

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

акушерство и ГИНЕКОЛОГИЯ



3 /2016

■ Зиганшина М.М., Шилова Н.В.,
Хасбиуллина Н.Р.,
Новаковский М.Е., Николаева М.А.,
Кан Н.Е., Вавина О.В.,
Николаева А.В., Тютюнник Н.В.,
Сергунина О.А., Бот И.,
Тютюнник В.Л., Бовин Н.В.,
Сухих Г.Т. Аутоантитела
к антигенам эндотелия
при преэклампсии

■ Кира Е.Ф., Политова А.К.,
Гудебская В.А., Кузьмичев В.С.
Роль лапароскопической
робот-ассистированной
миомэктомии при восстановлении
фертильности у больных
с миомой матки
в репродуктивном периоде

Scientifically-practical magazine **AND**
OBSTETRICS
GYNECOLOGY

■ Ziganshina M.M., Shilova N.V.,
Khasbiullina N.R., Novakovsky M.E.,
Nikolaeva M.A., Kan N.E., Vavina O.V.,
Nikolaeva A.V., Tyutyunnik N.V.,
Sergunina O.A., Bot I.,
Tyutyunnik V.L., Bovin N.V.,
Sukhikh G.T. Autoantibodies against
endothelial antigens in preeclampsia

■ Kira E.F., Politova A.K.,
Gudebskaya V.A., Kuzmichev V.S.
Role of robot-assisted laparoscopic
myomectomy in recovering fertility
in reproductive-aged patients with
uterine myoma

В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

© Е.В. Винокурова, Н.В. Башмакова, 2016

Е.А. ВИНОКУРОВА, Н.В. БАШМАКОВА

**ПРОФИЛАКТИКА ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫХ РОДОВ ПРОГЕСТИНАМИ
У ЖЕНЩИН С ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫМИ РОДАМИ В АНАМНЕЗЕ**ФГБУ Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества
Минздрава России, Екатеринбург

Цель исследования. Снижение частоты преждевременных родов у пациенток с преждевременными родами в анамнезе. Оценка эффективности и безопасности применения препарата праджисан для профилактики преждевременных родов.

Материал и методы. В исследование включены 30 пациенток, имеющих в анамнезе преждевременные роды в сроках гестации 24–33 недели, наблюдавшихся в научной поликлинике ФГБУ НИИ ОММ МЗ РФ в 2014–2015 гг. На этапе включения пациенток в исследование проводилось УЗИ, задачей которого являлось установить наличие живого плода, отсутствие врожденных пороков развития у плода, декомпенсированной плацентарной недостаточности, а также в процессе проведения трансвагинальной цервикометрии зафиксировать признаки угрозы прерывания беременности. При укорочении шейки матки менее 35 мм с профилактической целью назначался препарат праджисан по схеме: в первые 4 дня по 100 мг 3 раза в день интравагинально, с 5-го дня по 100 мг 2 раза в день до 33 недель беременности. В динамике наблюдения проводилась ультразвуковая цервикометрия, оценивались темпы роста внутриутробного плода.

Результаты исследования. У пациенток не зафиксировано наличие тяжелых экстрагенитальных и гинекологических заболеваний, повышенной чувствительности к препарату или его компонентам. У всех пациенток отмечалось укорочение шейки матки меньше 35 мм. Минимальная длина составила 21 мм. Из 30 пациенток, включенных в исследование, 13 были включены в сроки гестации 16 недель, 5 – в сроках гестации 20 недель, 12 – в сроках гестации 24–25 недель. В двух случаях потребовалась установка акушерского разгрузочного несария. На основании полученных данных предложен алгоритм профилактики преждевременных родов у пациенток с преждевременными родами в анамнезе.

Заключение. Включение препарата праджисан в комплекс профилактики преждевременных родов у женщин с наличием преждевременных родов в анамнезе и с признаками угрозы прерывания беременности по данным цервикометрии, позволяет снизить удельный вес повторных преждевременных родов.

Ключевые слова: перинатология, преждевременные роды, прогестерон.

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Для цитирования: Винокурова Е.А., Башмакова Н.В. Профилактика преждевременных родов прогестинами у женщин с преждевременными родами в анамнезе. Акушерство и гинекология. 2016; 3: 92–97.

<http://dx.doi.org/10.18565/aig.2016.3.92-97>

E.A. VINOKUROVA, N.V. BASHMAKOVA

**PROGESTINS FOR THE PREVENTION OF PRETERM BIRTH
IN WOMEN WITH ITS HISTORY**

Ural Research Institute of Maternal and Infant Care, Ministry of Health of Russia, Ekaterinburg 620028, Repina str. 1, Russia

Objective. To reduce preterm birth rates in patients with its history and to evaluate the efficacy and safety of Pragisan in preventing preterm birth.

Subjects and methods. The investigation enrolled 30 patients who had a history of preterm birth at 24–33 weeks' gestation and were followed up at the Scientific Polyclinic of the Research Institute of Maternal and Infant Care, Ministry of Health of Russia, in 2014–2015. At their inclusion in the investigation, the patients underwent ultrasonography, the goal of which was to establish the presence of a live fetus, the absence of fetal congenital malformations, decompensated placental insufficiency, as well as to record the signs of threatened miscarriage during transvaginal cervicometry.

If the cervix was shorter than 35 mm, Pragisan was used as prevention in the regimen: 100 mg thrice daily intravaginally for the first 4 days, 100 mg twice daily on day 5 until 33 weeks' gestation. Ultrasound cervicometry was carried out and intrauterine fetal growth rates were estimated during the follow-up.

Results. Severe extragenital and gynecological diseases and hypersensitivity to the drug and its components were not recorded in the patients. All the patients were noted to have cervical shortening less than 35 mm. The minimal length of the cervix uteri was 21 mm.

Among the 30 enrolled in the investigation, there were 13, 5, and 12 patients at 16, 20, and 24–25 weeks' gestation, respectively. An obstetric unloading pessary should be placed in 2 cases.

Based on the findings, the authors proposed an algorithm for prevention of preterm birth in patients with its history. **Conclusion.** Incorporation of Pragensan into a package of measures to prevent preterm birth in women with its history and signs of threatened miscarriage, as evidenced by cervicometry, allows the proportion of recurrent preterm birth to be reduced.

Key words: perinatology, preterm birth, progesterone.

Author declares lack of the possible conflicts of interests.

For citations: Vinokurova E.A., Bashmakova N.V. Progesterins for the prevention of preterm birth in women with its history. *Akusherstvo i ginekologiya/Obstetrics and Gynecology*. 2016; (3): 92-97. (in Russian)

<http://dx.doi.org/10.18565/aig.2016.3.92-97>

Актуальность профилактики преждевременных родов неоспорима. На фоне сложившейся демографической ситуации в нашей стране частота преждевременных родов остается высокой. После перехода на новые критерии учета преждевременных родов и появления в структуре сверххраненных преждевременных родов с 22-й по 26-ю неделю гестации, показатели перинатальной заболеваемости и смертности увеличились. Помимо возросших экономических затрат на выхаживание глубоко недоношенных детей, продолжительность и качество жизни этих детей остается актуальной медико-социальной проблемой. Поэтому, наряду с совершенствованием неонатологической помощи и продолжающейся дискуссии о целесообразности учета родов с 22 недель и способах родоразрешения в эти сроки, идет активный поиск мер профилактики преждевременных родов. Особую актуальность это приобретает у женщин высокого перинатального риска, уже имеющих в анамнезе преждевременные роды.

Одним из наиболее рациональных направлений, способствующих решению проблемы невынашивания беременности, является выделение среди беременных групп риска, их мониторинг, которое позволяет определить новые подходы к ведению беременности, учесть и использовать все возможные профилактические и лечебные мероприятия [1–3]. По данным зарубежной литературы, назначение прогестерона в группе высокого риска (прежде всего среди женщин, в анамнезе которых имеются преждевременные роды) снижает риск повторных преждевременных родов на 35% (уровень доказательности 1a) [4–8]. В настоящее время расширяется реестр лекарственных препаратов, которые могут использоваться у пациенток группы высокого риска по преждевременным родам, для их профилактики, начиная с первого триместра беременности и до 34 недель гестации. В частности внесены изменения в инструкцию по применению препарата праджисан («Сан Фармасьютикал Индастриз ЛТД.»), разрешающие прием данного препарата для профилактики преждевременных родов до срока гестации 34 недели (разрешение Минздрава России ЛП 000698 от 11.01.2016 года).

Материал и методы исследования

Материалом для постмаркетингового открытого одноцентрового клинического исследования препарата праджисан стали 30 женщин с наличием в анамнезе преждевременных родов, наблюдавшиеся в научной поликлинике ФГБУ НИИ ОММ в период 2014–2015 гг.

Критериями включения в исследование были:

- возраст более 18 лет;
- отсутствие тяжелых экстрагенитальных и гинекологических заболеваний;
- наличие в анамнезе преждевременных родов в сроках гестации 24–33 недели;
- длина цервикального канала по данным ультразвукового исследования (УЗИ) менее 35 мм в сроках гестации 24–33 недели.

Критериями исключения являлись:

- возраст менее 18 лет;
- наличие тяжелых экстрагенитальных или гинекологических заболеваний;
- наличие чувствительности к препарату или его компонентам в анамнезе;
- принятие наркотических веществ;
- наличие онкологических заболеваний в анамнезе менее 5-ти летней давности.

Все пациентки имели в анамнезе преждевременные роды в сроках гестации от 24 до 33 недель. Родоразрешение пациенток в данные сроки гестации при предыдущих беременностях не было обосновано наличием умеренной или тяжелой преэклампсии, угрожающего состояния со стороны внутриутробного плода, наличием тяжелой соматической патологии.

В рамках нашей исследовательской работы пациентки наблюдались амбулаторно.

Клинический мониторинг состоял из детального изучения общесоматического, акушерско-гинекологического анамнеза, особенностей репродуктивной функции, течения данной беременности, родов. У новорожденных анализировалось течение раннего неонатального периода по весо-ростовым показателям, оценке по шкале Апгар, длительности нахождения в роддоме, необходимости реабилитации в детской клинике, заболеваемости новорожденных.

Оценка состояния внутриутробного плода проводилась по данным УЗИ и кардиотокографии. Изучение состояния плодово – маточного и маточно – плацентарного кровотока проводилась по нормативам М.В. Медведева и Е.В. Юдиной (1999). Во II триместре, начиная с 16-й недели гестации, проводилось измерение длины шейки матки трансвагинальным датчиком. При укорочении шейки матки менее 35 мм, с целью профилактики преждевременных родов, назначался препарат Праджисан по схеме. В динамике длина шейки матки измерялась после начала лечения через 2, 4 недели. Во II и III триместрах проводилась фетометрия плода, плацентометрия, изучалось состояние маточно-плацентарного кровотока, оценивался объем околоплодных вод. Ультразвуковое исследование матки и плода проводилось трансвагинальным и трансабдоминальным датчиками с частотой 3,5 МГц на аппарате «В-К Medikal – Hawlk» (Дания) с изучением состояния плодово – маточного и маточно – плацентарного кровотока (проводилась по нормативам М.В. Медведева и Е.В. Юдиной (1999)).

Результаты исследования

Все пациентки наблюдались амбулаторно. За время проведения исследования не было зафиксировано ни одного серьезного нежелательного явления. Ни одна пациентка не закончила участие в исследовании досрочно. У всех пациенток отмечалось укорочение шейки матки меньше 35 мм. Минимальная длина составила 21 мм.

Из 30 пациенток, включенных в исследование, 13 были включены в сроки гестации 16 недель, 5 – в сроки гестации 20 недель, 12 – в сроки гестации 24–25 недель. В 2 случаях потребовалась установка акушерского разгрузочного пессария.

Средний возраст пациенток составил $29,93 \pm 0,37$ года.

Все женщины имели хроническую соматическую патологию. При анализе ее структуры достоверных различий по частоте встречаемости отдельных нозологий выявлено не было. Первое ранговое место занимали заболевания сердечно-сосудистой системы. Они встречались в группе в 42% случаев. Из них синдром диспластического сердца встречался у 9%, вегето-сосудистая дистония – у 6% пациенток. Артериальная гипертензия выявлена в группе в 6% случаев. Варикозная болезнь диагностирована у 12% пациенток. Патологию мочевыделительной системы формирует в основном хронический пиелонефрит, встречающийся у 24% женщин. Заболевания пищеварительной системы в виде хронического гастрита встречались у 12% женщин, хронический холецистит – у 6%, хронический панкреатит – у 6% пациенток. Эндокринная патология представлена заболеваниями щитовидной железы у 12% женщин. Нарушения жирового обмена встречались у 9% пациенток.

Ни одно из соматических заболеваний не определяло сроки и способ родоразрешения у пациенток в исследуемой группе.

Известно, что практически все существующие до беременности экстрагенитальные заболевания, в первую очередь сосудистые, приводят к системным изменениям гемодинамики и микроциркуляции. Результатом является ангиопатия матки, в условиях которой наступает и развивается беременность. Другое неблагоприятное следствие экстрагенитальных заболеваний – нарушение метаболизма. Вследствие ожирения различного генеза, болезней печени, поджелудочной железы и желудочно-кишечного тракта развиваются каскадные взаимосвязанные и взаимообусловленные нарушения обмена белков, липидов, углеводов и электролитов. Все это существенно ухудшает начальные трофические процессы в матке, прежде всего – при формировании плацентарного ложа и плаценты. Пиелонефрит, как очаг воспаления в организме женщины, «истощает» ее иммунную и неспецифическую резистентность и приводит к выраженным микроциркуляторным изменениям во всем организме.

Анализируя акушерский анамнез, мы выявили, что удельный вес самопроизвольных прерываний беременности I триместра составил 27%, искусственных абортов – 15%.

Обращает на себя внимание, что половина пациенток из группы завершили свою первую беременность искусственным абортom, а у 30% из оставшихся первая беременность завершилась преждевременными родами. И только у 6% пациенток данной группы первая беременность завершилась срочными родами.

В гинекологическом анамнезе присутствовал широкий спектр патологии (хронический аднексит, эктопия шейки матки, синдром поликистозных яичников, первичное и вторичное бесплодие, лейомиома матки небольших размеров). До 40% женщин в группе имели инфекционные заболевания в анамнезе (табл. 1).

Таблица 1. Инфекционный анамнез у пациенток исследуемой группы (n=30)

Инфекционные агенты	Абс.	%
<i>Chlamydia trachomatis</i>	4	12
<i>U. urealyticum</i>	7	21
<i>M. hominis, M. genitalium</i>	10	30
Носитель цитомегаловируса	8	24
Носитель вируса простого герпеса	12	36
Носитель токсоплазмоза	2	6
Инфекция, вызванная условно-патогенной микрофлорой	15	45
Инфекция, санированная при беременности	20	60
Инфекция, санированная до беременности	10	30
Кольпит	11	33

Примечание. У одной и той же пациентки возможно сочетание инфекций.

Обращает на себя внимание тот факт, что достаточно большое число пациенток в исследуемой группе санировали внутриматочную инфекцию только при настоящей беременности, несмотря на наличие в анамнезе преждевременных родов –

в 60% случаев. У пациенток имели место инструментальные вмешательства, связанные с искусственными абортми, а также диагностические и лечебные гистероскопии, связанные с лечением бесплодия, аденомиоза. Согласно современным представлениям, это ведет к развитию хронического эндометрита, повреждению рецепторного аппарата эндометрия.

Наличие хронической соматической патологии, хронических инфекционно-воспалительных заболеваний половых органов, способствует состоянию хронического стресса, нарастанию эндогенной интоксикации и снижению адаптационного потенциала. Это не может не сказаться на характере течения беременности.

Все беременные получали микронизированный прогестерон (праджисан) по 100 мг 2 раза в сутки до 33 недель беременности.

В ходе анализа течения беременности выявлено, что среди гестационных осложнений I триместра преобладающей патологией стал ранний токсикоз беременности – у 12% пациенток. У 5 пациенток (15%) имела место изоиммунизация по системе АВО. При проведении цервикометрии в динамике исследования у 2 пациенток в сроке гестации 24–25 недель, мы наблюдали продолжающееся на фоне терапии праджисаном укорочение длины шейки матки, что послужило поводом для дополнительной установки акушерского пессария в амбулаторных условиях в сроке гестации 24–25 недель. После установки пессария была продолжена терапия праджисаном по 100 мг 2 раза в день до 33 недель гестации.

Сроки родоразрешения у всех пациенток были доношенными, то есть более 37 недель гестации (рисунок).

У пациенток исследуемых групп родовая деятельность развивалась преимущественно спонтанно – началась со схваток у 69% женщин, у 21% – произошло преждевременное излитие околоплодных вод в сроках доношенной беременности. Удельный вес индуцированных родов в группе составил 6% (родовозбуждение амниотомией или простагландин содержащим гелем). Быстрые роды прошли у 19 пациенток (57%), стремительные – у 3 пациенток (9%). Ведение родов с применением длительной

эпидуральной анестезии проводилось у 9% пациенток. Ручное обследование полости матки проводилось у 18% в связи с наличием дефекта последа или частичного интимного прикрепления последа.

Оценка по шкале Апгар новорожденных представлена в табл. 2.

Таблица 2. Оценка по шкале Апгар новорожденных от женщин, получавших праджисан с целью профилактики преждевременных родов (в баллах)

Оценка по шкале Апгар	(n=30)
1 мин.	6,79±0,10
5 мин.	7,98±0,09

В заболеваемости новорожденных исследуемых групп доминировала асфиксия умеренной степени – у 39%.

Характер адаптации детей в ранний неонатальный период можно представить в зависимости от числа койко-дней, проведенных в стационаре после рождения. Адаптация в оптимальные сроки (3–5-е сутки) прошла у детей в 60% случаев. Затянувшаяся адаптация (7–10-е сутки) была характерна для меньшего числа новорожденных и послужила поводом для реабилитации в условиях детской клиники ФГБУ НИИ ОММ.

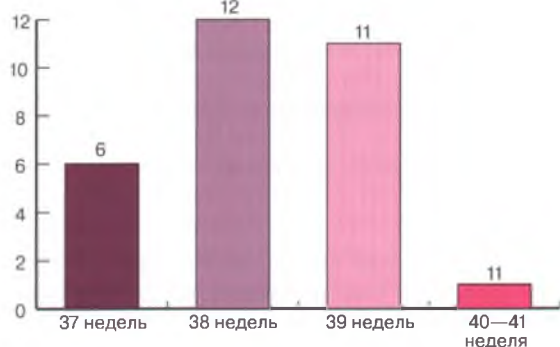
Заключение

Таким образом, выделение пациенток с наличием в анамнезе преждевременных родов в сроках гестации 24–33 недели в группу высокого риска по возможному повторному досрочному родоразрешению оправдано. Проведение мониторинга длины шейки матки по данным УЗИ, начиная со II триместра (с 16 недель) позволяет вовремя диагностировать ее укорочение. А включение микронизированного прогестерона (праджисан) в комплексную терапию угрозы прерывания беременности у женщин с преждевременными родами в анамнезе позволяет снизить у них удельный вес преждевременных родов и, таким образом, оказывает протективное действие на факторы, определяющие неонатальную заболеваемость их новорожденных.

Литература/References

1. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации № 572н от 01.11.2012 «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю акушерство и гинекология (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)». [The Ministry of Health of the Russian Federation Order № 572n from 01.11.2012 „On Approval of the Procedure of medical care on the profile of obstetrics and gynecology (except for the use of assisted reproductive technologies).“ (in Russian)]
2. Conde-Agudelo A., Romero R., Nicolaidis K., Chaiworapongsa T., O'Brien J.M., Cetingoz E. et al. Vaginal progesterone vs. cervical cerclage for the prevention of preterm birth in women with a sonographic short cervix, previous preterm birth, and singleton gestation: a systematic review and indirect comparison meta-analysis. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2013; 208(1): 42- e1-42. e18.

Рисунок. Сроки родоразрешения у пациенток в исследуемых группах



3. *Gilner J., Biggio J.* Management of short cervix during pregnancy: a review. *Am. J. Perinatol.* 2016; 33(3): 245-52.
4. *Шалина Р.П., Плеханова Е.Р.* Комплексная терапия беременных с угрозой преждевременных родов. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии.* 2007; 6(1): 33-40. [Shalina R.P., Plehanova E.R. Combined therapy of pregnant women with threatened preterm labor. *Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii.* 2007; 6(1): 33-40.
5. *Goya M., Pratorcorona L., Merced C., Rodó C., Valle L., Romero A.* et al. Cervical pessary in pregnant women with a short cervix (PESEP): an open-label randomised controlled trial. *Lancet.* 2012; 379(9828): 1800-6.
6. *Romero R., Dey S.K., Fisher S.J.* Preterm labor: one syndrome, many causes. *Science.* 2014; 345(6198): 760-5.
7. *Villar J., Papageorghiou A.T., Knight H.E., Gravett M.G., Iams J., Waller S.A.* et al. The preterm birth syndrome: a prototype phenotypic classification. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2012; 206(2): 119-23.
8. *Di Renzo G.C., Cabero L.R., Facchinetti F.* European Association of Perinatal Medicine-Study group on "Preterm Birth": Guidelines for the management of spontaneous preterm labor: Identification of spontaneous preterm labor, diagnosis of preterm premature rupture of membranes, and preventive tools for preterm birth *J. Matern. Fetal Neonatal Med.* 2011; 24(5): 659-67.

Поступила 22.01.2016

Принята в печать 27.01.2016

Received 22.01.2016

Accepted 27.01.2016

Сведения об авторах:

Винокурова Е.А., врач акушер-гинеколог, зав. клинико-диагностического отделения ФГБУ Уральский НИИОММ Минздрава Россия.

Адрес: 620028, Россия, Екатеринбург, ул. Репина, д. 1. Телефон: 8 (912) 226-99-23. E-mail: lelya.vinokurova.73@mail.ru

Башмакова Н.В., д.м.н., профессор, директор ФГБУ Уральский НИИОММ Минздрава РФ, заслуженный врач РФ.

Адрес: 620028, Россия, Екатеринбург, ул. Репина, д. 1

About the authors:

Elena A. Vinokurova, obstetrician-gynecologist, Ural Research Institute of Maternal and Infant Care, Ministry of Health of Russia.

620028, Russia, Ekaterinburg, Repina str. 1. Tel.: +79122269923. E-mail: lelya.vinokurova.73@mail.ru

Bashmakova N.V., M.D., professor, Honoured Doctor of the Russian Federation, Director of Ural Research Institute of Maternal and Infant Care,

Ministry of Health of Russia. 620028, Russia, Ekaterinburg, Repina str. 1