



Анализ эффективности различных вариантов токолитической терапии

О. В. Троханова¹, Д. Л. Гурьев^{1, 2}, М. Д. Брянцев¹, Д. Д. Гурьева¹, Ю. О. Дылинова¹, Ф. Б. Гумукова¹

¹ Ярославский государственный медицинский университет

² Областной перинатальный центр, г. Ярославль

Цель исследования: сравнить эффективность различных вариантов токолитической терапии у женщин с преждевременными родами в отношении пролонгирования беременности и улучшения неонатальных исходов, в том числе при проведении транспортного токолиза.

Дизайн: ретроспективный анализ.

Материалы и методы. Была проанализирована 621 история преждевременных родов в 2015 г. в ГБУЗ ЯО «Областной перинатальный центр». В исследование в итоге вошли 63 женщины с преждевременными родами, которым проводили токолитическую терапию гексопреналином (n = 16), атосибаном (n = 12), нифедипином (n = 20), индометацином (n = 15); 21 (33,3%) беременная была транспортирована в стационар 3-го уровня на фоне токолитической терапии. Эффективность токолитической терапии оценивали по сроку пролонгирования беременности, состоянию новорожденного, а также по тому, был ли завершён или нет курс профилактики респираторного дистресс-синдрома (РДС).

Результаты. У женщин, получавших индометацин и нифедипин, длина шейки матки была больше, и в этих группах количество родов в доношенном сроке было больше, чем у пациенток, получавших другие препараты (p < 0,05).

У всех женщин проводили профилактику РДС плода. Курс профилактики был полностью завершён у всех пациенток только в группе индометацина (p < 0,05 при сравнении с остальными группами).

При анализе транспортного токолиза обнаружилось, что только у 3 (14,3%) пациенток не был полностью завершён курс профилактики РДС. Эти случаи признаны неэффективными. Из трех случаев неэффективного токолиза в двух он был проведён нифедипином и в одном — гексопреналином. Таким образом, частота неэффективности транспортного токолиза нифедипином составила 22,2% (2 из 9), гексопреналином — 33,3% (1 из 3), а транспортный токолиз у беременных с применением атосибана и индометацина был на 100% эффективным.

Средняя масса тела новорожденных в группе индометацина была достоверно выше, чем в других группах. Несмотря на то что новорожденных с экстремально низкой массой тела было значимо больше в группе атосибана (p < 0,05) и в большем проценте случаев курс профилактики дексаметазоном не был полностью завершён именно в этой группе, РДС чаще встречался в 1-й группе (токолиз гексопреналином) (p < 0,05), в ней чаще рождались дети с низкой массой тела и в большем проценте случаев был завершён полный курс профилактики РДС.

В группе гексопреналина асфиксия легкой степени на 1-й минуте наблюдалась существенно чаще (p < 0,01), чем в других группах, также достоверно больше было новорожденных с оценкой по шкале Апгар < 8 баллов и меньше детей с оценкой ≥ 8 баллов на 5-й минуте (p < 0,05 в обоих случаях).

При анализе маршрутизации детей, рожденных после проведения токолитической терапии, выявлено, что достоверные различия есть между всеми группами и по переводу детей в отделение патологии новорожденных, и по выписке домой (p < 0,05). Наибольшее количество новорожденных переведены в отделение патологии в группе гексопреналина. Зафиксированы 2 случая перинатальной смертности в группе атосибана.

Заключение. Нельзя сделать однозначный вывод о том, что какой-либо вариант токолитической терапии обладает преимуществами как в отношении неонатальных исходов, так и в отношении пролонгирования беременности. Необходимо учитывать безопасность препарата. При транспортировке на расстояние более 100 км предпочтение следует отдавать атосибану.

Ключевые слова: преждевременные роды, токолитическая терапия, гексопреналин, атосибан, нифедипин, индометацин.

Analysis of the Effectiveness of Various Tocolytic Therapy Regimens

О. В. Троханова¹, Д. Л. Гурьев^{1, 2}, М. Д. Брянцев¹, Д. Д. Гурьева¹, Ю. О. Дылинова¹, Ф. Б. Гумукова¹

¹ Yaroslavl State Medical University

² Regional Perinatal Center, Yaroslavl



Study Objective: To compare the effectiveness of various tocolytic therapy regimens for prolonging pregnancy and improving neonatal outcomes in women with preterm labor, including those receiving tocolytic agents during transportation.

Study Design: This was a retrospective analysis.

Materials and Methods: The study analyzed 621 cases of preterm labor that occurred in 2015 at the Regional Perinatal Center, a government-funded healthcare institution in Yaroslavl Region. It included data from 63 women with preterm labor who received hexoprenaline (n = 16), atosiban (n = 12), nifedipine (n = 20), or indomethacin (n = 15) as tocolytic agents. In 21 cases, the pregnant women had received tocolytic agents during transportation to a level 3 hospital. The effectiveness of tocolytic therapy was assessed by length of prolongation of pregnancy, condition of the newborns, and whether or not preventive treatment for respiratory distress syndrome (RDS) was completed.

Study Results: Women receiving indomethacin and nifedipine had longer cervical length, and the number of full-term deliveries in these groups was significantly higher than in other groups (p < 0.05).

Preventive treatment for fetal RDS was given in all cases. This treatment was completed in all patients only in the indomethacin group (p < 0.05 in comparison to the other groups).

Брянцев Михаил Дмитриевич — к. м. н., доцент кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО ЯГМУ Минздрава России. 150000, г. Ярославль, ул. Революционная, д. 5. E-mail: bryantsev@mail.ru

Гумукова Фатима Беслановна — ординатор кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО ЯГМУ Минздрава России. 150000, г. Ярославль, ул. Революционная, д. 5. E-mail: fatoka@mail.ru

(Окончание на с. 38.)

Analysis of tocolytic therapy given during transportation showed that preventive treatment for RDS had not been completed in only three patients (14.3%). Tocolytic therapy was considered ineffective in these cases. Two of the three women for whom tocolytic therapy was ineffective had received nifedipine, and one had received hexoprenaline. Thus, the rate of failure of tocolytic therapy given during transportation was 22.2% (two out of nine cases) with nifedipine, while it was 33.3% (one out of three cases) using hexoprenaline. Tocolytic therapy with atosiban and indomethacin given during transportation was considered effective.

Birth weight was significantly higher in the indomethacin group, than in other groups. The number of newborns with extremely low birth weight was significantly greater in the atosiban group ($p < 0.05$), and the rate of incomplete preventive treatment with dexamethasone was also higher in this group. RDS was, however, seen more often in Group 1 (hexoprenaline group) ($p < 0.05$). In addition, more low-birth-weight babies were born in the hexoprenaline group, in which, as well, preventive treatment for RDS was completed in a higher percentage of cases. The rate of mild asphyxia during the first minute was significantly higher ($p < 0.01$) in the hexoprenaline group, which also had a significantly greater number of newborns with a 5-minute Apgar score of < 8 than other groups, and significantly fewer newborns with a 5-minute Apgar score of ≥ 8 ($p < 0.05$ for both comparisons).

Analysis of the routing of infants born to mothers who had received tocolytic agents showed significant differences among all the groups in the number of infants referred to a neonatal pathology unit and the number of babies discharged home ($p < 0.05$). The number of infants referred to a neonatal pathology unit was highest in the hexoprenaline group. Two cases of perinatal death were reported in the atosiban group.

Conclusion: None of the tocolytic agents studied can be considered superior in terms of neonatal outcomes or prolongation of pregnancy. The agent's safety should be taken into consideration. If a patient is to be transported over distances longer than 100 km, atosiban should be the agent of choice.

Keywords: preterm labor, tocolytic therapy, hexoprenaline, atosiban, nifedipine, indomethacin.

Охрана здоровья матери и ребенка — одна из основных задач медицины, поскольку имеет большое значение для сохранения здоровья будущих поколений. Серьезной проблемой в этой области являются преждевременные роды, т. к. именно они определяют базовый уровень перинатальной и младенческой заболеваемости и смертности [1, 2]. На долю детей, родившихся раньше срока, приходится 60–70% случаев ранней неонатальной смерти, 50% неврологических заболеваний, в том числе детского церебрального паралича, нарушений зрения и слуха, тяжелых хронических заболеваний легких [3]. В связи с переходом нашей страны с 2012 г. на новые критерии регистрации живорождения [4] частота преждевременных родов и связанных с ними осложнений выросла.

С целью повышения вероятности благоприятного исхода для ребенка, родившегося раньше срока, женщинам с клиническими признаками преждевременных родов в сроке гестации 24–34 недели проводится токолитическая терапия, которая способна пролонгировать беременность, что позволяет осуществить перевод пациентки в акушерский стационар 3-го уровня, а также профилактику респираторного дистресс-синдрома (РДС) новорожденного путем введения матери кортикоидов [2, 5, 6].

По данным канадских неонатологов [7], рождение недоношенного ребенка в стационаре 1-го и 2-го уровня и его последующая транспортировка в стационар 3-го уровня в 1,7 раза повышают риск неонатальной смерти, в 2,2 раза — тяжелых внутрижелудочковых кровоизлияний и РДС — в 4,8 раза в сравнении с недоношенными, родившимися в стационаре 3-го уровня. В связи с этим крайне важно маршрутизировать беременную с угрожающими преждевременными родами в стационар 3-го уровня.

В Ярославской области транспортный токолиз применяют с 2013 г. в соответствии с Приказом Департамента здравоохранения и фармации Ярославской области № 3288

от 31.12.2013 г. «О реализации порядка оказания акушерско-гинекологической помощи в учреждениях здравоохранения Ярославской области», в котором прописан и порядок проведения транспортного токолиза.

В настоящее время в России в качестве препаратов, применяемых для острого токолиза, зарегистрированы β -адреномиметики (гексопренилин) и блокаторы окситоциновых рецепторов (атосибан). Согласно Приказу Минздрава РФ № 572н от 12.11.2012 г. «Об утверждении порядка оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология» (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)» (далее — Приказ 572н), а также федеральному клиническому протоколу «Преждевременные роды» от 12.12.2013 г. (далее — протокол «Преждевременные роды»), для токолиза применяют блокаторы кальциевых каналов (нифедипин) и ингибиторы циклооксигеназы (индометацин), которые не зарегистрированы в России как токолитики и поэтому могут использоваться только по жизненным показаниям по решению консилиума и с письменного информированного согласия пациентки.

С 1990-х гг. наиболее распространенным препаратом, применявшимся для токолиза, была сернокислая магнезия. Однако, как показали систематический Кокрейновский обзор и оценка 19 рандомизированных клинических исследований, «токолиз сульфатом магния не сокращает частоту преждевременных родов в течение последующих 2–7 дней, а также не ассоциируется с улучшением показателей заболеваемости или смертности новорожденных» [8].

Имеется много публикаций, посвященных сравнительному анализу эффекта препаратов для токолитической терапии [9–14]. При этом на сегодняшний день нет однозначных и четких выводов о преимуществах одного варианта токолитической терапии перед другими в отношении пролонгирования беременности и улучшения неонатальных исходов [2, 15]. Кроме того, несмотря на существование множества

Гурьев Дмитрий Львович — доцент кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО ЯГМУ Минздрава России; главный врач ГБУЗ ЯО «Областной перинатальный центр»; к. м. н., доцент. 150000, г. Ярославль, ул. Революционная, д. 5. E-mail: d_guriev@mail.ru

Гурьева Дарья Дмитриевна — студентка 3-го курса лечебного факультета ФГБОУ ВО ЯГМУ Минздрава России. 150000, г. Ярославль, ул. Революционная, д. 5. E-mail: d_guriev@mail.ru

Дылинова Юлия Олеговна — ординатор кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО ЯГМУ Минздрава России. 150000, г. Ярославль, ул. Революционная, д. 5. E-mail: juldylinova@gmail.com

Трохнова Ольга Валентиновна — д. м. н., доцент, профессор кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО ЯГМУ Минздрава России. 150000, г. Ярославль, ул. Революционная, д. 5. E-mail: Trokhanova@yandex.ru
(Окончание. Начало см. на с. 37.)

современных средств токолиза, частота преждевременных родов не уменьшается [1, 5, 16]. В связи с этим мы решили провести исследование, **цель** которого — сравнить эффективность различных вариантов токолитической терапии у женщин с преждевременными родами в отношении пролонгирования беременности и улучшения неонатальных исходов, в том числе при проведении транспортного токолиза.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведен ретроспективный анализ 621 преждевременных родов в ГБУЗ ЯО «Областной перинатальный центр» (далее — ОПЦ) за 2015 г. (12,5% от общего количества родов в ОПЦ — 4952). Из 621 в 120 (19,3%) случаях токолиз начинали за пределами ОПЦ — на 1-м или 2-м уровне, и беременные были транспортированы в стационар 3-го уровня на фоне токолитической терапии. Всего в Ярославской области в 2015 г. частота преждевременных родов составила 6,6% (1027).

В итоге в исследование вошли 63 женщины, 21 (33,3%) из которых была транспортирована в ОПЦ на фоне токолитической терапии.

Критерии включения:

- удовлетворительное состояние матери и плода;
- срок гестации от 24 недель до 33 недель и 6 дней в соответствии с протоколом «Преждевременные роды»;
- диагноз угрожающих и начинающихся преждевременных родов по определению маточной активности (не менее 4 схваток продолжительностью 30 секунд и более за 30 минут наблюдения), длине шейки матки по данным трансвагинального УЗИ 2,5 см и менее, динамическому изменению со стороны шейки матки (укорочение, размягчение, сглаживание) или раскрытию маточного зева не более 3 см;
- интактный плодный пузырь;
- проведение токолитической терапии согласно протоколу «Преждевременные роды» и федеральному клиническому протоколу «Организация медицинской эвакуации при преждевременных родах» от 21.09.2015 г.;
- наличие информированного согласия беременной при применении нифедипина и индометацина.

В исследование не включали:

- беременных с начавшимися преждевременными родами (раскрытие маточного зева 3 см и более);
- пациенток с преждевременными родами, у которых токолитическая терапия не проводилась из-за имеющихся противопоказаний (дистресса плода, хориоамнионита, преждевременной отслойки плаценты, состояния, когда пролонгирование беременности нецелесообразно (эклампсия, преэклампсия, тяжелая экстрагенитальная патология матери), пороков развития плода, несовместимых с жизнью; антенатальной гибели плода);
- женщин с многоплодной беременностью.

С учетом проводимой токолитической терапии были сформированы четыре клинические группы:

- 1-я группа: 16 женщин, препаратом выбора для токолиза у которых стал гексопреналин, 3 из них были доставлены в ОПЦ из стационаров 1-го и 2-го уровня;
- 2-я группа: 12 беременных, у которых для токолиза использовали атосибан, 2 из них были транспортированы из стационара 2-го уровня;
- 3-я группа: 20 пациенток, получавших нифедипин, у 9 из них токолиз начат в стационарах 1-го и 2-го уровня;

- 4-я группа: 15 женщин, для токолиза у которых был выбран индометацин, у 7 из них токолиз начат в стационарах 1-го и 2-го уровня (с письменного согласия беременной и после согласования с врачебной комиссией препарат применяли до срока 34 недели с последующей доплерометрией кровотока в боталловом протоке плода в течение 1 недели).

При начале токолиза за пределами ОПЦ он был продолжен тем же препаратом.

Обследование беременных при преждевременных родах проводили в соответствии с Приказом № 572н. Обследование новорожденных включало измерение антропометрических данных, оценку по шкале Апгар на 1-й и 5-й минутах, оценку кислотно-основного состояния пуповинной крови, определение объема проводимых реанимационных мероприятий в соответствии с Письмом Минздрава РФ от 21.04.2010 г. № 15-4/10/2-3204 «Первичная и реанимационная помощь новорожденным детям».

Профилактику РДС плода производили по схеме: три дозы дексаметазона в/м по 8 мг через 8 часов.

Эффективность токолитической терапии оценивали по сроку пролонгирования беременности, состоянию новорожденного, а также по тому, был завершён или нет курс профилактики РДС.

Для статистической обработки полученных данных использовали пакет прикладных программ Statistica 10. Вычисляли среднее арифметическое (M), среднеквадратичное отклонение (SD) для количественных данных при нормальном распределении. Для оценки достоверности различий абсолютных и относительных показателей между группами применяли непараметрический тест Манна — Уитни (U-тест). Корреляционный анализ проводили при помощи непараметрического метода Спирмена (R). При корреляционном анализе связь оценивали как сильную при абсолютном значении коэффициента корреляции $r \geq 0,7$, как имеющую среднюю силу — при $r = 0,3-0,69$ и как слабую при $r \leq 0,29$. Различия считали достоверными при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В исследование в соответствии с критериями были включены 63 женщины в возрасте от 19 до 44 лет.

Из общего количества родов 87,3% были в головном предлежании, 11,1% — в тазовом предлежании (1,6% — ножное, 6,3% — чисто ягодичное, 3,2% — смешанно ягодичное), 1,6% — в поперечном положении.

Проведенный клинико-анамнестический анализ показал, что группы были сопоставимы по возрасту и паритету. Средний возраст участниц 1-й, 2-й, 3-й и 4-й групп — $28,6 \pm 6,1$, $28,5 \pm 5,0$, $30,7 \pm 4,8$ и $31,5 \pm 4,3$ года соответственно, средний возраст менархе — $13,4 \pm 1,1$, $13,3 \pm 1,1$, $13,3 \pm 1,6$ и $13,3 \pm 1,0$ года соответственно.

Сводные данные о соматическом и акушерско-гинекологическом анамнезах в клинических группах представлены в *таблице 1*.

Клинические группы достоверно не различались по наличию многих осложнений течения беременности. Однако следует отметить значимое превалирование бактериурии, вагинитов и угрозы выкидыша в группе гексопреналина (*табл. 2*).

Данные об условиях начала проведения токолитической терапии и ее эффективности приведены в *таблице 3*.

Сроки гестации, на которых проводили токолитическую терапию, значимо не различались в группах исследования.

Таблица 1

Клинико-anamnestическая характеристика обследованных женщин, n (%)

Анамнез	1-я группа (n = 16)	2-я группа (n = 12)	3-я группа (n = 20)	4-я группа (n = 15)
<i>Соматический анамнез</i>				
Заболевания желудочно-кишечного тракта	0	5 (41,7)*	2 (10,0)	0
Заболевания мочевыделительной системы	1 (6,25)	3 (25,0)**	1 (5,0)	4 (26,7)**
Миопия	4 (25,00)	2 (16,7)*	5 (25,0)	5 (33,3)
<i>Акушерско-гинекологический анамнез</i>				
Нарушения менструального цикла	2 (12,50)	2 (16,7)	4 (20,0)*	2 (13,3)
Преждевременные роды	1 (6,25)	2 (16,7)	1 (5,0)	3 (20,0)
Кесарево сечение	1 (6,25)	0	3 (15,0)*	0
Артифициальные аборты	8 (50,00)	5 (41,7)	5 (25,0)*	6 (40,0)
Самопроизвольные аборты	4 (25,00)	2 (16,7)	3 (15,0)	1 (6,7)*
Первородящие	7 (43,75)	6 (50,0)	11 (55,0)	6 (40,0)
Повторнородящие	9 (56,25)	6 (50,0)	9 (45,0)*	9 (60,0)
Экстракорпоральное оплодотворение	1 (6,25)	1 (8,3)	1 (5,0)	0
Миома матки	1 (6,25)	0	2 (10,0)	0
Воспалительные заболевания органов малого таза	1 (6,25)*	2 (16,7)	3 (15,0)	0
Операции на придатках	0	1 (8,3)*	3 (15,0)*	3 (20,0)*

Примечание. Отличия статистически значимы ($p < 0,05$): (*) — от всех остальных групп, (**) — от 1-й и 3-й групп.

Таблица 2

Особенности течения данной беременности, n (%)

Течение беременности	1-я группа (n = 16)	2-я группа (n = 12)	3-я группа (n = 20)	4-я группа (n = 15)
Рвота беременных	1 (6,25)	1 (8,3)	0	1 (6,7)
Анемия	6 (37,50)	5 (41,7)	9 (45,0)	8 (53,4)
Гестационный сахарный диабет	0	0	2 (10,0)	2 (13,3)
Угроза выкидыша	2 (12,50)*	0	1 (5,0)	1 (6,7)
Бактериурия	3 (18,75)*	1 (8,3)	1 (5,0)	0
Вагинит	2 (12,50)*	1 (8,3)	1 (5,0)	1 (6,7)
Задержка роста плода	1 (6,25)	0	2 (10,0)	0
Нарушение фетоплацентарного кровотока	1 (6,25)	0	2 (10,0)	0

* Отличие от всех остальных групп статистически значимо ($p < 0,05$).

Таблица 3

Условия начала проведения и эффективность токолитической терапии

Параметры	1-я группа (n = 16)	2-я группа (n = 12)	3-я группа (n = 20)	4-я группа (n = 15)
Срок гестации на момент токолиза, нед.	29,9 ± 2,7	28 ± 3,3	30,3 ± 2,9	28 ± 3,0
Средняя длина шейки матки на момент начала токолиза, мм	13,0 ± 7,0	11,0 ± 8,0	16,0 ± 8,0*	19,0 ± 7,0*
Пролонгирование беременности, дни	7,3 (1–61)	10,5 (2–56)	19,0 (1–80)	40,0 (1–86)
Родоразрешение в доношенном сроке, n (%)	0	1 (8,3)	5 (25,0)*	8 (53,4)*
Завершенный курс профилактики респираторного дистресс-синдрома, n (%)	14 (87,50)	9 (75,0)	17 (85,0)	15 (100,0)**
Несвоевременное излитие околоплодных вод, n (%)	8 (50,00)	4 (33,3)	8 (40,0)	8 (53,4)
Дистресс плода, n (%)	0	2 (16,7)***	3 (15,0)***	0
Роды через естественные родовые пути, n (%)	15 (93,75)	10 (83,3)	16 (80,0)	11 (73,3)**
Кесарево сечение, n (%)	1 (6,25)	2 (16,7)	4 (20,0)	4 (26,7)
Продолжительность родов	3 ч 3 мин ± 1 ч 17 мин	3 ч 38 мин ± 1 ч 18 мин	4 ч 46 мин ± 9 мин*	3 ч 34 мин ± 1 ч 38 мин

Примечание. Отличия статистически значимы ($p < 0,05$): (*) — от 1-й и 2-й групп, (**) — от всех остальных групп, (***) — от 1-й и 4-й групп.

Длина шейки матки, оцениваемая при УЗИ, в 1-й и 2-й группах оказалась достоверно меньше, чем в 3-й и 4-й ($p < 0,05$). Выявлена прямая корреляционная связь между исходной длиной шейки матки и длительностью пролонгирования беременности в 3-й и 4-й группах ($r = 0,4$ для обеих групп). У женщин, получавших индометацин и нифедипин, длина шейки матки была больше, и в этих группах количество родов в доношенном сроке было больше, чем у пациенток, получавших другие препараты ($p < 0,05$).

У всех женщин проводили профилактику РДС плода. Курс профилактики был полностью завершен у всех пациенток только в группе индометацина ($p < 0,05$ при сравнении с остальными группами).

Самым распространенным осложнением в родах стало несвоевременное излитие околоплодных вод. Статистически значимых различий в частоте возникновения данного осложнения в исследуемых группах не было ($p > 0,05$). Дистресс плода диагностирован только в группах атосибана и нифедипина, частота его в этих двух группах статистически значимо не различалась ($p > 0,05$). Возможной причиной дистресса плода во всех случаях было тугое обвитие пуповины вокруг шеи.

Во всех группах значимо преобладало родоразрешение через естественные родовые пути. Кесаревым сечением завершились роды у 6,25% женщин в 1-й (показание — поперечное положение плода), у 16,7% во 2-й группе (показание — дистресс плода), у 20,0% в 3-й (показания: 15,0% — дистресс плода, 5,0% — задний асинклитизм), у 26,7% в 4-й группе (показание — несостоятельный рубец на матке, предлежание петель пуповины, неиммунная водянка плода, предлежание плаценты).

Следует отметить, что выраженных побочных эффектов при использовании препаратов не было.

При анализе транспортного токолиза, который был проведен 33,3% беременных, обнаружилось, что только у 3 (14,3%) пациенток не был полностью завершен курс профилактики РДС дексаметазоном. Эти случаи токолиза признаны неэффективными. Средний срок беременности при неэффективности токолиза составил $30,3 \pm 2,1$ (28–32) недели. Из трех случаев неэффективного токолиза в двух он был проведен нифедипином и в одном — гексопреналином. Таким образом, частота неэффективности транспортного токолиза нифедипином составила 22,2% (2 из 9), гексопреналином — 33,3% (1 из 3), а транспортный токолиз у беременных с применением атосибана и индометацина был признан эффективным.

При анализе причин неэффективности транспортного токолиза прежде всего следует обратить внимание на акушерскую ситуацию (длину шейки матки или степень раскрытия маточного зева) на момент его начала и на длительность транспортировки. Из трех случаев незавершенной профилактики РДС в двух на момент начала токолиза маточный зев был раскрыт на 2 см, в одном имела место «зрелая» шейка матки. Во всех трех случаях длительность транспортировки составляла более 2 часов (на расстояние от 100 км до 230 км). При этом при эффективном применении атосибана для транспортировки средняя длительность перевода пациенток в сроки 30 и 32 недели с началом родовой деятельности в ОПЦ составила 2,5 ч, а расстояние — 130 км.

Данные о состоянии новорожденных после проведения токолитической терапии представлены в *таблице 4*.

При анализе клинической характеристики новорожденных четко прослеживается статистически значимо меньшая

частота встречаемости преждевременных родов младенцев женского пола ($p < 0,05$).

Средняя масса тела новорожденных в группе индометацина была достоверно выше, чем в других группах, что объясняется изначально более длинной шейкой матки перед началом токолиза, бóльшим сроком пролонгирования беременности и соответственно бóльшим процентом родов в доношенном сроке в 4-й группе (прямая корреляционная связь: $r = 0,44$). Несмотря на то что новорожденных с экстремально низкой массой тела было значимо больше в группе атосибана ($p < 0,05$) и в большем проценте случаев курс профилактики дексаметазоном не был полностью завершен именно в этой группе, РДС чаще встречался в 1-й группе (токолиз гексопреналином) ($p < 0,05$), в ней чаще рождались дети с низкой массой тела и в большем проценте случаев был завершен полный курс профилактики РДС.

В группе гексопреналина асфиксия легкой степени на 1-й минуте наблюдалась существенно чаще ($p < 0,01$), чем в других группах, также достоверно больше было новорожденных с оценкой по шкале Апгар < 8 баллов и меньше детей с оценкой ≥ 8 баллов на 5-й минуте ($p < 0,05$ в обоих случаях).

По частоте развития средней и тяжелой асфиксии значимые различия между группами не выявлены. С учетом этих данных закономерным кажется и более высокая частота доказанного ацидоза у детей 1-й группы (рН крови $< 7,2$) ($p < 0,05$) и более частое проведение СРАР-терапии по сравнению с другими клиническими группами (прямая корреляционная связь: $r = 0,32$, $p < 0,05$).

При анализе маршрутизации детей, рожденных после проведения токолитической терапии, выявлено, что достоверные различия есть между всеми группами и по переводу детей в отделение патологии новорожденных, и по выписке домой ($p < 0,05$). Наибольшее количество новорожденных переведены в отделение патологии в группе гексопреналина. Зафиксированы 2 случая перинатальной смертности в группе атосибана (причина смерти — тяжелая внутриутробная инфекция у детей с очень низкой массой тела при рождении).

ОБСУЖДЕНИЕ

Снижение заболеваемости и смертности новорожденных остается важной медицинской и социальной проблемой, особенно при преждевременных родах. Спрогнозировать и предотвратить преждевременные роды в большинстве случаев не представляется возможным. Важно лишь выиграть время для транспортировки беременной и завершения курса профилактики РДС. Токолиз — единственный способ пролонгирования беременности и уменьшения числа неблагоприятных перинатальных исходов. Несмотря на широкий спектр токолитических препаратов, встает закономерный вопрос о выборе наиболее эффективного из них. К сожалению, на сегодняшний день, как показывает опыт российских и зарубежных коллег, широко представленный в современных публикациях, идеального препарата для этой цели не существует. По мнению V. Smith и соавт., все применяемые токолитики по своему эффекту превосходят плацебо, но при сравнении друг с другом никто из них не выигрывает [17].

Одним из показаний для токолитической терапии является транспортировка беременной в стационар 3-го уровня. В Ярославской области в течение 3 лет (2013–2015) с применением токолитиков была транспортирована

Оценка состояния новорожденных

Параметры	1-я группа (n = 16)	2-я группа (n = 12)	3-я группа (n = 20)	4-я группа (n = 15)
Пол, n (%):				
• мужской	9 (56,25)	8 (66,7)	11 (55,0)	10 (66,7)
• женский	7 (43,75)	4 (33,3)	9 (45,0)	5 (33,3)
Средняя масса тела, г	1837,0 ± 463,0	1595,0 ± 892,0	2250,0 ± 966,0	2443,0 ± 1124,0*
Экстремально низкая масса тела (менее 1000 г), n (%)	1 (6,25)	5 (41,7)*	3 (15,0)	2 (13,3)
Очень низкая масса тела (1000–1500 г), n (%)	2 (12,50)	2 (16,7)	3 (15,0)	2 (13,3)
Низкая масса тела (1501–2499 г), n (%)	12 (75,00)**	3 (25,0)	8 (40,0)**	3 (20,0)
Средний рост, см	42,0 ± 4,0	40,0 ± 8,0	44,0 ± 8,0	45,0 ± 8,0
Диагностированный респираторный дистресс-синдром, n (%)	12 (75,00)*	8 (66,7)	10 (50,0)	5 (33,3)
Апгар на 1й минуте, баллы:				
• 0	0	1 (8,3)	0	0
• 1–3	0	2 (16,7)	2 (10,0)	2 (13,3)
• 4–5	3 (18,75)	1 (8,3)	2 (10,0)	3 (20,0)
• 6–7	9 (56,25)	5 (41,7)	7 (35,0)	2 (13,3)*
• ≥ 8	4 (25,00)	3 (25,0)	9 (45,0)	8 (53,4)
Апгар на 5-й минуте, баллы:				
• < 8	9 (56,25)*	5 (41,7)	7 (35,0)	5 (33,3)
• ≥ 8	7 (43,75)*	7 (58,3)	13 (65,0)	10 (66,7)
Ранняя неонатальная смертность, n (%)	0	2 (16,7)	0	0
CPAP-терапия, n (%)	12 (75,00)*	6 (50,0)	10 (50,0)	6 (40,0)
Аппаратная искусственная вентиляция легких, n (%)	4 (25,00)	3 (25,0)	2 (10,0)	3 (20,0)
pH крови < 7,2, n (%)	8 (50,00)*	3 (25,0)	4 (20,0)	4 (26,7)
Маршрутизация новорожденных n (%):				
• выписаны домой	2 (12,50)*	3 (25,0)*	9 (45,0)*	9 (60,0)*
• переведены в отделение патологии новорожденных	14 (87,50)*	7 (58,3)*	11 (55,0)*	6 (40,0)*
• перинатальная смертность	0	2 (16,7)*	0	0

Примечание. Отличия статистически значимы ($p < 0,05$): (*) — от всех остальных групп, (**) — от 2-й и 4-й групп.

431 беременная, что позволило снизить в 2 раза частоту преждевременных родов на сроке до 33 недель в стационарах 2-й группы и исключить их в стационарах 1-й группы, обеспечив рождение 90% недоношенных до 33 недель в ОПЦ. Правильная маршрутизация помогла снизить частоту внутрижелудочковых кровоизлияний в структуре причин неонатальной смертности с 38,5% в 2013 г. до 7,1% в 2015 г. и саму перинатальную смертность недоношенных с 109,9‰ в 2013 г. до 89,6‰ в 2015 г.

Как показало наше исследование, при выборе препарата для токолиза при транспортировке беременной с преждевременными родами важную роль играют акушерская ситуация (длина шейки матки или степень раскрытия маточного зева) и удаленность стационара 3-го уровня. В связи с этим при переводе беременной с угрожающими преждевременными родами из акушерского стационара, находящегося на расстоянии более 100 км от ОПЦ, целесообразно использовать максимально эффективный препарат. В нашем исследовании при транспортировке им оказался атосибан. Мы не отметили какой-либо разницы в частоте побочных эффектов у беременных при применении всех исследуемых препаратов, тогда как по литера-

турным данным наилучший профиль безопасности также продемонстрировал атосибан [18].

Другой важной составляющей транспортного токолиза является приемлемость введения препарата при движении по дорогам недостаточного качества. По этой причине именно нифедипин и индометацин могут быть использованы для проведения транспортного токолиза, особенно у беременных с сохраненной шейкой матки, поскольку они применяются в таблетированных формах. Однако из-за побочных эффектов этих лекарственных средств и отсутствия показаний в инструкции применение их ограничено и возможно только у женщин, не имеющих сопутствующих состояний, при которых данные препараты противопоказаны. Они могут назначаться только по решению консилиума с письменного согласия пациентки.

В нашем исследовании отмечен довольно большой удельный вес беременных, получивших токолитики и в последующем родоразрешившихся в доношенном сроке. Наибольшая доля срочных родов отмечена в группе индометацина — 53,4%. Эти данные согласуются с мнением экспертов American Congress of Obstetricians and Gynecologists [19], которые указывают на то, что около 50% всех беременных,

госпитализированных с диагнозом угрожающих преждевременных родов, рожают в сроке более 37 недель. Важно подчеркнуть, что эффективность токолиза во многом определяется акушерской ситуацией на момент его начала. Так, по данным Р. Rozenberg и соавт. [19], при угрожающих преждевременных родах и длине шейки матки 16 мм преждевременно родоразрешились все беременные, а при длине шейки матки 20 мм беременные с угрожающими преждевременными родами рожали только в срок после 37 недель. Нами была продемонстрирована прямая корреляционная связь между длиной шейки матки перед началом токолиза и длительностью пролонгирования беременности, при этом индометацин использовали в группе женщин с наибольшей длиной шейки матки, а атосибан — с наименьшей.

Наибольшая частота РДС новорожденного, асфиксии, ацидоза и более частое проведение СРАР-терапии были зарегистрированы в группе гексопреналина, несмотря на большее количество законченных курсов дексаметазона. По-нашему мнению, это может быть связано с особеннос-


тями фармакологического действия данного препарата, при введении которого повышается уровень гликемии у матери, и, возможно, поэтому опосредованно снижается интенсивность синтеза сурфактанта у плода.

Лучшие оценки новорожденных по шкале Апгар наблюдали в группах нифедипина и индометацина, что обусловлено прежде всего наибольшим числом родов в доношенном сроке.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

По результатам нашего исследования нельзя сделать однозначный вывод о том, что какой-либо вариант токолитической терапии обладает существенными преимуществами одновременно и в отношении неонатальных исходов, и в отношении пролонгирования беременности. Поэтому выбор токолитика является очень непростой задачей, требующей учета многих факторов, главные из которых — профиль безопасности, акушерская ситуация и необходимость длительной транспортировки беременной. Решение в конечном счете остается за лечащим врачом.

ЛИТЕРАТУРА

1. Савельева Г. М., Шалина Р. И., Курцер М. А. Преждевременные роды как важнейшая проблема современного акушерства. *Акушерство и гинекология*. 2012; 2: 4–10. [Savel'eva G. M., Shalina R. I., Kurtser M. A. Prezhdevremennyye rody kak vazhneishaya problema sovremennogo akusherstva. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2012; 2: 4–10. (in Russian)]
2. Ходжаева З. С., Федотовская О. И., Холин А. М. Медикаментозная терапия угрожающих преждевременных родов (обзор литературы). *Акушерство и гинекология*. 2013; 5: 17–22. [Khozhaeva Z. S., Fedotovskaya O. I., Kholin A. M. Medikamentoznaya terapiya ugrozhayushchikh prezhdevremennykh rodov (obzor literatury). *Akusherstvo i ginekologiya*. 2013; 5: 17–22. (in Russian)]
3. Slattery M. M., Morrison J. J. Preterm delivery. *Lancet*. 2002; 360(9344): 1489–97.
4. О медицинских критериях рождения, форме документа о рождении и порядке его выдачи. Приказ Минздравсоцразвития России от 27.12.2011 г. № 1687н. М.; 2011. 5 с. [O meditsinskikh kriteriyakh rozhdeniya, forme dokumenta o rozhdenii i poriyadke ego vydachi. Prikaz Minzdravotsrazvitiya Rossii ot 27.12.2011 g. № 1687n. M.; 2011. 5 s. (in Russian)]
5. Clinical practice guideline tocolytic treatment in pregnancy. Institute of Obstetricians and Gynaecologists, Royal College of Physicians of Ireland And Directorate of Strategy and Clinical Care Health Service Executive. Version 1.0 Date of publication: April 2013 Guideline N 22. Revision date: April 2015. <https://rcpi-live-cdn.s3.amazonaws.com/wp-content/uploads/2016/05/17.-Tocolytic-Treatment-in-Pregnancy.pdf> (дата обращения — 15.09.2017).
6. American College of Obstetricians and Gynecologists' Committee on Practice Bulletins — Obstetrics. ACOG Practice bulletin No. 171: Management of preterm labor. *Obstet. Gynecol.* 2016; 128(4): e155–64.
7. Chien L. Y., Whyte R., Aziz K., Thiessen P., Matthew D., Lee S. K. Improved outcome of preterm infants when delivered in tertiary care centers. *Obstet. Gynecol.* 2001; 98(2): 247–52.
8. Crowther C. A., Brown J., McKinlay C. J., Middleton P. Magnesium sulphate for preventing preterm birth in threatened preterm labour. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2014; 8: CD001060.
9. Баев О. Р., Васильченко О. Н., Карапетян А. О., Тетраушвили Н. К., Ходжаева З. С. Сравнение токолиза гексопреналином и атосибаном. *Репродуктивное здоровье. Восточная Европа*. 2017; 7(2): 239–48. [Baev O. R. Vasil'chenko O. N., Karapetyan A. O., Tetruashvili N. K., Khozhaeva Z. S. Sravnenie tokoliza geksoprenalinom i atosibanom. *Reproduktivnoe zdorov'e. Vostochnaya Evropa*. 2017; 7(2): 239–48. (in Russian)]
10. Jorgensen J. S., Weile L. K., Lamont R. F. Preterm labor: current tocolytic options for the treatment of preterm labor. *Expert. Opin. Pharmacother.* 2014; 15(5): 585–8.
11. Haas D. M., Caldwell D. M., Kirkpatrick P., McIntosh J. J., Welton N. J., Tocolytic therapy for preterm delivery: systematic review and network meta-analysis. *BMJ*. 2012; 345:e6226.
12. Haas D., Benjamin T., Sawyer R., Quinney S. K. Short-term tocolytics for preterm delivery // *Int. J. Womens Health*. 2014; 6: 343–8.
13. Haram K., Mortensen J. H., Morrison J. C. Tocolysis for acute preterm labor: does anything work. *J. Matern. Fetal. Neonatal. Med.* 2015; 28(4): 371–8.
14. van Vliet E. O. G., Schuit E., Heida K. Y., Opmeer B. C., Kok M., Gyselaers W. et al. Nifedipine versus atosiban in the treatment of threatened preterm labour (Assessment of Perinatal Outcome after Specific Tocolysis in Early Labour: APOSTEL III-Trial. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2014; 14: 93.
15. Blencowe H., Cousens S., Oestergaard M., Chou D., Moller A. B., Narwal R. et al. National, regional and worldwide estimates of preterm birth. *Lancet*. 2012; 379(9832): 2162–72.
16. Радзинский В. Е., Еремычев Р. Ю. Острый токолиз при преждевременных родах. Доказательства и перспективы. *Вестн. акушера-гинеколога*. 2014; 6: 24–6. [Radzinskiy V. E., Eremychev R. Yu. Ostryi tokoliz pri prezhdevremennykh rodakh. *Dokazatel'stva i perspektivy. Vestn. akushera-ginekologa*. 2014; 6: 24–6. (in Russian)]
17. Smith V., Devane D., Begley C. M., Clarke M., Higgins S. A systematic review and quality assessment systematic reviews of randomized trials of interventions for preventing and treating preterm birth. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2009; 142(1): 3–11.
18. Salim R., Garmi G., Nachum Z., Zafran N., Baram S., Shalev E. Nifedipine compared with atosiban for treating preterm labor. *Obstet. Gynecol.* 2012. 120(6): 1323–31.
19. Rozenberg P., Rudant J., Chevret S., Boulogne A. I., Ville Y. Repeat measurement of cervical length after successful tocolysis. *Obstet. Gynecol.* 2004; 104(5 pt.1): 995–9. 

Библиографическая ссылка:

Троханова О. В., Гурьев Д. Л., Брянцев М. Д., Гурьева Д. Д., Дылинова Ю. О., Гумукова Ф. Б. Анализ эффективности различных вариантов токолитической терапии // *Доктор.Ру*. 2017. № 13 (142) — 14 (143). С. 37–43.

Citation format for this article:

Trokhanova O. V., Guriev D. L., Bryantsev M. D., Gurieva D. D., Dylina Yu. O., Gumukova F. B. Analysis of the Effectiveness of Various Tocolytic Therapy Regimens. *Doctor.Ru*. 2017; 13(142)—14(143): 37–43.