

Передчасні пологи (Клінічна лекція)

І.Б. Венцківська¹, В.В. Біла², О.С. Загородня¹

¹Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ

²Перинатальний центр м. Києва

У статті наведено сучасні погляди на патогенез передчасних пологів, їхню актуальність та класифікацію. З позицій доразової медицини розглянуто методи профілактики. Представлено порівняння основних токолітиків, їхні переваги та недоліки.

Ключові слова: передчасні пологи, перинатальна та дитяча смертність, токоліз, магію сульфат, гестаційний вік.

Передчасні пологи (ПП) – пологи, що відбуваються в гестаційний термін від 22 тиж до 36 тиж + 6 дб. Для визначення ПП, так само, як і перенесеної вагітності, важливе значення має точність обчислення передбачуваної дати пологів. Так, проведене серед мешканок одного із північних штатів США дослідження встановило, що тривалість вагітності, яка обчислена від першого дня останньої менструації, є в середньому на 2,8 доби довшою, ніж за даними першого ультразвукового дослідження [20]. Частота ПП у світі коливається у межах 8–12% залежно від соціально-економічного рівня розвитку держави. Зокрема, у США частота ПП стійко утримується на рівні 12%, зазнавши незначного підвищення протягом останньої декади ХХ сторіччя [9]. Причиною такого зростання, властивого усьому світу, включаючи Україну, є розширення діагностичних можливостей виявлення порушеного стану плода, що стає показанням до ятрогенного передчасного розродження.

Частота ПП в Україні, за даними Центру медичної статистики за 2014 рік, коливається у межах 3,5–4,5%. Вона значно відрізняється залежно від рівня закладу акушерської допомоги – у спеціалізованому на веденні ПП Перинатальному центрі м. Києва кожні 10-і пологи відбуваються до настання гестаційного терміну 37 тиж.

Актуальність проблеми ПП зумовлена щонайменше двома чинниками. По-перше, це значна частка недоношеності у структурі перинатальної та дитячої смертності: 70% всіх випадків неонатальної смертності та 36% – дитячої смертності відбуваються у недоношених новонароджених. Цей чинник поступово втрачає своє значення, адже успіхи сучасної неонатології дозволили підвищити показники виживання недоношених до 80–90%.

Другий чинник полягає у високій медичній, соціальній та економічній вартості виходжування недоношених новонароджених. У США витрати на лікування асоційованих з недоношеністю хвороб сягають 26,2 млрд доларів [10]. В Україні такі підрахунки наразі відсутні, проте витрати не є меншими. «Проблема, пов'язана з успіхом» – саме так описав майбутнє екстремально недоношених 2014 року тогочасний президент Міжнародної Федерації акушерів-гінекологів Сабаратнам Арулкумаран, маючи на увазі розлади розвитку усіх органів та систем, які очікують на дітей, що народилися з масою тіла менше 1000 г та вижили завдяки сучасним неонатальним технологіям.

Якщо додати до цього медичні наслідки завчасного переривання вагітності для матері (інфікування та травма матки та пологових шляхів, відсутність повноцінної лактації) та психологічні проблеми, що їх переживає вся родина, то стає зрозумілим активний інтерес наукової спільноти до питань патогенезу, прогнозування та попередження ПП.

Сучасна класифікація ПП ґрунтується на гестаційному терміні, при цьому в основу покладено саме прогноз для новонародженого:

- 22–27 тиж та 6 дб – занадто ранні передчасні пологи. На щастя, не більше 5–7% всіх ПП відбуваються в цей гестаційний термін, але витрати на виходжування екстремально недоношених новонароджених з масою тіла менше 1000 г сягають 80% від усього бюджету лікування недоношених. Виживання таких дітей коливається у межах 60–70%, причиною смерті є значна морфофункціональна незрілість;
- 28–33 тиж та 6 дб – ранні передчасні пологи, частка яких коливається у межах 30–40%. У разі відсутності вад розвитку та внутрішньоутробного інфікування виживання таких дітей сягає 100%, проте вони вимагають тривалого лікування у відділенні інтенсивної терапії новонароджених;
- 34–36 тиж та 6 дб – передчасні пологи. Від 50 до 60% всіх ПП відбуваються у цей гестаційний термін, прогноз для дитини є сприятливим, більша частина новонароджених може перебувати на сумісному перебуванні з батьками, вимагаючи контролю функціонування органів та систем [14].

Тридцять відсотків всіх ПП є результатом передчасного розриву плодових оболонок за недоношеної вагітності, близько 10% – є результатом ятрогенного завчасного розродження за показаннями з боку матері (тяжка прееклампсія) або плода (дистрес, імунна або неімунна водянка) [7]. Більше половини ПП розпочинаються спонтанно на тлі цілого плодового міхура, що дає можливість попередити їх шляхом пригнічення скоротливої активності матки.

Сучасні погляди на патогенез передчасної пологової діяльності провідними чинниками розглядають інфекційний процес та вроджені і набуті тромбофілічні стани. Запальна реакція може реалізовуватись як передчасним розривом плодових оболонок внаслідок інфікування нижнього полюсу плідного яйця, так і мати системний характер. Яскравою ілюстрацією ролі інфекційного чинника є доведене зростання ризику ПП у жінок, що протягом вагітності хворіли на бактеріальний вагіноз [15]. Зростання ризику виявилось настільки значущим, що було запропоновано проводити скринінг всіх вагітних на наявність бактеріального вагінозу та рутинне лікування навіть за відсутності клінічних скарг. Проте впровадження такої тактики не привело ні до зниження частоти передчасних пологів, ні до покращання перинатальних наслідків. Ґрунтуючись на виявленні проявів хоріоамніоніту у більшості послідах після ПП, а також на підставі описаної раніше моделі активації скоротливої активності матки під впливом цитокінового каскаду, F. Fing та V. Flenady (2012) провели мета-аналіз досліджень, присвячених ефективності застосування антибіотиків у жінок з ризиком ПП. 2012 році у систематичному огляді A. Subramaniam та співавтори повністю заперечили таку ефективність, підкресливши, що рутинне призначення антибактеріальних препаратів вагітним з переймами на тлі цілого плодового міхура не зменшує ризику ПП та не попереджає неонатальних ускладнень.

Питанню тромбофілічних станів на рубежі 2000-х років було присвячено дуже багато досліджень. У них було ретельно вивчено частоту носійства антифосфоліпідних антитіл в

походженні передчасної пологової діяльності. Крім того, поява інформації про генетично зумовлені тромбофілії створила видимість можливості прогнозування ПП та профілактики шляхом призначення препаратів антикоагулянтної дії [1]. Натомість очікуваного ефекту – популяційного зменшення частоти ПП – досягнуто не було, хоча це не заперечує доцільності обстеження пацієнток з втратами вагітності та іншими проявами тромбофілічних станів (пізній гестоз, плацентарна дисфункція, мертвонародження морфологічно нормального плода) не лише на циркуляцію антифосфоліпідних антитіл, але і щодо найбільш поширених видів вроджених тромбофілій – мутація Leiden, мутації протромбіну G20210A, дефіциту протеїну С та S, дефіциту антитромбіну III.

Недостатність прогестерону розглядають як причину ПП з часу винайдення чистої молекули гормону та розкриття його біологічних функцій. Якщо на ранніх термінах вагітності прогестерон відповідає за створення та підтримання умов для імплантації плідного яйця, то за його зростання гормон набуває інших функцій. Зокрема, мова йде про попередження апоптозу клітин плодових оболонок [12] та підтримання домінування біологічно активних речовин протизапальної спрямованості як у системному кровоотоці, так і локально у шийці матки. Попри численні дослідження, що вивчали патогенез передчасного переривання вагітності при абсолютному або відносному дефіциті прогестерону, рутинне призначення екзогенних його форм не привело до популяційного зниження частоти ПП. Високий рівень доказовості мають дослідження R. Romero та співавторів (2012), які встановили значний ефект попередження ПП у жінок з безсимптомно короткою шийкою матки, що було визначено методом трансцервікальної ультрасонографії у 18–20 тиж вагітності. Вагінальне призначення прогестерону у добовій дозі від 200 до 400 мг вагітним без симптомів загрози ПП та з короткою шийкою матки дозволяє на 42% знизити частоту ПП до 35 гестаційних тижнів, на 19% – до 34 тиж, на 16,5% – до 30 тиж та на 16,2% – до 28 тиж [17]. Подібного ефекту очікували від призначення екзогенного прогестерону вагітним з ПП в анамнезі, але останні мета-аналізи [16] не підтверджують такого істотного зниження частоти ПП, так само, як і значного покращання перинатальних наслідків. Відсутні також доказові дані стосовно ефективності призначення екзогенного прогестерону пацієнткам з багатоплідною вагітністю та короткою шийкою матки. Такі дослідження важко стандартизувати, адже ефективність лікування залежить від хоріальності багатоплідної вагітності, від застосування технології *in vitro* для настання даної вагітності. В окремих публікаціях авторитетні дослідники (R. Romero, 2012; V. Sierra, 2012) стверджують про зниження частоти ПП при багатоплідній вагітності на третину за рахунок застосування вагінальних форм екзогенного прогестерону. Отже, можна очікувати на появу систематичних оглядів з цього питання.

Питання попередження ПП неможливо завершити без накладання циркулярного шва на шийку матки. Z. Alfırevic та співавтори у 2017 році опублікували результати мета-аналізу, який охопив 15 досліджень та 3490 жінок. Вони засвідчили, що накладання циркулярного шва на шийку матки (з причини істміко-цервікальної недостатності або ПП в анамнезі) дозволяє ефективно попередити ПП та зменшити показник перинатальної летальності.

Провідним клінічним симптомом ПП, що загрожують або розпочинаються, є регулярні скорочення матки. Такі прояви є властивими багатьом вагітним та не є загрозовою ознакою, якщо не супроводжуються структурними змінами шийки матки, насамперед – вкороченням. Спостереження за перебігом вагітності 763 пацієнток, які відмінили плановий візит до лікаря через подібні скарги, засвідчило, що лише у 18% із них пологи відбулись до настання гестаційного віку 37 тиж,

а протягом найближчих 2 тиж від часу початку скарг – лише у 3% [17]. У таких ситуаціях не встановлено ефективності призначення токолітиків, домашнього моніторингу маткових скорочень, накладання циркулярного шва на шийку матки.

Натомість регулярні скорочення матки, які супроводжуються вкороченням шийки матки та розкриттям каналу шийки матки, вимагають призначення токолітиків. Зафіксовано, що у 30% вагітних, госпіталізованих з приводу передчасної пологової діяльності, симптоми зникають спонтанно та без лікування, а у 50% таких вагітних відбуваються своєчасні пологи. Токолітики покликані заблокувати передчасну пологову діяльність на 48 год – час, необхідний для завершення повного курсу профілактики дихальних розладів. Ураховуючи потенційний ризик від призначення препаратів, їх застосування обмежують гестаційним віком 34 тиж, оскільки ризики для новонародженого у цей термін менші, ніж у разі токолізу. Крім того, токоліз є протипоказаним при незадовільному стані плода, несумісних з життям аномаліях, тяжких формах преєклампсії, материнській кровотечі з нестабільною гемодинамікою та проявах хоріоамніоніту.

Актуальним є питання вибору препарату для токолізу. Бюлетень Американського коледжу акушерства та гінекології у 2003 році склав перелік препаратів, які можна призначати для пригнічення пологової діяльності [4]. Він включав магній сульфат, інгібітори синтезу простагландинів, аденоміметики, блокатори кальцієвих каналів, антагоністи рецепторів окситоцину та нітриту. Специфічний механізм дії кожного препарату з цього переліку, властиві йому протипоказання та побічні ефекти роблять неможливим існування ідеального та універсального засобу для токолізу. Технологія стандартного мета-аналізу передбачає порівняння ефективності двох препаратів або ефективності одного препарату та плацебо. При цьому слід враховувати не лише час пролонгування вагітності, але і перинатальні та можливі шкідливі наслідки для матері і економічну вартість.

У Британському медичному журналі у 2012 році D. Naas оприлюднив результати мережевого мета-аналізу, що включав дослідження, присвячені ефективності токолітиків. Для першого критерію ефективності – пролонгування вагітності на 48 год – всі препарати засвідчили високу ефективність, за виключенням нітритів, проте найбільш ефективними були інгібітори синтезу простагландинів. Щодо попередження ранньої неонатальної смертності та респіраторного дистрес-синдрому найбільш ефективними стали блокатори кальцієвих каналів. Натомість з позицій відсутності побічних ефектів найкращим препаратом було плацебо, йому поступаються інгібітори синтезу простагландинів. При цьому необхідно зазначити, що особливості перебігу занадто ранніх передчасних пологів вимагають розроблення специфічних препаратів для токолізу, проте широкомасштабні дослідження з цього приводу наразі відсутні [2].

Синдром дихальних розладів (СДР) плода, респіраторний дистрес-синдром, хвороба гіалінових мембран – гостре порушення функції дихання, що виникає переважно у недоношених дітей та спричинене незрілістю альвеолярної тканини, а саме – дефіцитом сурфактанту.

Частота СДР залежить від гестаційного терміну – в екстремально недоношених дітей з терміном гестації 22–27 тиж вона сягає 65–70%, у дітей з гестаційним терміном 28–33 тиж – 25–30%, після 34 тиж гестації – 5%.

В 1% випадків прояви СДР спостерігають у доношених новонароджених.

СДР є головним проявом недоношеності новонароджених, у лікуванні його застосовують різні режими штучної вентиляції легень, введення екзогенного сурфактанту.

Одним із найважливіших досягнень акушерства XX сторіччя стала доведена на підставі великої кількості досліджень

ефективність стимуляції внутрішньоутробного синтезу сурфактанту шляхом внутрішньом'язового введення препаратів кортикостероїдних гормонів.

Проведення курсу профілактики СДР є рекомендованим у термінах вагітності 24–34 тиж включно. Дискутабельним є питання призначення повторних курсів профілактики СДР плода. Попри дані про зростання ризику порушення психомоторного розвитку, мета-аналізом Кокрейнівської бібліотеки зареєстровано позитивний вплив повторення курсу кортикостероїдних гормонів щотижня стосовно частоти внутрішньошлункових крововиливів та некротичного ентевроколіту [3], додаткового впливу на розвиток респіраторних розладів не виявлено.

Традиційно магнію сульфат належав до найбільш поширених токолітичних засобів, що його широко використовували для лікування хибних перейм, особливо на тлі стресогенної ситуації, враховуючи седативну дію препарату. Проте проведений у рамках Кокрейнівської бібліотеки мета-аналіз засвідчив, що застосування магнію сульфату з метою токолі-

зу не лише не має вірогідної ефективності, але й втричі підвищує перинатальну смертність. Уперше нейропротективну дію магнію сульфату стосовно внутрішньоутробного плода ґрунтовно описали D.J. Rouse та співавтори (2008). У їхньому дослідженні встановлено, що призначення вагітним із ПП до 28 гестаційних тижнів магнію сульфату не вплинуло на рівень неонатальної смертності, проте істотно знизило частоту дитячого церебрального паралічу у тих екстремально недоношених новонароджених, які вижили. Doyle (2009), провівши мета-аналіз застосування магнію сульфату саме з метою нейропротекції, заявляє про зниження на 32% відносного ризику церебрального паралічу – з абсолютних значень 5,0% до 3,2%. Експертна думка Американської колегії акушерів-гінекологів рекомендує призначення магнію сульфату з метою нейропротекції плода з гестаційним віком менше 32 тиж.

Отже, питання ПП вимагає численних рішень на всіх рівнях – від прогнозування, виділення жінок високого ризику до вибору оптимальної тактики розродження та захисту плода під час пологів.

Преждевременные роды (Клиническая лекция)

И.Б. Венцковская, В.В. Била, А.С. Загородняя

В статье приведены современные взгляды на патогенез преждевременных родов, их актуальность и классификацию. С позиций доказательной медицины рассмотрены методы профилактики. Представлено сравнение основных токолитиков, их преимущества и недостатки.

Ключевые слова: преждевременные роды, перинатальная и детская смертность, токолиз, магния сульфат, гестационный возраст.

Premature birth (Clinical lecture)

I.B. Ventskovskaya, V.V. Bila, O.S. Countryside

The article presents modern views on the pathogenesis of preterm labor, their relevance and classification. From the perspective of evidence-based medicine methods of prevention are considered. A comparison of the main tocolytic agents, their advantages and disadvantages is presented.

Key words: premature birth, perinatal and infantile mortality, tocolysis, magnesium sulfate, gestational age.

Сведения об авторах

Венцковская Ирина Борисовна – Кафедра акушерства и гинекологии № 1 Национального медицинского университета имени А.А. Богомольца, 03150, г. Киев, ул. Предславинская, 9

Била Виктория Владимировна – Перинатальный центр г. Киева, 03150, г. Киев, ул. Предславинская, 9

Загородняя Александра Сергеевна – Кафедра акушерства и гинекологии № 1 Национального медицинского университета имени А.А. Богомольца, 03150, г. Киев, ул. Предславинская, 9; тел.: (050) 687-32-68

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Венцковский Б.М. Полиморфизм генов фоллатного обмена как причина преждевременных родов /Б.М. Венцковский, С.Ст. Леуш, А.С. Загородняя // Репродуктивное здоровье. Восточная Европа. – 2015. – № 4 (40). – С. 8–15.
2. Загородняя О.С. Токолітики для попередження передчасних пологів /О. Загородняя// З турботою про жінку. – 2018. – № 1 (85). – С. 48–49.
3. Передчасні пологи – патогенез, прогнозування та профілактика. Методичні рекомендації /Венцківська І.Б., Біла В.В., Подольський В.В., Загородня О.С. – Київ, 2016. – 30 с.
4. ACOG practice bulletin. Management of preterm labor. No 43, May 2003. *Obstet Gynecol* 2003; 101:1039-47.
5. Alfirevic Z. Cervical stitch (cerclage) for preventing preterm birth in singleton pregnancy/Z. Alfirevic, T. Stampalija, N. Medley // Editorial Group: Cochrane Pregnancy and Childbirth Group. – 6 June 2017. DOI: 10.1002/14651858.CD008991.pub3
6. Crowther C. Magnesium sulphate for preventing preterm birth in threatened preterm labour/C. Crowther, J. Hiller, L. Doyle//Cochrane Database of Systematic Reviews. – 2002. – Issue 4. Art. No.: CD001060.
7. Goldenberg R. Epidemiology and causes of preterm birth /R. Goldenberg, J.F. Culhane, J.D. Iams, R. Romero//The Lancet. – 2008. – Vol. 371, No. 9606. – P. 75–84.
8. Haas D. Tocolytic therapy for preterm delivery: systematic review and network meta-analysis/D. Haas, D. Caldwell, J. Kirkpatrick, N. Welton// *BMJ* – 2012. – N 345. – e6226, doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.e6226>
9. Hamilton B. Births: preliminary data for 2009./B. Hamilton, J. Martin, S. Ventura// *Natl Vital Stat Rep.* – 2010. – N. 59(3). – P. 1–19. http://www.cdc.gov/nchs/data/nvsr/nvsr59/nvsr59_03.pdf
10. Institute of Medicine. Preterm birth: causes, consequences, and prevention. Washington, DC: National Academies Press; 2007.
11. King F. Prophylactic antibiotics for inhibiting preterm labour with intact membranes/F. King, V. Fenady// *Cochrane Database of Systematic Reviews*, no. 4, Article ID CD000246, 2002.
12. Kumar D. Progesterone inhibits in vitro fetal membrane weakening/D. Kumar, E. Springel, A. Moore// *Am J Obstet Gynecol.* – 2015. – V. 213. – P. 520.e1.
13. Magnesium sulfate before anticipated preterm birth for neuroprotection. Committee Opinion No. 455. American College of Obstetricians and Gynecologists. *Obstet Gynecol* 2010; 115:669–71.
14. Martin J. Births: final data for 2007/J. Martin, B.E. Hamilton, P.D. Sutton et al.// *National Vital Statistics Reports.* – 2010. – Vol. 58, No. 24. – P. 1–88.
15. Nygren P. Evidence on the benefits and harms of screening and treating pregnant women who are asymptomatic for bacterial vaginosis: an update review for the U.S. Preventive Services Task Force /P. Nygren, R. Fu, M. Freeman, C. Bougatsos, M. Klebanoff, J. Guise// *Ann Intern Med.* – 2008. – N148(3). – P. 220–33.
16. O'Brien J. Prevention of preterm birth with vaginal progesterone or 17-alpha-hydroxyprogesterone caproate: a critical examination of efficacy and safety/J. O'Brien, D. Lewis// *Am J Obstet Gynecol.* – 2016. – V. 214. – P. 45.
17. Practice Bulletin No. 171: Management of Preterm Labor// *Obstetrics & Gynecology*; October 2016. – Volume 128. – Issue 4. – P. e155–e164. doi: 10.1097/AOG.0000000000001711
18. Romero R. Vaginal progesterone in women with an asymptomatic sonographic short cervix in the midtrimester decreases preterm delivery and neonatal morbidity: a systematic review and metaanalysis of individual patient data/R. Romero, K. Nicolaides, A. Conde-Agudelo et al.// *Am J Obstet Gynecol.* – 2012. – N206(2). – e. 1–9.
19. Rouse D. A randomized, controlled trial of magnesium sulfate for the prevention of cerebral palsy/D. Rouse, D. Hirtz, E. Thom // *N Engl J Med.* – 2008. – Vol. 28, N359(9). – P. 895–905.
20. Savitz D. Comparison of pregnancy dating by last menstrual period, ultrasound scanning, and their combination/D. Savitz, J. Terry, N. Dole, J. Thorp, A. Siega-Riz, A. Herring// *Am J Obstet Gynecol.* – 2002. – Vol. 187 N6. – P. 1660–6.
21. Subramaniam A. Antimicrobials for Preterm Birth Prevention: An Overview/A. Subramaniam, A. Abramovici, W. Andrews, A. Tita// *Infectious Diseases in Obstetrics and Gynecology.* – 2012 – V. 45. – P. 78–90. <http://dx.doi.org/10.1155/2012/157159>

Статья поступила в редакцию 28.05.2018