

Анте- и интранатальный токолиз при недоношенной беременности

В.Е.Радзинский¹, Ф.А.Курбанова²,
А.В.Мухтарова²

¹Российский университет дружбы народов,
Москва

²НИИ акушерства и гинекологии, Баку,
Азербайджанская Республика

Проведена оценка эффективности различных методов токолиза при преждевременных родах в срок гестации 28–34 нед беременности. В группе анте- и интранатального токолиза продолжительность I периода достоверно увеличивалась по сравнению с группой только антенатального токолиза и группой без токолиза. При этом частота быстрых и стремительных родов уменьшалась в 4–11 раз. При использовании комбинированного токолиза (анте- и интранатального) в комплексе с профилактикой респираторного дистресс-синдрома плода уменьшалась частота неонатальных осложнений.

Ключевые слова: преждевременные роды, токолитическая терапия, быстрые и стремительные роды, перинатальные поражения ЦНС у недоношенных.

Ante- and Intranatal Tocolysis in Preterm Labors

V.E.Radzinsky¹, F. A.Kurbanova²,
A.V.Mukhtarova²

¹RUDN University, Moscow

²Scientific Research Institute of Obstetrics and
Gynecology, Baku, Republic of Azerbaijan

The effectiveness of various methods of tocolysis in preterm labor during 28-34-week gestation period is estimated. The duration of the first labor's period in the group of ante- and intranatal tocolysis definitely was extended compared to the group of only antenatal tocolysis and the group without tocolysis. Moreover, the frequency of rapid and accelerated labor was decreased in 4-11 times. Using the combined tocolysis (ante- and intranatal) with the prophylaxis of fetus's distress syndrome diminishes the frequency of neonatal complications.

Keywords: preterm labor, tocolytic therapy, rapid and accelerated labor, perinatal of central nervous system affliction in premature newborns.

мопроизвольные или индуцированные, остаются главной проблемой практического акушерства и неонатологии, так как они определяют уровень перинатальной и младенческой смертности и заболеваемости. По данным ВОЗ, в 2015 г. количество преждевременных родов в мире составило 15 млн. В России частота ПР составила 5–10%, а в Азербайджане в 2010 г. – 10%. Преждевременные роды являются и социальной проблемой во всех странах мира в связи с высокой стоимостью выхаживания маловесных детей, а также с отдаленными неблагоприятными исходами при экстремально низкой массе тела [1, 4]. Неонатальная смертность при ПР достигает в мире 10% или 500 000 случаев в год, а заболеваемость – 100%. Мертворождаемость при преждевременных родах в 8–13 раз чаще, чем при своевременных родах.

За последние 30–40 лет в мире значительно снижена младенческая смертность и заболеваемость детей. Это связано с успехами в выхаживании недоношенных детей. Однако частота ПР в последние годы не снижается, а, наоборот, увеличивается. Особенно эта тенденция характерна для развитых стран. У родившихся преждевременно детей высокая частота респираторного дистресс-синдрома (РДС) плода, внутрижелудочковых кровоизлияний, детского церебрального паралича, глухоты, ретинопатий, некротического энтероколита, [2–5]. В подростковом возрасте достоверно чаще имеет место дефицит массы тела, снижение функциональных возможностей организма, задержка полового созревания [3, 5, 7].

С 2012 г. Россия перешла на статистический учет детей, рожденных массой менее 500 г, что несомненно, требует поиска новых резервов профилактики у них неонатальных осложнений.

Одним из методов снижения частоты неонатальных осложнений, связанных с ПР, является токолитическая терапия. Антенатальный токолиз позволяет отсрочить ПР на несколько (до 2–3) дней, что дает возможность проведения полного курса профилактики респираторного дистресс-синдрома плода и/или госпитализации в родовспомогательные учреждения соответствующего уровня оказания помощи. «Традиционное» ведение преждевременных родов сопряжено с высоким процентом родового травматизма плода, что во многом связано с неиспользованием резерва интранатальной защиты плода – интранатального токолиза. Следствием этого является высокая частота быстрых и стремительных родов (до 75%), кроме того, низка частота эффективного обезболивания в родах.

С целью изучения особенностей течения и ведения ПР в Москве и в Азербайджане (Баку) было проведено ретроспективное исследование. При анализе историй родов было выявлено, что использование комбинированного (антенатального и интранатального) токолиза ведет к снижению частоты быстрых и стремительных родов в 4–11 раз. При использовании комбинированного токолиза в комплексе с профилактикой респираторного дистресс-синдрома плода (РДС) уменьшается частота гипоксически-геморрагических поражений ЦНС (в 1,2–2 раза), РДС новорожденных (в 1,3–1,9 раза), снижается потребность в аппаратной ИВЛ (в 2–3,1 раза, в сроки 32–34 нед), перевода на второй этап выхаживания.

Материал и методы

Проведен анализ историй родов и новорожденных за три года (2007–2010 гг.) в родильном доме №25 Москвы (n=230) и Научно-исследовательском

Основными показателями, которые рекомендует ВОЗ для оценки качества оказания акушерской и неонатальной помощи, являются: мертворождаемость, ранняя неонатальная смертность, преждевременные роды. Преждевременные роды (ПР), са-

институте акушерства и гинекологии Министерства здравоохранения Азербайджанской Республики, за 2009–2011 гг. ($n=124$).

Для оценки исхода родов при использовании различных методов токолиза в качестве интегральной оценки, нами был предложен «интегральный показатель эффективности токолиза» (ИПЭТ) – совокупность осложнений и лечебных мероприятий в неонатальном периоде, выраженный в баллах. Величина ИПЭТ находится в прямой зависимости от количества осложнений и лечебных мероприятий у новорожденных: чем больше этот показатель, тем хуже исход родов. ИПЭТ был подсчитан для каждого новорожденного во всех группах. Диапазон ИПЭТ варьировал от 5 до 18 баллов.

Для анализа влияния методов токолиза на течение раннего неонатального периода все новорожденные были разделены на группы с учетом значений ИПЭТ. В первую группу ИПЭТ – «благоприятный исход» – были включены новорожденные, у которых сумма баллов ИПЭТ была от 5 до 8 баллов (всего в данной группе оказалось 25 новорожденных). Во вторую группу – «удовлетворительный исход» – вошли новорожденные, у которых сумма баллов была больше, чем среднее значение ИПЭТ в общей группе детей ($10,9 \pm 2,4$), т.е. от 9 до 11 баллов. Всего в данной группе оказалось 97 детей. В третью группу – «неблагоприятный исход» – вошли новорожденные с ИПЭТ от 12 баллов и более (55 детей).

Для оценки достоверности различий абсолютных и относительных показателей между группами использовался непараметрический тест Mann-Whitney (U-тест). Корреляционный анализ проводился при помощи непараметрического метода Спирмена (R).

Результаты исследования

При распределении преждевременных родов по срокам гестации было выявлено, что чаще всего они были в сроки 28–33,5 нед беременности. За последние три года отмечается тенденция к снижению частоты ПР в сроки до 34 нед беременности (на 8,9%) и увеличению в сроки 34–37 нед (на 8,9%).

Возраст пациенток варьировал от 15 до 46 лет. Средний показатель возраста в России составил $27,7 \pm 5,4$ лет, в Баку – $26,6 \pm 5,8$ лет. Социальный статус женщин России изменился. Частота пациенток, не состоящих в браке, снизилась на 10% с 2007 г. (33%) по 2010 г. (23%). В Баку женщин, не состоящих в браке, в 3,5–4 раза меньше – 6,6%.

Более чем у половины женщин имелись те или иные заболевания, их частота за три года практически не изменилась. Доминировали заболевания органов зрения (23,5%), почек и мочевыводящих путей (25%), эндокринопатии (13%).

При анализе гинекологических заболеваний отмечалось снижение частоты вагинита в 2 раза (13%), бесплодия в анамнезе (4%). При анализе микробного биотопа содержимого цервикального канала было выявлено сочетание факультативных анаэробов и аэробов, а именно: *Escherichia coli* – 25,4%, *Candida* spp. – 23,6%, ассоциации *Staphylococcus* – 20%, *Enterococcus faecalis* – 14,5%, ассоциации *Streptococcus* – 7,3% и в 2,8% – *Acinetobacter* spp., *Corynebacter* spp., *Klebsiella pneumoniae*. Коэффициент корреляции между вагинитом и угрозой прерывания беременности составил $R=0,2$ при $p=0,04$. Увеличилась частота хронического эндометрита в 2,2 раза (7%) за счет процента неразвивающихся беременностей. Частота встречаемости хронического аднексита осталась на прежних цифрах (15%). Большинство пациенток и в России, и в Баку были

повторнобеременными – 68,5; 61,3%, первородящими – 52,2; 61,3%, соответственно.

Каждая третья жительница России (34%) и каждая седьмая Баку (14,5%) имели в анамнезе искусственный аборт. Частота искусственных абортов у первородящих бакинок была достоверно в 10 раз меньше (2,6%), чем у россиянок (26,4%), $p=0,003$. Следует отметить, что в России снизился процент искусственного аборта с 2007 г. почти на 18%. Самопроизвольное прерывание беременности отмечено в 19,1% случаев у беременных в Москве и в 12,9% случаев – в Баку. В среднем каждая четвертая повторнородящая (27,9% в Москве, 20,8% в Баку) имела в анамнезе преждевременные роды (25,4%).

В структуре осложнений настоящей беременности лидировала угроза прерывания беременности (44%), далее ПН (42%) и гестоз (30%). Так, частота угрозы прерывания беременности за 3 года в России снизилась в 1,4 раза (2007 г. – 61,1%), при сохраняющейся частоте истмико-цервикальной недостаточности (10,7% и 10,2%). Частота диагностированной задержки роста плода также снизилась на 10,5% (с 23,5 до 13%).

В России чаще стали проводить профилактику респираторного дистресс-синдрома. В 2010 г. ее провели в 85,8% случаев, что на 10,8% чаще, чем в 2007 г. Профилактику РДС плода проводили бетаметазоном по 12 мг через 24 ч – 2 дозы и дексаметазоном – по 6 мг через 12 ч – 4 дозы. В 2010 г. профилактику бетаметазоном в 5 раз чаще проводили в Баку (51,6%), чем в Москве (22,3%).

Корреляционная связь была установлена между профилактикой РДС плода и внутриутробной пневмонией ($R=0,16$; $p=0,05$), синдромом апноэ у новорожденного ($R=0,17$; $p=0,03$), РДС новорожденного ($R=0,2$; $p=0,01$), ВЖК ($R=0,17$; $p=0,03$), использованием препаратов сурфактанта ($R=0,17$; $p=0,03$) и аппаратной ИВЛ ($R=0,28$; $p=0,0003$).

При угрозе преждевременных родов чаще стали использовать сульфат магния в России (до 65%), в 3,2 раза снизилась доля спазмолитиков (до 4,8%) и 2,4 раза использование β -адреномиметиков (до 29,7%). В Баку в последние 3 года в качестве острого токолиза используются антагонисты кальция (нифедипин).

Доля пациенток, поступающих в первом периоде родов не изменилась (82%). Но возросла доля интранатального токолиза в России почти в 2 раза (10,2 и 20,3%, соответственно). В Азербайджане интранатальный токолиз не используется.

За счет смены тактики ведения преждевременных родов увеличилась продолжительность родов, в основном после 28 нед беременности. В сроки гестации 28–34 нед – на 1,6 ч и в сроки 34,5–37 нед беременности – на 2,8 ч. Частота быстрых/стремительных родов снизилась на 4,2%.

При ведении ПР в России чаще стали использовать методы обезбоживания (с 5,6 до 14,4%). Так, эпидуральную анестезию использовали в 58%, что связано с улучшением оснащенности учреждений, квалификации анестезиологов. Далее по частоте использования промедол (27%) и пудендальная анестезия (15%).

Интранатальный токолиз при ПР в 2 раза (20,3%) чаще стали использовать в России.

В нашем исследовании продолжительность первого периода родов у первородящих в группе комбинированного токолиза была дольше на 79 и 106 мин по сравнению с антенатальной группой Баку и антенатальной группой группы Москвы ($p<0,05$), на 149 и 165 мин – в сравнении с группой без токолиза (Баку, Москва), $p<0,05$). Несмотря на то что интрана-

тальный токолиз проводился до открытия маточно-зева на 3–4 см, т.е. в латентную фазу родов, это все равно обеспечило замедление и активной фазы родов, снижение контрактильности матки, которая отражалась в динамике открытия маточного зева и активностью на токограмме.

Это касается и повторнородящих. Продолжительность первого периода родов в группе комбинированного токолиза была дольше на 53 и 60 мин по сравнению с антенатальным токолизом (Баку, Москва), на 67 и 121 мин – с группами без токолиза (Баку, Москва) ($p < 0,05$). Также отличалась средняя продолжительность первого периода родов у женщин группы без токолиза (Москва) по сравнению с группой антенатального токолиза (Москва) на 72 мин ($p = 0,04$), что говорит о том, что антенатальный токолиз также, но с меньшей эффективностью, чем комбинированный токолиз, снижает контрактильность матки ($R = 0,19$; $p = 0,03$). Между продолжительностью первого периода родов и церебральной ишемией новорожденных была отмечена обратная корреляционная связь ($R = -0,18$; $p = 0,04$).

Быстрые и стремительные роды у первородящих в 2 раза реже были в группе комбинированного токолиза, чем в группах без токолиза (Москва, Баку) и в 5,3–6,6 раза, чем в группах антенатального токолиза (Москва, Баку). У повторнородящих быстрые и стремительные роды в 1,6–1,8 раза чаще в группах без токолиза (Баку, Москва), чем в группах антенатального токолиза (Баку, Москва). При комбинированном токолизе у повторнородящих не было быстрых и стремительных родов.

Перинатальная смертность снизилась в 2,5 раза за три года. Ранняя неонатальная смертность составила в России в 2010 г. 24%, а поздняя неонатальная смертность – 12%.

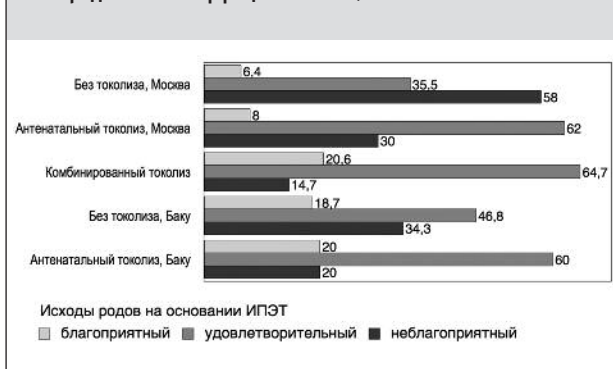
В нашем исследовании смерть в неонатальном периоде была во всех группах, кроме группы комбинированного токолиза. Так, в группе без токолиза (Москва) – 9,6%, группе антенатального токолиза (Москва) – 2%, группе без токолиза (Баку) – 6,2% и в группе антенатального токолиза (Баку) – 3,3%. Причиной смерти явились, в основном РДС, внутриутробное инфицирование, ателектазы легких, ВЖК I–III стадии.

Внутрижелудочковые и перивентрикулярные кровоизлияния, подтвержденные нейросонографией, в группе комбинированного токолиза встречались в 1,2–2,1 раза реже, чем в остальных группах ($p < 0,05$). В группах без токолиза Москвы и Баку выявлена обратная корреляционная связь между продолжительностью первого периода родов и перивентрикулярными кровоизлияниями новорожденных ($R = -0,39$; $p = 0,03$).

В Москве РДС в 1,4–1,8 раза меньше отмечался в группе комбинированного токолиза, чем в группе без токолиза и антенатального токолиза. В Баку РДС почти в два раза реже наблюдался, чем в Москве. Это может быть связано с тем, что при профилактике РДС плода используются препараты бетаметазона ($R = 0,2$; $p = 0,04$).

В Баку в сроки 28–31 нед беременности в 2 раза реже переводили новорожденных на аппаратную ИВЛ (33,3%), но в 3 раза чаще использовали СРАР, чем в Москве (71%). Это связано с меньшей частотой встречаемости РДС. В сроки 32–34 нед беременности на аппаратной ИВЛ в среднем в 2–3 раза реже находились дети из группы комбинированного (7,4%) токолиза, чем из других групп. Была отмечена обратная корреляционная зависимость между ИВЛ и комбинированным токолизом ($R = -0,23$; $p = 0,01$).

Распределение коэффициента ИПЭТ, %



Для оценки исхода родов при применении различных технологий токолиза, в качестве результирующего показателя, мы использовали ИПЭТ. Как видно из представленных на рисунке данных, в группе женщин, которым проводили комбинированный токолиз, самое большое количество новорожденных (20,6%), по сравнению с другими группами токолиза, попали в I группу ИПЭТ («благоприятный исход») и меньше всего – в III группу ИПЭТ («неблагоприятный исход») – 14,7%. Большинство детей от женщин после проведения комбинированного токолиза, по сравнению с другими видами токолиза, попали во II группу ИПЭТ («удовлетворительный исход») – 64,7%.

Хуже всего исходы родов были в группе без токолиза (Москва). Преждевременные роды без использования токолитической терапии (Москва) привели к тому, что более половина детей (58,0%) попали в III группу ИПЭТ («неблагоприятный исход»), только у 6,4% новорожденных исход родов был расценен как «благоприятный» (I группа ИПЭТ). Использование антенатального токолиза в московском стационаре несколько улучшило исходы родов, однако исключительно за счет «перемещения» новорожденных из III группы ИПЭТ во вторую.

Исходы преждевременных родов без использования токолиза в Баку значительно отличаются от таковых в Москве: доля детей, вошедших в группу «благоприятного исхода» по ИПЭТ, почти в 3 раза больше, чем в Москве, а неблагоприятных исходов – в 1,7 раза меньше. Использование антенатального токолиза в Бакинском стационаре улучшило исходы, как и в Москве – за счет «перемещения» детей из группы «неблагоприятного исхода» по ИПЭТ в группу «удовлетворительного исхода».

Обсуждение

Проведенное исследование показало, что учитывая высокую частоту соматических и гинекологических заболеваний инфекционного генеза, отягощенный гинекологический анамнез у пациенток, беременность наступала на неблагоприятном пренатальном фоне. Все это в свою очередь осложняло течение беременности.

Давно известно, что при проведении профилактики РДС синдрома достоверно уменьшается неонатальная смертность, РДС новорожденного, ВЖК и язвенный некротический энтероколит [8, 9]. При проведении профилактики РДС плода показатели улучшились следующим образом: РДС новорожденного наблюдался в 1,5 раза реже, перевод детей на аппаратную ИВЛ уменьшился в 2 раза, использование препаратов сурфактанта – в 1,9 раза, ВЖК – в 3 раза, апноэ – в 8,8 раза, внутриутробная пневмония – в 1,7 раза. Язвенный некротический энтероколит не наблюдался ни в одном случае.

Проведенное исследование показало, что при использовании комбинированного токолиза увеличивается продолжительность первого периода родов как у первородящих ($R=0,35$; $p=0,002$), так и у повторнородящих ($R=0,32$; $p=0,04$).

Как отмечают авторы [2–6] при ПР наиболее частым осложнением в 20–60% являются быстрые и стремительные роды. В нашем исследовании данные осложнения в группе комбинированного токолиза в 4–11 раз реже встречались, чем в группах без токолиза и антенатального токолиза.

Заключение и выводы

Таким образом, при проведении острого антенатального токолиза важным является пролонгировать беременность на 2–3 дня, чтобы успеть провести полноценную профилактику РДС плода.

При использовании комбинированного токолиза увеличивается продолжительность первого периода родов. Также уменьшается частота быстрых и стремительных родов.

При использовании комбинированного токолиза в комплексе с профилактикой РДС плода достоверно уменьшается частота неонатальных осложнений.

Литература

1. Володин Н.Н. Неонатология. Национальное руководство. М.: ГЭОТАР Медиа. 2007; 848. / Volodin N.N. Neonatologija. Nacional'noe rukovodstvo. M.: GJeOTAR Media. 2007; 848. [in Russian]
2. Курбанова Ф.А. Прогнозирование, диагностика, профилактика и лечение недонашивания беременности: Автореф. дис.... док. мед. наук. М.: 2003; 51. / Kurbanova F.A. Prognozirovanie, diagnostika, profilaktika i lechenie nedonashivaniya beremennosti: Avtoref. dis.... dok. med. nauk. M.: 2003; 51. [in Russian]
3. Радзинский В.Е., Костин И.Н. Преждевременные роды. Акуш. и гинек. 2009; 4: 16–19. / Radzinskij V.E, Kostin I.N. Prezhdevremennye rody. Akush. i ginek. 2009; 4: 16–19. [in Russian]
4. Сидельникова В.М., Сухих Г.Т. Невынашивание беременности: Руководство для практикующих врачей. М.: ООО «МИА», 2010; 536. / Sidel'nikova V.M., Suhij G.T. Nevynashivanie beremennosti: Rukovodstvo dlja praktikujushih vrachej. M.: ООО «MIA», 2010; 536. [in Russian]
5. Шалина Р.И., Плеханова Е.Р. Комплексная терапия беременных с угрозой преждевременных родов. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2007; 6: 1: 33–41. / Shalina R.I., Plehanova E.R. Kompleksnaja terapija beremennyh s ugrozoi prezhdevremennyh rodov. Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii. 2007; 6: 1: 33–41. [in Russian]
6. Чернуха Е.А. Родовой блок. Руководство для врачей М.: Триада-Х, 2005; 712. / Chernuha E.A. Rodovoj blok. Rukovodstvo dlja vrachej M.: Triada-H, 2005; 712. [in Russian]
7. Heron M., Hoyert D.L., Murphy S.L., Xu J., Kochanek K.D. et al. Deaths: Final data for 2006. National Vital Statistics Reports. 2009; 57: 14: I: 1–134.
8. Roberts D., Dalziel S. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. Cochrane Database Syst Rev. 2006 Jul 19; 3: CD004454.
9. Smrcek J.M., Schwartau N., Kohl M., et al. Antenatal corticosteroid therapy in premature infants. Arch. Gynecol. Obstet. 2005; 271: 1: 26–32.

Сведения об авторах:

Радзинский Виктор Евсеевич – д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, заслуженный деятель науки РФ, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Российского университета дружбы народов, Москва

Курбанова Фарах Афад кызы – д.м.н., Специалист Центра общественной медицины и реформ Министерства здравоохранения Азербайджанской Республики, НИИ акушерства и гинекологии, Баку, Азербайджанская Республика

Мухтарова Айнура Вагиф кызы – к.м.н., врач акушер-гинеколог, Клиника им. Лейлы Шихлинской, НИИ акушерства и гинекологии, Баку, Азербайджанская Республика