

ТОКОЛИТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ β_2 -АДРЕНОСТИМУЛЯТОРАМИ У ЖЕНЩИН С ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫМИ РОДАМИ

Г. Проклова¹,

Е. Сокова², кандидат медицинских наук,

Р. Чилова¹, доктор медицинских наук, профессор,

Э. Жукова¹,

Н. Трифонова¹, кандидат медицинских наук,

А. Мурашко¹, доктор медицинских наук, профессор

¹Первый МГМУ им И.М. Сеченова (Сеченовский Университет)

²Научный центр экспертизы средств медицинского применения
Минздрава России, Москва

E-mail: rtchilova@gmail.com

Применение токолитической терапии позволило уменьшить количество осложнений у новорожденных, родившихся в сроки до 33 нед гестации.

Ключевые слова: акушерство и гинекология, преждевременные роды, токолитическая терапия β_2 -адреностимуляторами.

Токолиз при угрожающих преждевременных родах (ПР) направлен на подготовку плода к преждевременному рождению, что заключается в проведении профилактики респираторного дистресс-синдрома (РДС) плода и переводе беременной в перинатальный центр [1–3].

В настоящее время в лечении угрожающих ПР достигнуты определенные успехи благодаря препаратам, подавляющим сократительную активность матки. К таким средствам относятся токолитические препараты, но, к сожалению, большинство из них сопровождаются полиорганными побочными эффектами [4].

В медикаментозной терапии пациенток с ПР значительное место занимают β_2 -адреностимуляторы. Препараты этой группы широко распространены в нашей стране, однако в большинстве развитых стран они не применяются из-за высокой частоты осложнений [5]. Эти препараты назначают главным образом при преждевременной родовой деятельности, угрозе самопроизвольного аборта (с 16 нед беременности) и при гипертонусе матки парентерально [6].

Анализ применения различных токолитических препаратов позволил достоверно установить, что β -адреномиметики способствуют пролонгированию беременности на 48 ч (эффективность β -адреномиметиков – 75%) [7], а селективные β_2 -адреномиметики – на 24, 48 ч и 7 дней, что, однако, не сопровождается снижением частоты РДС или перинатальной смертности [8, 9]. В то же время при остром токоллизе гинипралом вероятность сохранения беременности обеспечивается в 75–80% случаев [10].

Нами у 132 беременных проведены клинические исследования со сравнением показателей в 2 группах: 1-я (основная) включала 65 женщин с угрожающими родами до 33 нед, получавших токолитическую терапию гексопреналином сульфата (гинипралом), 2-я (группа сравнения) состояла из 67 бере-

менных, которым токолитическая терапия в те же сроки не была проведена из-за стремительных ПР.

В качестве токолитического препарата всем женщинам 1-й группы был назначен гексопреналина сульфат в стандартной дозе. Внутривенный токолиз осуществляли в течение 48 ч; одновременно была проведена профилактика РДС плода. Острый токолиз (в течение 2 дней) был эффективным в большинстве случаев. Далее проводили поддерживающую терапию с применением таблетированной формы препарата в течение 5 дней (суммарно курс лечения не превышал 7 дней).

Обследованные были в возрасте от 20 до 45 лет: в 1-й группе средний возраст составил $29,1 \pm 1,1$ года, во 2-й – $30,2 \pm 0,4$ года – без различий в распределении по возрасту в группах.

Практически все женщины проживали в одинаковых климатогеографических условиях, преимущественно в Москве и Московской области. Большинство пациенток были служащими и домохозяйками при одинаковом распределении по группам. Условия труда не были связаны с профессиональными вредностями.

Было проведено клиническое и объективное исследование:

- изучали анамнестические данные, семейный анамнез пациенток;
- исследовали течение и исходы беременности в зависимости от анамнеза, клинико-лабораторного статуса и назначенной токолитической терапии (в основной группе);
- сопоставляли клинико-анамнестическую характеристику обследованных и течения беременности с учетом эффективности токолитической терапии;
- для определения состояния плода применяли функциональные методы исследования в максимально приближенные сроки исследования;
- оценивали состояние плода во время беременности, влияние исхода родов и течение раннего неонатального периода у новорожденных с помощью исследования случай-контроль (132 новорожденных).

В ходе работы были использованы общеклинические (клинико-анамнестические, лабораторные) и специальные (УЗИ, доплерометрия, компьютерная томография – КТ-исследования); полученные данные обработаны с помощью статистического исследования.

Изучали социальный статус женщин: одинокая, состоит ли в браке, зарегистрирован брак или нет. Выяснилось, что одинокие женщины чаще встречались в 1-й группе (соответственно 29,9 и 24,6%), но и во 2-й группе брак чаще не был зарегистрирован (8,9 и 6,2%), хотя разница оказалась статистически недостоверной ($p > 0,05$).

Изучен также семейный анамнез у женщин с выявлением угрозы ПР и их мужей. Наиболее отягощенный семейный анамнез был во 2-й группе: 10 (14,9%) женщин родились недоношенными, у 13 (19,4%) в роду были ПР; у мужчин наблюдалась обратная тенденция: в 1-й группе 10 (14,9%) мужей родились недоношенным, во 2-й у 6 (8,9%) мужей в роду были ПР (различия между группами недостоверны).

Менструальная функция – один из показателей репродуктивного и соматического здоровья женщины; поэтому мы изучили возраст менархе, продолжительность менструации и менструального цикла, характер менструального кровотечения и цикла. Сравнительный анализ показал, что у женщин основной группы раннее наступление менархе (< 11 лет)

встречалось статистически достоверно чаще ($p < 0,05$), чем в группе сравнения (16,9 и 7,5%). Продолжительность менструации и менструального цикла у большинства женщин в 2 группах оставалась в пределах нормы. При изучении продолжительности становления менструальной функции, длительности менструации, характера цикла и менструального кровотечения статистически достоверных различий не обнаружено ($p > 0,05$).

При изучении анамнеза заболеваний, перенесенных женщинами до беременности, статистически значимые различия ($p < 0,05$) выявлены только в частоте патологии верхних отделов органов дыхания (ангина, фарингит), которая чаще встречалась в 1-й группе – соответственно у 11 (16,9%) и 5 (7,5%) женщин. Заболевания органов пищеварения, нарушение жирового обмена, болезни системы кровообращения, почек и мочевыводящей системы, а также болезни нижних отделов дыхательных путей не имели по частоте достоверных различий между группами.

Анализ гинекологической патологии и перенесенных ранее оперативных вмешательств выявил более высокую частоту ($p < 0,05$) хронического сальпингоофорита в 1-й группе (соответственно 26,2 и 11,9%). Во 2-й группе чаще встречались миома небольших размеров (8,9 и 7,7%), хронический эндометрит (23,9 и 21,5%), хламидиоз (10,4 и 7,7%), уреаплазменная инфекция (22,4 и 20%), бесплодие (20,9 и 18,5%), однако разница статистически недостоверна ($p > 0,05$).

По данным УЗИ, головное предлежание статистически достоверно чаще ($p < 0,05$) встречалось в 1-й группе (угрожающие роды; 61,5 и 31,3%), тазовое – во 2-й (68,7 и 38,5%); предлежание плаценты по задней стенке также статистически чаще встречалось в основной группе соответственно у 21 (32,3%) и у 15 (22,4%) женщин. Значения индекса амниотической жидкости у большинства пациенток были в норме; пониженное его значение выявлено ($p < 0,05$) у 9,2% обследованных 1-й и 19,4% – 2-й группы. Таким образом, статистически достоверными УЗИ-признаками, характерными для ПР, являются: тазовое предлежание, расположение плаценты по задней стенке матки и снижение индекса амниотической жидкости.

Средний срок родов у обследованных варьировал в зависимости от клинической группы: в 1-й группе он составил $32,6 \pm 0,8$ нед, во 2-й – $30,2 \pm 0,1$ нед; при этом продолжительность родов у женщин с ПР была статистически достоверно меньше ($p < 0,05$), чем при угрожающих родах (соответственно $3,1 \pm 0,4$ и $5,9 \pm 0,1$ ч). Травмы родовых путей статистически чаще встречались во 2-й группе – соответственно у 21 (31,3%) и 11 (16,9%) женщин.

Такой показатель, как срок родов, в 1-й группе составил $32,6 \pm 0,8$ нед, во 2-й – $30,2 \pm 0,1$ нед, но различия этого показателя, как и других (самопроизвольные роды, кесарево сечение, кровопотеря и ручное обследование полости матки), оказались статистически недостоверными ($p > 0,05$).

При изучении параметров жизнедеятельности новорожденных выявлено, что средняя масса тела в 1-й группе составила $1023,9 \pm 2,7$ г, во 2-й – $1009,1 \pm 1,4$ г, средняя длина тела – соответственно $38,1 \pm 1,2$ и $39,6 \pm 1,1$ см.

Оценка по шкале Апгар у детей при рождении в 1-й группе была несколько выше ($2,3 \pm 1,3$ – на 1-й минуте и $2,9 \pm 1,1$ – на 5-й), чем во 2-й (соответственно $2,1 \pm 0,9$ и $2,6 \pm 0,2$), однако разница, как и при изучении интранатальной гибели плода, оказалась статистически недостоверной ($p > 0,05$).

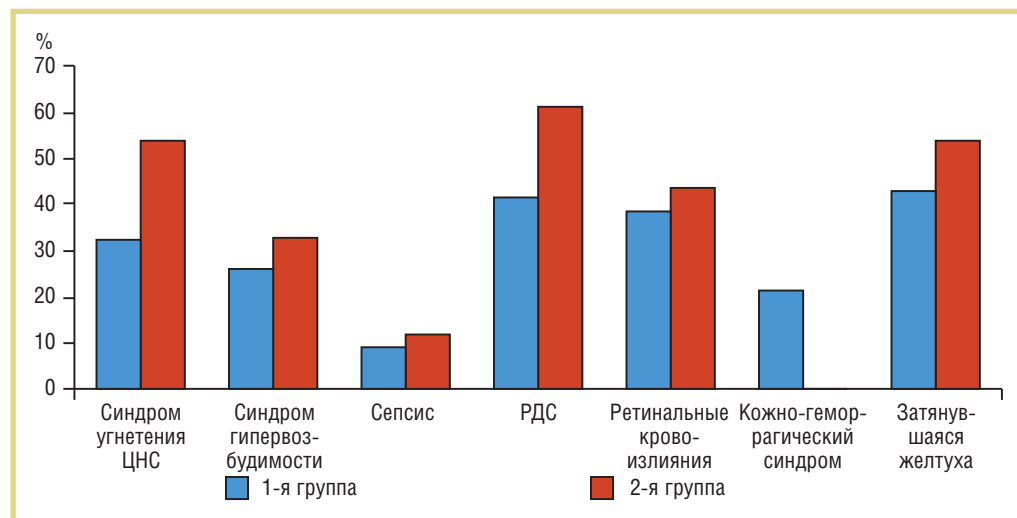
Была проанализирована заболеваемость новорожденных. Наиболее тяжелая ситуация наблюдалась во 2-й группе, где чаще встречались все виды рассматриваемой патологии, чем в 1-й, что объясняется срочными ПР, так как во 2-й группе токолитическая терапия не была проведена из-за стремительных родов (см. таблицу).

Во 2-й группе статистически достоверно чаще ($p < 0,05$), чем в 1-й, встречались РДС (61,2 и 41,5%), синдром угнетения ЦНС (53,7 и 32,3%), что связано как с отсутствием токолитической терапии, так и со срочными родами и большей степенью недоношенности новорожденных на данном сроке гестации.

Сравнительный анализ заболеваний новорожденных 2 групп показал, что та или иная тяжелая патология чаще встречалась во 2-й группе (при срочных ПР), однако разница была статистически недостоверной ($p > 0,05$); см. рисунок).

Вследствие тяжелой степени недоношенности 35 новорожденным из 1-й группы после ПР потребовалась интенсивная терапия в условиях реанимации, при этом 4 (6,2%) из них умерли (почти сразу при поступлении). Во 2-й группе после ПР практически все новорожденные нуждались в интенсивной терапии: 58 (86,6%) детей были отправлены в отделение реанимации, остальным проводилась интенсивная терапия, при этом 6 (8,9%) из них умерли почти сразу при поступлении в отделение.

Заболевания у новорожденных; n (%)			
Клиническая характеристика новорожденных	Группа		p
	1-я	2-я	
Синдром угнетения ЦНС	21 (32,3)	36 (53,7)	<0,05
Синдром гипервозбудимости	17 (26,2)	22 (32,8)	>0,05
Сепсис	6 (9,2)	8 (11,9)	>0,05
РДС	27 (41,5)	41 (61,2)	<0,05
Ретинальные кровоизлияния	25 (38,5)	29 (43,3)	>0,05
Кожно-геморрагический синдром	14 (21,5)	19 (28,4)	>0,05
Затянувшаяся желтуха	28 (43,1)	36 (53,7)	>0,05



Заболевания у новорожденных 2 групп

Таким образом, отягощающими анамнестическими факторами при сроке беременности до 33 нед с угрозой ПР является раннее наступление менархе (<11 лет), что встречалось чаще ($p < 0,05$) в основной группе, где был проведен токолиз, чем у женщин со стремительными ПР (соответственно 16,9 и 7,5%), а также перенесенная гинекологическая патология (хронический сальпингоофорит) – соответственно 26,2 и 11,9% случаев.

Наиболее тяжелые осложнения недоношенности, требующие в большинстве случаев интенсивной терапии и частую – реанимационных мероприятий, чаще ($p < 0,05$) возникали у детей, родившихся при сроке гестации 28–33 нед. Особенно страдают новорожденные, матерям которых не была проведена токолитическая терапия из-за срочных ПР: у таких детей в 1,6 раза чаще встречается синдром угнетения ЦНС (53,7 и 32,3%) и в 1,5 раза чаще – РДС (61,2 и 41,5%).

Литература

1. Клинические рекомендации (протокол лечения) «Преждевременные роды». Министерство здравоохранения Российской Федерации. 17.12.2013 / М., 2013; 35 с.
2. Haas D., Caldwell D., Kirkpatrick P. et al. Tocolytic therapy for preterm delivery: Systematic review and network metaanalysis // *BMJ*. – 2012; 345: e6226.
3. Neilson J., West H., Dowswell T. Betamimetics for inhibiting preterm labour // *The Cochrane Database Syst. Rev.* – 2014; 2: CD004352.
4. Lamont C., Jorgensen J., Lamont R. The safety of tocolytics used for the inhibition of preterm labour // *Expert Opin Drug Saf.* – 2016; 15 (9): 1163–73.
5. Клинические рекомендации (протокол лечения) «Организация медицинской эвакуации при преждевременных родах» Министерство здравоохранения Российской Федерации. 01.09.2015 / М., 2015; 16 с.
6. Ходжаева З.С., Федотовская О.И., Холин А.М. Медикаментозная терапия угрожающих преждевременных родов (обзор литературы) // *Акушерство и гинекол.* – 2013; 5: 17–22.
7. Haas D., Caldwell D., Kirkpatrick P. et al. Tocolytic therapy for preterm delivery: Systematic review and network metaanalysis // *BMJ*. – 2012; 345: e6226.
8. Haram K., Mortensen J., Morrison J. Tocolysis for acute preterm labor: does anything work // *J. Matern. Fetal Neonatal Med.* – 2015; 28 (4): 371–8.
9. Lee H., Lyndon A., Blumenfeld Y. et al. Antenatal Steroid Administration for Premature Infants in California Obstet // *Gynecology.* – 2011; 117 (3): 603–9.
10. Трифонова О.С., Пастарнак А.Ю., Шишкин Е.А. и др. Интранатальный токолиз при преждевременных родах: версии и контрверсии // *Вестн. РУДН.* – 2012; 5: 450–8.

TOCOLYTIC THERAPY WITH β_2 -ADRENOSTIMULANTS IN WOMEN WITH PREMATURE BIRTH

G. Proklova¹, E. Sokova², Candidate of Medical Sciences; Professor **R. Chilova¹**, MD; **E. Zhukova¹; N. Trifonova¹**, Candidate of Medical Sciences; Professor **A. Murashko¹**, MD
¹I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)
²Research Center for Examination of Medical Products, Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow

Tocolytic therapy reduced the number of complications in neonatal babies born to women at less than 33 weeks' gestation.

Key words: obstetrics and gynecology, premature birth, tocolytic therapy with β_2 -adrenostimulants.