

10. *Фаткуллин, И. Ф.* Индукция родов / И. Ф. Фаткуллин, А. А. Мунавирова // Медицинский советник. – 2014. – № 5. – С. 29–31.

11. *Ferguson J. K.* Studi of the motility of the intact uterus at term / J. K. Ferguson // Surg. Gynecolog. Obstet. – 1941. – Vol. 73. – P. 359–366.

12. *Нарангата, Д.* Mifepristone for induction of labour / D. Нарангата, J. P. Neilson // Cochrane Database Syst. Rev. – 2009. – Vol. 3.

СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ В ПРОФИЛАКТИКЕ И ЛЕЧЕНИИ ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫХ РОДОВ

Ю. А. Шатилова, Н. А. Жаркин, О. А. Ярыгин, С. В. Федоренко

Кафедра акушерства и гинекологии ВолГМУ

Преждевременные роды являются одной из актуальных проблем в современном акушерстве. На долю недоношенных детей приходится 60–70 % ранней неонатальной смертности и 65–75 % детской смертности.

Мертворождаемость при преждевременных родах наблюдается в 8–13 раз чаще, чем при своевременных. Перинатальная смертность у недоношенных новорожденных в 33 раза выше, чем у доношенных. В настоящее время, частота преждевременных родов в

развитых странах мира составляет от 5 до 9 %, в различных регионах Российской Федерации – от 4 до 12 %.

Рост числа преждевременных родов за последние годы связан с поздними преждевременными родами (ППР) в сроках 34 недели – 36 недель и 6 дней, на долю которых приходится более 50 % всех преждевременных родов. В последнее десятилетие данная тенденция наблюдается также в Волгоградском регионе (см. рис.).



Рис. Преждевременные роды

С целью диагностики преждевременных родов как бессимптомных, так и сопровождающихся болями схваткообразного характера, было предложено несколько биофизических

и биохимических маркеров. Существуют убедительные данные, согласно которым ультразвуковое обследование шейки матки превосходит вагинальное пальцевое исследование

в определении риска преждевременных родов до 34 недель. Чем короче шейка матки, тем выше риск преждевременных родов, и наоборот. У пациенток с длиной шейки матки более 3,0 см вероятность преждевременных родов низка. Ультразвуковая оценка длины шейки матки и определение фетального фибронектина (FFN) в отделяемом шейки матки и/или влагалища имеет прямую корреляционную связь с преждевременными родами. Отрицательный тест FFN идентифицирует пациентов с очень низким риском.

Профилактические мероприятия при преждевременных родах подразделяются на проводимые вне и во время беременности. К профилактическим мерам вне беременности относят: ограничение повторных внутриматочных манипуляций; информирование общественности о повышенном риске преждевременных родов в случае беременности после ВРТ, индивидуальный лимит количества переносимых эмбрионов; во время беременности – внедрение антитабачных программ для беременных женщин; назначение вагинального прогестерона в капсулах беременным с короткой шейкой матки (10–25 мм) или с преждевременными родами в анамнезе.

Имеются также современные представления о том, что профилактика преждевременных родов должна начинаться с I триместра беременности (Падроль М. М. и др., 2015).

Своевременная диагностика истмико-цервикальной недостаточности (ИЦН), даже осложненной пролабированием плодного пузыря в цервикальный канал или верхнюю треть влагалища в сроках беременности 24–26 недель, позволяет выполнить её коррекцию, сохранить возможность вынашивания беременности.

Достаточно широкий спектр препаратов с токолитическими свойствами позволяют уменьшить, приостановить или прекратить полностью сократительную активность матки.

В 2006 г. Di Renzo G. C. и Roura L. C. в «Руководстве по ведению спонтанных преждевременных родов» с целью токолитической терапии в первую очередь указывали бета-агонисты, а также блокаторы кальциевых ка-

налов, ингибиторы простагландин синтетазы, доноры оксида азота и антагонисты окситоциновых рецепторов. В указанный период наиболее широкое применение в странах Европы нашёл ритодрина гидрохлорид, который относится к группе бета-агонистов.

За последние 10 лет происходили постоянные изменения, модификации клинических подходов к ведению преждевременных родов.

В протоколе «Токолиз для женщин с преждевременными родами» Королевского общества акушеров-гинекологов (Royal College of Obstetricians and Gynaecologists – RCOG, Green-top Guideline No. 1b, Великобритания, 2011) отмечено, что токолиз может проводиться вплоть до 7 дней, и дальнейшее применение не сопряжено с улучшением исходов родов для плода в том числе.

В клинических рекомендациях Квинсленда по преждевременным родам (Queensland Clinical Guidelines, Австралия, 2014) токолиз предусмотрен для:

- 1) пролонгирования беременности до 48 часов с целью проведения антенатальной кортикостероидной терапии;
- 2) назначения магнезии для нейропротекции плода;
- 3) транспортировки плода *in utero* в стационар необходимого уровня.

Основным препаратом для токолиза принят нифедипин, назначаемый в дозе 20 мг *per os*, далее – 20 мг, если сокращения матки продолжают в течение 30 минут (20 мг каждые 6 часов в течение 48 часов, максимум 160 мг/дн). Рассматривается возможность применения с токолитической целью индометацина и сальбутамола.

В «Рекомендациях ВОЗ по мероприятиям, направленным на улучшение исходов преждевременных родов» (Женева, 2015) токолиз как немедленная или поддерживающая терапия не рекомендован для улучшения исходов для новорожденного женщинам с высоким риском неизбежно скорого родоразрешения. Пролонгирование беременности на 2–7 дней, что достижимо при использовании нескольких токолитиков, не улучшает критические неонатальные исходы. Назначение токолитиков

рассматривается как мера пролонгирования беременности на срок до 48 часов с целью антенатального назначения кортикостероидов и транспортировки плода *in utero* в соответствующий стационар.

Наиболее предпочтительным препаратом для токолиза в рекомендациях ВОЗ называют нифедипин, который назначают чаще всего при остром токолизе 10–30 мг в начальной дозе, затем 10–20 мг каждые 4–8 часов до полного прекращения маточных сокращений в течение 48 часов либо до транспортировки женщин в соответствующий стационар (ВОЗ, 2015). В отличие от рекомендаций Квинсленда, бета-миметики, токолитическая эффективность которых высока, не должны использоваться в связи с высоким потенциалом побочных эффектов, иногда угрожающих жизни (ВОЗ, 2015). Подчеркивается, что отсутствует доказательная база о необходимости комбинации различных токолитиков.

В рекомендациях Национального института здоровья и клинического мастерства (NICE – National Institute for Health and Care Excellence, Великобритания, 2015) также основным препаратом для токолиза является нифедипин, который рекомендован в сроке беременности 26–36 (6 дней) недель. Его назначение в сроках 24–25 (6 дней) недель может быть рассмотрено. При наличии противопоказаний к нифедипину рекомендован антагонист окситоциновых рецепторов – атосибан. Использование бета-миметиков с целью токолиза не рекомендовано.

Neilson J. P., et al. (2014) настаивают на применении бета-миметиков для подавления (ингибции) преждевременных родов. Авторами была проведена оценка 20 исследований. В 12 исследованиях (1367 женщин) сравнивалась эффективность бета-миметиков и плацебо. Применение бета-миметиков приводило к снижению преждевременных родов в течение ближайших 48 часов [отношение рисков (RR) 0,68, 95 % CI 0,53–0,88, 10 исследований, 1209 женщин], в течение 7 дней (RR 0,80; 95 % CI 0,65–0,98, 5 исследований, 911 женщин), однако отсутствовали доказательства снижения частоты ПР до 37 недель беременности

(RR 0,95; 95 % CI 0,88–1,03, 10 исследований, 1212 женщин).

Flenady V., et al. (2014) представил обзор 14 исследований (2485 женщин), который не продемонстрировал превосходство антагонистов окситоциновых рецепторов (в основном, атосибана) в качестве токолитика по сравнению с плацебо, бета-миметиками или блокаторами кальциевых каналов (в основном нифедипина) с точки зрения пролонгирования беременности или неонатальных исходов. Однако применение антагонистов окситоциновых рецепторов было связано с меньшим количеством побочных эффектов со стороны матери, чем лечение с блокаторами кальциевых каналов или бета-миметиками. Отмечено увеличение младенческой смертности в сроке беременности до 28 недель в одном плацебо-контролируемом исследовании, что настораживает. Так, в 4 исследованиях (854 женщины) сравнивалось применение ингибиторов окситоциновых рецепторов [в 3 исследованиях атосибана (atosiban), в 1 – барусибана с плацебо]. Не выявлено отличий в частоте родов в течение ближайших 48 часов (RR 1,05, 95 % CI 0,15–7,43 (2 исследования, 152 женщины), перинатальной смертности (RR 2,25, 95 % CI 0,79–6,38; 2 исследования, 729 новорожденных) или неонатальной смертности. Применение ингибитора окситоциновых рецепторов (атосибана) было связано с незначительным снижением веса при рождении (средняя разница (MD) –138,86 грамм, 95 % CI –250,53–27,18; 2 исследования, 676 новорожденных). В одном исследовании применение атосибана было сопряжено с увеличением очень ранних ПР (до 28 недель беременности) (RR 3,11, 95 % CI 1,02–9,51; количество, необходимое пролечить с успехом (NNTH – number needed to treat for benefit) 31, 95 % CI 8–3188) и младенческой смертностью (до 12 месяцев жизни) (RR 6,13, 95 % CI 1,38–27,13; NNTH 28, 95 % CI 6–377). Однако этот вывод может быть скомпрометирован рандомизацией большинства женщин со сроком беременности менее 26 недель в группе с атосибаном.

Имеются также сведения о том, что метацин в монотерапии или в сочетании с другими

обладает эффективным токолитическим действием (Мозговая Е. В., 2015). Компенсация дефицита кальция является мерой профилактики ПР наравне с такими осложнениями беременности, как гестационная артериальная гипертензия, преэклампсия, что позволяет снизить перинатальную заболеваемость (Сергунина О. А. и др., 2015).

В Российских клинических рекомендациях (протоколе лечения) «Организация медицинской эвакуации при преждевременных родах» (Москва, 2015) при угрожающих преждевременных родах рекомендован токолиз в течение 48 часов с четким определением показаний и противопоказаний к нему, выбор токолитика (Артымук Н. В., Белокриницина Т. Е., Зеленина Е. М. и др., 2015). Более того, указывается, что только у 25 % женщин со схватками в течение последующих 24 часов произойдут преждевременные роды. Токолиз – это вмешательство, способствующее отсрочке преждевременных родов до 48 часов с целью транспортировки в стационар III уровня и профилактики РДС плода. Согласно Российским рекомендациям, токолиз не может проводиться более 48 часов.

Для лечения угрозы преждевременных родов рекомендуется один из следующих препаратов: β -адреномиметик – гексопреналин, блокатор медленных кальциевых каналов – нифедипин, блокатор окситоциновых рецепторов – атозибан, магния сульфат, прогестерон. Гексопреналин (гинипрал) применяют в различных дозировках при остром, массивном или длительном токоллизе. Острый токолиз проводится с целью торможения схваток во время родов при острой гипоксии, необходимости оперативного лечения для иммобилизации матки или перед доставкой беременной в стационар при преждевременных родах. Массивный токолиз используется при начавшихся преждевременных родах и наличии схваток. Длительный токолиз применяется после купирования родовой деятельности или при угрожающих преждевременных родах. Для острого и массивного токоллиза 10 мкг (2 мл) гексопреналина разводят до 10 мл изотонического раствора и вводят медленно

струйно. В дальнейшем продолжают инфузии до 0,3 мкг/мин. Возможно применение только инфузий со скоростью 0,3 мкг/мин без предварительного болюсного введения. Целесообразно вводить препарат инфузوما-том: 25 мкг разводят до 50 мл изотонического раствора, суточная доза не превышает 430 мкг. При длительном токоллизе с использованием инфузомата рекомендуется скорость введения, равная 0,075 мкг/мин. Указанные дозы являются ориентировочными, при токоллизе их необходимо регулировать индивидуально. При начавшихся преждевременных родах проводится массивный токолиз, характеризующийся высокой скоростью введения препарата. До 34 недель целью массивного токоллиза является пролонгирование беременности минимум на 48 часов для профилактики РДС новорожденного путем введения глюкокортикоидов. В дальнейшем по показаниям продолжают введение токолитиков с более низкой скоростью для поддержания токолитического эффекта.

Введение β_2 -адреномиметиков целесообразно сочетать с предварительным приемом блокаторов кальциевых каналов (верапамил 40 мг, нифедипин 10–20 мг). При проведении токоллиза β_2 -адреномиметиками у матери осуществляют контроль артериального давления, ЧСС, глюкозы в плазме, диуреза; у плода проводится кардиомониторинг.

Побочные эффекты при применении β_2 -адреномиметиков: у матери: гипотония, сердцебиение, потливость, тремор, беспокойство, головокружение, головная боль, тошнота, рвота, гиперкалиемия, гипергликемия, аритмия, ишемия миокарда, отек легких; у плода: тахикардия, гипербилирубинемия, гипокальциемия. Появление выраженных побочных эффектов служит показанием к отмене терапии.

Противопоказания для лечения β_2 -адреномиметиками: гиперчувствительность к препарату, тиреотоксикоз, феохромоцитома, мерцательная аритмия, миокардит, ИБС, синдром Вольфа–Паркинсона–Уайта, артериальная или легочная гипертензия, гиперкалиемия, печеночная или почечная недостаточность, закрытоугольная глаукома, некор-

регулируемые нарушения углеводного обмена, ПОНРП.

Блокатор кальциевых каналов «Нифедипин» используют с целью подавления сократительной активности матки. Для токолитического эффекта первоначально принимают 20 мг; через 30 минут дозу повторяют, затем назначают каждые 3–8 часов (максимальная суточная доза 160 мг/сут.). При прекращении родовой деятельности дозу препарата уменьшают. На фоне приема нифедипина проводится контроль PS, АД через 1–4 часа или при появлении жалоб, свидетельствующих о побочных эффектах.

Побочные эффекты: артериальная гипотензия, сердцебиение, головокружение, головная боль, обморок, тревожность, заторможенность, повышенная утомляемость, астения, сонливость, депрессия, тремор кистей рук, отечность, повышение аппетита и активности печеночных ферментов.

Противопоказания для приема нифедипина: гиперчувствительность, артериальная гипотензия, кардиомиопатия.

Атозибан – блокатор окситоциновых рецепторов. Атозибан за счет блокады окситоциновых рецепторов снижает тонус и сократительную активность миометрия. Его применяют для замедления родовой деятельности при преждевременных родах и следующих ситуациях:

- регулярные маточные сокращения продолжительностью не менее 30 с и частотой >4 в течение 30 минут при раскрытии шейки матки от 1 до 3 см;

- срок беременности 24–33 полные недели;
- нормальная ЧСС у плода.

Атозибан вводят внутривенно в 3 последовательных этапа:

1-й этап – болюсно в течение 1 минуты раствор для инъекций в начальной дозе 6,75 мг (1 флакон);

2-й этап – инфузия раствора в высокой дозе – 300 мкг/мин (24 мл/ч) в течение 3 часов;

3-й этап – инфузия в низкой дозе – 100 мкг/мин (8 мл/ч), продолжительностью 45 часов.

Продолжительность лечения не должна превышать 48 часов. Полная доза препарата на

весь курс терапии не выше 330 мг. Если сократительная активность матки прогрессирует на фоне приема атозибана, необходимо рассмотреть вопрос о терапии другим препаратом. Максимальное количество циклов лечения атозибаном не должно превышать трех.

Противопоказания для применения атозибана:

- срок беременности менее 24 или более 33 полных недель;
- преждевременный разрыв оболочек при беременности более 30 недель;
- задержка роста плода;
- аномальная частота сердечных сокращений плода;
- маточное кровотечение;
- эклампсия и преэклампсия;
- внутриутробная смерть плода;
- подозрение на внутриматочную инфекцию;
- предлежание плаценты;
- ПОНРП;
- любые другие состояния, касающиеся как матери, так и плода, при которых сохранение беременности представляет опасность;
- гиперчувствительность к действующему веществу или вспомогательным веществам в анамнезе.

Магния сульфат 25%-й раствор для внутривенного введения. Сульфат магния используется для уменьшения риска развития ДЦП у детей при сроках гестации до 32 недель. Для проведения острого токолиза скорость введения 5–6 г/ч, поддерживающая скорость введения 1–3 г/ч, предпочтительно инфузوماتом. Максимальная суточная доза – 40 г. Во время введения препарата необходим контроль рефлексов и диуреза. Угнетение рефлексов и диуреза до 3 мл/ч – показание для отмены препарата.

Противопоказания для назначения магния сульфата: нарушение внутрижелудочковой проводимости, миастения, гипотония. Побочные эффекты: гипотензия, брадикардия, тошнота, рвота, одышка, головная боль, глубокая седация, олигурия.

Прогестерон подавляет связывание эндогенного окситоцина с рецепторами в матке, увеличивает экспрессию прогестероновых рецепторов в миометрии и снижает экспрессию

рецепторов, ответственных за активацию маточного сокращения. Еще в 80–90-х гг. прошлого столетия были проведены многочисленные исследования, подтверждающие токолитический эффект прогестерона, метаболизм которого связан с активацией β -адренергической реакции миометрия и блокадой β -адренорецепторов. В РФ используют дюфастон и утрожестан. Не существует единого мнения о дозах препаратов. Дюфастон принимают от 20 до 80 мг, таблетированно. Утрожестан от 100 до 600 мг вагинально. В РФ дюфастон может назначаться до 20 недель беременности таблетированно, утрожестан – до 34 недель вагинально. Прогестерон можно использовать в следующих ситуациях:

- преждевременные роды в анамнезе;
- короткая шейка матки (<2,0–2,5 см);
- после серкляжа или установки акушерского пессария в связи с ИЦН.

Формирование групп высокого риска по преждевременным родам позволяет оптимизировать диагностическую и лечебную тактику. Выявление факторов риска, проведение прегравидарной подготовки, санация очагов хронической инфекции, правильный подбор токолитической терапии позволяет снизить частоту преждевременных родов. Но до настоящего времени остается множество вопросов касательно преждевременных родов, которые сохраняют актуальность и требуют проведения дальнейшего изучения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Медикаментозная профилактика преждевременных родов (результаты международного многоцентрового открытого исследования МИСТЕРИ) / З. С. Ходжаева [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2016. – № 8. – С. 37–43.
2. Организация медицинской эвакуации беременных женщин, рожениц и родильниц при преждевременных родах (Клинический протокол). 2015. [Электронный ресурс]. – Режим доступа : <http://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/71137474/>
3. Профилактика и лечение преждевременных родов / В. Л. Тютюнник [и др.] // Фарматека. – 2014. – № 4. – С. 62–67.
4. Российские клинические рекомендации (протокол лечения) «Организация медицинской эвакуации при преждевременных родах» / Н. В. Артымук [и др.]. – М. – 2015.
5. Черепашин Е. П. Оптимизация акушерской тактики при преждевременных родах : автореф. дис. ... канд. мед. наук. / Е. П. Черепашин. – Волгоград, 2017. – 25 с.
6. Magnesium sulphate for preventing preterm birth in threatened preterm labour / С. А. Crowther, [et al.] // Cochrane Database of Systematic Reviews. – 2014, Is. 8. Art. No.: CD001060. DOI: 10.1002/14651858.CD001060.pub2.
7. Oxytocin receptor antagonists for inhibiting preterm labour / V. Flenady, [et al.] // Cochrane Database of Systematic Reviews. – 2014. – Is. 6. – Art. No.: CD004452. DOI: 10.1002/14651858.CD004452.pub3.
8. Vaginal progesterone in women with an asymptomatic sonographic short cervix in the midtrimester decreases preterm delivery and neonatal morbidity: a systematic review and metaanalysis of individual patient data / R. Romero, [et al.] // Am J Obstet Gynecol. – 2012. – № 206. – P. – С. 1–19.

НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ В ЛЕЧЕНИИ ВАГИНАЛЬНЫХ ИНФЕКЦИЙ

М. С. Селихова, А. А. Смольянинов

Кафедра акушерства и гинекологии ВолГМУ

Одной из наиболее актуальных проблем современной гинекологии являются воспалительные заболевания органов малого таза, которые приводят к нарушениям репродуктивного здоровья женщин. В последнее десятилетие

в России отмечен рост числа воспалительных заболеваний половых органов, особенно в группах женщин в возрасте 20–24 лет (в 1,4 раза) и 25–29 лет (в 1,8 раза), что, безусловно, снижает репродуктивный потенциал