

На правах рукописи

ТАЖЕТДИНОВ ЕВГЕНИЙ ХАЛИТОВИЧ

**ЭФФЕКТИВНОСТЬ АКУШЕРСКОЙ ТАКТИКИ ВЕДЕНИЯ И
РОДОРАЗРЕШЕНИЯ ЖЕНЩИН В СРОКИ 28-36 НЕДЕЛЬ
БЕРЕМЕННОСТИ**

14.01.01 – акушерство и гинекология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

МОСКВА

2014

Работа выполнена на кафедре акушерства и гинекологии с курсом перинатологии ФГБОУ ВПО «Российский университет дружбы народов» (РУДН)

Научный руководитель:

доцент кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии ФГБОУ ВПО РУДН, к.м.н., доцент

Челеби Гасанович Гагаев

Официальные оппоненты:

Профессор кафедры семейной медицины ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России, д.м.н., профессор

Клара Георгиевна Серебренникова

Ведущий научный сотрудник ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии», д.м.н.

Игорь Олегович Шугинин

Ведущая организация:

ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования»

Защита диссертации состоится «_____» _____ 2014 года в 12.00 часов на заседании Диссертационного совета Д.212.203.01 при ФГБОУ ВПО РУДН по адресу: 119333, г. Москва, ул. Фотиевой, 6.

С диссертацией можно ознакомиться в Научной библиотеке РУДН (117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6).

Автореферат разослан «_____» _____ 2014 года.

**Ученый секретарь
диссертационного совета
д.м.н., профессор**

И.М. Ордянц

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы.

Преждевременные роды (ПР) — ведущая социальная и медицинская проблема организации здравоохранения, акушерства и педиатрии [Радзинский В.Е, Костин И.Н., 2009; Сидельникова В.М., Сухих Г.Т., 2010]. Частота ПР в мире колеблется в пределах 5-12% и в развитых странах имеет тенденцию к росту, что связано с широким внедрением вспомогательных репродуктивных технологий и увеличением многоплодных беременностей [Beck S. et al., 2010]. В Российской Федерации за последние 20 лет регистрируемая частота ПР до 2012 года составляла от 3,3 до 4,1%, что связано отнюдь не с более эффективной профилактикой или уникальными отечественными методиками лечения этого осложнения, а с использованием административного ресурса для улучшения статистических показателей [Радзинский В.Е., 2011], а также – с отсутствием учета ПР до 28 недель беременности до первого января 2012 года.

Погибающие в первые 7 суток жизни новорожденные составляют 67% всех умерших на первом году жизни. В свою очередь, 80% из них составляют недоношенные дети [Радзинский В.Е, Костин И.Н., 2009]. Практически у 20% детей, родившихся с массой тела 1500г. и менее, имеется одна или несколько причин ранней инвалидизации с детства [Martin J.A., 2011].

До 66% случаев смерти новорожденных можно предотвратить с помощью эффективных мер по охране здоровья в родах и в течение первой недели жизни, выполняемых квалифицированными работниками здравоохранения [Alkema L., 2012].

Современные принципы перинатальной помощи при ПР включают в себя: анте- и интранатальный токолиз, применение кортикостероидов с целью профилактики респираторного дистресс-синдрома (РДС) новорожденного, выжидательную тактику и применение антибиотиков при преждевременном разрыве плодных оболочек, бережное ведение родов с применением эпидуральной аналгезии, эффективную первичную реанимацию, соблюдение

«тепловой цепочки», применение нативного молозива и молока [Радзинский В.Е., 2011].

Эффективность отдельных элементов современных технологий оказания помощи при ПР доказана ранее опубликованными исследованиями [Мухтарова А.В., 2011; Тамаркин М.Б., 2012; Nyqvist K.H. et al., 2010; Moore E.R. et al., 2012]. Однако, необходимы исследования, направленные на изучение совокупности всех современных технологий и оптимизацию алгоритма акушерской тактики при ПР и неонатальной помощи недоношенным детям.

Цель исследования: снижение смертности недоношенных детей на основании оптимизации и внедрения алгоритма перинатальных технологий.

Задачи исследования:

1. Уточнить удельный вес факторов риска ПР (анамнестические, соматические, антенатальные) в исследуемых группах.
2. Оценить эффективность тест-системы, определяющей плацентарный альфа-микроглобулин-1 (ПАМГ-1) во влагалищном секрете, в сравнении с традиционными методами диагностики преждевременного излития околоплодных вод (ПИОВ).
3. Оценить эффективность комбинированного (анте- и интранатального) токолиза у рожениц в сроки 28-34 недели беременности.
4. Провести сравнительную оценку эффективности современных технологий при ПР и на основании полученных данных усовершенствовать алгоритм оказания акушерской помощи при ПР в сроки беременности 28-36 недель.

Научная новизна

В результате проведенного исследования уточнены данные о факторах риска ПР.

Впервые изучено комплексное влияние современных технологий оказания помощи при ПР (интранатальный токолиз, профилактика РДС новорожденного, выжидательная тактика и применение антибиотиков при преждевременном разрыве плодных оболочек, эпидуральная аналгезия, эффективная первичная

реанимация, соблюдение «тепловой цепочки», применение нативного молозива и молока, метод «кенгуру», ранняя выписка) в сроки гестации 28-36 недель на состояние новорожденного.

Практическая значимость

Дана оценка эффективности тест-системы, основанной на определении ПАМГ-1 во влагалищном секрете, в диагностике ПИОВ.

Проведена сравнительная оценка эффективности современных технологий оказания акушерской помощи при ПР.

На основании полученных данных оптимизирован и внедрен в практику алгоритм акушерской тактики при ПР.

Внедрение результатов исследования в практику

Результаты исследования и разработанные на их основании рекомендации внедрены в практическую работу родильного дома № 17 Департамента здравоохранения г. Москвы (главный врач – к.м.н. К.В. Бондаренко), в учебный процесс на кафедре акушерства и гинекологии с курсом перинатологии РУДН (заведующий кафедрой – Заслуженный деятель науки РФ, д.м.н., профессор В.Е. Радзинский). Клинические исследования, анализ и интерпретация данных проведены автором самостоятельно.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 3 научные работы, все - в изданиях, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ.

Апробация результатов исследования

Апробация диссертации состоялась на заседании кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии РУДН 02.04.2013 г.

Основные положения работы доложены на заседании кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии РУДН (2013).

Основные положения диссертации, выносимые на защиту

1. Репродуктивные потери в анамнезе (ОР=3,9), в особенности искусственное прерывание первой беременности (ОР=6,7); ПР в анамнезе (ОР=5,1); хронические инфекционно-воспалительные заболевания органов

мочеполовой системы (ОР=1,5), мужской пол плода (ОР=1,2) являются факторами высокого риска ПР в 28-36 недель.

2. Внедрение в протокол обследования женщин с подозрением на ПИОВ в сроке 28-36 недель тест-системы, определяющей ПАМГ-1 во влагалищном секрете, за счет высокой чувствительности (96,9%) и специфичности (100%), позволяет улучшить неонатальные исходы. При позитивном результате незамедлительно начатые лечебные мероприятия позволяют пролонгировать беременность и снижают риск гнойно-септических заболеваний (ГСЗ) матери и новорожденного, негативный результат позволяет избежать неоправданной «акушерской агрессии».
3. Использование комбинированного токолиза увеличивает общую продолжительность родов (в среднем на 19,4% или на 1ч 14 мин), способствует профилактике стремительных родов и снижению геморрагических поражений ЦНС новорожденных (26,5% против 52,7%; $p=0,0077$).
4. Использование комплекса перинатальных технологий при ПР позволяет достоверно снизить перинатальную заболеваемость и смертность и улучшить качество жизни недоношенных детей.

Структура и объем диссертации

Диссертация состоит из введения, обзора литературы (I глава), методов исследования (II глава), собственных исследований (III-IV главы), обсуждения полученных результатов, выводов и практических рекомендаций. Работа изложена на 108 страницах машинописного текста, иллюстрирована 4 рисунками и 46 таблицами. Указатель литературы включает 145 источников, из которых 47 на русском и 98 – на иностранных языках.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Настоящее исследование выполнено в 2010-2012 гг. на клинической базе кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Российского университета дружбы народов (заведующий кафедрой – Заслуженный деятель

науки РФ, д.м.н., проф. Радзинский В.Е.) – родильном доме № 17 САО г. Москвы (главный врач – к.м.н. Бондаренко К.В.).

В соответствии с целью и задачами работы объектами исследования на различных его этапах были 104 женщины и 104 новорожденных ребенка.

Критерии включения:

- одноплодная беременность,
- преждевременные роды в сроки 28-36 недель беременности,
- информированное согласие беременной на проведение всех необходимых лечебно-профилактических мероприятий.

Критерии исключения:

- многоплодная беременность,
- оперативное родоразрешение методом кесарева сечения,
- наличие врожденных пороков развития плода (выявленных ante- и постнатально),
- индуцированные ПР (гестоз тяжелой степени, декомпенсированная форма плацентарной недостаточности),
- хронические заболевания в стадии декомпенсации.

В зависимости от использования современных технологий вся когорта обследуемых женщин была разделена на 2 группы. I группу составили 55 беременных и 55 новорожденных с 1999 по 2004 гг. (ретроспективная оценка историй родов и историй развития новорожденных); II группу составили 49 пациенток и 49 новорожденных в период с 2005 г. по 2011 г. (проспективная оценка).

При проведении острого токолиза (антенатального) были использованы: β -адреномиметики (гексопреналина сульфат), антагонисты кальция (верапамил).

В I группе использовали внутривенное капельное введение гексопреналина сульфата в дозировке 20мкг (2 ампулы по 2мл) в разведении 400 мл 0,9% раствора хлорида натрия со скоростью 40 капель в минуту, во II - препарат вводили внутривенно инфузодомом в дозировке 20мкг в разведении до 20 мл 0,9% раствора хлорида натрия со скоростью 0,3 мкг/мин (3,8 мл/час). Для

купирования побочных эффектов гексопреналина сульфата назначали пероральный прием верапамила в дозировке 40 мг, а затем каждые 4-6 часов.

Комбинированный токолиз (интранатальный+антенатальный) гексопреналина сульфатом был использован в 24 случаях (48,9%) и только во II группе. Интранатальный токолиз проводился до открытия маточного зева 3-4 см. Дозировка гексопреналина сульфата была той же, что и при антенатальном токолите - 20 мкг (4 мл) через инфузомат в разведении до 20 мл 0,9% раствора натрия хлорида со скоростью 3,8 мл/час.

Антибактериальную терапию в обеих группах проводили при ПИОВ. В I группе терапию начинали при достижении безводного промежутка 12 часов, во II – после проведения забора материала для проведения бактериологического исследования из цервикального канала на флору и чувствительность к антибиотикам. Использовали ампициллин+оксациллин по 1г каждые 6 часов в/в или в/м 5-7 суток, при отягощенном инфекционном анамнезе применяли цефотаксим по 2г каждые 12 часов в/в или в/м. После получения результатов бактериологического исследования проводили замену антибиотика, соответственно полученным результатам.

Профилактику РДС новорожденного проводили беременным в сроки 28-34 недели. В I группе использовали дексаметазон в дозировке 6 мг в/м через 12 ч – всего 4 дозы на курс или преднизолон в дозировке 30 мг, во II - дексаметазон в дозировке 6 мг в/м через 12 ч - всего 4 дозы на курс, а также бетаметазон – по 12 мг в/м через 24 ч, всего 2 дозы на курс.

Современные перинатальные технологии включали в себя:

- контакт «кожа к коже» матери и ребенка; соблюдение «тепловой цепочки» - соблюдение температурного оптимума для новорожденного в течение всего времени пребывания в стационаре начиная с рождения (использование согретых сухих пеленок, транспортных куветов);
- прикладывание новорожденного к груди матери или активное нанесение молозива на слизистую рта;

- эксклюзивное грудное вскармливание, включающее помощь матери в кормлении, начиная с первого получаса после родов;
- демонстрацию способов сохранения лактации даже при разделении с детьми;
- исключение иной пищи или питья, кроме грудного молока, без медицинских показаний;
- кормление по требованию;
- отказ от искусственных средств, имитирующих грудь или успокаивающих (сосок или пустышек);
- круглосуточное совместное пребывание матери и новорожденного;
- ограничение контакта с медицинским персоналом;
- метод «кенгуру»;
- физиологический уход за пуповинным остатком (использование клеммы с последующим «сухим» ведением пуповинного остатка до самостоятельного отделения после 5-10-го дня жизни ребенка);
- ранняя выписка или перевод на II этап выхаживания.

Эхографическую фето-, плацентометрию и доплерометрическое исследование кровотока в системе мать-плацента-плод проводили на аппаратах «Acuson-Antares-Siemens» (Германия), «Aloka-Prosound-SSD-3500» (Япония). Фетометрия проводилась с учетом нормативных таблиц, разработанных для региона России и европейских стандартов (Hadlock F.P.,1984; Shepard M.J. et al.,1982). При определении степени зрелости плаценты использовали классификацию P.A. Granum (1990). Для оценки степени задержки роста плода использовались нормативы F. Hadlock (1984). Предполагаемую массу плода определяли автоматически по формуле M.J. Shephard (1982). Индекс амниотической жидкости по J. Phelan (1987) – сумме наибольших вертикальных размеров в четырех квадрантах. Исследование кровотока состояло в изучении кривых скоростей кровотока в маточных артериях, артерии пуповины плода, среднемозговой артерии, венозном протоке с расчетом индекса резистентности

(ИР). Степень тяжести нарушений маточно-плацентарно-плодового кровотока оценивали по классификации М.В. Медведева (1998).

Нейросонографию новорожденным проводили на ультразвуковом сканере «В-К Medicalflex Focus 1202 с помощью микроконвексных (неонатальных) датчиков с частотой 5-7,5 и 7-11,5 МГц. Для оценки степени геморрагических поражений ЦНС использовали классификацию L.Papile (1978).

Исследование на наличие околоплодных вод в I группе проводили с помощью стандартных методов (осмотр в зеркалах; использование нитразинового теста, основанного на определении рН; выявление «симптома папоротника» в нативном мазке при бактериоскопии). Во II группе, помимо стандартных методов, был использован тест ROM Amnisure, основанный на определении ПАМГ-1 во влагалищном секрете.

Материал для бактериоскопического и бактериологического исследования получали из цервикального канала и заднего свода влагалища. Для диагностики дисбиоза влагалища использовали критерии Amsel R. (1983).

Морфогистологическое исследование последа включало в себя органометрию, макрометрию и гистометрию. Высчитывали плацентарно-плодовый коэффициент. Срезы (по 2-3 из центральной, парацентральной и краевой зон) окрашивали гематоксилином и эозином, а также азокармином по Маллори.

Для математической обработки полученных данных использовали пакет прикладных программ STATISTICA® for Windows, Release 6.1 компании StatSoft®Inc., США (серийный номер AXAR802D898511FA). Вычислялись среднее арифметическое (M_{cp}), стандартную ошибку среднего (m), стандартное отклонение (CO) – для количественных данных при нормальном распределении; медиана (Me), 10 и 90-й процентиля, при распределениях, отличных от нормальных. Рассчитывали чувствительность, специфичность, прогностическую ценность положительного и отрицательного результатов с целью оценки информативности диагностических методов исследования. Для определения достоверности данных использовали критерий Стьюдента - при

нормальном распределении, а из непараметрических методов - метод Mann-Whitney (U-тест). Корреляционный анализ проводился при помощи непараметрического метода Спирмена (R). При проведении корреляционного анализа связь оценивалась как сильная при абсолютном значении коэффициента корреляции $r > 0,7$, как имеющая среднюю силу при $r = 0,69-0,3$ и как слабая – при $r < 0,3$. За критерий достоверности была принята величина $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

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

Средний возраст женщин первой группы составил $26,1 \pm 0,6$ лет, второй – $27,7 \pm 0,8$ лет.

Выявлены отличия от общепопуляционных данных по следующим показателям:

1. анамнестические, в т.ч.

репродуктивные потери – у 30 женщин (54,5%) в I группе и у 32 (65,3%) – во II (в популяции 15%; $p = 0,0000$; ОР – 3,9). Артифициальный аборт как метод завершения первой беременности избрали 9 пациенток (16,3%) в I группе и 10 (20,4%) – во II, что существенно выше общепопуляционных показателей (2,3-3%, Минздрав, 2011; $p = 0,0002$; ОР - 6,7). Прослежена прямая умеренная корреляционная связь между повышенной частотой артифициальных абортов перед первыми родами и задержкой роста плода в данную беременность ($R = 0,5$; $p = 0,001$). Подобные факты получены в исследовании Л.Р. Токтар и соавт. (2010), указавшим на более чем двукратный рост риска развития плацентарной недостаточности и рождения маловесных детей у женщин с искусственно прерванной первой беременностью в анамнезе.

ПР в анамнезе – у 8 повторнородящих (44,4%) в I группе и у 6 (37,6%) – во II, что значительно превышает общепопуляционные показатели (5-12%) ($p=0,0000$; $OR=5,1$). Полученные нами результаты согласуются с данными исследователей, выделяющих ПР в анамнезе в основной фактор риска [Barros F.C. et al., 2010].

2.Социальные - в I группе не состояло в браке 20 пациенток (36,4%), во II – 15 (30,6%), в популяции – 18% ($p=0,0139$; $OR=1,8$). Выявлено, что у одиноких женщин зарегистрирован более высокий уровень угрозы прерывания беременности ($p=0,03$) по сравнению, с состоящими в браке, что коррелирует с данными полученными ранее (Костин И.Н., 1999).

3.Соматические – более высокий уровень заболеваний почек и мочевыводящих путей - у 21,8% в I группе и у 22,4% - во II, против 15,6 % в общей популяции ($p=0,23$; $OR=1,4$). Повышенный уровень заболеваемости почек и мочевыводящих путей напрямую коррелировал с наличием ЗРП в данной беременности в обеих исследуемых группах ($R=0,31$; $p=0,003$).

4.Гинекологические - доминировали хронические воспалительные заболевания матки и придатков - в среднем 21,9% (без достоверных межгрупповых различий) в сравнении с общепопуляционной частотой – 14% ($p=0,13$; $OR=1,6$).

Таким образом, беременность наступала у женщин с отягощенным репродуктивным анамнезом, с имеющейся хронической соматической и гинекологической патологией.

Угроза прерывания данной беременности в I и II триместрах была диагностирована достоверно чаще в I группе - у 40 женщин (72,7%) против 22 (44,9%) – во II ($p=0,045$). Столь значительная разница связана на наш взгляд с гипердиагностикой данного осложнения в I группе (ориентацию при постановке диагноза на жалобы пациентки и данные наружного акушерского исследования, без должного учета структурных изменений шейки матки, и отсутствия трансвагинальной УЗ-цервикометрии в качестве уточняющего дополнительного метода исследования), что нашло отражение в полученных

результатах. При оценке шейки матки по шкале Bishop «зрелая» шейка матки была у 71,4% пациенток II группы, в то время как в I – только у 63,6% ($p=0,45$). Во II группе данные влагалищного исследования были подтверждены УЗИ-цервикометрией. Длина шейки матки варьировала от 27 до 5 мм. Среднее значение длины шейки матки составило 14,2 мм.

При доплерометрии в обеих группах регистрировались нарушения кровотоков только I степени, чаще во II группе – 12 (24,5%) и 8 (14,5%) - в I ($p=0,204$).

ЗРП также чаще была выявлена во II группе: ЗРП I степени - в 7,3% и 12,2% (I и II группы, соответственно), ЗРП II степени – в 1,8% и 6,1% (I и II группы, соответственно) без статистически значимых различий.

Многоводие диагностировано чаще в I группе – в 5,4% против 2% во II ($p=0,4134$), а маловодие - чаще во II группе – в 10,2% против 9,1% в I ($p=0,8498$). Частота маловодия в обеих исследуемых группах превысила общепопуляционные показатели более чем в 2 раза, что связано с большей распространенностью ПИОВ (50,9% и 67,3% в I и II группах соответственно).

Во II группе с целью уточнения диагноза проводился тест, основанный на определении ПАМГ-1 во влагалищном секрете (ROM Amnisure). Полученные результаты (чувствительность - 96,9%, специфичность – 100%, ПЦПР – 97% и ПЦОР – 100%) оказались выше результатов всего комплекса традиционных методов (НТ, СП), используемых для диагностики ПИОВ (94%, 75%, 88,6%, 85,7% соответственно). Эти данные коррелируют с данными других исследователей (Ng В.К., et al., 2013; Neil P.R., et al., 2010) и позволяют рекомендовать тест-систему, основанную на определении ПАМГ-1 в качестве стартового диагностического теста при подозрении на ПИОВ.

Вагиниты и другие генитальные дисбиозы были диагностированы у 44,9% женщин I группы и 45,4% - II ($p=0,95$). При анализе биоценоза содержимого цервикального канала в обеих группах без достоверных различий было выявлено сочетание факультативных анаэробов, аэробов и дрожжеподобных грибов рода *Candida*, а именно, практически у четверти - *E.coli* (27,3%), *Candida*

(24,3%), у каждой шестой - *Enterococcus faecalis* (18,2%), ассоциации *Streptococcus* (15,1%), у каждой десятой - ассоциации *Staphylococcus* (9,1%). В единичных случаях отмечались *Acinetobacter*, *Corynebacter* spp.

Полученные результаты подтверждают данные отечественных и зарубежных авторов (Тамаркин М.Б., 2012; Romero R., 2012;), выделяющих инфекционный фактор, в т.ч. высокую микробную обсемененность родовых путей, в один из основных факторов риска недонашивания беременности.

Сравнительный анализ акушерской тактики в **антенатальном периоде** позволил выявить следующие различия:

1.Токолитическая терапия проводилась несколько чаще во II группе – в 75,4% по сравнению с I – 67,3% ($p=0,4613$). Препаратом выбора был гексопреналина сульфат – в 91,8% и 89,3% наблюдений в I и II группах соответственно. Однако, во II группе за счет строго регламентированного, дозированного введения токолитика были достигнуты лучшие результаты: в I группе беременность удалось пролонгировать в среднем на $1,6\pm 0,5$ суток, а во II – на $3,8\pm 0,7$ суток ($p= 0,0000$). Эффективность проводимого токолиза отразилась также в частоте применения верапамила – только у 2 пациенток (5,4%) в I группе против 22 (59,5%) - во II ($p=0,0000\dots$).

2.Кортикостероидную терапию с целью профилактики РДС новорожденного в I группе провели только 22 беременным (40%), а во II – 33 (67,4%) ($p=0,0062$). Дексаметазон использовался во II группе в 2 раза чаще (23 пациентки - 69,7%), чем в I (10 пациенток - 45,5%) ($p=0,0784$). В I группе, кроме дексаметазона, использовался преднизолон – у 12 беременных (54,5%), а во II - бетаметазон – у 10 (32,6%).

В случаях проведения профилактики РДС показатели улучшились следующим образом: РДС выявлялся в 2,5 раза реже – у 28,6% против 71,4% ($p=0,0003$), частота внутрижелудочковых кровоизлияний (ВЖК) снизилась в 2 раза – 26,5% против 52,7% ($p=0,007$).

Обратная корреляционная связь была установлена между профилактикой РДС и синдромом угнетения ($R=-0,57$; $p=0,05$), и ВЖК ($R=-0,23$; $p=0,04$) новорожденных.

При ПИОВ в I группе применялась агрессивная тактика медикаментозной индукции родовой деятельности в связи с приближением безводного промежутка к 12 часам. В противоположность этому, во II группе была использована выжидательная доктрина, направленная на максимально возможное пролонгирование беременности на фоне эмпирической (с учетом инфекционного анамнеза - оксациллин-ампициллин или цефабол) превентивной антибактериальной терапии (приказ МЗиСР РФ № 1687н от 27.12.2011г.). При этом, несмотря на более чем 10-кратное увеличение продолжительности безводного промежутка во II группе ($65,1\pm 15,3$ против $6,1\pm 0,7$ часа), отмечено снижение внутриутробного инфицирования в 1,7 раза (30 (54,5%) и 16 (32,6%) новорожденных в I и II группах соответственно) ($p=0,0269$) без достоверных различий в частоте хориоамнионита 3,6% в I группе против 4,0% во II ($p=0,92$). Конъюнктивит, омфалит и некротизирующий энтероколит (НЭК) были диагностированы только в I группе. Полученные результаты полностью согласуются с данными Kenyon S. et al., 2010.

Анализ акушерской тактики в родах также выявил межгрупповые отличия.

Применение **комбинированного токолиза** во II группе позволило достоверно увеличить продолжительность первого периода родов $403,6\pm 25,8$ и $339,9\pm 17$ мин (II и I группы соответственно) ($p=0,0444$). Была выявлена прямая корреляционная связь между комбинированным токолизом и продолжительностью I периода родов ($R=0,18$; $p=0,00\dots$). Соответственно, во II группе более чем в 3 раза уменьшилась частота быстрых и стремительных родов у первородящих - до 15,2% с 43,2% в I группе ($p=0,01$) и в 1,5 раза у повторнородящих – до 25% с 44,4% в I группе ($p=0,24$).

Эпидуральную аналгезию (ЭА) в I группе провели только 2 роженицам (3,6%) против 44 (89,8%) - во II ($p=0,0000\dots$). Промедол, как препарат для

обезболивания родов, использовали только в I группе - всего у 12 женщин (21,8%). Между ЭПА и продолжительностью I периода родов была выявлена корреляционная связь ($R=0,38$; $p=0,001$), а также между продолжительностью II периода родов и оценкой по шкале Апгар на 5 мин ($R=0,23$; $p=0,03$), и обратная – с аппаратной ИВЛ ($R=-0,31$; $p=0,004$).

Сочетанное применение ЭПА и комбинированного токолиза способствовало более «плавным» родам и, как следствие, двукратному снижению общего числа геморрагических поражений ЦНС у новорожденных II группы (ВЖК различной степени тяжести) - соответственно 26,5% против 52,7% в I группе ($p=0,007$), полное нивелирование тяжелых геморрагических поражений ЦНС (ВЖК 3 и 4ст.), в то время как в I группе ВЖК 3ст. было диагностировано у 5 новорожденных (9,1%), а ВЖК 4ст. – у 2 (3,6%).

Полученные результаты согласуются с данными Мухтаровой А.В. (2011г.), указывающей, что интранатальный токолиз способствует улучшению неонатальных исходов.

При морфологическом исследовании плаценты достоверных межгрупповых различий выявлено не было. Однако, патология последа чаще выявлялась во II группе: хориоамнионит был верифицирован в 3,6% в I группе и в 4% - во II; относительная незрелость плаценты в виде диссоциированного развития котиледонов (16,3% и 22,4% в I и II группах соответственно); преждевременное созревание ворсин – (7,6% и 8,8% в I и II группах соответственно), а также патологическая незрелость в виде преобладания промежуточно незрелых ворсин (3,8% и 5,2% в I и II группах соответственно) и промежуточных дифференцированных ворсин (15,4% и 17,6% в I и II группах соответственно), как проявление недостаточности второй волны инвазии цитотрофобласта в миометральные сегменты спиральных артерий. Полученные нами данные согласуются с мнением Старцевой Н.М.(2006) о ведущей роли ПН в патогенезе ПР и наличии общности между факторами риска для ПР и ПН.

При анализе половой принадлежности новорожденных нами выявлено, что в общей когорте мальчики родились в 60,5% наблюдений (63 из 104) ($p=0,01$),

что подтверждает данные зарубежных авторов, выделяющих мужской пол плода в фактор риска ПР (Di Renzo et al., 2007).

Антропометрические параметры новорожденных по группам не различались ($p > 0,05$).

Во II группе новорожденные в меньшей степени подвергались гипоксии в родах. Объективным подтверждением более благоприятного течения интранатального периода, вследствие применения модернизированной акушерской тактики, служат показатели КОС пуповинной крови новорожденных: рН – $7,24 \pm 0,02$ и $7,3 \pm 0,01$ ($p = 0,0374$), ВЕ – $(-7,1) \pm 0,5$ и $(-4,6) \pm 0,3$ ($p = 0,0000\dots$), лактат – $4,4 \pm 0,3$ и $2,8 \pm 0,2$ ($p = 0,0001$) в I и II группах соответственно.

Оценка новорожденных по шкале Апгар также была лучше во II группе: на 1 минуте – 5,3 в I группе и 6,1 балла – во II ($p = 0,0042$); на 5 минуте: 6,7 и 7,1 баллов (I и II группы соответственно) ($p = 0,0675$).

В I группе в неонатальном периоде умерло пятеро детей (9,1%), во II группе к 1 году жизни все дети были живы ($p = 0,00\dots$). Смертельные исходы новорожденных в I группе были обусловлены в основном генерализованной инфекцией и ВЖК.

Шестеро детей (10,4%) из I группы и десять детей (20,4%) из II – были выписаны домой. При этом выписка во II группе была в среднем на 6 дней раньше (7,2 и 13,2 дней; $p = 0,00\dots$).

В среднем 80% (79,6% и 80% в I и II группах) новорожденных были переведены на второй этап выхаживания. Во II группе перевод осуществлялся на сутки раньше, чем в I (5,8 и 6,6 дня, соответственно; $p = 0,29$). Продолжительность нахождения на втором этапе выхаживания во II группе была также меньше в среднем на сутки – 27,6 и 26,4 койко-дней в I и II группах соответственно ($p = 0,47$).

Изучение используемых вспомогательных методов оксигенации у детей, рожденных в сроки 28-32 нед., показало, что 2 (16,7%) новорожденным во II группе не потребовалось использование каких-либо дополнительных методов

оксигенации ($p=0,0921$). Дети из II группы в 2 раза реже нуждались в переводе на аппаратную ИВЛ – 58,3% против 100% в I ($p=0,0069$). СРАР во II группе был использован в 2,5 раза чаще: 83,3% против 29,4% случаев ($p=0,0081$).

Потребность в ИВЛ в сроки 33-36 нед. беременности во II группе была в 5 раз меньше: 13,5% против 71,0% ($p=0,000\dots$). На самостоятельном дыхании находилось в 7 раз больше детей II группы, чем I - 56,7% против 7,9% ($p=0,0000\dots$). По частоте использования СРАР статистически значимых межгрупповых различий выявлено не было (39,5% и 29,7%, соответственно; $p=0,37$).

Максимально ранний контакт новорожденного с матерью был осуществлен в 79,6% и только во II группе ($p=0,000\dots$).

При проведении сравнительного анализа распространенности эксклюзивного грудного вскармливания мы также разделили группы новорожденных на 2 подгруппы в зависимости от срока гестации при рождении – 28-32 и 33-36 недель. Исключительно материнское молозиво и молоко в первой подгруппе (28-32 недели) получали 66,7% новорожденных II группы, а в I - все дети (17 новорожденных) находились на искусственном вскармливании ($p=0,0005$). В сроки 33-36 нед. беременности 81,1% детей II группы были на исключительно грудном вскармливании, что в 6 раз больше, чем в I – 13,2% ($p=0,000\dots$). Причины таких показателей связаны, в первую очередь, с ориентацией всего медицинского персонала на соблюдение СПТ во II группе и с отдельным пребыванием матери и ребенка и сопутствующим ему гипогалактии, докорму и допаиванию новорожденных - в I группе.

Подобная концепция соответствует мнению Дуленкова А.Б. (2011), выделяющего недоношенность в фактор риска становления грудного вскармливания.

При использовании метода «кенгуру» отмечена обратная корреляционная связь с длительностью пребывания в родильном доме и на II этапе выхаживания детей ($p=0,02$), заболеваемостью в неонатальном периоде ($p=0,03$), что совпадает с данными зарубежных авторов [Lawn J.E. et al., 2010;

Nagai S. et al., 2010]. Однако, малочисленность выборки (n=21) не позволяет сделать достоверных выводов.

Реализация СПТ привела к более благоприятным неонатальным исходам во II группе: снижение общей заболеваемости новорожденных – с 1280‰ до 919‰ (p=0,024); уменьшение неврологической заболеваемости с 473‰ до 347‰.

Полученные результаты позволили нам сформировать следующую концептуальную акушерскую стратегию (см. рис. 1).

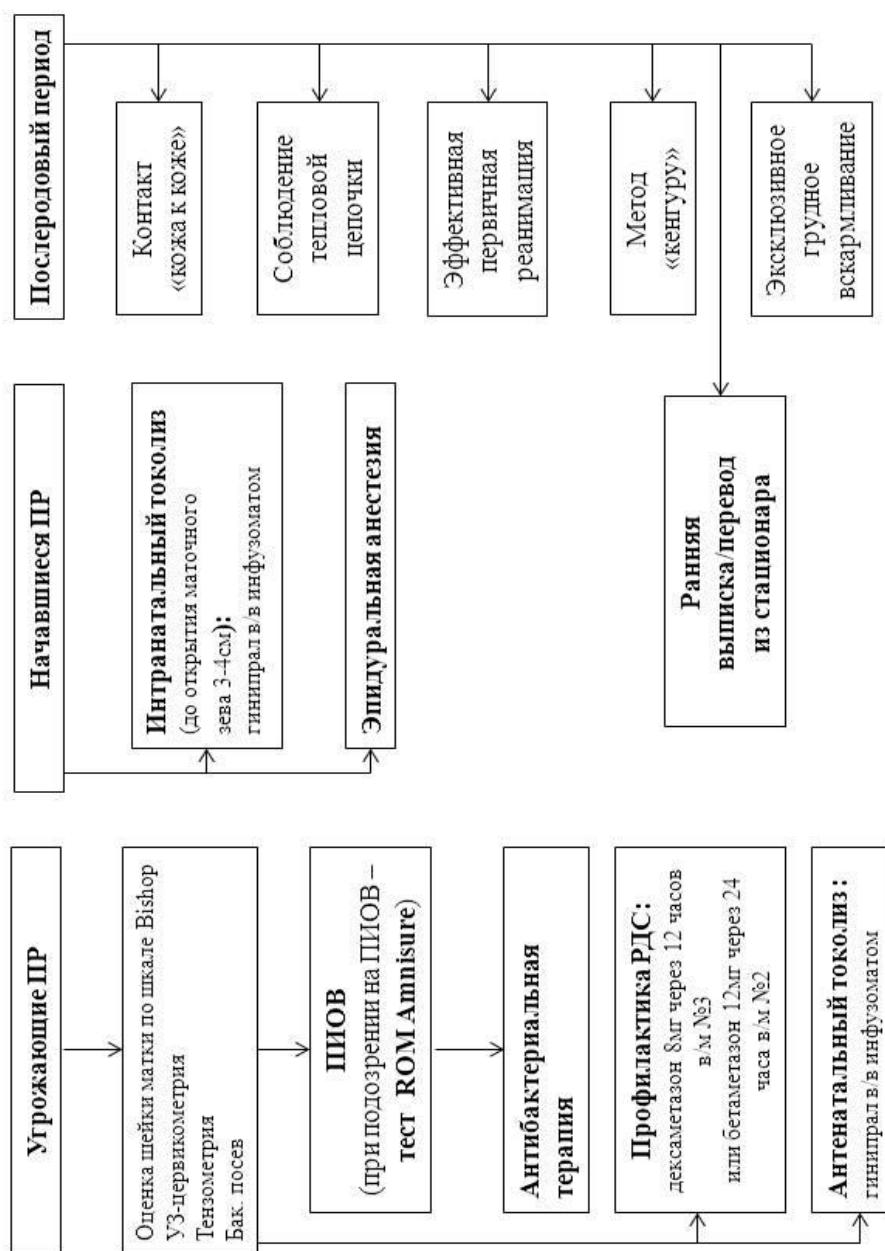


Рис. 1. Алгоритм акушерской тактики при ПР в сроке 28-36 нед.

ВЫВОДЫ

1. Факторами риска преждевременных родов являются:

- репродуктивные потери в анамнезе (59,9% против 15% в популяции; ОР=3,9), в особенности,
- искусственное инструментальное прерывание первой беременности (18,4% против 2,7% в популяции; ОР=6,7);
- преждевременные роды в анамнезе (у 41% повторнородящих против 6-12% в популяции; ОР=5,1);
- хронические воспалительные заболевания почек и мочевыводящих путей (22,1% против 15,6% в популяции; ОР=1,4) и придатков матки (21,9% против 14% в популяции; ОР=1,6);
- мужской пол плода (60,5% против 51% в доношенном сроке беременности; ОР=1,2).

2. Использование тест-системы, определяющей ПАМГ-1 во влагалищном секрете, является более предпочтительным (чувствительность, специфичность, прогностическая ценность положительного и отрицательного результатов - 96,9%, 100%, 97% и 100% соответственно) по сравнению с комплексом традиционных методов диагностики (нитразиновый тест (ph) и феномен арборизации в нативном мазке), используемым при подозрении на преждевременное излитие околоплодных вод (94%, 75%, 88,6%, 85,7% соответственно).

3. Регламентированное и строго дозированное введение токолитиков в антенатальном периоде в сроки беременности 28-34 нед. более эффективно пролонгирует беременность (с $1,6 \pm 0,5$ до $3,8 \pm 0,7$ суток) ($p=0,0000\dots$) и позволяет провести полноценный курс кортикостероидной терапии (67,4% против 40%). Применение интранатального токолиза удлиняет продолжительность I периода родов более чем на 1 час (403,6 против 339,9 мин., $p=0,0444$) и, в сочетании с продленной ЭА (89,8% против 3,6%), приводит к более чем двукратному снижению частоты стремительных и быстрых родов

(в среднем с 46,4% до 18,3%, $p=0,003$), что в свою очередь способствует достоверному снижению общего числа геморрагических поражений ЦНС у новорожденных (26,5% против 52,7%, $p=0,0077$).

4. Комплексное использование перинатальных технологий при ПР в сроки 28-36 недель в соответствии с разработанным алгоритмом позволяет улучшить неонатальные исходы:

- отсутствие летальных исходов в течение первого года жизни в исследуемой группе ($p=0,0000\dots$);
- приверженность выжидательной тактике при преждевременном излитии околоплодных вод на фоне эмпирической превентивной антибактериальной терапии привело к достоверному снижению внутриутробного инфицирования новорожденных в 1,7 раза (32,6% против 54,5%) ($p=0,0269$) без увеличения частоты хориоамнионита (3,6% и 4,0%);
- проведение кортикостероидной терапии в антенатальном периоде и комплекса реанимационных неонатальных мероприятий (раннее СРАР, введение сурфактанта) в родильном зале достоверно снижает потребность в аппаратной ИВЛ (в 28-32 нед. – со 100% до 58,3%, $p=0,0069$; в 33-36 нед. – с 71% до 13,5%, $p=0,0000\dots$).
- строгое следование стратегии СПТ во II группе (контакт «кожа к коже» (79,6%), метод «кенгуру» (42,8%), грудное вскармливание - 77,6% против 9,1%; ранняя выписка в среднем на 8-е против 14-х суток) способствует снижению заболеваемости новорожденных с 1280‰ до 919‰ ($p=0,024$).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При проведении УЗИ беременным с угрожающими ПР для уточнения состояния шейки матки показано проведение УЗ-цервикометрии.

2. При подозрении на ПИОВ для верификации диагноза целесообразно использовать экспресс-тест, определяющий ПАМГ-1 во влагалищном секрете.
3. При угрозе ПР в сроки 28-34 нед. обязательным является применение полноценного антенатального токолиза β -адреномиметиками (гексопреналина сульфат внутривенно, в дозировке 20 мкг (4 мл) через инфузомат в разведении до 20 мл 0,9% раствора хлорида натрия со скоростью 3,8 мл/час в сочетании с пероральным применением антагонистов кальция (верапамил в дозировке 40 мг каждые 4-6 часов) в течение 3-4 дней с целью проведения профилактики РДС новорожденного глюкокортикостероидами: (бетаметазон – по 12 мг в/м через 24 ч, всего 2 дозы на курс или дексаметазон 8 мг в/м через 12 ч – всего 3 дозы на курс).
4. При начавшихся ПР в сроки 28-34 нед. с целью регуляции родовой деятельности и снижения частоты быстрых/стремительных родов рекомендовано проведение интранатального токолиза гексопреналина сульфатом в дозировке 20 мкг (4 мл) внутривенно через инфузомат в разведении до 20 мл 0,9% раствора хлорида натрия со скоростью 3,8 мл/час.
5. Максимально (все ПР) использовать продленную эпидуральную аналгезию в течение I и II периодов родов.
6. В послеродовом периоде – в полном объеме необходимо соблюдение всех принципов стратегии СПТ (контакт «кожа к коже, совместное пребывание, в т.ч. метод «кенгуру», эксклюзивное грудное вскармливание, ранняя выписка).

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Тажетдинов Е.Х., Гагаев Ч.Г., Апресян С.В., Трифонова О.С. Эффективность современных технологий при ведении преждевременных родов // **Вестник РУДН. Серия «Медицина. Акушерство и гинекология»**. – 2012. –

№ 6. – С. 51-56.

2. Трифонова О.С., Пастарнак А.Ю., Шишкин Е.А., Тажетдинов Е.Х. Интранатальный токолиз при преждевременных родах: версии и контраверсии // **Вестник РУДН. Серия «Медицина. Акушерство и гинекология»**. – 2012. – № 5. – С. 450-457.

3. Тажетдинов Е.Х., Гагаев Ч.Г., Бондаренко В.Н., Гаранина О.С. Современные перинатальные технологии при преждевременных родах // **Вестник РУДН. Серия «Медицина. Акушерство и гинекология»**. – 2012. – № 5. – С. 458-464.

**ТАЖЕТДИНОВ ЕВГЕНИЙ ХАЛИТОВИЧ (РОССИЯ)
ЭФФЕКТИВНОСТЬ АКУШЕРСКОЙ ТАКТИКИ ВЕДЕНИЯ И
РОДОРАЗРЕШЕНИЯ ЖЕНЩИН В СРОКИ 28-36 НЕДЕЛЬ
БЕРЕМЕННОСТИ.**

Диссертационное исследование посвящено улучшению неонатальных исходов при преждевременных родах в сроки 28-36 недель беременности. Доказано, что применение комбинированного токолиза позволяет снизить частоту геморрагических поражений ЦНС новорожденных. Показана эффективность выжидательной тактики и антибиотикопрофилактики при преждевременном разрыве плодных оболочек в снижении гнойно-септических осложнений новорожденных. Выявлено снижение заболеваемости новорожденных и сокращение времени пребывания их в стационаре при применении метода «кенгуру». Разработанный алгоритм акушерской тактики при ПР через естественные родовые пути позволяет достоверно улучшить неонатальные исходы.

**TAZHETDINOV EVGENIY KHALITOVICH (RUSSIA) EFFICIENCY OF
VARIOUS ATTITUDES IN THE MANAGEMENT OF LABOR AND
DELIVERY IN 28-36 WEEKS OF GESTATIONAL AGE**

Dissertation research is devoted to improvement of neonatal outcomes of preterm births from 28 to 36 weeks of pregnancy. Application combined tocolysis has

reduced the frequency of neonatal hemorrhagic lesions of CNS. Conservative attitude combined with antibiotic prophylaxis is indicated for premature rupture of membrane for decrease of septic complications in neonatal period. Employment of “kangaroo” method ensures decrease of neonatal morbidity and reduces the time from delivery to discharge. Proposed algorithm of optimized management of labor and delivery in case of spontaneous PL in combination with various perinatal technologies can substantially improve neonatal outcomes.