

Передчасні пологи: питання прогнозування, профілактики та ведення (Огляд літератури)

Є.В. Петренко¹, К.Р. Струбчевська²

¹Дніпровський державний медичний університет

²КНП «Криворізький міський клінічний пологовий будинок № 1» Криворізької міської ради

Передчасні пологи – це основна причина неонатальної смертності та найпоширеніше показання до антенатальної госпіталізації. Приблизно 15 млн дітей у всьому світі щорічно народжуються передчасно. З них 1 млн помирає у віці до 5 років, що становить 18% від усіх смертей дітей цього віку. З передчасними пологами пов'язані 35% випадків ранньої і пізньої неонатальної смерті новонароджених (віком до 28 днів).

Патофізіологія передчасних пологів включає щонайменш чотири основних патогенетичних механізми. Вивченими ланками цього процесу є: передчасна активація материнської або фетальної гіпоталамо-гіпофізарно-наднирково-залозної системи, запалення або інфекція, децидуальний крововилив та патологічне перерозтягнення матки. Діагноз передчасних пологів базується на визначенні наявності регулярних маткових скорочень, які обов'язково супроводжуються цервікальними змінами. Кровотеча з піхви та/або розрив плодових оболонок лише підвищують вірогідність цього діагнозу.

Для підвищення точності діагностики та оцінювання потенційного ризику виникнення передчасних пологів, за наявності симптомів у вагітної, запропоновано виконувати такі діагностичні тести: трансвагінальне ультразвукове вимірювання довжини шийки матки; виявлення у вагінальних виділеннях фетального фібронектину (fFN), фосфорильованого протеїну-1, що зв'язує інсуліноподібний фактор росту (IGFBP-1), плацентарного альфа-мікроглобуліну; визначення співвідношення у крові білка-4, що зв'язує інсуліноподібний фактор росту (IBP4), і глобуліну, що зв'язує статеві гормони (SHBG), – PreTRM-тест.

Правильне визначення жінок, які народять передчасно, дозволяє вчасно здійснити заходи, що спрямовані на покращання результатів для новонародженого. Вони включають курс профілактики респіраторного дистрес-синдрому (РДС) новонародженого кортикостероїдами; профілактику стрептококової інфекції групи В; магнізальну терапію для протекції нервової системи плода; транспортування до закладу III рівня перинатальної допомоги з відповідним рівнем надання допомоги вагітній та новонародженому. До профілактично-лікувальних заходів, які проводять жінкам з групи високого ризику передчасних пологів: належать, вживання прогестерону, накладання серкляжу на шийку матки, використання акушерського пессарію.

Ключові слова: передчасні пологи, фактори ризику, діагностичні тести, токолітична терапія, антибіотикопрофілактика, застосування прогестерону, серкляж на шийку матки, акушерський пессарій.

Preterm labor: issues of prognosis, prevention and management (Literature review)

Ye. Petrenko, K.P. Strubchevka

Preterm labor is the leading cause of neonatal mortality and the most common cause for antenatal hospitalization. Approximately 15 million babies are born preterm each year worldwide. Of those, one million babies die before the age of 5, which is 18% of all deaths of children at this age. 35% of early and late neonatal mortality (under 28 days of age) is associated with preterm birth.

The pathophysiology of preterm labor includes at least four major pathogenetic mechanisms. The studied components of this process are premature activation of the maternal or fetal hypothalamic-pituitary-adrenal system, inflammation or infection, decidual hemorrhage and pathological overdistension of the uterus. The diagnosis of preterm labor is based on the determination of concomitant regular uterine contractions and cervical changes. Vaginal bleeding and/or rupture of the amniotic membranes only increase the likelihood of this diagnosis.

To improve the accuracy of diagnosis and assess the potential risk of preterm birth in the presence of symptoms in pregnant women, it is proposed to use such diagnostic tests as transvaginal ultrasound to measure cervical length; detection in vaginal fluids of fetal fibronectin (fFN), phosphorylated protein-1, which binds insulin-like growth factor (IGFBP-1), placental alpha-microglobulin; the ratio of insulin-like growth factor binding protein 4 (IBP4) and sex hormone binding globulin (SHBG) – PreTRM-test.

Correct identification of women in the true preterm labor allows performing appropriate actions, which results in better outcomes for the newborn. These are using of corticosteroids to prevent respiratory distress syndrome (RDS) of the newborn; prevention of group B streptococcal infection; magnesium sulfate to protect the baby's nervous system; transportation to the institution of the third level of perinatal care, which can provide a newborn with appropriate medical care. Preventative and therapeutic measures for women, which have a high risk of preterm labor, include taking progesterone, cervical cerclage and an application of obstetric pessary.

Keywords: preterm labor, risk factors, diagnostic tests, tocolytic treatment, antibiotic prophylaxis, progesterone supplementation, cervical cerclage, cervical pessary.

Преждевременные роды: вопросы прогнозирования, профилактики и ведения (Обзор литературы)

Е.В. Петренко, Е.Р. Струбчевская

Преждевременные роды – это основная причина неонатальной смертности и наиболее распространенное показание к антенатальной госпитализации. Примерно 15 млн детей во всем мире ежегодно рождаются преждевременно. Из них 1 млн умирает в возрасте до 5 лет, что составляет 18% от всех смертей детей этого возраста. С преждевременными родами связаны 35% случаев ранней и поздней неонатальной смерти новорожденных (в возрасте до 28 дней).

Патофизиология преждевременных родов включает, как минимум, четыре основных патогенетических механизма. Изученными звеньями этого процесса являются: преждевременная активация материнской или фетальной гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, воспаление или инфекция, децидуальное кровоизлияние и патологическое перерастяжение матки. Діагноз преждевременных родов основывается на определении наличия регулярных маточных сокращений, которые обязательно сопровождаются изменениями шейки матки. Кровотечение из влагалища и/или разрыв плодных оболочек лишь повышают вероятность этого диагноза.

Для повышения точности диагностики и оценки потенциального риска возникновения преждевременных родов, при наличии симптомов у беременной, предложено выполнять такие диагностические тесты: трансвагинальное ультразвуковое измерение длины шейки матки;

виявлення в вагінальних виділеннях фетального фібронектину (fFN), фосфорильованого протеїну-1, зв'язуючого інсуліноподібний фактор росту (IGFBP-1), плацентарного альфа-мікроглобуліну; визначення співвідношення в крові білка-4, зв'язуючого інсуліноподібний фактор росту (ІРР4), і глобуліну, зв'язуючого статеві гормони (SHBG), – PreTRM-тест.

Правильне визначення жінок, які народять преждевременно, дозволяє вчасно прийняти заходи, які спрямовані на покращення результату для новонародженого. Вони включають курс профілактики респіраторного дистрес-синдрому (РДС) новонародженого кортикостероїдами; профілактику стрептококкової інфекції групи В; магнізальну терапію для захисту нервової системи плода; транспортування в заклад III рівня перинатальної допомоги з відповідним рівнем допомоги вагітній і новонародженому. К профілактичним і лікувальним заходам, які проводять жінкам з групи високого ризику преждевременно народити, відносять прийом прогестерону, накладання шийки матки, використання акушерського пессарія.

Ключові слова: преждевременно народити, фактори ризику, діагностичні тести, токолітична терапія, антибіотикопрофілактика, використання прогестерону, шийка матки, акушерський пессарій.

Передчасні пологи – це основна причина неонатальної смертності та найпоширеніший привід для антенатальної госпіталізації [31, 48]. Приблизно 15 млн дітей у всьому світі щорічно народжуються передчасно. З них 1 млн помирає у віці до 5 років, що становить 18% від усіх смертей дітей цього віку. З передчасними пологами пов'язані 35% випадків ранньої і пізньої неонатальної смерті новонароджених (віком до 28 днів) [48].

Наразі у світі існує значна варіабельність рівня передчасних пологів. Однак він особливо високий у країнах з низьким та середнім рівнями доходів. На жаль, частота передчасних пологів продовжує зростати. Інститут медицини (США) у 2006 році оцінив, що щорічні витрати на передчасно народжених дітей становлять близько \$26,2 млрд, або більше \$51 000 на одну дитину [48].

Епідеміологія

Щорічно з 15 млн передчасних пологів понад 84% припадає на 32–36 тиж вагітності. Лише близько 5% потрапляють у категорію надзвичайно передчасних пологів (<28 тиж вагітності), а 10% відбуваються на 28–32-у тижні гестації [31, 36, 48].

На шість країн – Індію, Китай, Нігерію, Пакистан, Індонезію та США – припадає 50% (~ 7,4 млн) передчасно народжених дітей від загальної кількості у світі [48].

Середній рівень передчасних пологів у країнах з низьким рівнем доходу становить близько 12% порівняно з 9,4% та 9,3% у країнах із середнім та високим рівнем доходу відповідно [48].

Визначення

В Україні передчасними вважають ті пологи, які відбулись у терміні вагітності з 22 тижнів і до 36 тиж і 6 днів, що відповідає критеріям, які визначає Американський коледж акушерів та гінекологів (ACOG) [31].

До факторів ризику виникнення передчасних пологів належать:

- передчасні пологи в анамнезі;
- перенесені втручання на шийці матки (біопсія, конізація);
- багаторазові дилатація і кюретаж;
- аномалії розвитку матки;
- вік вагітної менше 17 або більше 35 років;
- низький соціально-економічний статус;
- індекс маси тіла (ІМТ) <19 кг/м² або маса тіла до вагітності <50 кг;
- тривала робота (>80 годин на тиждень);
- тяжка фізична праця (робота позмінно, стояча робота більше 8 год на добу);
- багатоплідна вагітність;
- аномалії розвитку плода;
- внутрішньоутробна інфекція;
- багато- або маловоддя;
- використання допоміжних репродуктивних технологій;
- екстрагенітальні захворювання матері (артеріальна гіпертензія, цукровий діабет, апендицит, пієлонефрит, пневмонія);
- істміко-цервікальна недостатність (ІЦН);
- кровотеча в I та II триместрах вагітності;

- вживання матер'ю наркотиків (кокаїн, героїн), зловживання алкоголем та паління [9, 31, 48].

Патогенез

Патофізіологія передчасних пологів включає щонайменше чотири основних патогенетичних механізми. Вивченими ланками цього процесу є: передчасна активація материнської або фетальної гіпоталамо-гіпофізарно-наднирковозалозної системи, запалення або інфекція, децидуальний крововилив та патологічне перерозтягнення матки (рис. 1) [28, 29, 36, 44].

Діагностика

Діагноз передчасних пологів базується на визначенні наявності регулярних маткових скорочень, які обов'язково супроводжуються цервікальними змінами. Кровотеча з піхви та/або розрив плодових оболонок лише підвищують вірогідність цього діагнозу [9, 28, 31].

Для підтвердження початку передчасних пологів доцільно користуватися наступними специфічними критеріями:

- скорочення матки (≥4 кожні 20 хв або ≥8 за 1 год)

плюс

- дилатація шийки матки ≥3 см *або*
- довжина шийки матки <20 мм під час виконання трансвагінального ультразвукового дослідження (УЗД) *або*
- довжина шийки матки від 20 до 30 мм під час виконання трансвагінального УЗД і позитивний тест на фетальний фібронектин [9, 28].

Вагітні з підозрою на передчасні пологи також можуть скаржитись на тазовий біль, виділення з піхви, біль у спині та спастичний біль внизу живота (подібний до менструального).

У більшості країн виявлення початку передчасних пологів ґрунтується лише на клінічних суб'єктивних даних, що призводить до підвищення числа як випадків госпіталізації та витрат, так і непотрібних і потенційно шкідливих втручань, таких, як застосування токолітиків і кортикостероїдів [9].

Тому для підвищення точності діагностики та оцінювання потенційного ризику виникнення передчасних пологів, за наявності симптомів у вагітної, запропоновано виконувати такі діагностичні тести:

- трансвагінальне ультразвукове вимірювання довжини шийки матки;

- виявлення у вагінальних виділеннях фетального фібронектину – fFN, фосфорильованого протеїну-1, що зв'язує інсуліноподібний фактор росту – IGFBP-1, плацентарного альфа-мікроглобуліну-1 – PAMG-1 (рис. 2) [28, 31, 36].

Фетальний фібронектин (fFN) – це ізоформа фібронектину з унікальною ділянкою III-CS. Він є основним глікопротеїном позаклітинного хоріодецидуального матриксу, який знаходиться в амніотичній рідині та переважно на межі хоріонічної (плодової) та децидуальної (материнської) тканин [28, 36, 46].

У сироватці крові та амніотичній рідині концентрація fFN висока протягом всієї вагітності, а виявлення його у цервікальному секреті можливе до 22 тиж або після 37 тиж вагітності. Для визначення вмісту fFN у цервіко-вагінальному секреті застосовують метод імуноферментного аналізу. Концентрація fFN у ва-

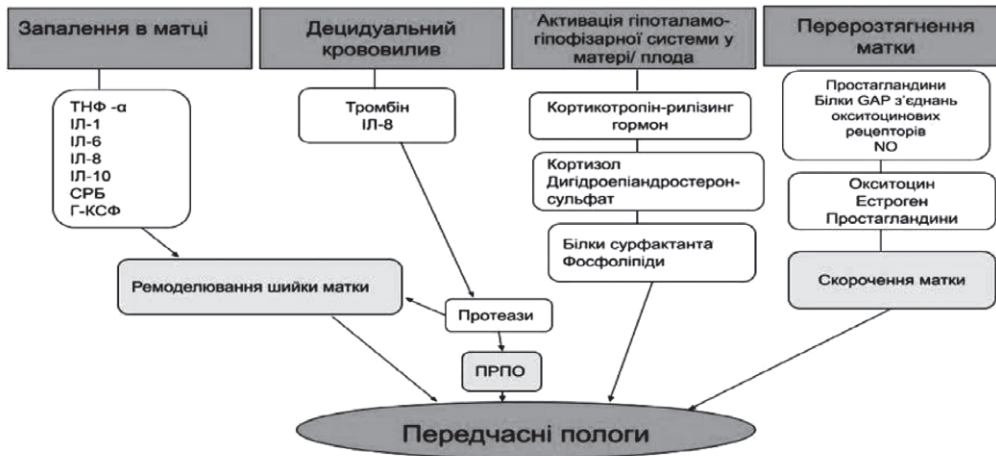


Рис. 1. Ланки патогенезу передчасних пологів

(Примітки: ТНФ-α – фактор некрозу пухлини; ІЛ – інтерлейкіни 1,6,8,10; СРБ – С-реактивний білок; Г-КСФ – гранулоцитарно-макрофагальний колонієстимулювальний фактор; NO – оксид азоту; Білки GАР – білки-активатори ГТФ-азної активності [34])

гінальному секреті понад 50 нг/мл у терміні вагітності від 22 до 37 тиж пов'язана із підвищеним ризиком передчасних пологів протягом найближчих 7 діб. Тест на визначення fFN доступний у двох основних формах в країнах Європейського Союзу та США, наразі не доступний на території України [28, 36, 46].

Нещодавно розроблено кількісний експрес-тест на fFN. В одному дослідженні продемонстровано вищу клінічну цінність порівняно з традиційним якісним тестом. Однак в іншому дослідженні дійшли висновку, що кількісний тест не поліпшує прогнозування передчасних пологів протягом 7 днів порівняно з якісним тестом на fFN у поєднанні з вимірюванням довжини шийки матки [36, 46].

Фосфорильований протеїн-1, що зв'язує інсуліноподібний фактор росту (ph IGFBP-1), виробляється плацентарними

децидуальними клітинами і визначається у цервікальному слизі. Для якісного визначення білка матеріал з піхви беруть за допомогою гінекологічного дзеркала у період між 22-м та 36-м тижнями вагітності [36, 46].

Через 5 хв отримують результат за допомогою експрес-проби з імпрегнованим субстратом на основі імунохроматографії (Actim Partus, Medix Biochemica, Кауніайнен, Фінляндія) [34, 36, 46].

Плацентарний альфа-1 мікроглобулін (PAMG-1) – це ще один глікопротеїд, який продукується децидуальною оболонкою і знаходиться у високих концентраціях в амніотичній рідині. Для його виявлення вагінальний мазок з піхви беруть без використання гінекологічного дзеркала у вагітних у терміні від 20 до 37 тиж гестації. Результат отримують вже через 5 хв за допомогою імунологічного експрес-тесту з імпрегно-

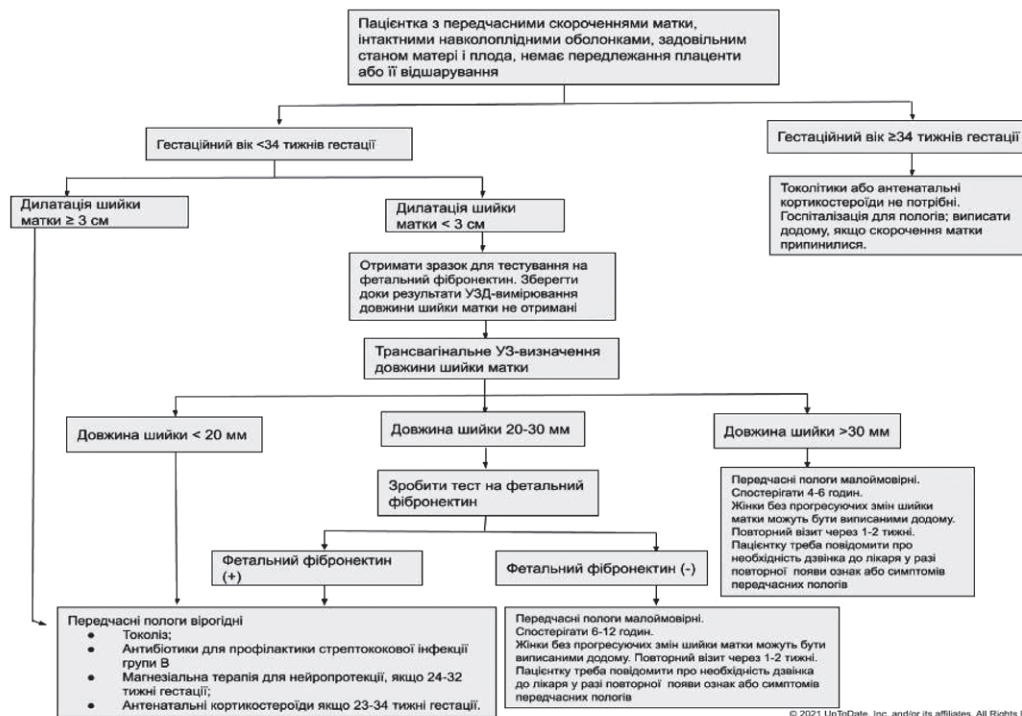


Рис. 2. Алгоритм ведення вагітної з підозрою на передчасні пологи [34]

Порівняльна таблиця ефективності біохімічних маркерів прогнозування передчасних пологів [36, 46]

Біомаркер	Назва тесту	Граничні показники	Абс.	SN (%)	SP (%)	Позитивне прогностичне значення (%)	Негативне прогностичне значення (%)
Якісне виявлення фФН [54]	Тест-система fFN/QuikCheck	50 нг/мл	4285	76	83	25	98
Кількісне визначення фФН [33]	Тест-система fFN 10Q Analyser	10 нг/мл	350	96	42	29	98
		50 нг/мл	350	91	65	39	97
		200 нг/мл	350	71	84	52	92
		500 нг/мл	350	42	96	71	87
phIGFBP-1	Actim Partus	10 нг/мл	2159	67	79	35	93
PAMG-1	PartoSure	1 нг/мл	353	84	95	77	97

Примітка: фФН – фетальний фібронектин; phIGFBP-1 – фосфорильований протеїн-1, що зв'язує інсуліноподібний фактор росту; PAMG-1 – плацентарний альфа-мікроглобулін-1; SN – чутливість; SP – специфічність.

ваним субстратом (PartoSure Test, Parsagen Diagnostics, Inc., США) [36, 46].

За межами України з 2017 року для визначення ризику передчасних пологів доступний *PreTRM Test*, який базується на визначенні співвідношення у крові білка-4, що зв'язує інсуліноподібний фактор росту (ІВР4), і глобуліну, що зв'язує статеві гормони (SHBG). Цей тест має чутливість 75% та специфічність 74% в прогнозуванні передчасних пологів.

У таблиці приведено порівняння специфічності, чутливості і ефективності цих тестів в прогнозуванні передчасних пологів протягом 7 днів у жінок з симптомами.

Правильне визначення жінок, які народять передчасно, дозволяє вчасно здійснити заходи, що спрямовані на покращання прогнозу новонародженого, а саме:

- курс профілактики респіраторного дистрес-синдрому (РДС) новонародженого кортикостероїдами;
- профілактика стрептококової інфекції групи В;
- магnezіальна терапія для протекції нервової системи плода;
- транспортування до закладу III рівня перинатальної допомоги [1, 12, 24, 37, 39, 40].

Обрана тактика і об'єм втручання залежать від терміну вагітності. У разі виникнення передчасних пологів у жінок до 34 тиж вагітності рекомендуються такі заходи.

Токолітична терапія

Проводять токолітичну терапію з метою затримки пологів до 48 год, для досягнення максимального фетального ефекту кортикостероїдів і, за потреби, для переведення жінки у медичний заклад III рівня надання перинатальної допомоги [25, 41, 47].

1. З 24 до 32 тиж вагітності жінкам у якості токолітика для затримання пологів пропонується індометацин як терапія першої лінії [25, 40, 41]. Протипоказаннями до його використання є наявність у матері тромбоцитарної дисфункції, коагулопатії, печінкової, ниркової дисфункції, пептичної виразки або бронхіальної астми (у жінок з гіперчутливістю до ацетилсаліцилової кислоти). Крім того, рекомендовано уникати використання індометацину в терміні гестації більше 32 тиж, а курс лікування не повинен перевищувати 72 год через ризик передчасного звуження або закриття боталової протоки і виникнення маловоддя [41, 47].

Для інгібування пологової діяльності використовують такі дози індометацину: 50–100 мг – у якості навантажувальної дози (перорально або ректально) з переходом на підтримувальну дозу – 25 мг перорально кожні 4–6 год [41, 47].

2. Для жінок у терміні гестації 32–34 тиж, які є кандидатами для токолізу, пропонується ніфедипін як препарат першої лінії [1, 41, 47].

Він справляє такі побічні ефекти, як запаморочення, почервоніння обличчя, гіпотензія, серцебиття (через розвиток периферійної вазодилатації, яка рефлекторно підвищує частоту серцевих скорочень; цей механізм компенсації виникає у жінок з нормальною функцією міокарда) [47].

Для токолізу спочатку вживають навантажувальну дозу 20–30 мг ніфедипіну перорально з переходом на підтримувальну – 10–20 мг перорально кожні 3–8 год до 48 год, максимальна доза ніфедипіну становить 180 мг/добу [1, 41, 47].

3. Якщо препарат першої лінії не інгібує скорочення матки, рекомендовано припинити його введення і розпочати терапію препаратами другої лінії. У терміні вагітності 24–32 тиж до таких препаратів належить ніфедипін, а у терміні 32–34 тиж гестації – тербуталін (агоніст β_2 -адренорецепторів) [25, 47]. Рекомендовано уникати одночасного використання декількох токолітиків через підвищений ризик побічних ефектів і відсутність доказовості кращої ефективності [41, 47].

При використанні тербуталіну можливий розвиток таких побічних ефектів, як тахікардія, гіпотензія, тремор, серцебиття, задишка, дискомфорт за грудниною, набряк легень, гіпокаліємія та гіперглікемія [41, 47].

Використовують наступний режим уведення тербуталіну: 0,25 мг підшкірно кожні 20–30 хв, до 4 доз або до моменту досягнення токолізу. Потім 0,25 мг кожні 3–4 год, доки маткові скорочення будуть відсутні протягом 24 год [41, 47].

Також використовують такі препарати у якості токолітиків, але вони менш ефективні:

1. Атосібан. Його основна дія – блокування рецепторів окситоцину, що сприяє зниженню тонуусу міометрія і зменшенню скоротливості матки. Відсутність системного впливу на матір та плід, а також небезпечних побічних реакцій вирізняють антагоністів рецепторів окситоцину серед інших токолітичних препаратів. Безпека для матері та плода дає можливість використовувати цей токолітичний засіб на догоспітальному етапі під час транспортування до акушерського відділення III рівня надання медичної допомоги [1, 22, 47].

Але мета-аналіз 2014 року рандомізованих клінічних досліджень, які порівнювали дію антагоністів окситоцинових рецепторів (атосібан, барусібан) з плацебо для пригнічення передчасних пологів, довів, що використання цих препаратів не зменшує ризику передчасних пологів протягом 48 год після початку лікування (ВР 1,05; 95% ДІ: 0,15–7,43; два дослідження, 152 жінки) [22]. Ураховуючи суперечливі висновки, препарат потребує подальших досліджень.

2. Сульфат магнію. Мета-аналіз рандомізованих клінічних досліджень 2014 року, які порівнювали сульфат магнію з плацебо, засвідчив, що він не знижує ризику передчасних пологів протягом 48 год після початку його уведення (ВР 0,56; 95% ДІ: 0,27–1,14; три дослідження, 182 жінки) [12, 24, 41].

3. Донори оксиду азоту (нітрогліцерин). Мета-аналіз рандомізованих клінічних досліджень 2014 року, що порівнював нітрогліцерин з плацебо (3 дослідження), агоністами бета-адренорецепторів (9 досліджень) і ніфедипіном (1 дослідження), продемонстрував, що використання нітрогліцерину суттєво не збільшило тривалості вагітності більше 48 год з початку виникнення пологової активності [17].

Доведено, що ліжковий режим, підвищена гідратація, седативні препарати, призначення антибіотиків та застосування прогестерону неефективні для попередження передчасних пологів [2, 30, 41–43, 47]

Профілактика респіраторного дистресу плода

Токोलітична терапія дає час для проведення антенатального курсу кортикостероїдами, який знижує кількість випадків респіраторного дистрес-синдрому, внутрішньоплодочкових крововиливів, некротизуючого ентероколіту, сепсису та неонатальної смерті приблизно на 50% [13, 23, 32, 39, 41].

У терміні вагітності <22 тиж кортикостероїди не застосовують у зв'язку з тим, що у плода ще недостатня кількість примітивних альвеол, на які може вплинути препарат.

У терміні від 22+0 до 22+6 тижнів необхідне спільне консультування вагітної неонатологом, акушером-гінекологом з приводу доцільності проведення антенатального курсу кортикостероїдами. Вагітна може отримати його тільки у тому випадку, якщо планується інтенсивна терапія новонародженого [13, 15, 39, 32].

При цьому жінка має бути поінформована, що при уведенні антенатальних кортикостероїдів шанс вижити у новонародженого вище (38,5% порівняно з 17,7%), і виживання без значних захворювань становить 4,4% і 1,0% відповідно. У дітей, народжених у ці терміни, можливі: виникнення внутрішньоплодочкового крововиливу, розвиток кістозної перивентрикулярної лейкомаляції, некротизуючого ентероколіту, інфекції, тяжкої ретинопатії недоношених та хронічного захворювання легень [13, 15, 33, 39, 40].

Відповідно до більшості рекомендацій, курс антенатальних кортикостероїдів проводять всім вагітним у терміні гестації від 23+0 до 33+6 тижнів, які мають високий ризик передчасних пологів протягом наступних 7 днів [13, 15, 40].

Цей курс включає уведення бетаметазону у кількості 12 мг внутрішньом'язово кожні 24 год – усього 2 дози або 4 дози по 6 мг дексаметазону внутрішньом'язово через кожні 12 год. Є суперечливі дані, що бетаметазон має перевагу над дексаметазоном [13, 23, 39].

До 34 тиж можливе проведення повторного антенатального курсу кортикостероїдами, якщо є ризик передчасних пологів протягом наступних 7 днів і симптоми ще спостерігаються або з'явилися знову. Але лише за умови, якщо гестаційний вік під час проведення першого курсу був ≤ 28 тиж і від останнього уведення препарату минуло більше 7–10 діб. Переваги двох курсів у разі існування загрози передчасних пологів є доведеними, а негативний вплив на фізичний розвиток плода виникає у разі призначення ≥ 4 курсів. Але вже у цьому випадку одноразово вводять 12 мг бетаметазону [13, 23, 32, 33].

Нейропротекція плода

З метою нейропротекції плода рекомендовано проводити магnezіальну терапію при передчасних пологах у терміні від 24 до 32 тиж гестації [24, 27]. У 5 рандомізованих контрольованих дослідженнях, з яких у 4 нейропротекція плода була першочерговою метою, відносний ризик (ВР) церебрального

паралічу становив 0,69 (95% довірчий інтервал (ДІ): 0,54–0,87) та моторної дисфункції у новонароджених – ВР 0,61 (95% ДІ: 0,44–0,85) без впливу на смертність або інші неврологічні порушення чи інвалідність протягом перших років життя. Найбільшу перевагу малюки отримують при призначенні сульфату магнію до 30+0 тижнів вагітності [16, 24, 27, 49].

Рекомендовано вводити навантажувальну дозу 4 г сухої речовини сульфату магнію протягом 20 хв внутрішньовенно з переходом на підтримувальну дозу 1 г/год. Уведення препарату припиняють після народження дитини або після 24 год магnezіальної терапії, якщо пологи не відбулись [16, 24, 39].

Протипоказанням до введення сульфату магнію є Myasthenia Gravis, у зв'язку з тим, що його використання може спровокувати міастенічний криз [6, 12]. Також слід уникати його застосування у жінок з міокардіальною дисфункцією та порушеннями роботи провідної системи серця через антиінотропний ефект препарату. У разі зниженої функції нирок через порушення процесу елімінації препарат може розвинути магнезіальна токсичність [12, 16].

Під час проведення магnezіальної нейропротекції потрібно обов'язково контролювати у жінки глибокі сухожилкові рефлекси та кількість виділення сечі за годину. Підтримувальну фазу терапії можна продовжувати, тільки якщо наявний колінний рефлекс (втрата рефлексів є першим проявом симптоматичної гіпермагнемії), частота дихання – більше 12 за 1 хв, а сечі виділяється більше 100 мл протягом 4 год [24, 49].

Антибіотикопрофілактика неонатальної інфекції, спричиненої стрептококом групи В

Стрептокок групи В (СГВ або Streptococcus agalactiae) колонізує травний тракт і статеві шляхи 15–40% вагітних [5, 8, 14, 18, 26]. Хоча ця колонізація безсимптомна, вона є критичною детермінантою інфекції у новонароджених та дітей грудного віку (до 90 днів), у яких СГВ є найчастішою причиною бактеріальної інфекції, зокрема менінгіту і сепсису [4, 5, 8, 20, 38].

При негативних результатах культурального дослідження СГВ немає необхідності проводити антибіотикопрофілактику лише протягом наступних 5 тиж, оскільки бактеріологічні дослідження не мають предиктивної цінності більше цього терміну [4, 5, 8].

Рекомендовано проводити антибіотикопрофілактику, якщо:

- Статус носійства СГВ невідомий і позитивний будь-який з критеріїв:
 - почались передчасні пологи (термін гестації менше 37+0 тижнів) *або*
 - температура тіла матері $\geq 38,0^{\circ}\text{C}$ *або*
 - минуло 18 год з моменту порушення цілісності плодкових оболонок [8].
- Виявлення СГВ при бактеріологічному дослідженні матеріалу з промежини або прямої кишки [5] *або*
- В анамнезі є народження дитини з ранньою інфекцією СГВ [8, 26] *або*
- Бактеріурія СГВ у будь-якій кількості протягом даної вагітності [18, 26, 38].

Ефективність антибіотикопрофілактики найвища, коли до народження дитини залишається мінімум 4 год [10, 14, 18, 45]. Пероральний шлях вживання антибіотиків не рекомендований [45].

ACOG виділяють такі схеми антибіотикопрофілактики:

- пеніцилін G – 5 млн МО внутрішньовенно, потім 2,5–3 млн МО кожні 4 год до народження дитини,
- ампіцилін – 2 г внутрішньовенно у якості навантажувальної дози і 1 г кожні 4 год до народження дитини – підтримувальна доза.

Для пацієнок з алергією на пеніцилін та низьким ризиком анафілактичного шоку можливе внутрішньовенне введення цефазоліну 2 г з переходом на 1 г кожні 8 год до народження дитини.

За наявності алергії на пеніцилін і високого ризику анафілактичного шоку перевагу надають кліндаміцину по 900 мг внутрішньовенно кожні 8 год до пологів або ванкоміцину 2 г внутрішньовенно з переходом на 1 г кожні 12 год до народження дитини [26].

Профілактика передчасних пологів

До профілактично-лікувальних заходів, які проводять жінкам з групи високого ризику передчасних пологів, належать: застосування прогестерону, накладання серкляжу на шийку матки, використання акушерського песарію [7, 11, 19, 21, 28, 34].

Застосування прогестерону може зменшити ризик передчасних пологів приблизно у третини жінок з одноплідною вагітністю, які мали спонтанні передчасні пологи раніше, та у жінок з короткою шийкою матки, виявленою при трансвагінальному УЗД під час поточної вагітності [34].

Жінкам з одноплідною вагітністю, які раніше мали спонтанні передчасні пологи, доцільним буде профілактичне введення прогестерону. Його застосування починають з II триместра (від 16 до 20 тиж) і продовжують до 36 тиж гестації. Доцільні варіанти включають вагінальні супозиторії 100 або 200 мг на добу, вагінальний гель 8% 90 мг на добу або таблетки 100 мг мікронізованого прогестерону [34].

Важливим елементом антенатального спостереження жінок з групи високого ризику передчасних пологів є оцінювання довжини шийки матки за допомогою трансвагінального УЗД. У разі виявлення до 24 тиж вагітності вкорочення шийки матки ≤ 25 мм – розглянути можливість накладання шва на шийку матки [7].

У жінок із довжиною шийки матки у II триместрі ≤ 25 мм і відсутністю попередніх спонтанних передчасних пологів пропонується щоденне лікування вагінальним прогестероном до 36 тиж вагітності [34].

Застосування прогестерону для профілактики передчасних пологів здається безпечним, оскільки у дослідженнях протягом двох наступних років після використання прогестерону не було виявлено доведених ризиків [34].

Серкляж шийки матки – це хірургічна процедура, за якої шви, дроти або синтетичну стрічку використовують для зміцнення шийки матки. Шляхом механічного збільшення міцності шийки матки може зменшитися ризик несприятливих подій, пов'язаних із цервікальною недостатністю, у тому числі передчасних пологів [3, 7, 19, 35].

Кандидатами для проведення процедури є:

- Жінки з цервікальною недостатністю, які багаторазово мали аборти у II триместрі та / або передчасні пологи. Серкляж краще виконувати у терміні 12–14 тиж вагітності [3, 7, 19].

- Жінки з одноплідною вагітністю, передчасними пологами в анамнезі та виявленою короткою шийкою матки (≤ 25 мм) при трансвагінальному УЗД у терміні гестації від 18 до 23+6 тижнів [3, 7, 19, 21].

- Жінки з цервікальною недостатністю, що була виявлена під час пальцевого дослідження або обстеження шийки матки у дзеркалах у терміні гестації від 18 до 23+6 тижнів [3, 19, 21].

Мета-аналіз рандомізованих клінічних досліджень серкляжу порівняно з відсутністю серкляжу при одноплідній вагітності у 2017 році засвідчив, що розміщення серкляжу зменшує ризик передчасних пологів у терміні < 34 тиж (ВР 0,77; 95% ДІ: 0,66–0,89; дев'ять досліджень, 2415 жінок), а також передчасних пологів у терміні гестації < 37 тиж (ВР 0,80; 95% ДІ: 0,69–0,95) і, ймовірно, передчасних пологів до 28 тиж (ВР 0,80; 95% ДІ: 0,64–1,00). Не було випадків смертей новонароджених та занадто мало досліджень, щоб оцінити, чи існують

відмінності в ефективності при використанні серкляжу за різними показаннями [21, 35].

Трансвагінальне розміщення акушерського песарію використовують для підтримання шийки матки і зміни її напрямку у бік крижів, а також для часткового відведення внутрішньоматкового тиску на передню стінку матки внаслідок вентральнокосого положення песарію і сакралізації шийки матки. Це сприяє зменшенню навантаження на неспроможну шийку матки внаслідок перерозподілу тиску плідного яйця на тазове дно. Нещодавно проведені рандомізовані дослідження з приводу вивчення ефекту дали суперечливі результати [11].

В одному дослідженні встановлено зниження частоти передчасних пологів з 27% до 6%, тоді як в іншому дослідженні виявлено, що передчасні пологи частіше спостерігалися у групі песарію (9,4%) порівняно з контрольною групою (5,5%) [11].

ВИСНОВКИ

Необхідно належним чином ідентифікувати жінок з групи ризику передчасних пологів за сукупністю факторів (вік, стать плода, психосоціальні навантаження, попередній кесарів розтин, передчасні пологи в анамнезі та ін.). З цією ж метою сонографічне вимірювання довжини шийки матки за допомогою трансвагінального УЗД рекомендоване всім вагітним незалежно від акушерського анамнезу на 18–23+6 тижнях вагітності. На сьогодні ультразвукове вимірювання довжини шийки матки і визначення PAMG-1 або кількісне оцінювання fFN є кращими тестами для виявлення або виключення ризику передчасних пологів.

Клінічно здоровим жінкам, які мають коротку шийку матки (≤ 25 мм) у II триместрі вагітності, з одноплідною або багатоплідною вагітністю і незалежно від акушерського анамнезу рекомендоване лікування вагінальним прогестероном для профілактики передчасних пологів і захворюваності новонароджених.

Токолітичні лікарські засоби ніколи не демонстрували поліпшення перинатальних показників здоров'я, хоча здатні зупинити перейми. Використання цих засобів рекомендується тільки з певною метою (застосування кортикостероїдів і / або транспортування вагітної).

Використання кортикостероїдів (бетаметазон або дексаметазон) показано лише за крайньої необхідності (коротка шийка матки, і/або позитивний фібронектин, або ранній плановий кесарів розтин). Повторне застосування стероїдів можливе один раз у монодозі (12 мг) і тільки до 32 тиж вагітності.

Сульфат магнію використовують лише з метою нейропротекції плода при неминучих передчасних пологах до 32 тиж вагітності.

Передчасний термін вагітності не є показанням до кесарева розтину, за винятком наявності конкретних акушерських показань. Вагінальні пологи є безпечним і загальноприйнятим способом народження дітей при одноплідній вагітності і двійні у разі головного передлежання першого плода. Кесарів розтин рекомендований у разі затримки внутрішньоутробного росту плода, тазового передлежання і для двійні – при не головному передлежанні першого плода. Проведення кесарева розтину не показано, але можливе для дітей на ранніх термінах вагітності (22–25 тиж).

Інструментальна допомога при народженні не рекомендується на ранніх термінах вагітності. Однак, за необхідності, перевага надається накладанню вихідних щипців, а не вакуумній екстракції, у терміні до 34 тиж вагітності. Украв важливе відстрочене (через 1–3 хв) перетискання пуповини після народження недоношених дітей, що значно поліпшує прогноз для новонародженого.

Відомості про авторів

Петренко Євген Вікторович – Кафедра акушерства, гінекології та перинатології ФПО Дніпровського державного медичного університету, 49044, м. Дніпро, вул. Володимира Вернадського, 9; тел.: (056) 766-48-48, (066) 777-27-72. E-mail: vipdoc2@gmail.com
<https://orcid.org/0000-0002-4679-3347>

Струбчевська Катерина Русланівна – КНП «Криворізький міський клінічний пологовий будинок № 1» Криворізької міської ради, 50000, м. Кривий Ріг, площа Визволення, 11; тел.: (056) 492-37-74. E-mail: k.s11051997@gmail.com
<https://orcid.org/0000-0001-8330-1180>

Information about authors

Petrenko Yevhen V. – Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology Dnipro State Medical University, 49044, Dnipro, Vladimir Vernadsky st., 9; tel.: (056) 766-48-48, (066) 777-27-72. E-mail: vipdoc2@gmail.com
<https://orcid.org/0000-0002-4679-3347>

Strubchevska Kateryna R. – Kryvyi Rih City Clinical Maternity Hospital № 1, Kryvyi Rih City Council, 50000, Kryvyi Rih, Vyzvolennya Square, 11; tel.: (056) 492-37-74. E-mail: k.s11051997@gmail.com
<https://orcid.org/0000-0001-8330-1180>

Сведения об авторах

Петренко Евгений Викторович – Кафедра акушерства, гинекологии и перинатологии ФПО Днепропетровского государственного медицинского университета, 49044, г. Днепр, ул. Владимира Вернадского, 9, тел.: (056) 766-48-48, (066) 777-27-72. E-mail: vipdoc2@gmail.com
<https://orcid.org/0000-0002-4679-3347>

Струбчевская Екатерина Руслановна – КНП «Криворожский городской клинический родильный дом № 1» Криворожского городского совета, 50000, г. Кривой Рог, площадь Освобождения, 11; тел.: (056) 492-37-74. E-mail: k.s11051997@gmail.com
<https://orcid.org/0000-0001-8330-1180>

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

- Ali A.A., Sayed A.K., El Sherif L., Loutfi G.O., Mohamed Ahmed A.M., Mohamed H.B., Anwar A.T., Taha A.S., Yahia R.M., Elgebaly A., Abdel-Daim M.M. Systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials of atosiban versus nifedipine for inhibition of preterm labor. *Int J Gynaecol Obstet.* 2019 May;145(2):139-148.
- Acosta E.P., Grigsby P.L., Larson K.B., et al. Transplacental transfer of Azithromycin and its use for eradicating intra-amniotic ureaplasma infection in a primate model. *J Infect Dis.* 2014; 209:898.
- Alfirevic Z., Stampalija T., Medley N. Cervical stitch (cerclage) for preventing preterm birth in singleton pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017; 6:CD008991.
- Baker C. J., Barrett F. F. Transmission of group B streptococci among parturient women and their neonates. *J Pediatr.* 1973; 83:919.
- Baker C. J. Neonatal group B streptococcal disease: Prevention. UpToDate. <https://www.uptodate.com/contents/neonatal-group-b-streptococcal-disease-prevention> [subscription required]. Accessed January 9, 2021.
- Benshushan A., Rojansky N., Weinstein D. Myasthenia gravis and pre-eclampsia. *Isr J Med Sci.* 1994; 30:229.
- Berghella V., Odibo A. O., To M. S., et al. Cerclage for short cervix on ultrasonography: meta-analysis of trials using individual patient-level data. *Obstet Gynecol.* 2005; 106:181.
- Boyer K. M., Gadzala C. A., Kelly P. D., et al. Selective intrapartum chemoprophylaxis of neonatal group B streptococcal early-onset disease. II. Predictive value of prenatal cultures. *J Infect Dis.* 1983; 148:802.
- Chao T. T., Bloom S. L., Mitchell J. S., et al. The diagnosis and natural history of false preterm labor. *Obstet Gynecol.* 2011; 118:1301.
- Colicchia L. C., Lauderdale D. S., Du H, et al. Recurrence of group B streptococcus colonization in successive pregnancies. *J Perinatol.* 2015; 35:173.
- Conde-Agudelo A, Romero R, Nicolaides KH. Cervical pessary to prevent preterm birth in asymptomatic high-risk women: a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol.* 2020; 223:42.
- 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 Aug 15; (8) :CD001060.
- Crowther C. A., Middleton P. F., Voysey M., et al. Effects of repeat prenatal corticosteroids given to women at risk of preterm birth: An individual participant data meta-analysis. *PLoS Med.* 2019; 16:e1002771.
- de Cueto M, Sanchez M. J., Sampeiro A, et al. Timing of intrapartum ampicillin and prevention of vertical transmission of group B streptococcus. *Obstet Gynecol* 1998. 91:112.
- Deshmukh M, Patole S. Antenatal corticosteroids in impending preterm deliveries before 25 weeks' gestation. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2018; 103:F173.
- Doyle L. W., Crowther C. A., Middleton P., Marret S. Antenatal magnesium sulfate and neurologic outcome in preterm infants: A systematic review. *Obstet Gynecol.* 2009; 113:1327.
- Duckitt K., Thornton S., O'Donovan O. P., Dowsell T. Nitric oxide donors for treating preterm labour. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014 May 8;2014(5) :CD002860.
- Edwards M. S., Nizet V., Baker C. J. Group B Streptococcal Infections. In: Remington and Klein's Infectious Diseases of the Fetus and Newborn Infant, 8th ed, Wilson CB, Nizet V, Maldonado YA, et al (Eds), Elsevier, Philadelphia. 2016. – P.411.
- Errol R. Norwitz. Transvaginal cervical cerclage. UpToDate. <https://www.uptodate.com/contents/transvaginal-cervical-cerclage> [subscription required]. Accessed March 31, 2021.
- Fairlie T., Zell E. R., Schrag S. Effectiveness of intrapartum antibiotic prophylaxis for prevention of early-onset group B streptococcal disease. *Obstet Gynecol.* 2013; 121:570.
- Final report of the Medical Research Council/Royal College of Obstetricians and Gynaecologists multicentre randomised trial of cervical cerclage. MRC/RCOG Working Party on Cervical Cerclage. *Br J Obstet Gynaecol.* 1993; 100:516.
- Flenady V., Reinebrant H. E., Liley HG, et al. Oxytocin receptor antagonists for inhibiting preterm labour. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014 Jul 20;(3):CD004452.
- Garite TJ, Kurtzman J, Maurel K, et al. Impact of a 'rescue course' of antenatal corticosteroids: a multicenter randomized placebo-controlled trial. *Am J Obstet Gynecol.* 2009; 200:248.e1.
- Gentle S. J., Carlo W. A., Tan S, et al. Association of Antenatal Corticosteroids and Magnesium Sulfate Therapy With Neurodevelopmental Outcome in Extremely Preterm Children. *Obstet Gynecol.* 2020; 135:1377.
- Haas D. M., Imperiale T. F., Kirkpatrick P. R., Klein R. W., Zollinger T.W., Goli-chowski A. M. Tocolytic therapy: a meta-analysis and decision analysis. *Obstet Gynecol.* 2009; 113(3):585-594.
- Hughes R. G., Brocklehurst P., Steer P. J., Heath P, Stenson B. M. on behalf of the Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Prevention of early-onset neonatal group B streptococcal disease. Green-top Guideline No. 36. *BJOG.* 2017;124:e280–e305.
- Hyagriv N. S., Himes K. P. Neuroprotective effects of in utero exposure to magnesium sulfate. UpToDate. <https://www.uptodate.com/contents/neuroprotective-effects-of-in-utero-exposure-to-magnesium-sulfate> [subscription required]. Accessed January 9, 2021.
- Iams J. D. Prediction and early detection of preterm labor. *Obstet Gynecol.* 2003; 101:402.
- Kelly R., Holzman C., Senagore P., et al. Placental vascular pathology findings and pathways to preterm delivery. *Am J Epidemiol.* 2009; 170:148.
- Kovacevich G. J., Gaich S. A., Lavin J. P., et al. The prevalence of thromboembolic events among women with extended bed rest prescribed as part of the treatment for premature labor or preterm premature rupture of membranes. *Am J Obstet Gynecol.* 2000; 182:1089.
- Lockwood C., Preterm labor: Clinical findings, diagnostic evaluation, and initial treatment. UpToDate. <https://www.uptodate.com/contents/preterm-labor-clinical-findings-diagnostic-evaluation-and-initial-treatment> [subscription required]. Accessed January 8, 2021.
- McEvoy C., Schilling D., Peters D., et al. Respiratory compliance in preterm infants after a single rescue course of antenatal steroids: a randomized con-

- trolled trial. *Am J Obstet Gynecol.* 2010; 202:544.e1.
33. Men-Jean Lee, Guinn D. Antenatal corticosteroid therapy for reduction of neonatal respiratory morbidity and mortality from preterm delivery. *UpToDate* www.uptodate.com/contents/antenatal-corticosteroid-therapy-for-reduction-of-neonatal-respiratory-morbidity-and-mortality-from-preterm-delivery [subscription required]. Accessed January 8, 2021.
34. Norwitz E. R. Progesterone supplementation to reduce the risk of spontaneous preterm birth. *UpToDate*. www.uptodate.com/contents/progesterone-supplementation-to-reduce-the-risk-of-spontaneous-preterm-birth?source=history_widget#H22816883 [subscription required]. Accessed January 24, 2021.
35. Owen J., Hankins G., Iams J. D., et al. Multicenter randomized trial of cerclage for preterm birth prevention in high-risk women with shortened midtrimester cervical length. *Am J Obstet Gynecol.* 2009; 201: 375.e 1.
36. Palacio M., Kuhnert M., Berger R., Larios C. L., Marcellin L. Meta-analysis of studies on biochemical marker tests for the diagnosis of premature rupture of membranes: comparison of performance indexes. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2014; 14:183.
37. Practice bulletin no. 171: management of preterm labor. *Obstet Gynecol.* 2016;128(4): e 155-e164.
38. Prevention of Group B Streptococcal Early-Onset Disease in Newborns: ACOG Committee Opinion, Number 797. *Obstet Gynecol.* 2020; 135:e51.
39. Renzo Di., Cabero Roura L., Facchinetti F., Helmer H., Hubinont C., Jacobsson B., Jorgensen J. S., Lamont R. F., Mikhailov A., Papantoniou N., Radzinsky V., Shennan A., Ville Y., Wielgos M., Visser G. H. A. Керівництво «Передчасні спонтанні пологи та ведення пологів: рекомендації Європейської асоціації перинатальної медицини» 2018. *Perinatology and pediatric.* Ukraine. 2018;3(75).
40. Roberts D., Brown J., Medley N., Dalziel S. R. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017; 3:CD004454.
41. Simhan H. N., Caritis S. Inhibition of acute preterm labor. *UpToDate*. <http://www.uptodate.com/contents/inhibition-of-acute-preterm-labor> [subscription required]. Accessed January 8, 2021.
42. Sosa C. G., Althabe F., Beliz n J. M., Bergel E. Bed rest in singleton pregnancies for preventing preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015 Mar 30; 2015(3): CD003581.
43. Stan C. M., Boulvain M., Pfister R., Hirsbrunner-Almagbaly P. Hydration for treatment of preterm labour. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013Nov 4;(11): CD003096.
44. Thomson A. J., on behalf of the Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Care of Women Presenting with Suspected Preterm Prelabour Rupture of Membranes from 24+0 Weeks of Gestation. *BJOG.* 2019;126: e152–166
45. Turrentine M. A., Greisinger A. J., Brown K. S., et al. Duration of intrapartum antibiotics for group B streptococcus on the diagnosis of clinical neonatal sepsis. *Infect Dis Obstet Gynecol.* 2013; 2013:525878.
46. Vogel I. Biomarkers for the prediction of preterm delivery. *Vogel, P. Thorsen, A. Curry, N. Uldbjerg. Acta Obstet Gynecol Scand.* 2005;84:516-25.
47. Vogel J. P., Nardin J. M., Dowswell T., et al. Combination of tocolytic agents for inhibiting preterm labour. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014 Jul 11;(7):CD006169.
48. Walani S. R. Global burden of preterm birth. *Int J Gynecol Obstet.* 2020; 150: 31–33.
49. Wolf H. T., Huusom L. D., Henriksen T. B., et al. Magnesium sulphate for fetal neuroprotection at imminent risk for preterm delivery: a systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis. *BJOG.* 2020; 127:1180.

Стаття надійшла до редакції 26.04.2021