

Возможности терапии угрозы преждевременных родов

Ю.Э.Доброхотова, Л.С.Джохадзе[✉], Ю.В.Копылова

ГБОУ ВПО Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова Минздрава России. 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1

В статье рассматривается сравнительная оценка разных методов терапии угрозы преждевременных родов; проанализирована эффективность терапии и исходы у 45 беременных, которым в качестве терапии угрозы преждевременных родов проводился острый внутривенный токолиз с последующим переходом на поддерживающий токолиз в сочетании с интравагинальным применением микронизированного натурального прогестерона. В группу сравнения вошли 42 пациентки, которым проводился только острый токолиз. По мнению авторов, предпочтителен перевод беременных с острого токолиза на поддерживающую токолитическую терапию таблетированными формами с одновременным применением микронизированных форм прогестерона.

Ключевые слова: преждевременные роды, токолиз, эффективность, прогестерон, терапия.

[✉]Anton-b1@mail.ru

Для цитирования: Доброхотова Ю.Э., Джохадзе Л.С., Копылова Ю.В. Возможности терапии угрозы преждевременных родов. Гинекология. 2016; 18 (1): 68–70.

Possible therapy of miscarriage

Yu.E.Dobrokhotova, L.S.Dzhokhadze[✉], Yu.V.Kopylova

N.I.Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 117997, Russian Federation, Moscow, ul. Ostrovitianova, d. 1

The article provides a comparative evaluation of different methods of treatment of preterm labor. It analyzed the effectiveness of therapy, and outcomes of 45 pregnant women who are in therapy as preterm labor carried an acute intravenous tocolysis, and then move on to maintenance tocolysis in combination with the intravaginal application of micronized natural progesterone. A control group comprised 42 patients, who spend only acute tocolysis. We believe that the preferred replacement of pregnant women with acute tocolysis to tocolytic therapy to supportive tablet form while using micronized form of progesterone.

Key words: preterm labor, tocolysis, effectiveness, progesterone, therapy.

[✉]Anton-b1@mail.ru

For citation: Dobrokhotova Yu.E., Dzhokhadze L.S., Kopylova Yu.V. Possible therapy of miscarriage. Gynecology. 2016; 18 (1): 68–70.

Актуальность

В настоящее время проблема преждевременных родов является одной из основных в современном акушерстве. По данным Всемирной организации здравоохранения, частота преждевременных родов составляет 10% от всех родов и с каждым годом неуклонно растет, увеличивая показатели перинатальной заболеваемости и смертности [1]. Диагноз «угроза преждевременных родов» составляет практически 30% от всех поводов обращения за стационарной помощью [2].

Росту числа преждевременных родов способствуют ухудшение экологической ситуации, социально-экономические проблемы, а также усовершенствование методов вспомогательных репродуктивных технологий, которые приводят к росту многоплодных беременностей, увеличению пациенток с серьезной соматической патологией, отягощенным гинекологическим и акушерским анамнезом [3]. Ежегодно в мире рождаются более 15 млн недоношенных детей [4]. И, несмотря на активное развитие неонатальной медицины, проблема преждевременных родов остается крайне актуальной и заслуживает глубокого интереса [5].

Ежегодно совершенствуются методы диагностики, профилактики и лечения преждевременных родов, тем не менее до настоящего момента в России не существует единых стандартов и протоколов ведения пациенток с угрозой преждевременных родов [6]. Основным в лечении угрожающих преждевременных родов является токолиз [7]. Однако препараты, используемые для токолитической терапии, имеют разное влияние на организм матери и плода, неоднозначны по своей безопасности и эффективности, а также имеют ряд побочных эффектов, таких как гипотензия, тахикардия, тошнота [8]. Тем не менее проведение острого токолиза является необходимым, для того чтобы выигранное время использовать для антенатального введения глюкокортикоидов или перевода в акушерский стационар с хорошо оснащенный отделением интенсивной терапии для новорожденных [9].

Одним из основных лекарственных средств для проведения острого токолиза является селективный β_2 -адреномиметик гексопреналин, обладающий выраженным токоли-

тическим эффектом, но имеющий ряд побочных эффектов, оказываемых как на организм матери, так и на плод, что ограничивает возможность его повсеместного применения [10, 11]. Для острого токолиза применяется и раствор сернокислой магнезии (сульфат магния), как в качестве монотерапии, так и с последующим переходом на прием таблетированных форм блокаторов кальциевых каналов, например нифедипина [12, 13].

Наличие достаточного уровня прогестерона и его рецепторов обеспечивает функционирование механизмов, участвующих в подавлении тонуса матки и ее сократительной активности. Токолитическое действие натурального прогестерона [14] сопровождается снижением синтеза простагландинов в матке, при этом основной метаболит прогестерона 5 α -прегнандиол, блокируя окситоциновые рецепторы, снижает чувствительность миометрия к окситоцину и простагландину F $_2\alpha$ и уменьшает количество α -адренорецепторов. Перспективным с этой точки зрения представляется препарат натурального микронизированного прогестерона (Утрожестан) [15], имеющий оральный и интравагинальный пути введения и полностью идентичный натуральному прогестерону [16]. В России при беременности используется только интравагинальный путь введения прогестерона [3, 6].

Материалы и методы

В исследовании был проведен ретроспективный анализ методов лечения угрозы преждевременных родов в период с 2013 по 2014 г. на базе специализированного родильного отделения, филиала №2 городской клинической больницы №24 (ранее – городская больница №8). В исследование вошли 87 беременных с диагнозом «угроза преждевременных родов». Исследование проводили в сроке 28–36 нед.

В 1-ю (основную) группу вошли 45 беременных, которым в качестве терапии угрозы преждевременных родов проводился острый токолиз с использованием раствора сернокислой магнезии или гексопреналина с последующим переходом на нифедипин в средней терапевтической дозировке 40 мг/сут и применением препарата микронизированного натурального прогестерона в форме капсул, интравагинально в дозе 200 мг/сут.

Во 2-ю группу (сравнения) включили 42 беременные, которым проводился только острый токолиз – введение раствора сернокислой магнезии или гексопреналина.

Использовали следующие схемы острого токолиза: внутривенно вводился раствор сернокислой магнезии 25% 60 мл со скоростью инфузии 4 мл/ч или раствор гексопреналина – 10 мл со скоростью инфузии 0,4 мл/ч. Растворы вводились через инфузюматы.

Всем беременным проведено комплексное клиничко-лабораторное обследование, включающее клинический анализ крови, биохимический анализ крови, общий анализ мочи. Из дополнительных методов проводились ультразвуковая фето- и плацентография, доплерография, кардиотокография. Диагноз «угроза преждевременных родов» устанавливали на основании жалоб пациентки на тянущие боли внизу живота, выявления возбудимости матки при пальпаторном исследовании, укорочения и размягчения шейки матки при влагалищном исследовании, гипертенуса миометрия, укорочения длины шейки матки по данным ультразвукового исследования (УЗИ), наличия родовой деятельности.

Критериями эффективности проводимого лечения являлись уменьшение или отсутствие жалоб пациентки на тянущие боли внизу живота, отсутствие тонуса миометрия по данным наружного акушерского обследования, кардиотокографии, УЗИ, отсутствие дальнейшего укорочения шейки матки по данным ультразвуковой цервикометрии.

Статистическую обработку данных производили с использованием пакета Statistica 7 и MS Office Excel 2010. Определяли средние показатели в группах для параметрических критериев, доли для непараметрических. Сравнение средних осуществляли с помощью двустороннего t-критерия Стьюдента для независимых переменных или с помощью критерия Манна–Уитни (сравнение групп) в случае выявления отличия распределения от нормального. Различия считали достоверными при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Возраст пациенток в обследуемых группах достоверно не отличался и составил в среднем в основной группе $29,8 \pm 1,5$ года и в группе сравнения $30,5 \pm 1,1$ года.

При анализе лабораторных данных в показателях клинического, биохимического анализа крови, общего анализа мочи достоверных отличий выявлено не было.

При сравнении соматических и гинекологических заболеваний статистически значимых различий в обеих группах выявлено не было.

При поступлении в стационар все беременные обеих групп предъявляли жалобы на тянущие боли внизу живота. Возбудимость матки по данным пальпаторного исследования отмечалась у 43 (95,5%) пациенток основной группы и 41 (97,6%) беременной группы сравнения, была впоследствии подтверждена по данным кардиотокографии и достоверно не отличалась. Гипертенус миометрия по данным УЗИ выявляли у 42 (93,3%) беременных основной группы и 40 (95,2%) беременных группы сравнения. По данным влагалищного исследования укорочение и размягчение шейки матки, нехарактерное для данного гестационного срока, отмечали у 42 (93,3%) пациенток 1-й группы и 39 (92,8%) беременных 2-й группы, что подтверждалось укорочением шейки матки по данным ультразвуковой цервикометрии у 40 (88,8%) беременных 1-й группы и 37 (88,1%) – 2-й. Длина шейки матки по данным УЗИ в среднем составила $24,7 \pm 0,9$ мм в 1-й группе и $24,4 \pm 0,7$ мм в группе сравнения и достоверно не отличалась.

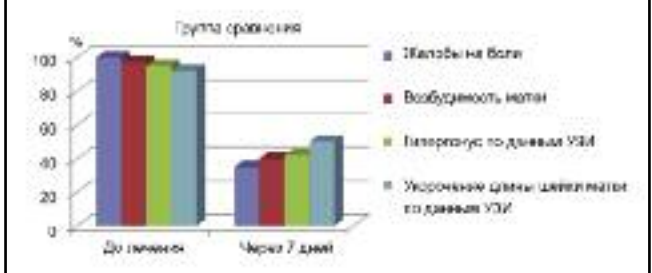
Критериями эффективности проводимой терапии являлись уменьшение жалоб беременных на тянущие боли внизу живота, снижение возбудимости матки, уменьшение гипертенуса миометрия по данным УЗИ, данные кардиотокографии и ультразвуковой цервикометрии. При этом в основной группе эффективность терапии была значительно выше (рис. 1) по сравнению со 2-й группой (рис. 2).

По данным ультразвуковой цервикометрии через 7 дней после начала лечения длина шейки матки у пациенток основной группы была достоверно больше по сравнению с

Рис. 1. Клинические параметры до и после лечения в основной группе (в группе проводился острый токолиз раствором сульфата магнезии или раствором гексопреналина с последующим переходом на таблетированный нифедипин в сочетании с микронизированным прогестероном); $p < 0,05$.



Рис. 2. Клинические параметры до и после лечения в группе сравнения (в группе проводился только острый внутривенный токолиз); $p < 0,05$.



показателями группы сравнения и составила $29,2 \pm 0,9$ мм и $26,4 \pm 0,6$ мм соответственно.

Несмотря на проводимую терапию, у беременных обеих групп произошли преждевременные роды. Обращает на себя внимание значительно больший процент преждевременных родов у пациенток группы сравнения по сравнению с основной группой: 38% (16) и 15,6% (7) соответственно. При этом средняя продолжительность пролонгирования беременности от прекращения лечения до родов в основной группе была значительно выше по сравнению со 2-й группой и составила $21,4 \pm 1,3$ и $14,7 \pm 1,9$ дня соответственно.

Таким образом, анализируя полученные данные, мы пришли к выводу, что для эффективной терапии угрожающих преждевременных родов одного острого токолиза недостаточно. Более предпочтительным является перевод беременных с острого токолиза, проводимого раствором гексопреналина или сульфата магнезии, на поддерживающий токолиз с одновременным применением блокатора кальциевых каналов нифедипина и микронизированного натурального прогестерона. Данная схема лечения снижает частоту побочных эффектов и уменьшает риск преждевременных родов, что впоследствии приводит к снижению неонатальных заболеваний и потерь.

Литература/References

1. Di Renzo GC, Giardina I, Rosati A et al. Maternal risk factors for preterm birth: a country-based population analysis. Italian Preterm Network Study Group. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2011; 159 (2): 342–6.
2. Crouther CA, Brown J, McKinlay CJ, Middleton P. Magnesium sulphate for preventing preterm birth in threatened preterm labour. Cochrane Database Syst Rev 2014; 8.
3. Радзинский ВЕ. Преждевременные роды и перспективы применения прогестерона для их профилактики. Здоровье женщины. 2013; 3 (79): 96. / Radzinski V.E. Prezhdevremennye rody i perspektivy primeneniia progesterona dlia ikh profilaktiki. Zdorov'e zhen-schiny. 2013; 3 (79): 96. [in Russian]
4. Di Renzo GC, Roura LC, Facchinetti F. Guidelines for the management of spontaneous preterm labor: identification of spontaneous preterm labor, diagnosis of preterm premature rupture of membranes, and preventive tools for preterm birth. J Matern Fetal Neonatal Med. 2011; 24 (5): 659–67.
5. Серов ВН, Сухорукова ОИ. Преждевременные роды – диагностика и терапия. Мед. совет. 2014; 9: 50–3. / Serov VN, Sukhoro-kova OI. Prezhdevremennnye rody – diagnostika i terapiya. Med. sovet. 2014; 9: 50–3.

- rukova O.I. *Prezhdevremennye rody – diagnostika i terapiia. Med. sovet.* 2014; 9: 50–3. [in Russian]
6. Доброхотова Ю.Э., Степанян А.В., Судакова Г.Ю. Микронизированный прогестерон в терапии угрозы преждевременных родов: систематический обзор и мета-анализ рандомизированных и контролируемых исследований. *Вопр. гинекологии, акушерства и перинатологии.* 2010; 9 (4): 63–70. / Dobrokhotova Yu.E., Stepanian AV, Sudakova GI. *Mikronizirovannyi progesteron v terapii ugrozy prezhdevremennykh rodov: sistematicheskii obzor i meta-analiz randomizirovannykh i kontroliruemykh issledovaniy. Vopr. ginekologii, akusherstva i perinatologii.* 2010; 9 (4): 63–70. [in Russian]
 7. Doyle LW, Anderson PJ, Haslam R et al. School-age outcomes of very preterm infants after antenatal treatment with magnesium sulfate vs placebo. *Australasian Collaborative Trial of Magnesium Sulphate (ACTOMgSO4) Study Group. JAMA* 2014; 312 (11): 1105–13.
 8. Di Renzo GC, Giardina I, Clerici G et al. The role of progesterone in maternal and fetal medicine. *Gynecol Endocrinol* 2012; 28 (11): 925–32.
 9. Gerli S, Favilli A, Giordano C et al. Single indications of induction of labor with prostaglandins and risk of cesarean delivery: a retrospective cohort study. *J Obstet Gynaecol Res* 2013; 39 (5): 926–31.
 10. Honest H, Forbes CA, Duree KH et al. Screening to prevent spontaneous preterm birth: systematic reviews of accuracy and effectiveness literature with economic modeling. *Health Technol Assess* 2009; 13: 1–627.
 11. Romero R, Dey SK, Fishberg SJ. Preterm labor: one syndrome, many causes. *Science* 2014; 345 (6198): 760–5. doi: 10.1126/science.1251816. Epub 2014 Aug 14.
 12. Romero R, Hassan SS, Gajer P et al. The vaginal microbiota of pregnant women who subsequently have spontaneous preterm labor and delivery and those with a normal delivery at term. *J Microbiome* 2014; 2: 18.
 13. Kim YM, Chaemsaitbong P, Romero R et al. The Frequency of Acute Atherosclerosis in Normal Pregnancy and Preterm Labor, Preeclampsia, Small for Gestational Age, Fetal Death and Midtrimester Spontaneous Abortion. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2014; p. 1–24.
 14. McCubbin K, Moore S, MacDonald R, Vaillancourt C. *Medical Transfer of Patients in Preterm Labor: Treatments and Tocolytics. Prehosp Emerg Care* 2014.
 15. Мандрыкина Ж.А., Менжинская И.В., Озерова Р.И. и др. Аутоенсибилизация к гормонам при невынашивании беременности. *Акушерство и гинекология.* 2009; 6: 14–6. / Mandrykina ZbA, Menzbinskaia IV, Ozerova RI. *i dr. Autosensibilizatsiia k gormonom pri nevyshivanii beremennosti. Akusherstvo i ginekologiya.* 2009; 6: 14–6. [in Russian]
 16. Yuce O, Bicer OS, Kavuncuoglu S et al. Prematurity, infection, mortality, morbidity and interleukins: the reason or the result of preterm labor? *Minerva Pediatr* 2014; 66 (6): 563–70.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Доброхотова Юлия Эдуардовна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. акушерства и гинекологии лечебного фак-та ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И.Пирогова

Джохадзе Лела Сергеевна – канд. мед. наук, ассистент каф. акушерства и гинекологии лечебного фак-та ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И.Пирогова. E-mail: Anton-b1@mail.ru

Копылова Юлия Владимировна – ассистент каф. акушерства и гинекологии лечебного фак-та ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И.Пирогова