

# Угроза преждевременных родов. Диагностика и лечение

Г. М. Савельева, Р. И. Шалина, Д. С. Спиридонов, М. М. Астраханцева

Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова, г. Москва

**Цель обзора:** анализ эффективности существующих методов диагностики и лечения угрозы преждевременных родов (ПР).

**Основные положения.** Проанализированы данные литературы и собственный опыт, накопленный на базе Центра планирования семьи и репродукции г. Москвы. Подтверждены значимость сочетания признаков укорочения шейки матки при трансвагинальной эхографии и биохимических критериев для диагностики угрозы ПР, целесообразность дифференцированного подхода к назначению токолитиков и препаратов прогестерона, а также наложения швов на шейку матки и введения акушерского пессария при истмико-цервикальной недостаточности. Показано, что терапия, направленная на пролонгирование беременности до 32 недель и более, способствует снижению заболеваемости детей с низкой и экстремально низкой массой тела при рождении.

**Заключение.** Внедрение в практику врача современных методов профилактики, диагностики и лечения угрозы ПР снижает частоту очень ранних и ранних ПР, смертность и заболеваемость детей.

**Ключевые слова:** угроза преждевременных родов, длина шейки матки, фибронектин, Актим Партус, истмико-цервикальная недостаточность, atosiban, магния сульфат, прогестерон.

## Risk of Preterm Labor: Detection and Management

G. M. Savelieva, R. I. Shalina, D. S. Spiridonov, M. M. Astrakhanseva

N. I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow

**Objective of the Review:** To identify methods of detecting and managing the risk of preterm labor (PL).

**Key Points:** We analyzed literature data and data from our own observations obtained at the Moscow Center of Family Planning and Reproduction. Our research confirmed that cervical shortening, detected by transvaginal ultrasound, combined with certain biochemical changes is important in identifying the risk of PL. Our research also proved the appropriateness of applying a differential approach to administering tocolytic drugs and progesterone preparations, placing uterine ligatures and inserting vaginal pessary in patients with cervical incompetence. We showed that treatment aimed at prolonging pregnancy until 32 weeks gestation or longer reduces morbidity in babies with low and extremely low birth weight.

**Conclusion:** Bringing modern methods of preventing, detecting, and managing the risk of PL into clinical practice will reduce the incidence of very early and early PL and infant mortality and morbidity.

**Keywords:** risk of preterm labor, length of the uterine cervix, fibronectin, Actim Partus, cervical incompetence (CI), Atosiban, Nifedipine.

Преждевременные роды (ПР) (в сроке 22–36 полных недель) являются важной проблемой акушерства как в мире (включая экономически развитые страны), так и в Российской Федерации. Это связано, во-первых, с их частотой (5–18%) [17], которая не имеет тенденции к снижению; во-вторых, с тем, что в структуре перинатальной смертности (ПС) на недоношенных детей приходится 70–75%. ПС при ПР зависит от срока гестации. Самая высокая ПС (до 80%) регистрируется в сроке 22–24 недели (практически все дети умирают на втором этапе выхаживания), в сроке 25–26 недель ее уровень сокращается до 40%, в 27–28 — до 20%, в 29–32 недели — до 10%, в сроке 33–34 недели не превышает 2%. Основные причины смерти детей: внутрочерепные кровоизлияния III–IV степени, внутриутробная инфекция, сердечно-легочная недостаточность. У выживших детей, родившихся с экстремально низкой массой тела, могут развиваться такие осложнения, как детский церебральный паралич (ДЦП), ретинопатия недоношенных, бронхолегочная дисплазия, что обуславливает инвалидизацию, особенно при рождении в сроках до 25–26 недель. В экономически развитых странах при сроке гестации до

26 недель либо проводят реанимационные мероприятия новорожденным не в полном объеме, либо согласуют с родителями вопрос о целесообразности самого факта проведения таких мероприятий [6].

Учитывая зависимость ПС от зрелости новорожденного, важное значение имеют своевременная диагностика угрозы ПР и пролонгирование беременности до сроков, гарантирующих рождение относительно здоровых детей. Минимальным таким сроком при ПР в настоящее время принято считать 32 недели.

Значимую роль в ранней диагностике угрозы ПР играет выявление факторов риска (ФР), в число которых входят:

- нарушение репродуктивного здоровья девочек и подростков;
- ранняя сексуальная активность;
- низкий уровень жизни женщины;
- наркомания;
- курение;
- стрессы;
- возраст менее 18 или более 34 лет;

**Астраханцева Мария Михайловна** — аспирант кафедры акушерства и гинекологии педиатрического факультета ГБОУ ВПО «РНИМУ им. Н. И. Пирогова» Минздрава России. 117997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1. E-mail: redaktor@rusmg.ru

**Савельева Галина Михайловна** — д. м. н., профессор, академик РАН, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии педиатрического факультета ГБОУ ВПО «РНИМУ им. Н. И. Пирогова» Минздрава России. 117997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1. E-mail: gms@cfr.ru

**Спиридонов Дмитрий Сергеевич** — ординатор кафедры акушерства и гинекологии педиатрического факультета ГБОУ ВПО «РНИМУ им. Н. И. Пирогова» Минздрава России. 117997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1. E-mail: skipdi@mail.ru

**Шалина Раиса Ивановна** — д. м. н., профессор, заведующая учебной частью кафедры акушерства и гинекологии педиатрического факультета ГБОУ ВПО «РНИМУ им. Н. И. Пирогова» Минздрава России. 117997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1. E-mail: raisa.shalina@gmail.com

- осложнения предшествующей беременности, плацентарная недостаточность, преждевременные роды в анамнезе, презклампсия (гестозы), задержка роста плода;
- экстрагенитальные заболевания: АГ, гипертиреоз, заболевания сердца, анемия;
- тромбофилии;
- перенесенная вирусная инфекция, инфекции мочеполовой системы; ИППП, приобретенные до беременности и во время нее;
- наличие условно-патогенной и патогенной флоры в половых путях;
- пороки развития матки;
- хирургические операции, особенно на органах брюшной полости;
- травмы во время беременности;
- перерастяжение матки: многоводие, многоплодие, макросомия плода при сахарном диабете;
- беременность, наступившая после использования вспомогательных репродуктивных технологий;
- угроза прерывания данной беременности.

По нашим наблюдениям, с учетом ФР, около 50% беременных имеют вероятность ПР, что необходимо учитывать при ведении периода гестации.

Трудность диагностики ранних признаков угрозы ПР во многом определяется отсутствием точных знаний врачей об этиологии и патогенезе ПР. Объединяя данные имеющихся исследований, следует согласиться с мнением профессора Roberto Romero о том, что патогенез ПР представлен следующими синдромами [7, 13]:

- несостоятельностью шейки матки с развитием истмико-цервикальной недостаточности (ИЦН);
- повышением сократительной активности матки, что сопровождается появлением схваток;
- воспалительными изменениями плодных оболочек с развитием хориоамнионита и последующим преждевременным их разрывом.

С учетом этого ранняя диагностика угрозы ПР должна включать в себя выявление следующих признаков:

- укорочения шейки матки и открытия внутреннего зева в момент формирования ИЦН;
- сокращений мышц матки;
- генитальной инфекции.

В настоящее время следует считать разработанными принципы диагностики ИЦН, основанные на УЗИ шейки матки с использованием трансвагинального датчика. Абсолютным критерием ИЦН является сочетание длины шейки матки менее 2,5 см при сроке беременности до 20 недель и ширины цервикального канала 1 см и более.

Следует обращать внимание на ФР ИЦН, к которым относят:

- репродуктивные потери в анамнезе;
- поздние самопроизвольные выкидыши или ИЦН в анамнезе;
- воспалительные заболевания гениталий, в том числе ИППП;
- условно-патогенную флору;
- дисфункцию яичников;
- миому матки;
- аномалии строения матки, патологию шейки матки (рубцовую деформацию, эктопию, состояние после реконструктивного лечения шейки матки).

Для своевременной диагностики ИЦН мы предлагаем использовать балльную шкалу оценки (табл.).

Проведенное исследование позволило определить, что сумма баллов, превышающая 5–6, свидетельствует о выраженной ИЦН и является показанием для ее коррекции.

Вопрос о преимуществе швов или пессария относится к разделу дискуссионных. Ряд авторов [4, 8, 9] отдают предпочтение одному из существующих методов.

На основании выполненного нами анализа исходов беременностей у 400 пациенток (за эффективность методики принимали пролонгирование беременности до 36–37 недель) следует отметить, что наложение швов более эффективно с 14–16 до 22 недель, акушерского пессария — с 18–19 до 32–33 недель. Показания, противопоказания, условия коррекции ИЦН при наложении швов и акушерского пессария существенно не различаются. У 87% женщин нам удалось пролонгировать беременность до 36–37 недель.

Таблица

**Балльная шкала оценки степени истмико-цервикальной недостаточности и показаний к коррекции**

Признаки	Оценка в баллах		
	0	1	2
Расположение шейки матки	резко кзади	кзади	центрально
Расположение предлежащей части плода	над входом в малый таз	прижата ко входу в малый таз	малым сегментом во входе в малый таз
Длина шейки матки по данным ультразвукового исследования (трансвагинально)	норма (> 3 см)	более 2,5–3 см	2–2,5 см и менее
Внутренний зев по данным ультразвукового исследования (трансвагинально)	сомкнут	менее 0,9 см	0,9 см и более
Гиперандрогения во время беременности	нет	нет	выявлена
Поздний самопроизвольный выкидыш или истмико-цервикальная недостаточность в анамнезе	нет	один выкидыш	два выкидыша и более/ истмико-цервикальная недостаточность

Извлекать пессарий или удалять швы следует при следующих показаниях:

- кровяные выделения;
- излитие околоплодных вод;
- начало родовой деятельности;
- хориоамнионит;
- экстрагенитальные заболевания, осложнения беременности, требующие экстренного родоразрешения;
- срок беременности 36–37 недель.

В настоящее время мы проводим исследования, посвященные повышению эффективности коррекции ИЦН путем наложения швов на шейку матки или использования акушерского пессария с одновременным приемом гестагенов. Существуют исследования их эффективности при ИЦН, особенно у пациенток с ПР в анамнезе.

Повышенная сократительная активность матки ассоциируется с угрожающими или начавшимися ПР. Наиболее часто угроза ПР проявляется болями внизу живота, в поясничной области, повышением тонуса матки и укорочением шейки матки. По нашим данным, на этой стадии лечение в 85% случаев является эффективным. На стадии начавшихся ПР (схваткообразные боли, сглаживание шейки матки или открытие маточного зева), как правило, максимально пролонгировать беременность у 45–50% женщин возможно до 48 часов, так необходимых для введения глюкокортикоидов с целью ускорения зрелости легких плода. Трудность диагностики истинной угрозы заключается в том, что около 50% пациентов при физиологическом течении беременности ощущают спазмы, боли в спине (что, возможно, обусловлено нарушением деятельности кишечника) и сокращения матки. При этом от 30 до 70% беременных с признаками угрозы ПР рожают в срок. Гипердиагностика сопряжена с необоснованностью госпитализации в стационар и с использованием лекарственных препаратов (в том числе глюкокортикоидов), обладающих множеством побочных эффектов.

Наши исследования, как и работы F. Riboni и соавт. и E. Vaisbuch и соавт. [12, 15], показали, что наиболее важными критериями угрозы ПР (до 90%) являются:

- жалобы на схваткообразные боли внизу живота;
- наличие четырех сокращений матки в час и более при токографии;
- укорочение шейки матки до 2,0–2,5 см и расширение цервикального канала более чем на 2 см по данным трансвагинального УЗИ;
- положительный тест «Актим Партус» [12].

Наиболее объективными методами диагностики угрозы ПР являются токография матки и трансвагинальная эхография, позволяющие определить длину шейки матки (при наличии симптомов угрозы следует проводить динамическую эхографию). Наибольший риск ПР отмечен при длине шейки матки менее 20 мм [13]; при длине 30 мм и более вероятность начала родов в течение 7 суток составляет около 1%. При этом диагностическая ценность метода при длине шейки матки от 20 до 30 мм окончательно не выяснена. Более того, для определения данного параметра важное значение имеет квалификация врача.

В литературе существенное значение для своевременной диагностики ПР придается определению фетального фибронектина в цервикальной слизи [12]. Нами использован тест «Актим Партус» для обнаружения фосфорилированного протеина-1, связывающего инсулиноподобный фактор роста. Указанный белок определяют в цервикальной слизи; он выделяется при отслойке плодных оболочек от децидуальной. Положительный тест свидетельствует об угрозе ПР,

отрицательный — о возможности пролонгирования беременности в течение 7–14 дней.

Чувствительность и специфичность этого теста сопоставимы с таковыми для фибронектина: чувствительность от 50,0 до 83,3%, специфичность от 78,0 до 84,4% [12].

В наших исследованиях у 50 беременных с болями в животе и поясничной области положительный результат Актим Партус выявлен в 50% случаев при зрелой шейке матки (оценка по шкале M. S. Burnhill — 5–8 баллов), в 24% — при недостаточно зрелой шейке матки (3–4 балла) и только в 9% — при незрелой шейке матки (0–2 балла).

Согласно рекомендациям Американского колледжа акушеров и гинекологов (American College of Obstetricians and Gynecologists, ACOG), прогностическое значение в диагностике ПР имеют только оба критерия в совокупности: укорочение шейки матки по данным УЗИ и положительный тест на фетальный фибронектин (уровень доказательности — В) [3].

Для устранения сократительной деятельности матки и снижения ее тонуса рекомендуют один из следующих препаратов: β-адреномиметики — гексопреналин; блокатор кальциевых каналов — нифедипин; блокатор окситоциновых рецепторов — атозибан.

Гексопреналин и нифедипин имеют свои преимущества, недостатки и побочные эффекты, как любые лекарственные средства.

Наш небольшой опыт свидетельствует о том, что атозибан следует использовать по строгим показаниям при наличии регулярных маточных сокращений продолжительностью не менее 30 секунд и частотой более 4 в течение 30 минут у пациенток с раскрытием маточного зева от 1 до 3 см (начавшиеся ПР) в сроке беременности 24–33 недели. Снятие родовой деятельности в течение 48 часов у 10 пациенток дает возможность провести полноценную профилактику респираторного дистресс-синдрома глюкокортикоидами. Токолитическая терапия позволяет транспортировать пациентку в родовспомогательное учреждение, где имеется отделение интенсивной терапии новорожденных.

Использование нами атозибана (у 5 беременных в сроке 27–28 недель) при угрожающих ПР (боли в животе, укорочение шейки матки до 2,5 см) устранило указанные симптомы. Возобновление их через сутки потребовало введения гексопреналина, поскольку стоимость атозибана не позволила вводить его дважды или периодически согласно клиническим рекомендациям по ведению преждевременных родов [1].

В настоящее время считается, что магния сульфат не обладает токолитическим действием. Однако, учитывая результаты исследования нейтропротекторного действия магния сульфата (уровень доказательности — А), его следует использовать для профилактики ДЦП у детей, рожденных до 32 недель гестации [16]. Более того, наши исследования, касающиеся токолитического эффекта магния сульфата (с использованием результатов тензометрии у 10 пациенток), свидетельствуют об уменьшении частоты и снижении интенсивности схваток на фоне его применения. Следует продолжить работу по оценке эффективности токолитической терапии с применением магния сульфата.

Большое внимание уделяется прогестерону в профилактике ПР при короткой шейке матки и наличии ПР в анамнезе. В Российской Федерации используют дидрогестерон и микронизированный прогестерон. Не существует единого мнения о дозах препаратов:

- дидрогестерон принимают от 20 до 80 мг таблетированно до 20 недель гестации;

- микронизированный прогестерон — от 100 до 600 мг вагинально до 26 недель гестации [13].

Перед применением гестагенов в больших сроках беременности необходимо информированное согласие пациентки.

Использование в нашем исследовании микронизированного прогестерона *per os* с целью токолиза было основано на том, что его  $\alpha$ -метаболиты оказывают седативный эффект, а  $\beta$ -метаболиты — токолитический.

Микронизированный прогестерон был применен в комплексной терапии угрозы ПР у 25 пациенток в сроках гестации 28–32 недели. Его использование позволило снизить длительность внутривенной инфузии гексапреналина в 1,4 раза, его общую дозу — в 1,5 раза, частоту повторных госпитализаций по поводу ПР — в 1,3 раза. В отношении необходимости длительного применения прогестерона (до 36 недель) требуются дальнейшие исследования.

Спорным является продолжительное применение токолитических препаратов. На основании существующих установок их рекомендуют вводить в течение 48 часов [10]. Наш опыт свидетельствует о том, что продолжительность лечения должна определяться сроком гестации. Приходится индивидуально решать, что менее неблагоприятно для матери и новорожденного: экстремально ранние и очень ранние ПР или длительное введение токолитиков. На продолжительность лечения оказывают значительное влияние возможности отделения интенсивной терапии новорожденных в лечебном учреждении.

Следующий путь профилактики ПР, в первую очередь преждевременного излития околоплодных вод (ПИОВ), — проведение антибактериальной терапии.

Считается, что антибактериальная терапия при целом плодном пузыре (даже при положительном тесте на феталь-

ный фибронектин) не целесообразна (уровень доказательности — А) [5, 14]. Наши исследования, касающиеся роли инфекционного фактора при ПИОВ, свидетельствуют о наличии у беременных условно-патогенной флоры в 85% случаев. Наиболее часто в ассоциации с другими микроорганизмами высевались: *Enterococcus faecalis* (28,3%), *Escherichia coli* (21,7%), *Streptococcus agalactiae* (17,5%), *Candida albicans* (12,5%). При выявлении у новорожденных *Str. agalactiae* инфекционные осложнения определяют в 57,0% случаев, при выявлении *E. faecalis* — в 50,0%, *E. coli* — в 46,9%. В связи с вышесказанным у беременных группы риска в отношении ПР следует проводить: рН-метрию вагинального содержимого, исследование на флору, посев содержимого цервикального канала на флору и чувствительность к антибиотикам.

При выявлении вагинита, цервицита, дисбиоза с преобладанием условно-патогенной или при наличии патогенной флоры целесообразна антибактериальная терапия с учетом чувствительности с одновременным восстановлением нормального биоциноза влагалища [2, 5].

Анализ результатов проведения антибактериальной терапии свидетельствует о том, что частота ПИОВ при ПР составляет 25%, это ниже данного показателя в популяции (40%) [11].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

С целью снижения частоты преждевременных родов и улучшения перинатальных исходов необходима своевременная диагностика угрозы прерывания беременности, в том числе истмика-цервикальной недостаточности, особенно у женщин группы высокого риска. Целесообразна терапия, направленная на пролонгирование беременности по возможности до 32 недель и более или на время введения глюкокортикоидов.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Преждевременные роды. Клинические рекомендации (протокол). М.: изд-во НЦАГиП им. акад. В. И. Кулакова Минздрава России, 2013. 32 с.
2. Радзинский В. Е., Хамошина М. Б., Кайгородова Л. А., Календжян А. С. и др. Коррекция нарушений биоциноза влагалища: марш на месте или движение вперед? // Доктор.Ру. Гинекология Эндокринология. 2011. № 9 (68). С. 26–32.
3. ACOG practice bulletin No. 127: Management of preterm labor // *Obstet. Gynecol.* 2012. Vol. 119. N 6. P. 1308–1317.
4. Berghella V., Rafael T. J., Szychowski J. M., Rust O. A. et al. Cerclage for short cervix on ultrasonography in women with singleton gestations and previous preterm birth: a meta-analysis // *Obstet. Gynecol.* 2011. Vol. 117. N 3. P. 663–671.
5. Brocklehurst P., Gordon A., Heatley E., Milan S. J. Antibiotics for treating bacterial vaginosis in pregnancy // *Cochrane Database. Syst. Rev.* 2013. URL: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD000262.pub4/full> (дата обращения — 09.05.2014).
6. Gallagher K., Martin J., Keller M., Marlow N. European variation in decision-making and parental involvement during preterm birth // *Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal. Ed.* 2014. Vol. 99. N 3. P. 245–249.
7. Gonzalez J. M., Dong Z., Romero R., Girardi G. Cervical Remodeling/Ripening at Term and Preterm Delivery: The Same Mechanism Initiated by Different Mediators and Different Effector Cells // *PLoS ONE.* 2011. Vol. 6. N 11. 8 p.
8. Goya M., Pratcorona L., Merced C., Rodó C. et al. Cervical pessary in pregnant women with a short cervix (PECEP): an open-label randomised controlled trial // *Lancet.* 2012. Vol. 379. N 9828. P. 1800–1806.
9. Rafael T. J., Berghella V., Alfirevic Z. Cervical stitch (cerclage) for preventing preterm birth in multiple pregnancy // *Cochrane Database. Syst. Rev.* 2014. URL: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD009166.pub2/abstract?deniedAccessCustomisedMessage=&userIsAuthenticated=false> (дата обращения — 09.05.2014).

10. RCOG Green-top Guideline No. 1b: Tocolysis for women in preterm labour. 2011. URL: <https://www.rcog.org.uk/globalassets/documents/guidelines/gtg1b26072011.pdf> (дата обращения — 05.11.2014).
11. RCOG Green-top Guideline No. 44: Preterm Prelabour Rupture of Membranes. 2010. URL: [www.ranzcog.edu.au/doc/rcog-preterm-rupture-of-membranes.html](http://www.ranzcog.edu.au/doc/rcog-preterm-rupture-of-membranes.html) (дата обращения — 05.11.2014).
12. Riboni F., Vitulo A., Dell'avano M., Plebani M. et al. Biochemical markers predicting pre-term delivery in symptomatic patients: phosphorylated insulin-like growth factor binding protein-1 and fetal fibronectin // *Arch. Gynecol. Obstet.* 2011. Vol. 284. N 6. P. 1325–1329.
13. Romero R., Nicolaidis K., Conde-Agudelo A., Tabor A. Vaginal progesterone in women with an asymptomatic sonographic short cervix in the midtrimester decreases preterm delivery and neonatal morbidity: a systematic review and meta-analysis of individual patient data // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2012. Vol. 206. N 2. P. 124.e1–124.e19.
14. Subramaniam A., Abramovici A., Andrews W. W., Tita A. T. Antimicrobials for Preterm Birth Prevention: An Overview // *Infect. Dis. Obstet. Gynecol.* 2012. Vol. 2012. 12 p. URL: <file:///C:/Users/%D0%9F%D0%9A/Downloads/157159.pdf> (дата обращения — 09.05.2014).
15. Vaisbuch E., Hassan S. S., Mazaki-Tovi S., Nhan-Chang C. L. Patients with an asymptomatic short cervix ( $\leq$  or = 15 mm) have a high rate of subclinical intraamniotic inflammation: implications for patient counseling // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2010. Vol. 202. N 5. P. 433.e1–433.e8.
16. Wolf H. T., Hegaard H. K., Greisen G., Huusom L. et al. Treatment with magnesium sulphate in pre-term birth: a systematic review and meta-analysis of observational studies // *J. Obstet. Gynaecol.* 2012. Vol. 32. N 2. P. 135–140.
17. World Health Organization. Fact sheet No. 363: Preterm birth. 2013. URL: [www.who.int/mediacentre/factsheets/fs363/en/](http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs363/en/) (дата обращения — 05.11.2014). 