
ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫЕ РОДЫ. ДИАГНОСТИКА. ПРОФИЛАКТИКА

Т.В. Хапова, О.А. Кузнецова, Т.В. Смирнова

Кафедра акушерства и гинекологии с курсом перинатологии
Российский университет дружбы народов
ул. Миклухо-Маклая, 8, Москва, Россия, 117198

А.С. Оленев, В.М. Шуравин

ГБУЗ «Родильный дом № 8» ДЗ г. Москвы
4-й Вятский пер., 39, Москва, Россия, 127287

В представленном анализе литературы рассматриваются современные данные отечественных и зарубежных исследований в области диагностики и профилактических мероприятии при преждевременных родах.

Ключевые слова: преждевременные роды, прогестерон, амниотест.

Преждевременные роды как акушерская нозология в мировых масштабах имеют самую высокую частоту — около 10%. В результате рождается около 13 млн недоношенных детей [13, 17, 18]. Преждевременные роды определяют один из главных показателей цивилизованности страны — младенческую смертность. В 2012 г. в связи с переходом на новые критерии живорожденности (от 22 недель беременности и/или рождение ребенка весом 500 г и более согласно приказу Минздравсоцразвития России № 1687 от 27.12.2011 г.) показатели младенческой смертности значительно выросли. Преждевременные роды, самопроизвольные (80%) или индуцированные (20%), определяют уровень перинатальной смертности и младенческой заболеваемости. На долю недоношенных детей приходится 60—70% ранней неонатальной смертности. Мертворождаемость при преждевременных родах в 8—13 раз выше, чем при своевременных. Проблема преждевременных родов имеет большой социальный аспект. Отдаленные последствия недоношенности (нарушение психомоторного развития, слепота, глухота, хронические заболевания легких, церебральные нарушения) нередко становятся тяжелой психологической травмой для семьи.

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 [1, 12]. У пациенток с длиной шейки матки более 3,0 см вероятность преждевременных родов низка. Это, как правило, предотвращает агрессивное вмешательство медицинских работников [12]. Нынешняя парадигма в акушерстве сместилась в сторону доказательной медицины, тем не менее в клинической практике врачи продолжают использовать вмешательства, для которых не существует до-

казательной базы. Результаты рандомизированных клинических исследований показали, что диагностика, основанная только на ощущениях пациентки (тянущие боли внизу живота и др.), не снижает частоту преждевременных родов [22], однако приводит к необоснованным госпитализациям, контоминации госпитальной флорой, назначению ненужных диагностических тестов, лекарств и т.д.

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 [1, 9, 12, 15].

Тест на фосфорилированный инсулиноподобный фактор роста, связывающий белок 1-rIGFBP-1, тоже может быть использован для оценки риска преждевременных родов. Он обнаруживает наличие rIGFBP-1 в секрете шейки матки и эффективен в плане исключения риска преждевременных родов. Преимущество по сравнению с тестом на фетальный фибронектин состоит в том, что на результаты не оказывает влияния семенная жидкость, поэтому его можно использовать у пациенток после недавнего полового акта. Впрочем, в отличие от теста с FFN, достоверных научных доказательств взаимосвязи между результатами теста rIGFBP-1, длиной шейки матки и риском преждевременных родов нет.

Цервиковагинальный тест фетального фибронектина имеет ограниченную точность прогнозирования спонтанных преждевременных родов у женщин с многоплодной беременностью [9]. При одноплодной беременности, отрицательном тесте на фетальный фибронектин и длине шейки матки (оценка с помощью УЗИ) более 2,5 см показания к назначению токолитической терапии и стероидов отсутствуют.

Диагностика преждевременных родов в РФ основывается на ощущениях пациентки (боли, увеличение количества вагинального отделяемого и т.д.) и позиции врача: «лучше госпитализировать, чем отправить домой». Тест на фетальный фибронектин, широко применяемый более 10 лет в развитых странах, до настоящего времени отсутствует в ЛПУ нашей страны.

У 8—10% беременных на сроке до 37 недель возникает преждевременный разрыв околоплодных оболочек до начала родовой деятельности, осложняющий 2—4% всех одноплодных и 7—20% многоплодных беременностей [19—21]. В ряде случаев факторы риска не выявляются. Активация протеаз в децидуальной ткани и разрыв оболочек в большинстве случаев наблюдаются при внутриамниотической инфекции и децидуальном кровоизлиянии (отслойка плаценты). Отслойка наблюдается в 4—12% беременностей, осложнившихся преждевременным разрывом плодных оболочек до 28 недель беременности. Но является ли это причиной преждевременного разрыва плодных оболочек или следствием острой декомпрессии матки, неизвестно. К повреждению оболочек и утечке вод могут привести инвазивные процедуры, выполняемые во время беременности (амниоцентез, кордоцентез, биопсия хориона, эндоскопия плода и серкляж шейки), но это бывает редко.

Разрыв мембраны обычно сопровождается фонтанированием жидкости или подтеканием вод в виде устойчивой струйки. Дифференциальный диагноз прово-

дят с недержанием мочи; обильными выделениями из влагалища (физиологическими или при бактериальном вагинозе) и увеличением объема шейечной слизи (структурные изменения). Ряд факторов (гестационный возраст, степень маловодия, ультразвуковая толщина миометрия, количество плодов, осложнения беременности (внутриамниотическая инфекция), отслойка плаценты или сокращения матки) влияют на интервал между разрывом мембраны и началом родов [6].

Хориоамнионит приводит к преждевременному разрыву плодных оболочек в 10—36%. Ранняя и точная диагностика позволяет ограничить ненужные вмешательства у пациентов без преждевременного разрыва плодных оболочек (госпитализацию, применение антибиотиков и кортикостероидов и др.) и позволяет оптимизировать перинатальные исходы, сведя к минимуму тяжелые осложнения: повреждение мозга и сепсис у новорожденных [6].

Клинический диагноз может быть легко установлен, когда обнаруживаются обильные водянистые выделения из влагалища или из маточного зева.

В половине случаев врачи, опираясь на клинические обследования, не уверены в правильности диагноза «преждевременный разрыв плодных оболочек» [14]. Его установление затруднено, когда околоплодные воды подтекают в небольшом количестве или прерывисто, а ультразвуковое сканирование показывает незначительное снижение индекса амниотической жидкости. В этих случаях в диагностике преждевременного разрыва плодных оболочек могут помочь неинвазивные лабораторные тесты.

Классические тесты представлены определением рН или микроскопическим исследованием цервикального отделяемого. Уменьшение объема амниотической жидкости при УЗИ не может подтвердить диагноз преждевременного излития околоплодных вод, однако может помочь в соответствующих клинических ситуациях [19, 25].

Определенное диагностическое значение имеет использование впитывающей прокладки (AmnioSense), размерами 12 × 4 см, имеющей центральную полосу, которая меняет цвет при контакте с жидкостью с рН > 5,2. Вместе с тем цервицит, вагинит, примеси крови, мочи, спермы, или антисептических средств приводят к частым ложноположительным результатам [18,24].

Тест арборизации («папоротник — тест») — микроскопически определяемая кристаллизация околоплодных вод в высушенных вагинальных образцах. Частота ложноположительных и ложноотрицательных ответов составляет 11,8% и 2,0% соответственно у женщин со схватками, а у женщин без родовой деятельности — 21,2% и 40,6% [20].

Все вышеперечисленные клинические методы имеют ограничения по степени точности диагностики, стоимости и технической простоты. Кроме того, такие тесты показывают меньшую точность, если после разрыва оболочек прошло более 1 часа.

Для уменьшения ложноположительных результатов предложен тест (Amni-Sure®) для определения плацентарного α -микроглобулина-1 — белка, присутствующего в большем количестве в амниотической жидкости по сравнению с кровью, вагинальным секретом, семенной жидкостью. Тест-полоски на основе определения

ПАМГ-1 являются более точным прикроватным диагностическим тестом по сравнению с вышеперечисленными [7].

Использование серкляжа шейки было одной из профилактических стратегий, используемых на протяжении многих лет. Однако использование серкляжа на укороченной шейке матки не предотвращает возникновение преждевременных родов, а имеет преимущества только у женщин с диагнозом «цервикальная недостаточность» [25]. Положительное, статистически значимое влияние оказывает серкляж, выполненный до 20 недель, у женщин с одноплодной беременностью, имеющих в анамнезе три и более поздних выкидыша или трое и более преждевременных родов [21]. В случае многоплодной беременности применение серкляжа показало отрицательные результаты — парадоксальное увеличение частоты преждевременных родов [10]. Отсутствуют доказательства эффективности серкляжа у женщин с предыдущей конизацией шейки матки. Серкляж шейки матки может проводиться в отсутствие следующих гестационных противопоказаний: предлежание плаценты, инфекционные процессы в шейке матки или влагалище, хориоамнионит, маточное кровотечение, пороки развития плода, внутриутробная гибель или заболевания плода, изменение количества околоплодных вод (многоводие или маловодие), преждевременный разрыв плодных оболочек. Противопоказаний со стороны организма матери быть не должно [4]. Маркером соответствующего размещения серкляжа является расстояние от серкляжа и внутреннего зева шейки матки, измеренное с помощью ультразвука. Мера в 10 мм представляет собой хороший результат операции. Наиболее частыми осложнениями серкляжа является преждевременный разрыв плодных оболочек и хориоамнионит [26].

В первой половине прошлого века стало известно, что повышенная активность эндогенного прогестерона является необходимым условием для развития и поддержания беременности [3, 27]. Снижение прогестерона связано с началом своевременных и преждевременных родов [18]. С тех пор прогестерон и его синтетические аналоги — 17- α -гидроксипрогестерон капроат (17-ОПК) и другие — были не единожды протестированы в клинических испытаниях с целью предотвращения преждевременных родов.

В подавляющем большинстве клинических испытаний оценивалось действие или прогестерона, или 17-ОПК [13]. Препараты применялись ежедневно в виде вагинальных введений 8% геля или 100—400 мг микронизированного прогестерона. Введение 17-ОПК осуществлялось внутримышечно, 250—682 мг/неделю. Большая часть женщин, включенных в рандомизированные исследования, в анамнезе имела преждевременные роды.

У женщин с короткой шейкой матки (15 мм и менее) без признаков угрожающих преждевременных родов (схватки и др.) применение прогестерона (200 мг вагинально ежедневно) с середины второго и в третьем триместрах оказалось эффективным [1]. Правда всасываемость и биодоступность препаратов изучены не до конца, отсутствуют четкие рекомендации: 100 мг или 200 мг микронизированного прогестерона, гель или таблетки [24]. В то же время не отмечено эффективности назначения 17-ОПК у женщин с короткой шейкой матки и швами на шейке.

Однако, если у тех же женщин швов на шейке нет, 17-ОПК уменьшает перинатальную смертность [2].

Ни прогестерон, ни 17-ОПК не были изучены в качестве профилактических средств у женщин с положительным тестом на фибронектин. Оба препарата доказали свою эффективность в третичной профилактике преждевременных родов после токолиза [2, 11, 23].

Синтетический 17-ОПК и микронизированный прогестерон различны по химической структуре и по-разному влияют на организм женщины, в том числе на миометрий [8, 11]. Микронизированный прогестерон способен ингибировать сокращения матки [6], в то время как 17-ОПК не влияет на этот показатель [11]. Микронизированный прогестерон имеет подтвержденный профиль безопасности применения в первом триместре беременности в течение более чем 11 лет непрерывного и постоянного использования в схемах лечения бесплодия в циклах ЭКО [24].

При многоплодной беременности ни микронизированный прогестерон, ни 17-ОПК не способны предотвратить преждевременные роды [8, 16].

Безопасность применения микронизированного прогестерона или 17-ОПК для матери оценена и описана в нескольких исследованиях [5]. Так, признано безопасным использование 17-ОПК у матерей во II и III триместрах; в первые 48 месяцев развития отсутствуют существенные отклонения у новорожденных. Тем не менее существуют данные об увеличении частоты гестационного диабета, обусловленного применением 17-ОПК.

Таким образом, назначение препаратов прогестерона во II и III триместрах должно осуществляться по строгим показаниям — женщинам, имеющим в анамнезе преждевременные роды и поздние выкидыши и/или с доказанным трансвагинальным УЗИ укорочением шейки матки.

ЛИТЕРАТУРА

- [1] *Berghella V., Hayes E., Visintine J., Baxter J.K.* Fetal fibronectin testing for reducing the risk of preterm birth // *Cochrane Database Syst Rev.* — 2008. — 8 (4): CD006843. Oct; Review. [PubMed]
- [2] *Berghella V., Figueroa D., Szychowski J.M., Owen J., Hankins G.D.V., Iams J.D., Sheffield J.S., Perez-Delboy A., Wing D.A., Guzman E.R.* For the Vaginal Ultrasound Trial Consortium 17- α -Hydroxyprogesterone caproate for the prevention of preterm birth in women with prior preterm birth and short cervical length // *Am J Obstet Gynecol.* — 2010. — 202:351.e1—351.e6. [PMC free article] [PubMed].
- [3] *Borna S., Sahabi N.* Progesterone for maintenance tocolytic therapy after threatened preterm labor: a randomized controlled trial // *Aust NZJ Obstet Gynaecol.* — 2008. — 48. — P. 58—63. [PubMed].
- [4] *Cabero L., Saldivar D.* Incompetencia cervical. *Operatoria Obstétrica.* — Madrid: Cabero Ed Editorial Medica Panamericana, 2009. — P. 33.
- [5] *Calda P.* Safety signals of 17-OHP-C use in pregnancy and efficacy in the prevention of preterm birth // *J Matern Fetal Neonatal Med.* — 2009. — 22. — P. 540—542. [PubMed]
- [6] *Caughey A.B., Robinson J.N., Norwitz E.R.* Contemporary diagnosis and management of preterm premature rupture of membranes // *Rev Obstet Gynecol.* — 2008. — 1. — P. 11—22. [PMC free article] [PubMed].

- [7] *Chen Franck C.K., Dudenhausen J.W.* Comparison of two rapid strip tests based on IGFBP-1 and PAMG-1 for the detection of amniotic fluid // *Am J Perinatol.* — 2008. — 25. — P. 243—246. [PubMed]
- [8] *Combs C.A., Garite T., Maurel K., Das A., Porto M.* Obstetrix Collaborative Research Network. Failure of 17-hydroxyprogesterone to reduce neonatal morbidity or prolong triplet pregnancy: a double-blind, randomized clinical trial // *Am J Obstet Gynecol.* — 2010. — 203:248.e1—248.e9. [PubMed]
- [9] *Conde-Agudelo A., Romero R.* Cervicovaginal fetal fibronectin for the prediction of spontaneous preterm birth in multiple pregnancy: a systematic review and meta-analysis // *J Matern Fet Neonat Med.* — 2010. — 23 (12). — P. 1365—76. Dec.
- [10] *Daskalakis G.J.* Prematurity prevention: the role of cerclage // *Curr Opin Obstet Gynecol.* — 2009. — 21. — P. 148—152. Review. [PubMed]
- [11] *Facchinetti F., Vaccaro V.* Pharmacological use of progesterone and 17- α -hydroxyprogesterone caproate in the prevention of preterm delivery // *Minerva Med.* — 2009. — 61. — P. 401—409.
- [12] *Honest H., Forbes C.A., Durée K.H., Norman G., Duffy S.B., Tsourapas A., Roberts T.E., Barton P.M., Jowett S.M., Hyde C.J. et al.* Screening to prevent spontaneous preterm birth: systematic reviews of accuracy and effectiveness literature with economic modeling // *Health Technol Assess.* — 2009. — 13. — P. 1—627. Review.
- [13] *Kostin I.N.* Reserves to reduce reproductive losses in the Russian Federation. Abstract of PhD Thesis. MD... — Moscow, 2012. — P. 38.
- [14] *Neil P.R.L., Wallace E.M.* Is AmniSure® useful in the management of women with prelabor rupture of the membranes? // *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* — 2010. — 50 (6). — P. 534—8. Dec; Epub 2010 Oct 22. [PubMed]
- [15] *Ness A.* Prevention of preterm birth based on short cervix: symptomatic women with preterm labor or premature prelabor rupture of membranes // *Semin Perinatol.* — 2009. — 33. — P. 343—351. Review. [PubMed]
- [16] *Norman J.E., MacKenzie F., Owen P., Mactier H., Hanretty K., Cooper S., Calder A., Mires G., Danielian P., Sturgiss S. et al.* Progesterone for the prevention of preterm in twin pregnancy (STOPPIT): a randomised, double-blind, placebo-controlled study and meta-analysis // *Lancet.* — 2009. — 373. — P. 2034—2040. [PubMed]
- [17] *Obstetrics: National guidance. Short guide / Ed. E.K. Ailamazyan, V.N. Serov, V.E. Radzinsky, G.M. Savelevoj.* — Moscow: GEOTAR-Media, 2012.
- [18] *Radzinsky V.E., Ordiyants I.M., Orazmurad A.A.* Maternity advice bureau. — 3rd ed. — Moscow: GEOTAR-Media, 2009.
- [19] *Radzinsky V.E., Knyazev S.A., Kostin I.N.* Obstetric risk. Lots of information — minimum danger to the mother and the baby. — Moscow: Penguin Books, 2009. (Medical Practice).
- [20] *Radzinsky V.E.* Obstetric aggression. — Ed.: Mediabyuro Presens Status, 2011.
- [21] *Reproductive health: Manual guide / Ed. V.E. Radzinsky.* — Moscow: Peoples' Friendship University of Russia, 2011.
- [22] *Reichmann J.P.* Home uterine activity monitoring: the role of medical evidence // *Obstet Gynecol.* — 2008. — 112 (2) Part 1. — P. 325—327. [PubMed]
- [24] *Tamarkin M.B., Zavadina E.V., Kostin I.N., Lukaev A.A., Shishkin E.A., Bolibok N.V.* The effectiveness of treatment and prevention of remedial measures — to improve the outcomes of preterm birth // *Bulletin of the Peoples' Friendship University of Russia. Series: Medicine.* — 2012. — № 6. — P. 37—42.
- [23] *Ruddock N.K., Shi S.Q., Jain S., Moore G., Hankins G.D.V., Romero R., Garfield R.E.* Progesterone, but not 17- α -hydroxyprogesterone caproate, inhibits human myometrial contractions // *Am J Obstet Gynecol.* — 2008. — 199. — P. 391.e1—391.e7. [PubMed]

- [25] *Tazhetdinov E.H., Gagaev Ch.G., Apresyan S.V., Trifonova O.S.* Efficiency of modern technology in the management of preterm labor // Bulletin of the Peoples' Friendship University of Russia. Series: Medicine. — 2012. — Number 6. — P. 51—56.
- [26] *Walsh J., Allen V.M., Colford D., Allen A.C.* Preterm prelabor rupture of membranes with cervical cerclage: a review of perinatal outcomes with cerclage retention // J Obstet Gynaecol Can. — 2010. — 32. — P. 448—452. [PubMed]
- [27] *Zondek B.* Die Hormone Des Ovariums Und Des Hypophysenvorderlappens. — Berlin: Springer Verlag, 1931.

PREMATURE BIRTH. DIAGNOSTICS. PREVENTION

T.V. Hapova, O.A. Kuznetsova, T.V. Smirnova

Department of Obstetrics and Gynecology
with a Course of Perinatology
Peoples' Friendship University of Russia
Miklukho-Maklaya str., 8, Moscow, Russia, 117198

A.S. Olenev, V.M. Shuravin

Health Department of Moscow, Maternity hospital № 8
fourth Vaytsky lane, 39, Moscow, Russia, 127287

In the presented analysis of literature modern data of domestic and foreign researches, in the field of diagnostics and preventive action at premature birth are considered.

Key words: premature birth, progesterone, amniotest.