-36 недель - 19,8%, доношивание имело место у 69,2% женщин. Аналогичная картина наблюдалась в отношении нифедипина.

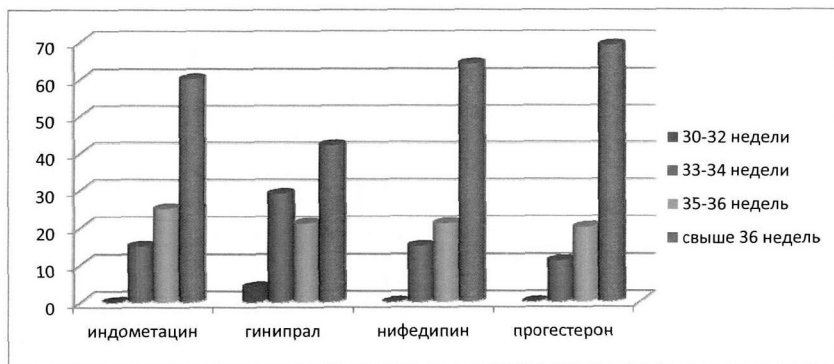


Рисунок 3. Зависимость вида токолитика и срока беременности.

Прослеживалась тенденция к увеличению частоты родоразрешения в сроки 33-34 недели до 15%, однако достоверных различий при сравнении с прогестероном не выявлено. Третье место принадлежало индометацину. Его применение позволило доносить беременность 60% обследованных, родоразрешение в сроки 35-36 недель диагностировано у каждой пятой. Отдельного внимания заслуживает гинипрал. Несмотря на его применение у 4,1% женщин, роды произошли в 30-32 недели, что достоверно выше при сравнении с остальными препаратами. Практически у каждой третьей (29,3%) срок родоразрешения составил 33-34 недели. Пролонгирование беременности в сроки свыше 36 недель наблюдалось у 42,4% женщин.

Несмотря на длительную токолитическую терапию (n=380), 232 беременные (61,1%) в последующем поступали в стационар повторно с сохраняющейся угрозой недонашивания для проведения повторного острого токолиза. При оценке частоты повторных госпитализаций было установлено, что достоверно чаще повторные госпитализации были у беременных, получавших перорально гинипрал – 3,8 раза. Достоверно реже в повторной госпитализации нуждались беременные, получавшие нифедипин, - 1,2 раза.

Изучение особенностей течения настоящих родов у обследованных пациенток показало, что в структуре акушерских осложнений при недонашивании лидирующие позиции занимала преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты (ПОНРП) - практически у каждой седьмой (13,8%), достоверных различий между когортами и группами не выявлено.

Острая гипоксия плода отягощала течение родов у 30 рожениц (6,8%). Обращает внимание достоверное увеличение острых гипоксий плода у пациенток, применявших в качестве поддерживающей токолитической терапии, - гинипрал (13 (11,4%): у каждой девятой роженицы, что достоверно чаще по сравнению с остальными группами.

Оперативное родоразрешение путем операции кесарева сечения было выполнено практически у каждой третьей (30,9%). Прослеживалась тенденция к увеличению до 34,2% частоты абдоминальных родоразрешений в группах, применявших перорально гинипрал. Анализ показаний к оперативному родоразрешению путем операции кесарева сечения, показал, что основным показанием явилась ПОНРП – практически у каждой седьмой. Второе место занимала декомпенсированная фаза плацентарной недостаточности - ЗРП (8,4%). Острая гипоксия плода замыкала тройку лидеров показаний к оперативному родоразрешению (6,8%). Случаев материнской смертности не было.

Изучение антропометрических показателей новорожденных, показало, что рождение детей с весом 1050-1499 г в целом составило 7,6%. Каждый шестой (16,6%) новорожденный имел вес 1500 – 1999 г.

Анализ перинатальной смертности в целом, показал, что всего было 23 случая перинатальной смертности (5,2%) в изучаемые гестационные сроки.

Из 23 умерших детей 20 (86,9%) были рождены в сроки 28-32 недели. С увеличением срока гестации частота перинатальной смертности резко снижалась: в 33-34 недели (13,0%) – в 6,7 раза (рис.4). Перинатальная смертность у детей, рожденных в сроки свыше 35 недель не была диагностирована.

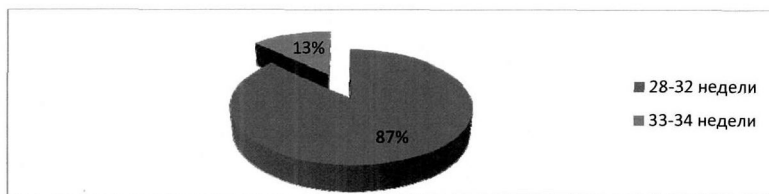


Рисунок 4. Перинатальная смертность в зависимости от срока гестации.

Изучение особенностей состояния новорожденных в первые минуты жизни показало, что больше половины детей были рождены в асфиксии (228 (51,8%). Респираторный дистресс синдром (РДС) был диагностирован у каждого третьего новорожденного (160 (36,4%). Легкая и средняя степени РДС встречались одинаково часто (12,3% и 14,1% соответственно). Тяжелый РДС был у каждого десятого (10%) новорожденного. Достоверно чаще тяжелый РДС был у детей от матерей, получавших гинипрал перорально, - каждый четвертый – пятый ребенок (в среднем 23,7%). Очевидно, такое достоверное увеличение тяжелой степени РДС связано со сроками родоразрешения (достоверное снижение доношенных родов) и, по всей видимости, отсутствия необходимого времени для проведения профилактики РДС.



Рисунок 5. Алгоритм ведения угрожающих и начавшихся преждевременных родов.

ВЫВОДЫ

1. Основными потенциально модифицируемыми факторами риска преждевременных родов являются: индуцированная беременность; короткий интергенетический интервал; искусственный аборт в анамнезе (40,9%); табакокурение (36,8%); анемия (51,8%); воспалительные заболевания органов мочевыделительной системы (35,7%); беременность вне брака – проживание отдельно от партнера (49,8%). Немодифицируемые факторы риска преждевременных родов: возраст менее 18 (27,3%) или более 36 лет (28,4%); низкий социально-экономический статус (28,4% - не работают, 27,3% - студентки); низкая масса тела до наступления беременности (17,2%); конизация шейки матки в анамнезе (26,8%); преждевременные роды в анамнезе (29,3%).
2. Наиболее эффективным с наименьшим количеством побочных эффектов при проведении токолиза следует считать нифедипин - беременность пролонгирована до срока 34-35 недель у 95,3% беременных, что достоверно чаще, чем при сравнении с внутривенным введением гинипрала (в 4,8 раза!), так и сульфатом магния (в 2,9 раза!). Острый токолиз гинипралом обеспечивает 75-80% вероятность сохранения беременности.
3. Острый токолиз нифедипином, кроме высокой частоты пролонгирования беременности, характеризуется хорошей переносимостью данного

токолитика: достоверно реже, чем при β -миметическим токолизе отмечаются изменения со стороны ССС (2% против 34%), ЦНС (3,3% против 24,7%). Изменения со стороны ЖКТ и показателей крови не диагностированы ни у одной беременной, в то время как при применении гинипрала нарушения ЖКТ имеют место у 26%, а изменения крови - у 16,7% женщин.

4. Методология проведения токолитической терапии при угрозе недонашивания, которая позволяет пролонгировать беременность достоверно эффективно, чем другие применяемые способы, заключается в комбинации препаратов:
 - острый токолиз нифедипином + поддерживающий токолиз нифедипином: родоразрешение в сроки свыше 36 недель – 71,4%;
 - нифедипин + прогестерон: родоразрешение в сроки свыше 36 недель – 75%;
 - нифедипин + индометацин (до 32 недель): родоразрешение в сроки свыше 36 недель – 70%.
5. Сочетанный токолиз позволяет существенно улучшить исходы беременности и родов для плода и новорожденного: перинатальная смертность в сроки 28-32 недели составила 45%, в сроки 33-34 недели - 6,8%.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Измерение длины шейки матки, оценку формы внутреннего зева в 20-22 недели необходимо использовать в качестве скринингового метода для отнесения беременных в группу риска по развитию преждевременных родов.
2. Выявление признаков угрозы недонашивания беременности предполагает начало токолитической терапии Нифедипином. Пероральное применение гинипрала не способствует снижению преждевременных родов: частота повторных госпитализаций при его применении в среднем составила 3,8, для сравнения, при использовании прогестерона 1,6, индометацина 1,8, а нифедипина – 1,2.

Список работ, опубликованных по теме диссертации.

1. Радзинский В.Е., Семятов С.Д., Тотчиев Г.Ф., **Шишкин Е.А.** Табакокурение и беременность. // **Вестник Российского университета дружбы народов, серия «Медицина, акушерство и гинекология».** – 2009. – №6 – С. 334-340.
2. Подтетенев К.С., Оразмурадов А.А., **Шишкин Е.А.**, Пастарнак А.Ю., Лукаев А.А., Зыков Е.В. Антибактериальная терапия при недонашивании и дородовом излитии околоплодных вод. // **Вестник Российского университета дружбы народов, серия «Медицина, акушерство и гинекология».** – 2011. – №5 – С. 290-295.
3. Подтетенев К.С., Оразмурадов А.А., **Шишкин Е.А.**, Лукаев А.А. Сравнительная характеристика бета- и дексаметазона для профилактики респираторного дистресса плода. // **Вестник Российского университета дружбы народов, серия «Медицина, акушерство и гинекология».** – 2011. – №6 – С. 57-64.
4. Тмаркин М.Б., Завадина Е.В., Костин И.Н., Лукаев А.А., **Шишкин Е.А.**, Болибок Н.В. Эффективность лечебно-профилактических санационных мероприятий для улучшения исходов преждевременных родов. // **Вестник Российского университета дружбы народов, серия «Медицина, акушерство и гинекология».** – 2012. – №6 – С. 37-43.
5. Тмаркин М.Б., Леонидзе Л.Д., Трифонова О.С., Лукаев А.А., **Шишкин Е.А.** Результаты модернизации подходов ведения пуэрперия при преждевременных родах. // **Вестник Российского университета дружбы народов, серия «Медицина, акушерство и гинекология».** – 2012. – №6 – С. 43-51.
6. Трифонова О.С., Пастарнак А.Ю., **Шишкин Е.А.**, Тажетдинов Е.Х., Лукаев А.А., Болибок Н.В. Интранатальный токолиз при преждевременных родах: версии и контрверсии. // **Вестник Российского университета дружбы народов, серия «Медицина, акушерство и гинекология».** — 2012г. — №5., С. 450-458.
7. Оразмурадов А.А., Подтетенев К.С., **Шишкин Е.А.** Современные методы диагностики досрочного излития околоплодных вод. // Материалы Всероссийской конференции с международным участием «Охрана репродуктивного здоровья – будущее России». – Белгород, 2010. – С. 69-70.
8. Оразмурадов А.А., Подтетенев К.С., **Шишкин Е.А.** Осложнения токолитической терапии при досрочном излитии околоплодных вод. // Материалы I Международного Конгресса по перинатальной медицине, посвящённого 85-летию академика РАМН В.А. Таболина и VI Ежегодного Конгресса специалистов перинатальной медицины. – Москва, 2011. – с.126.
9. Подтетенев К.С., **Шишкин Е.А.** Превентивная антибиотикотерапия при недоношенной беременности с досрочным излитием околоплодных вод. // Материалы конференции «Новые технологии в диагностике и лечении гинекологических заболеваний». – Москва, 2011. – С. 236.
10. Радзинский В.Е., Трифонова О.С., Пастарнак А.Ю., **Шишкин Е.А.** Оптимизация ведения преждевременных родов с помощью оценки антенатальных и интранатальных факторов риска и применения

интранатального токолиза. // Материалы VI Международного конгресса по репродуктивной медицине. – Москва, 2012. – С.

11. Трифонова О.С., Пастарнак А.Ю., Голикова О.А., Шишкин Е.А. Регионарная анестезия при преждевременных родах с длительным подтеканием околоплодных вод. // Материалы IV Всероссийского образовательного конгресса «Анестезия и реанимация в акушерстве и неонатологии». – Москва, 2011. – С. 92-94

Список условных сокращений.

ВРТ – вспомогательные репродуктивные технологии

ЖКТ – желудочно-кишечный тракт

ЗРП – задержка роста плода

ИМТ – индекс массы тела

КОС – кислотно-основное состояние

ПОНРП – преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты

РДС – респираторный дистресс-синдром

ССС – сердечно-сосудистая система

УЗИ – ультразвуковое исследование

ЦНС – центральная нервная система

ЭКО – экстракорпоральное оплодотворение

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ОСТРОГО ТОКОЛИЗА ПРИ УГРОЖАЮЩИХ ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫХ РОДАХ

Шишкин Евгений Андреевич
(Россия)

В данной работе разработана концептуальная акушерская тактика длительного пролонгирования беременности в 28-33 недели гестации. Обосновано оптимальное сочетание медикаментозных препаратов для проведения токолиза с минимальным количеством побочных эффектов.

Результаты оценки постнатальных исходов (снижение перинатальной заболеваемости и смертности) подтвердили эффективность предложенной акушерской тактики.

EVALUATION OF ACUTE Tocolysis IN CASES OF PRETERM LABOR

Shishkin Evgeny
(Russia)

In this thesis we offered the conceptual obstetric tactics for ongoing prolongation of pregnancy of 28-33th weeks of gestation. We substantiated the optimal combination of medications used for tocolysis with minimal side-effects.

The evaluation of postnatal outcomes (reduction of perinatal morbidity and mortality) has confirmed the efficiency of the offered obstetric tactic.

Заказ № 83-А/10/2013 Подписано в печать 27.09.2013 Тираж 100 экз. Усл. п.л. 1,0



ООО "Цифровичок", тел. (495) 649-83-30
www.cfr.ru ; e-mail: zak@cfr.ru