



**4858763**

**Подтетнев Константин Сергеевич**

**АКУШЕРСКАЯ ТАКТИКА ПРИ ДОСРОЧНОМ ИЗЛИТИИ  
ОКОЛОПЛОДНЫХ ВОД В 28 - 34 НЕДЕЛЬ БЕРЕМЕННОСТИ.**

14.01.01 - Акушерство и гинекология

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

**- 3 НОЯ 2011**

МОСКВА

2011

Работа выполнена на кафедре акушерства и гинекологии с курсом перинатологии ГОУ ВПО "Российский университет дружбы народов", городских клинических больниц №29 и №36, родильном доме № 3 г. Москвы.

**Научный руководитель:**

доктор медицинских наук,  
профессор кафедры акушерства и гинекологии  
с курсом перинатологии ГОУ ВПО  
"Российский университет дружбы народов"

**А.А. Оразмурадов**

**Официальные оппоненты:**

- профессор кафедры акушерства и гинекологии  
педиатрического факультета  
ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И.Пирогова  
доктор медицинских наук, профессор

**Р.И. Шалина**

- профессор кафедры семейной медицины с курсом  
экстрагенитальной патологии в акушерстве и гинекологии  
ФППОВ ММА им. И.М. Сеченова  
доктор медицинских наук, профессор

**К.Г. Серебrenникова**

**Ведущая организация:** Московский государственный медико-стоматологический университет.

Защита диссертации состоится «\_\_» \_\_\_\_\_ 2011г. в \_\_\_\_\_ 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 «\_\_» \_\_\_\_\_ 2011г.

Ученый секретарь  
диссертационного совета  
доктор медицинских наук, профессор

**И.М.Ордянец**

### ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ.

**Актуальность проблемы.** Досрочное излитие околоплодных вод (ДИОВ) сопровождается от 25 до 38% всех преждевременных родов, которые заканчиваются рождением недоношенного ребенка (Алеев И.А., 2011; Айламазян Э.К., Кулаков В.И. и др., 2007). В свою очередь, на долю недоношенных детей приходится 60%-70% неонатальной смертности. По данным Л.П. Сухановой, Т.В. Кузнецовой (2010), уровень перинатальной смертности недоношенных в акушерских стационарах устойчиво снижался в 2,5 раза за 1991-2009 гг. - с 200,6‰ до 79,2‰ – прежде всего за счет уменьшения ранней неонатальной смертности в 3,5 раза (с 93,2‰ до 26,8‰) и мертворождаемости - в 2,2 раза (с 118,4‰ до 53,8‰).

Несмотря на то, что легкие плода в 28-34 недели беременности еще незрелые, индивидуально выбранная выжидательная тактика ведения родов, профилактика респираторного дистресс синдрома (РДС) глюкокортикоидами (ГК), максимально возможное продление безводного промежутка (БП) способствуют их ускоренному созреванию (Сидельникова В.М., Сухих Г.Т., 2010). И всё же перинатальная заболеваемость в эти сроки беременности остается высокой и предполагает дорогостоящее выхаживание детей с применением современных технологий. Именно поэтому акушерские аспекты проблемы недонашивания с ДИОВ требуют активного поиска новых путей решения.

Подходы к ведению беременности с ДИОВ в 28-34 недели крайне переменчивы и отличаются не только в разных странах, но даже в пределах клиник одного города. В странах Западной Европы, Америке, Канаде, Японии применяют тактику максимального пролонгирования недоношенной беременности с ДИОВ. В нашей стране выжидательная тактика официально применяется с 1992 года (Приказ Минздрава РФ от 4.12.1992).

Самым противоречивым остается вопрос о сроках пролонгирования БП. С одной стороны, пролонгирование недоношенной беременности увеличивает

112

гестационный возраст плода, с другой стороны, повышается риск инфекционных осложнений у плода из-за выраженного маловодия, а также у матери с последующим развитием хориоамнионита (ХА) и септических состояний. Дискуссионными также остаются вопросы применения наиболее эффективных и «неагрессивных» токолитиков для продления БП и задержки преждевременных родов. Требуют научной доработки вопросы о сроках и способах профилактики инфекционных осложнений с помощью антибиотиков. Необходима разработка сроков и методов родоразрешения с учетом продления БП в разные гестационные сроки недоношенной беременности и анализом послеродовых осложнений.

**Цель исследования:** разработать методы оптимизации акушерской тактики при досрочном излитии околоплодных в 28 - 34 недели беременности с целью снижения перинатальной заболеваемости и смертности и минимизации частоты инфекционных осложнений у беременных, рожениц и родильниц.

**Задачи исследования:**

1. Проанализировать факторы риска преждевременных родов в 28 – 34 недели беременности при досрочном излитии околоплодных вод.
2. Изучить побочные эффекты токолитической терапии и обосновать оптимальные сочетания медикаментов.
3. Провести сравнительный анализ эффективности бета- и дексаметазона для профилактики РДС плода при пролонгировании беременности у женщин с досрочным излитием околоплодных вод.
4. Проанализировать зависимость частоты инфекционных осложнений у беременных, рожениц и родильниц от длительности БП, сроков гестации и высеваемой микрофлоры. Обосновать сроки родоразрешения при длительном пролонгировании безводного промежутка.
5. Оценить основные факторы риска развития инфекционно-воспалительных заболеваний новорожденных при досрочном излитии околоплодных вод.

**Научная новизна.** На основании комплексного воздействия на ключевые звенья патогенеза развития сократительной деятельности матки у беременных с ДИОВ, основанного на комбинации стимуляции  $\beta$ -адренорецепторов и блокады «медленных» кальциевых каналов гладкомышечных клеток на фоне превентивного подавления воспалительного процесса антибактериальными препаратами, разработана концептуальная акушерская тактика длительного пролонгирования беременности в 28-34 недели. Снижение перинатальной смертности и заболеваемости новорожденных, а также снижение риска развития инфекционных осложнений у женщин подтвердило эффективность разработанной акушерской тактики.

**Практическая значимость.**

Проведенное исследование позволило:

1. Разработать схему токолитической терапии для максимального пролонгирования БП с минимальным количеством побочных осложнений у матери и плода.
2. Предложить эффективную схему превентивной антибиотикотерапии с учетом популяционной чувствительности микрофлоры.
3. Рекомендовать для профилактики РДС плода бетаметазон (дипроспан).
4. Обосновать сроки родоразрешения при пролонгировании безводного промежутка в 28 – 34 недели беременности с учетом состояния плода и инфекционных осложнений у матери.
5. Доказать, что длительное пролонгирование беременности повышает жизнеспособность плода и достоверно снижает перинатальную смертность и заболеваемость новорожденных.

**Основные положения диссертации, выносимые на защиту.**

1. Преобладание энтеробактерий и эпидермального стафилококка в микрофлоре влагалища у беременных с ДИОВ обуславливает проведение превентивной антибиотикотерапии (до результатов первого посева) защищенными пенициллинами ввиду высокой чувствительности выявляемых

микроорганизмов к данным антибиотикам. Применение полусинтетических пенициллинов не эффективно.

2. В сроках гестации от 28 до 30(+6дней) недель рекомендуется тактика максимального пролонгирования БП. Сочетание гинипрала с нифедипином при проведении токолиза эффективно для пролонгирования беременности и имеет наименьшее количество побочных эффектов.

3. В сроках от 31 до 34 недель беременности не рекомендуется продление БП более 7 суток из-за риска развития хориоамнионита при наличии патогенной микрофлоры. После профилактики РДС бетаметазоном (дипроспан) необходимо родоразрешение до 7 суток БП.

**Внедрение результатов исследования.** По материалам диссертации опубликовано 4 научные работы, в том числе – 2 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 ГОУ ВПО «РУДН». Основные положения работы доложены на двух научных конференциях ГОУ ВПО «РУДН» (Москва, 2009, 2011). Результаты исследований внедрены в практическую работу акушерских стационаров и отделений патологии беременных родильного дома №3, родильных отделений при ГКБ №29 и №36 Департамента здравоохранения г. Москвы.

**Апробация диссертации** состоялась на объединенной конференции сотрудников кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии ГОУ ВПО «РУДН» и сотрудников родильного дома №3 г. Москвы, родильных домов при ГКБ №29 и № 36 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 (147 страницы).

Диссертация иллюстрирована 45 таблицами, 6 гистограммами, 4 рисунками. Указатель литературы включает 110 источников, из них 41 - на русском языке, 69 – на иностранных языках.

### **ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ.**

**Контингент, материалы и методы исследования.** Для выполнения задач исследования было проанализировано проспективно 116 историй беременности и родов женщин с ДИОВ в 28-34 недели. Учитывая, что исходы беременности в разные гестационные сроки были различными, произведено деление беременных на 2 когорты:

I – сроки от 28 до 30(+6 дней) недель,

II – сроки от 31 до 34 недель.

В зависимости от проводимой медикаментозной терапии и длительности БП пациентки были разделены на 4 группы:

Основная I и 2, контрольная 3 и 4 (I и 3 БП от 24 часов до 7 суток, 2 и 4 более 7 суток).

В основной группе обследовано 59 беременных, в контрольной – 57 беременных.

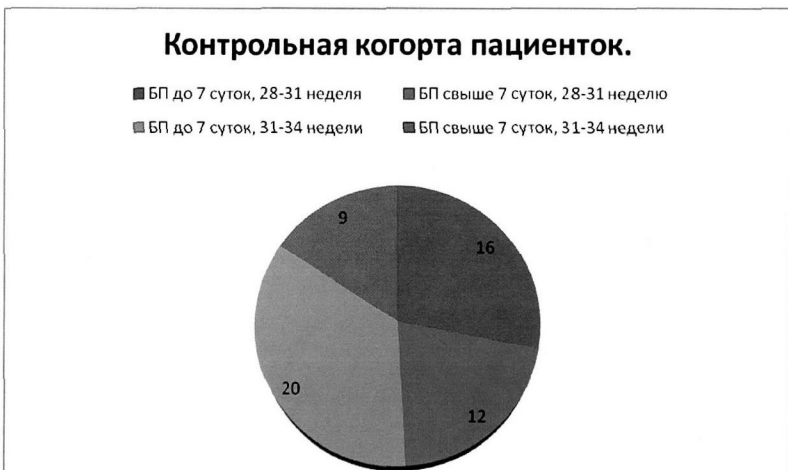
Критериями включения в группы обследования были:

1. Беременные женщины с недонашиванием и досрочным излитием околоплодных вод.
2. Срок беременности 28-34 недели беременности.
3. Беременности одним плодом.
4. Информированное добровольное согласие беременной на проведение всех необходимых лечебно-диагностических мероприятий.

Рисунок 1



Рисунок 2



Из обследования исключены беременные с тяжелой эндокринной патологией, многоплодной беременностью, выраженной патологией сердечно-сосудистой системы, нефропатией тяжелой степени. В анализ не включены



плоды с врожденными пороками развития. В исследование не включали беременных с отказом от обследования.

Клиническую оценку состояния здоровья обследованных беременных проводили с помощью специально разработанной статистической карты. Изучаемые параметры отражали паспортные данные, социальный статус, сведения о наличии профессиональных вредностей и вредных привычек.

Программа исследования включала также клинико-статистическую характеристику состояния соматического и репродуктивного здоровья женщин и их новорожденных.

Оценку степени «зрелости» шейки матки беременным и роженицам проводили по шкале E.H.Bishop.

Состояние новорожденных при рождении оценивали по шкале Апгар, измеряли массу тела, длину тела, окружность головы и груди.

Инструментальные методы включали ультразвуковое исследование, включающее фетометрию плода, состояние плаценты, околоплодных вод, маточно-плацентарного кровотока, проведенные 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.

Диагноз ДИОВ устанавливали на основании клинических данных и проведения общепринятых диагностических тестов: «проба кашлевого толчка», микроскопического исследования мазка, положительного симптома «кристаллизации», теста Actim tm prom. Для дифференциальной диагностики с маловодием и бактериальным вагинозом применяли высоко чувствительные тест-полости «MERCK» (8 градаций цвета). Всем беременным с ДИОВ проводили микробиологическое исследование отделяемого влагалища и

цервикального канала (бактериоскопическое исследование с оценкой биоценоза влагалища, бактериологическое и культуральное исследование микрофлоры).

Методы и время родоразрешения при ДИОВ определяли сроком беременности и состоянием матери и плода.

При развитии ХА или нарастании маловодия (ИАЖ менее 5 см) начинали родовозбуждение окситоцином под кардиотокографическим мониторингом. Окситоцин вводили инфузوماتом (с учетом массы тела беременной).

Методика введения окситоцина:

Инфузоматом: 0,005ЕД/мин. + 0,002ЕД/мин. Каждые 30-40 мин. (максимум 0,04 ЕД/мин.)

При отсутствии эффекта от проводимой родостимуляции в течение 4-6-часов проводили абдоминальное родоразрешение.

При развитии регулярной родовой деятельности всем роженицам, при отсутствии противопоказаний, проводили эпидуральную аналгезию (ЭА). Часть рожениц получала спазмолитические (но-шпа 2,0 в/м) и седативные (реланиум 10,0мг) препараты.

Во втором периоде родов с целью снижения травматизации головки плода всем пациенткам проводили эпизиотомию.

В случае выпадения петель пуповины, компрессии пуповины при маловодии, острой гипоксии плода, кровотечении своевременно решался вопрос об оперативном родоразрешении путём операции «кесарево сечение» в экстренном порядке.

Комплексную терапию (токолиз, профилактику РДС плода и антибиотикотерапию) в основной и контрольной группах проводили разными видами и сочетаниями медикаментозных препаратов с анализом сравнительной эффективности их для исходов преждевременных родов у матери и плода. При назначении медикаментозной терапии учитывали рекомендации источников доказательной медицины (категории А,В,С,D).

Для пролонгирования БП в основной и контрольной группах проводился токолиз с учетом акушерских противопоказаний. В контрольной группе для проведения токолиза применяли гинипрал или сульфат магния. Гинипрал вводили в дозе 25 мкг (5 мл) на 400 мл изотонического раствора хлорида натрия (20 капель в минуту в режиме острого токолиза, 10 капель в минуту в режиме поддерживающего токолиза). В дальнейшем назначали гинипрал в таблетках 1,5-2 мг в сутки. Для снижения побочных эффектов  $\beta$ -миметиков в контрольной группе использовали верапамил до 240 мг в сутки, 4-6 приемов за 30 минут до назначения очередной дозы бетаимиметиков. Схема применения сульфат магния - нагрузочная доза 6 г в час, поддерживающая доза 2 г в час, максимальная суточная доза до 20 г.

В основной группе для токолиза в течение двух суток назначали гинипрал в тех же дозах, но для продления БП применяли нифедипин (блокатор кальциевых каналов) в таблетках (начальная доза 20 мг, затем по 10 мг через 6 часов до прекращения схваток). Поддерживающая доза 5 мг через 6 часов до 34 недель. Так как нифедипин в нашей стране для токолиза применяется редко и менее изучен, мы использовали данный токолитик (низкие дозы) в сочетании с гинипралом по рекомендации В.М. Сидельниковой (2008г). Нифедипин рекомендован для токолиза в резолюции IV съезда акушеров гинекологов России (2008г). Другим беременным в основной группе назначали 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).

Профилактику РДС плода проводили в контрольной группе дексаметазоном (4 дозы по 6 мг через 12 часов), в основной группе бетаметазоном (2 дозы по 12 мг через 24 часа). Трех женщинам в группе I основной группы было назначено повторное введение бетаметазона через 7 дней после первого курса в связи с отсутствием признаков зрелости легких.

Глюкокортикоиды не назначали при развитии хориоамнионита, острой вирусной инфекции или выраженной стойкой гипертензии.

Профилактическую антибактериальную терапию в обеих группах применяли с момента обнаружения ДИОВ после взятия материала (первый посев) из цервикального канала для определения микрофлоры и чувствительности к антибиотикам. В контрольной группе назначали ампициллин в дозе 4 г в сутки в течение 5 дней на фоне эубиотиков, в основной группе – амоксиклав 1,2 г капательно на 200 мл изотонического раствора хлорида натрия в течение 5 дней на фоне эубиотиков. После получения результатов посева и определения чувствительности проводили замену антибиотика, соответственно результатам посева.

Для создания базы данных и обработки статистического материала использовался персональный компьютер PENTIUM-55C. В качестве основного программного обеспечения выбран пакет модулей для статистической обработки данных STATISTICA for Windows, Release 6.0 компании StatSoft Inc., США (2009). Критическое значение уровня значимости (p) равнялось 5%.

**Результаты исследований и их обсуждение.** Проведенный клинико-статистический анализ обследованных пациенток показал, что в целом группы были сопоставимы по основным анализируемым параметрам.

К основным факторам риска, способствующим ДИОВ при недонашивании, следует относить:

1. Хронические воспалительные заболевания матки и придатков (23,7%-24,6%); доброкачественные заболевания шейки матки (40,7%-36,8%); бесплодие в анамнезе (10,2%-8,8%); высокая частота искусственных абортов (67,4%-69%) и самопроизвольных выкидышей в анамнезе (32,6%-33,3%); преждевременные роды в анамнезе (15,2%-14,3%); осложненное течение настоящей беременности (угроза

прерывания на протяжении всей беременности)(52,4%-54,4%), нефропатия I-II степени(22%-24,6%).

2. Низкий индекс соматического здоровья: патология ЛОР органов (22%-24,6%), заболевания щитовидной железы (20,3%-15,8%), заболевания мочевыделительной системы (15,8%-23,7%), ожирение (15,2%-19,3%).
3. Напряженный умственный труд и работа с компьютером (34%-35%).
4. Постоянный стресс (20%-20%).
5. Табакокурение (17%-16%).

Оценка гинекологической заболеваемости показала, что более чем у каждой пятой обследованной встречались указания на эндокринную дисфункцию в анамнезе (гиперандрогения, синдром поликистозных яичников, гиперпролактинемия (23,7%-22,8%). Бесплодие в анамнезе имело место у каждой десятой из основной группы и каждой одиннадцатой - из группы контроля. Из 22 беременных в обеих группах с указанием на бесплодие в анамнезе, у 7 (31,8%) беременность наступила благодаря применению вспомогательных репродуктивных технологий.

Изучение исходов предыдущих беременностей у повторнوبرеменных пациенток показало, что более чем у каждой второй в анамнезе имелись указания на своевременные роды (54,4%-61,9%). В обеих группах беременных отмечена высокая частота ранних репродуктивных потерь в анамнезе, в том числе и искусственных абортов (67,4%-69%). У каждой третьей повторнوبرеменной в анамнезе имелись указания на самопроизвольный выкидыш (32,6% – 33,3%), что достоверно превышает среднепопуляционные показатели.

Преждевременные роды в анамнезе диагностированы у каждой седьмой повторнوبرеменной, что несколько превышает среднепопуляционные данные. В среднем в группе контроля на одну повторнوبرеменную приходилось 1,8 беременностей, а в основной группе- 1,7. Обращает на себя внимание преобладание абортов над родами. Можно предположить, что такой

неблагоприятный акушерско-гинекологический фон мог быть фактором риска ДИОВ у повторнобеременных.

Анализ течения настоящей беременности показал, что угрожающий аборт в I триместре диагностирован более чем у трех четвертей беременных, во II триместре частота угрозы прерывания настоящей беременности снижалась по сравнению с I триместром, однако была по-прежнему высокой (38,9-43,8%). Длительная угроза прерывания имела место более чем у каждой второй беременной. Среди других осложнений достаточно часто встречалась нефропатия I-II степени - у каждой четвертой. Все вышеперечисленные анализируемые показатели (в основной и контрольной группах) не имели статистических различий. Это позволило провести сравнительный анализ перинатальных исходов в группах в зависимости от разной медикаментозной терапии при ДИОВ и недонашивании в 28 - 34 недели гестации.

Средний срок беременности на момент излития вод в группах имел минимальные различия, что являлось необходимым условием при сравнении перинатальных исходов ( $30,8 \pm 0,15$  и  $30,9 \pm 0,13$ ).

Подавляющее большинство беременных с недонашиванием и ДИОВ родоразрешились самопроизвольно. Абдоминальное родоразрешение путем операции кесарева сечения выполнено у 27 беременных (23,3%). В основной группе абдоминальное родоразрешение имело место у каждой пятой женщины с недонашиванием и ДИОВ (12 (20,3%), а в группе контроля - у каждой четвертой - 15 (26,3%)), что не имело достоверной разницы. Показаниями к абдоминальному родоразрешению явились: совокупность относительных показаний (маловодие, неправильное положение плода, миопия, гестоз, бесплодие в анамнезе), преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты (ПОНРП), острая гипоксия плода. По совокупности относительных показаний абдоминальное родоразрешение было выполнено у 13 обследованных с недонашиванием и ДИОВ (54,2%), межгрупповых статистически значимых различий не выявлено. ПОНРП зарегистрировано у 9

беременных (37,5%). Острая гипоксия плода диагностирована у 5 беременных (20,8%), при этом достоверно чаще острая гипоксия плода диагностирована в 28-30 (+6 дней). Статистически значимых различий не выявлено.

У всех беременных с ДИОВ и недонашиванием применяли выжидательную тактику. В группе контроля на фоне острого токолиза гинипралом (внутривенного введения) у трех из четырех с недонашиванием и ДИОВ с БП до 7 суток и более чем у каждой второй с БП свыше 7 суток назначали гинипрал перорально. Для снижения побочных эффектов использовали верапамил. Также была выделена группа беременных (19), получавших на фоне токолиза гинипралом сульфат магния: каждая третья-четвертая с недонашиванием и ДИОВ с БП до 7 суток и практически каждая вторая с БП свыше 7 суток. В основной группе для снижения сократительной активности матки также назначали гинипрал. У 19 беременных с недонашиванием и ДИОВ вне зависимости от срока гестации и длительности БП на фоне гинипрала назначали индометацин в виде ректальных свечей. У остальных 40 беременных с недонашиванием и ДИОВ вне зависимости от срока гестации и длительности БП назначали нифедипин (перорально).

При сравнении эффективности токолиза(в отношении пролонгирования беременности) у пациенток основной группы,с применением нифедипина, и группы контроля с использованием гинипрала (перорально) получены эквивалентные показатели, не имеющие достоверной разницы: до 7 суток удалось пролонгировать беременность в основной группе у 13 (46,4%) и у 12 (46,1%) беременных - в контрольной (практически у каждой второй). Пролонгирование беременности более 7 суток удалось осуществить у каждой шестой (16,7% и 16,7%, соответственно).

При сравнении эффективности индометацина и сульфата магния в комплексной токолитической терапии было выявлено следующее. Пролонгирование беременности до 7 суток достоверно чаще прослеживалось у беременных с использованием индометацина (14 беременных – 42,9%) и

достоверно реже (у 10 беременных) с применением сульфата магния (30%). Пролонгирование беременности более 7 суток удалось осуществить у пациенток с применением сульфата магния (9 беременных – 43%). Применение индометацина ограничивалось гестационным сроком (до 32 недель) и кумулятивным эффектом у плода (до 7 суток) (5 беременных – 30%). При проведении токолиза достаточно часто возникают те или иные побочные эффекты, которые осложняют пролонгирование беременности. Анализ побочных эффектов при разных сочетаниях токолитиков показал, что достоверно реже побочные эффекты диагностированы у беременных с использованием гинипрала (внутривенно) + нифедипин – лишь у каждой третьей. Для сравнения: при остальных видах токолитической терапии побочные эффекты были достоверно выше (в 1,8-2,0 раза).

Рост побочных эффектов токолиза у беременных группы контроля (с применением гинипрала (внутривенно) + гинипрал (перорально) + верапамил) произошел за счет осложнений в состоянии ССС (тахикардия, гипотония), практически у каждой четвертой (24%), а также за счет влияния на ЦНС (тремор конечностей, головокружение), практически у каждой пятой (17%), что достоверно чаще при сравнении с аналогичными показателями при применении нифедипина (в 2 и в 1,7 раза, соответственно -12,9%-9,7%). У беременных с применением гинипрала (внутривенно) + индометацин (ректально) из побочных эффектов лидирующие позиции занимали нарушения со стороны ЖКТ - более чем у каждой четвертой, что достоверно чаще при сравнении с остальными беременными (26%).

В целом, суммируя полученные результаты, при проведении токолитической терапии с целью пролонгирования беременности и, соответственно, удлинения БП, мы пришли к следующим выводам:

- сочетание гинипрала с нифедипином эффективно для пролонгирования беременности и имеет наименьшее количество побочных эффектов;



- применение гинипрала (внутривенно) + гинипрал (перорально) + верапамил необходимо ограничить у пациенток с заболеваниями ССС;
- у пациенток с заболеваниями ССС препаратом выбора при токолитической терапии должен быть нифедипин;
- включение сульфата магния в схему токолиза сочетанно с гинипралом способствует пролонгированию беременности свыше 7 суток, однако при этом увеличивается частота осложнений, в первую очередь, со стороны ЦНС (более чем у каждой четвертой – 21%), ССС и ЖКТ (у каждой шестой – 16%);
- учитывая частоту побочных эффектов при проведении токолиза, необходим индивидуальный подход в решении вопросов пролонгирования беременности с учетом сопутствующих экстрагенитальных заболеваний и акушерской ситуации у беременных с недонашиванием и ДИОВ.

Всем беременным в 28-34 недели гестации при ДИОВ была проведена профилактика РДС плода глюкокортикоидами. Нами проведен сравнительный анализ эффективности бета- и дексаметазона для профилактики РДС. В основной группе (59 беременных) применяли бетаметазон по 12 мг 2 дозы через 24 часа, в контрольной группе (57 беременных) использовали дексаметазон по 6 мг 4 дозы через 12 часов. Для сравнения эффективности профилактики РДС проводили анализ течения раннего неонатального периода у новорожденных. Вес недоношенных детей варьировал от 1050 до 2000 г и более. Установлено, что каждый десятый недоношенный новорожденный, рожденный в сроки 31-34 недели, весил 1050 – 1499 г, а среди рожденных в сроки 28-30 (+6 дней) их частота возрастала в 6 раз. Не было выявлено достоверных различий веса при рождении в зависимости от вводимого глюкокортикоида. Более чем каждый третий недоношенный, рожденный в 28-30 (+6 дней) недель, весил в диапазоне 1500 – 1999 г, с увеличением гестационного срока (31-34 недели) достоверно возрастала частота рожденных весом 1500 – 1999 г – каждый второй. Новорожденные младенцы с весом более 2000 г достоверно чаще рождались в 31-34 недели беременности (более

чем каждый третий). У детей, рожденных в 28-30 (+6 дней) не было ни одного такого случая. Показатель перинатальной смертности достоверно варьировал в зависимости от гестационного срока и вводимого глюкокортикоида. Выявлено, что львиную долю перинатальной смертности составляют рожденные в 28-30 (+6 дней) недель беременности: каждый четвертый в контрольной группе и каждый шестой – в основной, что достоверно реже (в 1,6 раза). Перинатальная смертность в основной группе исследуемых, где для профилактики РДС плода вводился бетаметазон, была в 1,5 раза меньше, чем в контрольной, где использовался дексаметазон. Анализ причин перинатальной смертности показал, что в основной группе погибли шесть детей (двое - антенатально в 28 недель (выявлено сочетание ЗРП и маловодия), двое детей умерли в 29 недель в раннем неонатальном возрасте от множественных пороков развития, двое - в 30 недель от ВЖК III ст). В контрольной группе умерли 9 детей (у двух детей выявлены множественные пороки развития, у четырех - ВЖК III ст, у трех - острая дыхательная недостаточность).

Таким образом, в основной группе беременных женщин, которым профилактику РДС проводили бетаметазоном, перинатальная смертность снизилась в 1,5 раза, причем, 12 из 15 умерших недоношенных детей (80%) рождены в 28-30 (+6 дней) недель беременности. Следовательно, пролонгирование беременности при недонашивании и ДИОВ способствует достоверному снижению перинатальной смертности.

Изучение состояния младенцев в первые минуты жизни (расчет на выживших детей) показало, что в целом в группе контроля с явлениями асфиксии родилось 27 детей из 49 (55,1%), то есть более чем каждый второй. В основной группе прослеживалась тенденция к снижению рождения недоношенных детей с явлениями асфиксии (41,5%). В группе контроля, где вводился дексаметазон, асфиксия той или иной степени тяжести, среди рожденных в 28-30 (+6 дней) недель, составляла 85,7%, в то время как в основной группе (бетаметазон) частота асфиксии, у рожденных в те же

гестационные сроки ,составила 57,1% (16 из 28 родившихся), что достоверно реже (в 1,5 раза) при сравнении с контролем. Аналогичная тенденция прослеживалась в сроки 31-34 недели: в основной группе асфиксия диагностирована у каждого четвертого новорожденного (24%), а в контрольной – у каждого третьего (33,3%). Оценка степени тяжести асфиксии показала, что асфиксия тяжелой степени достоверно чаще диагностирована у новорожденных от матерей, получавших дексаметазон, рожденных в 28-30 (+6 дней) недель гестации – каждый десятый (9,5%). В основной группе асфиксия тяжелой степени диагностирована достоверно реже (в 2,6 раза): у 3,6% новорожденных от матерей, получавших бетаметазон, рожденных в 28-30 (+6 дней) недель беременности.

Изучение частоты РДС плода, показало, что его частота напрямую зависит от гестационного срока. Так, в группе контроля и в основной группе РДС у плодов, рожденных в 31-34 недели, диагностирован одинаково часто - в 70,4% и 72%, соответственно. У недоношенных, рожденных в 28-30 (+6 дней) недель беременности, РДС диагностирован у всех детей (100%) контрольной группы и в 85,7% - основной. Более детальная оценка показала, что для новорожденных с РДС плода из группы контроля характерно статистически значимое увеличение детей в состоянии средней степени тяжести, рожденных в 28-30 (+6 дней) недель беременности. Потребность в ИВЛ в обеих группах снижалась при пролонгировании беременности более 7 суток (в сроках от 31 до 34 недель – в 6 раз), что подтверждает благоприятное влияние на плод длительного пролонгирования беременности. Проведен анализ данных нейросонографии у новорожденных. Отмечено значительное снижение ВЖК в 28 – 30(+ 6 дней) недель гестации в основной группе по сравнению с контрольной (32,1% (9детей) и 57,1% (12 детей)), снижение составило 25%, что является статистически достоверной разницей. Более детальный анализ показал, что в группе детей, где применялся бетаметазон, произошло снижение ВЖК I степени в 1,3 раза, II - в 1,6 раза, III - в 2,6 раза.

Ацидоз пуповинной крови в обеих группах не имел статистически значимых различий (61%-64%), однако статистически значимо преобладал у детей, рожденных в 28-30 (+6 дней) недель беременности.

Суммируя полученные результаты, мы установили, что новорожденные основной группы (бетаметазон) достоверно отличались от детей группы контроля (дексаметазон) следующим:

- снижением рождения детей с явлениями асфиксии преимущественно в 28-30 (+6 дней) недель гестации;
- снижением числа новорожденных, родившихся в состоянии асфиксии средней степени тяжести и тяжелой: в контрольной группе у рожденных в 28-30 (+6 дней) недель её частота в 1,5 раза выше, чем в основной (38,1% и 25% соответственно), а в 31-34 неделю – в 1,85 раза выше при сравнении группы контроля с основной (14,8% и 8%, соответственно);
- снижением рождения детей с РДС средней степени тяжести в 31-34 недели (с 85,7% до 64,3%);
- снижением ВЖК в основной группе с 57,1% до 32,1% (на 25%);
- снижением уровня перинатальной смертности в 1,5 раза;
- не было выявлено преимуществ применения бетаметазона перед дексаметазоном в отношении более благоприятного влияния на рН крови новорожденного - ацидоз пуповинной крови встречался одинаково часто в обеих группах.

Беременным с подозрением на ДИОВ сразу при поступлении проводился забор отделяемого влагалища и цервикального канала на бактериологическое исследование и определение чувствительности к антибиотикам (первый посев). Данные этого посева очень важны, так как после профилактического курса антибиотиков последующие посевы менее информативны для определения микробиологического пейзажа влагалищной флоры. Патологическая микрофлора в обеих группах высевалась у каждой третьей беременной. Чаще всего это были энтеробактерии (в основном, кишечная

палочка - 11,9%-14%), около 9%, в равных пропорциях, высевался эпидермальный стафилококк и  $\beta$ -гемолитический стрептококк (наиболее часто энтерококк - 5,5%-5,4%).

Сразу после взятия первого посева назначали превентивную антибиотикотерапию: в контрольной группе – ампициллин (полусинтетический пенициллин) 4 г/сутки в течение 5 дней в комбинации с эубиотиками (лактобактерии). В основной группе назначали амоксилав (защищенный пенициллин) 1,2 г на 200 мл физиологического раствора 2 раза в сутки в течение 5 дней в комбинации с эубиотиками. Защищенные пенициллины, в отличие от полусинтетических, предотвращают разрушение антибиотика  $\beta$ -лактамазой. Необходимо учитывать то, что результаты первого посева поступают не ранее четвертых суток, и при недостаточной эффективности профилактического курса антибиотиков бывает упущено время для профилактики гнойно-септической инфекции у матери и плода. Через пять дней (при получении результатов посева и определения чувствительности к антибиотикам) назначали второй курс антибиотикотерапии, в соответствии с полученными результатами. Выявлено, что ампициллин не оказывает необходимого воздействия на энтеробактерии, поэтому его назначение в качестве профилактической антибиотикотерапии при наличии данной микрофлоры патогенетически не обосновано и не эффективно. В случаях выявления грамм-положительной флоры антибиотикограмма показала полное отсутствие воздействия ампициллина на эпидермальный стафилококк (0%), при наличии кишечной палочки ампициллин эффективен в 10,7%. Эти микроорганизмы чувствительны в 70% - 91% к амоксиклаву. При воздействии на  $\beta$ -гемолитический стрептококк влияние ампициллина и амоксиклава примерно эквивалентно (66% - 71%). Отмечена низкая чувствительность энтерококка ко всем видам антибиотиков (48% - 65%), при обнаружении энтерококка рекомендовано применение ванкомицина, тиенама и меронема. Таким образом, ампициллин не следует

назначать для первого курса превентивной антибиотикотерапии до получения результатов первого посева. Для этой цели патогенетически обосновано использование амоксициклава.

Нами проведен анализ развития ХА и эндометрита в зависимости от групповой принадлежности, сроков гестации и длительность БП. Зарегистрировано \_ снижение частоты инфекционных осложнений в основной группе беременных, по сравнению с контрольной группой, на 13,2% (25,5% - 38,7%), что можно объяснить более эффективной антибиотикотерапией в основной группе беременных. В целом, частота инфекционных заболеваний у беременных с ДИОВ не зависела от длительности БП (24 беременных до 7 суток (30,8%) и 13 беременных более 7 суток (34,2%)). Исследования зависимости инфекционных осложнений от гестационного срока показали, что в сроке беременности от 28 до 30 (+6 дней) недель при длительности БП до 7 суток ХА развивается практически у каждой шестой (16,4%), а при БП более 7 суток в 8,2%, что достоверно меньше в 2 раза. Снижение ХА при БП более 7 суток позволяет рекомендовать максимальное пролонгирование беременности в 28 – 30(+6 дней) недель с целью увеличения жизнеспособности плода. Исключения составили случаи ургентного родоразрешения (25,8%): острая гипоксия плода – 4 случая (15%), выпадение петель пуповины – 1 случай (3,6%), компрессия пуповины при маловодии – 1 случай (3,6%), кровотечение – 1 случай (3,6%). В сроках от 31 до 34 недель при длительности БП до 7 суток ХА диагностирован практически у каждой четвертой (23,6%), а при длительности БП более 7 суток составил 16,4%, т.е. у каждой шестой. Однако, при сравнении с числом инфекционных осложнений в 28-30(+6дней) недель при БП более 7 суток отмечен рост данного осложнения в два раза (8,2% - 16,4%), что диктует пролонгирование БП в 31-34 недели гестации до 7 суток из-за риска развития ХА.

На развитие ХА статистически значимое влияние оказывают следующие факторы:

- патологический рост таких бактерий как кишечная палочка и эпидермальный стафилококк;
- эффективность антибиотикотерапии;
- в целом, увеличение длительности БП не влияет на частоту развития ХА (БП до 7 суток - 30,8%; БП свыше 7 суток – 34,2%);
- характер токолитической терапии и вид препарата для профилактики РДС плода (бета- или дексаметазон) не влияют на вероятность развития ХА;
- удлинение БП в 28-30(+6 дней) не оказывает влияния на частоту развития ХА, в то время как удлинение БП более 7 суток в сроках гестации свыше 31 недели ведет к достоверному увеличению вероятности развития ХА - с 8,2% до 16,4 %.

Профилактическая антибактериальная терапия с учетом чувствительности цервико-вагинальной микрофлоры позволяет достоверно увеличить БП, но не влияет на частоту реализации внутриутробной инфекции. Очевидно, что данное обстоятельство обусловлено тем, что рост патологической микрофлоры обнаруживается лишь у каждой третьей матери (33,3%), чей новорожденный имеет инфекционно-воспалительные осложнения.

Инфекционно-воспалительные заболевания новорожденных от матерей с ДИОВ статистически значимо зависят от следующих факторов:

- развития ХА и эндометрита (у матерей с ХА инфекционно-воспалительные заболевания диагностированы у 100%, а без ХА - у 2,6%);
- от гестационного срока: у рожденных в 28-30 (+6 дней) частота инфекционно-воспалительных заболеваний составила 58,3% (у 28 из 48 новорожденных), в то время как у рожденных в сроках свыше 31 недели беременности данный показатель составил 23,1% (у 12 из 53), достоверное снижение на 35,2%;
- от вида антибактериального препарата (в основной группе (амоксиклав) частота инфекционных осложнений у новорожденных достоверно ниже при сравнении с группой контроля (ампициллин): в сроки гестации 28-30 (+6 дней)

частота инфекционных осложнений снижается с 71,4% до 46,4% (в 1,5 раза), а в 31-34 недели - с 29,6% до 16% (в 1,9 раза);

- развитие внутриутробной пневмонии не зависит от длительности БП.
- Увеличение длительности БП статистически значимо приводит к снижению таких осложнений как конъюнктивит, омфалит, инфекционно-токсический шок.

Проведенная нами медикаментозная терапия при недоношенной беременности с ДИОВ в сроках от 28 до 34 недель гестации привела к более успешному завершению родов в основной группе исследуемых женщин. Это позволило нам сформировать следующую концептуальную акушерскую тактику:

- применение выжидательной тактики с длительным пролонгированием БП и индивидуальным подходом к сроку и способу родоразрешения;
- изучение факторов риска ДИОВ при настоящей беременности;
- своевременная патогенетическая терапия выявленных экстрагенитальных заболеваний с учетом акушерских мероприятий; тщательный контроль за инфицированием матери и плода;
- токолиз по следующей схеме: гинипрал до двух суток, затем пролонгирование БП с помощью нифедипина до 34 недель беременности;
- применение для профилактики РДС плода бетаметазона (дипроспан);
- определение микрофлоры влагалища и чувствительности к антибиотикам (первый посев) до назначения профилактической антибиотикотерапии;
- проведение превентивной антибиотикотерапии (до получения результатов первого посева) амоксициклом в течение 5 дней на фоне эубиотиков (лактобактерии);
- при продлении БП более 5-7 дней осуществлять замену антибиотика (по результатам чувствительности) на фоне эубиотиков;



- при развитии ХА назначать сочетание двух антибиотиков (по результатам чувствительности). В случае наличия энтеробактера и/или эпидермального стафилококка применять гликопептиды и карбопенемы;

- в сроках гестации от 28 до 30(+6 дней) недель проводить максимальное продление БП, за исключением urgentных ситуаций;

- в сроках гестации от 31 до 34 недель пролонгировать беременность до 7 дней БП (из-за риска развития ХА при наличии патогенной микрофлоры).

### **Выводы.**

1. Риск преждевременных родов определяется в соответствии со стратегией риска в акушерстве и перинатологии. Ведущими медико-биологическими факторами риска недонашивания при ДИОВ в наших исследованиях являются:

- хронические воспалительные заболевания матки и придатков; доброкачественные заболевания шейки матки; бесплодие в анамнезе; ранние репродуктивные потери в анамнезе; преждевременные роды и гестоз во время предыдущей беременности;

- низкий уровень соматического здоровья беременных (заболевания ЛОР-органов, болезни мочевыделительной системы, заболевания щитовидной железы, ожирение);

- возраст, напряженный умственный труд и работа с компьютером, постоянный стресс, табакокурение.

2. Наиболее эффективным с наименьшим количеством побочных эффектов при проведении токолиза следует считать сочетание гинипрала с нифедипином. Снижение побочных эффектов с 56% до 32%, по сравнению с группой контроля (гинипрал + гинипрал + верапамил).

3. Бетаметазон (дипроспан) эффективнее для профилактики РДС плода дексаметазона: это подтверждается снижением всех видов асфиксий новорожденных в 1,5 раза у рождённых в 28-30 (+6 дней) недель и в 2,8 раза

- в 31-34 недели беременности; снижением РДС средней степени тяжести в 1,3 раза (с 85,7% до 64,3%) в 28-30 (+6 дней) недель, снижением уровня перинатальной смертности в 1,5 раза (с 15,8% до 10,2%).

4. На развитие инфекционных осложнений у беременных, рожениц и родильниц статистически значимое влияние оказывает:

- патологическая обсемененность кишечной палочкой и эпидермальным стафилококком;

- эффективность профилактической антибиотикотерапии (снижение инфекционных заболеваний в основной группе беременных на 13,2%);

- увеличение длительности БП не влияет на частоту развития инфекционных осложнений (при БП до 7 суток - 30,8%; при БП свыше 7 суток - 34,2%). Однако в сроках свыше 31 недели удлинение БП более 7 суток приводит к достоверному увеличению вероятности развития ХА - с 8,2% до 16,4 % (в два раза).

5. Инфекционно-воспалительные заболевания новорожденных при ДИОВ статистически значимо зависят от следующих факторов:

- от наличия ХА и эндометрита (у матерей с ХА инфекционно-воспалительные заболевания диагностированы в 100%, а без ХА - в 2,6%);

- от гестационного срока: у рожденных в 28 - 30(+6дней) недель инфекционно-воспалительные заболевания составляют 58,3%, а у рожденных в 31-34 недели беременности - 23,1% (снижение на 25%);

- от вида антибактериальной терапии: снижение инфекционных осложнений в основной группе (с применением защищённых пенициллинов) в 1,5 раза (с 71,4 до 46,4%) в 28-30 (+6 дней) недель, в 1,85 раза в 31 - 34 недели (с 29,6% до 16,0%);

- развитие внутриутробной пневмонии не зависит от длительности БП (14,1%-15,8%);

- пролонгирование БП приводит к статистически значимому снижению инфекционных осложнений у новорожденных (до 7 суток- 39,7%, более 7

суток- 23,7%). Снижение произошло за счёт конъюнктивита, омфалита, инфекционно-токсического шока.

### **Практические рекомендации.**

1. Для максимального продления БП с наименьшим количеством побочных эффектов рекомендовать следующую схему токолиза: сочетание гинипрала с нифедипином до 34 недель гестации (гинипрал вводится со скоростью 0,3 мкг/мин, 20 капель в минуту в режиме острого токолиза, 10 капель в минуту в режиме поддерживающего токолиза). Схема применения нифедипина: начальная доза 20мг, затем по 10мг через 6 часов до прекращения схваток, поддерживающая доза 5мг через 6 часов.

2. Рекомендовать для профилактики РДС плода бетаметазон (дипроспан) как наиболее эффективный глюкокортикоид для снижения перинатальной заболеваемости и смертности (1 курс, 2 дозы по 12мг через 24 часа).

3. С целью снижения инфекционно-воспалительных осложнений у матери и плода необходимо превентивное назначение защищенных пенициллинов (амоксиклав 1,2г на 200мл физиологического раствора 2 раза в сутки в течение 5-7 дней на фоне эубиотиков (лактобактерии)). При продлении БП более 5-7 дней производить замену антибиотика по результатам чувствительности выделенной микрофлоры к антибиотикам.

4. При развитии ХА необходимо сочетание двух антибиотиков (по результатам чувствительности) на фоне эубиотиков. При наличии энтеробактера и/или эпидермального стафилококка в родах и в послеродовом периоде назначать карбапенемы или гликопептиды. Роды проводить через естественные родовые пути.

5. В сроках гестации от 28 до 30(+6 дней) недель необходимо максимальное продление БП, в сроках от 31 до 34 недель рекомендуется пролонгировать беременность до 7 дней БП (из-за риска развития ХА при наличии патогенной микрофлоры).

**Список работ, опубликованных по теме диссертации.**

1. 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». – 2011г. №5 – С. 290-295.
2. Оразмурадов А.А., Подтетенев К.С., Шишкин Е.А. Современные методы диагностики досрочного излития околоплодных вод. // Охрана репродуктивного здоровья – будущее России. Материалы Всероссийской конференции с международным участием, посвящённой десятилетию кафедры акушерства и гинекологии медицинского факультета Белгородского государственного университета, 11-12 марта 2010 года, Белгород. С. 69-70.
3. 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.Тоболина и VI Ежегодного Конгресса специалистов перинатальной медицины. Москва, Россия, 16 - 18 июня 2011 год.
4. Галина Т.В., Карпова Е.В., Литвиненко И.А., Подтетенев К.С. Выбор антигипертензивных препаратов при беременности. // Современные проблемы науки и образования, приложение «Медицинские науки». - 2009г. №6. - С. 4.

## АКУШЕРСКАЯ ТАКТИКА ПРИ ДОСРОЧНОМ ИЗЛИТИИ ОКОЛОПЛОДНЫХ ВОД В 28 - 34 НЕДЕЛИ БЕРЕМЕННОСТИ.

Подтетенев Константин Сергеевич

(Россия)

В данной работе разработана концептуальная акушерская тактика длительного пролонгирования беременности, осложненной досрочным излитием околоплодных вод, в 28-34 недели гестации (на основании применения современных клинико-диагностических и микробиологических методов исследования). Обосновано оптимальное сочетание медикаментозных препаратов для проведения токолиза (при пролонгировании безводного промежутка) с минимальным количеством побочных эффектов. По результатам микробиологических исследований предложена эффективная схема антибиотикотерапии для профилактики гнойно-септических осложнений матери и плода. Разработаны подходы к методам родоразрешения в разные гестационные сроки при разной длительности безводного промежутка. Результаты оценки постнатальных исходов (снижение перинатальной заболеваемости и смертности, снижение инфекционных осложнений у матери и плода) подтвердили эффективность предложенной акушерской тактики.

Obstetric tactics for premature rupture of membranes (PROM) at 28 - 34 weeks of pregnancy.

Podtetenev Konstantin Sergeevich

(Russia)

In this thesis we offered the conceptual obstetric tactics for ongoing prolongation of pregnancy complicated by PROM within 28-34th weeks of gestation (based on modern clinic-diagnostical and microbiological studies). We substantiated the optimal combination of medications used for tocolysis, especially for prolongation of «waterless» period, with minimal side-effects. Basing on results of microbiological studies we suggested the effective antibiotic therapy aimed at prevention of purulent and septic complications of mother and fetus. We developed the tactics of delivery for different gestational age and different duration of «waterless» period. Evaluation of postnatal outcomes (reduction of perinatal morbidity and mortality, decrease of infectious complications of mother and fetus) have confirmed the efficiency of the offered obstetric tactics.

---

Заказ № 32-Р/10/2011 Подписано в печать 10.10.2011 Тираж 100 экз. Усл. п.л.1,5

---



ООО "Цифровичок", тел. (495) 649-83-30  
[www.cfr.ru](http://www.cfr.ru) ; [e-mail: info@cfr.ru](mailto:info@cfr.ru)