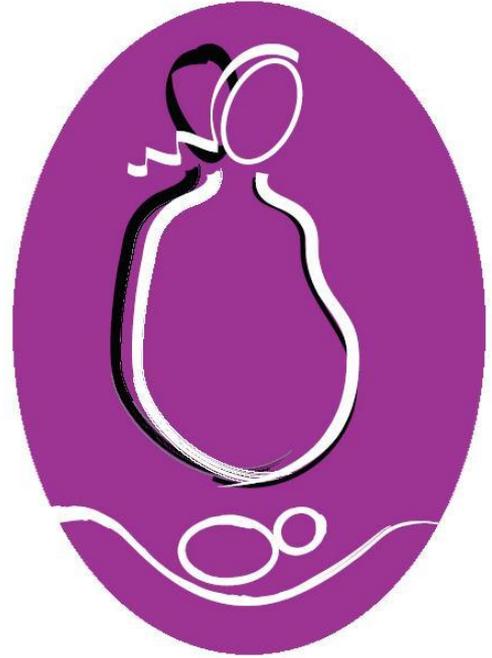


Преждевременные роды



Модуль 12С

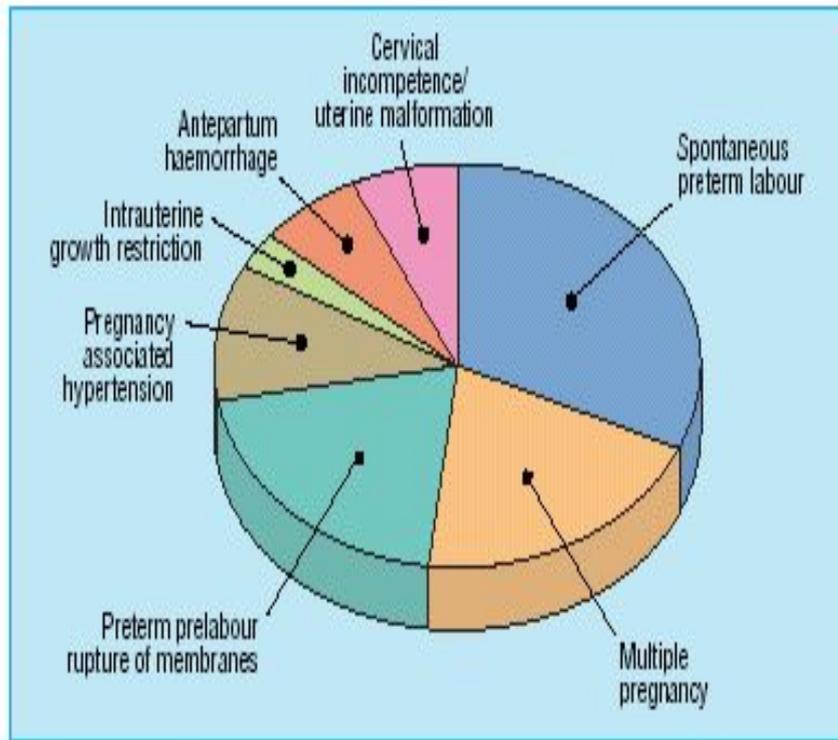


Эффективная перинатальная помощь и уход (ЭПУ)





Преждевременные роды (1)



Causes of preterm birth

- Преждевременные роды являются причиной более 65% случаев перинатальной смертности и около 50% случаев поражения ЦНС, в том числе ДЦП
- Спонтанная преждевременная родовая деятельность или дородовое излитие околоплодных вод (ДИВ) являются причиной около 80% преждевременных родов
- За последние годы частота преждевременных родов в развитых странах не изменилась и составляет 7-11%

Andrew H Shennan, 2003





Преждевременные роды (2)



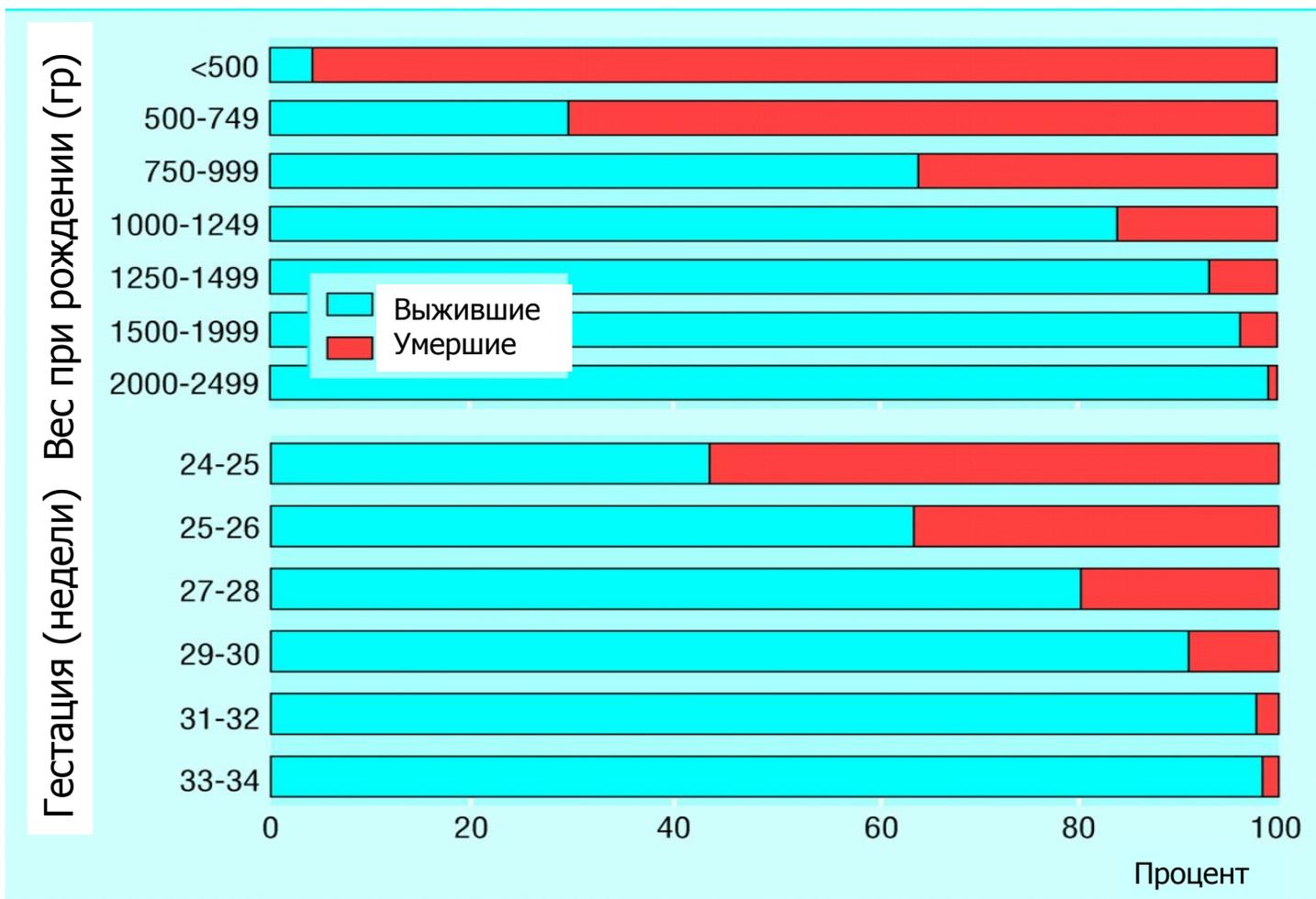
- За последние десять лет:
 - смертность младенцев с весом при рождении 1000-1500 г снизилась с 50% до 5%!
 - смертность младенцев с весом при рождении от 500 до 1000 г снизилась с 90% до 20%!
- В развитых странах 50%-60% перинатальной смертности приходится на детей с массой ниже 1000 г (меньше 1% всех родов)

Martin JA et al, 2002





Смертность, вес при рождении и срок гестации



US NCHS, 2002



Эффективная перинатальная помощь и уход (ЭПУ)





Что способствовало снижению смертности и заболеваемости при преждевременных родах?

- Регионализация перинатальной помощи
- Антенатальное использование кортикостероидов
- Антибиотики при родах
- Организация отделений интенсивной терапии новорожденных (с 1960)
- Совершенствование методов вентиляции легких
- Применение препаратов сурфактанта
- Улучшенный неонатальный уход

Goldenberg RL et al, 1998





Ранняя неонатальная смертность и вес при рождении по уровням медицинских учреждений



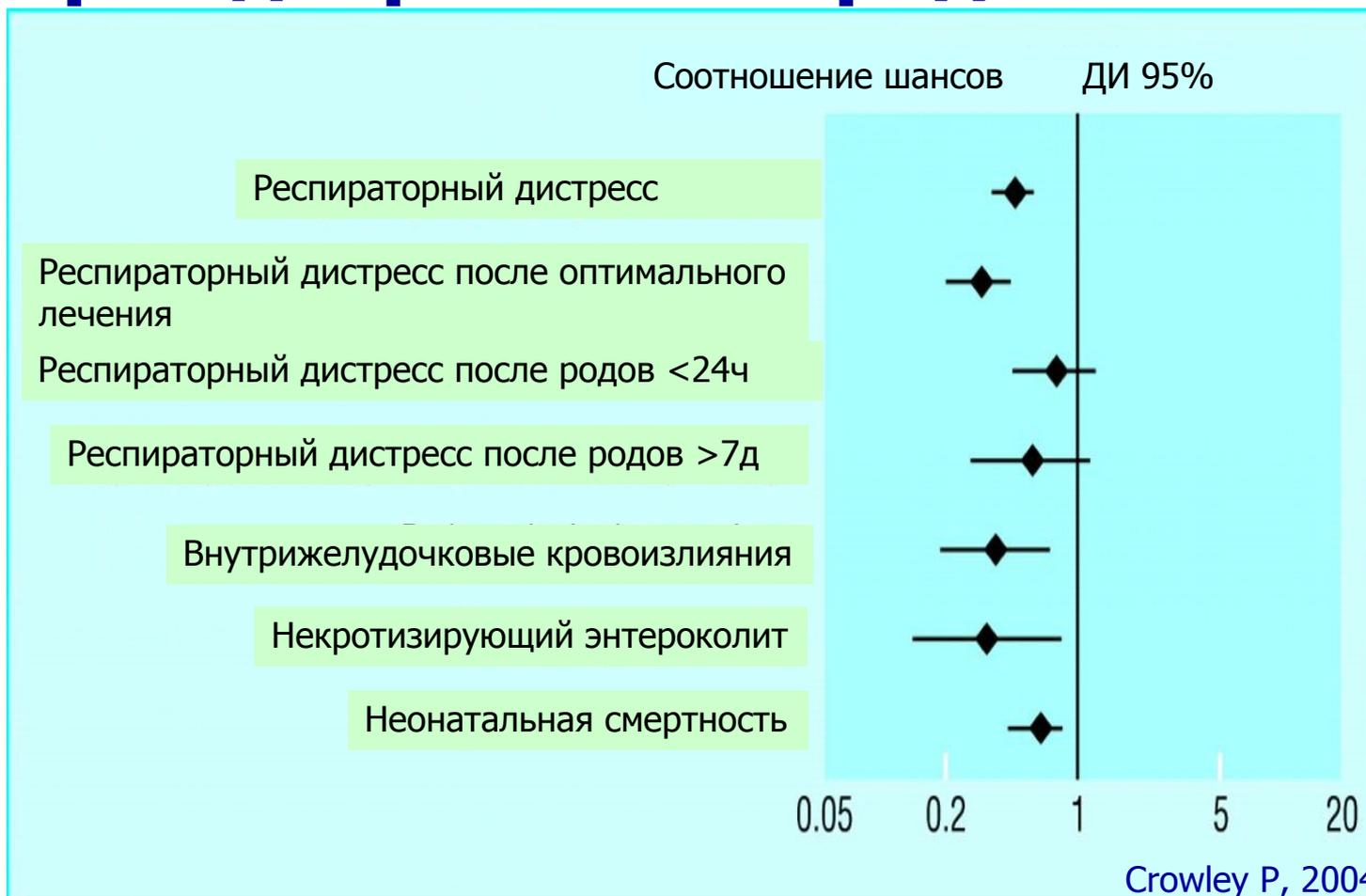
Уровень учреждения		500-749		750-999		1000-1499	
Количество		Число родов	Ранняя неонат смертн ‰	Число родов	Ранняя неонат смертн ‰	Число родов	Ранняя неонат смертн ‰
A	4	58	86	93	11	190	5
B	4	27	148	33	152	90	0
C	4	31	226	51	59	112	54
Итого	12	116	138	177	51	392	18

US NCHS, 2002





Использование кортикостероидов при преждевременных родах





Антибиотики

- Преждевременные роды являются ключевым фактором риска раннего неонатального сепсиса, вызванного стрептококком группы В
- Профилактическое назначение во время родов антибиотика, активного по отношению к стрептококку группы В, значительно снижает заболеваемость недоношенных детей
- Антибиотикопрофилактика сопровождается снижением неонатальной смертности, хотя эффект не столь выражен ($NNT=7000$)

RCOG, 2003





Как предупредить преждевременные роды?

- Определить группы риска
- Принять профилактические меры
- Ранняя диагностика угрозы преждевременных родов
- Лечение возможных преждевременных родов (?)





Факторы риска преждевременных родов

- Возраст 16 лет и младше
- Низкий социальный статус
- Низкий весо-ростовой показатель
- Курение
- Преждевременные роды в анамнезе
- Многоплодная беременность
- Истмико-цервикальная недостаточность
- Патология матки
- Инфекция



Chandrabaran E et al, 2003



Эффективная перинатальная помощь и уход (ЭПУ)





Что использовалось для предотвращения преждевременных родов?

- Улучшенный антенатальный уход
 - Увеличение числа дородовых посещений
 - Постельный режим
 - Психологическая и социальная поддержка
 - Диеты
 - Половое воздержание
 - Госпитализация в «критические сроки»
 - Раннее профилактическое назначение
 - Токолитиков
 - Сульфата магния
 - Препаратов кальция
 - Прогестогены, и т.д.





Улучшенный антенатальный уход



- 11 Рандомизированных клинических исследований (РКИ) в Европе, США, Латинской Америке
 - высокий риск преждевременных родов, 150-2200 пациенток в каждом РКИ
- **ВЫВОДЫ** – нет достоверных различий между усиленным антенатальным уходом и стандартным в снижении частоты преждевременных родов

Depp R et al, 1993





Профилактический шов на шейку матки

- Эффективен в снижении частоты преждевременных родов у женщин с преждевременными родами в анамнезе (состояние шейки не определялось)
 - но для предупреждения одних ПР следует наложить шов 24 беременным
 - не снижает перинатальную смертность
- Нет достаточных данных по шву на шейку матки в случаях укороченной шейки (два небольших РКИ: 35 и 113 женщин)

MRC/RCOG, 1993





Бактериальный вагиноз и преждевременные роды

- Бактериальный вагиноз (БВ) увеличивает риск преждевременных родов
- Систематический обзор **15 РКИ** показал, что скрининг и лечение бессимптомного БВ у всех беременных не снижает риск
 - преждевременных родов
 - преждевременного дородового разрыва плодных оболочек

ОДНАКО

- Групповой анализ **5 РКИ** показал, что
 - терапия, проведенная в сроке до 20 недель гестации, может снизить риск преждевременных родов до 37 недель беременности на 37%





Ранняя диагностика преждевременных родов (1)

- Определение степени зрелости шейки матки при каждом дородовом посещении врача по сравнению с её определением только по показаниям
 - одно РКИ, 5440 женщин, Европа
- Преждевременные роды в 6,7% и в 6,4% соответственно

Buekens P et al, 1994





Ранняя диагностика преждевременных родов (2)

- Стратегия с высокой прогностической ценностью для преждевременных родов:
 - измерение длины шейки матки посредством трансвагинального УЗИ
 - определение уровня фетального фибронектина во влагалищных выделениях
- Однако результаты исследований не показали, что эта информация значительно улучшает перинатальные исходы
- Не рекомендуется тестировать здоровых беременных женщин для диагностики факторов риска преждевременных родов

Hassan SS et al, 2000

Leitch H et al, 2003





Использование антибиотиков при угрозе преждевременных родов

- Пролонгирует беременность
- Снижает частоту материнских инфекций
- Снижает частоту некротизирующего энтероколита у новорожденных

Но

- Не влияет на частоту респираторного дистресс-синдрома (РДС) и неонатального сепсиса
- Повышает перинатальную смертность

Kenyon SL et al, 2001





Использование антибиотиков при дородовом излитии околоплодных вод (ДИВ)

- Достоверно продлевает латентную фазу родов
- Снижает частоту неонатальной инфекции
- Снижает частоту инфекций у матери
- Снижает необходимость в использовании сурфактанта и кислородотерапии
- Снижает процент патологии ЦНС у новорожденных выявленной при УЗИ
- Амоксиклав достоверно повышает процент некротизирующего энтероколита по сравнению с эритромицином

Kenyon S et al, 2006





Эффективен ли токолиз при преждевременных родах? (1)

- Систематический обзор 17 РКИ (2284 женщины): токолиз и плацебо или без лечения
 - приводит к снижению числа преждевременных родов через 24 часа, 48 часов и 7 дней,

НО

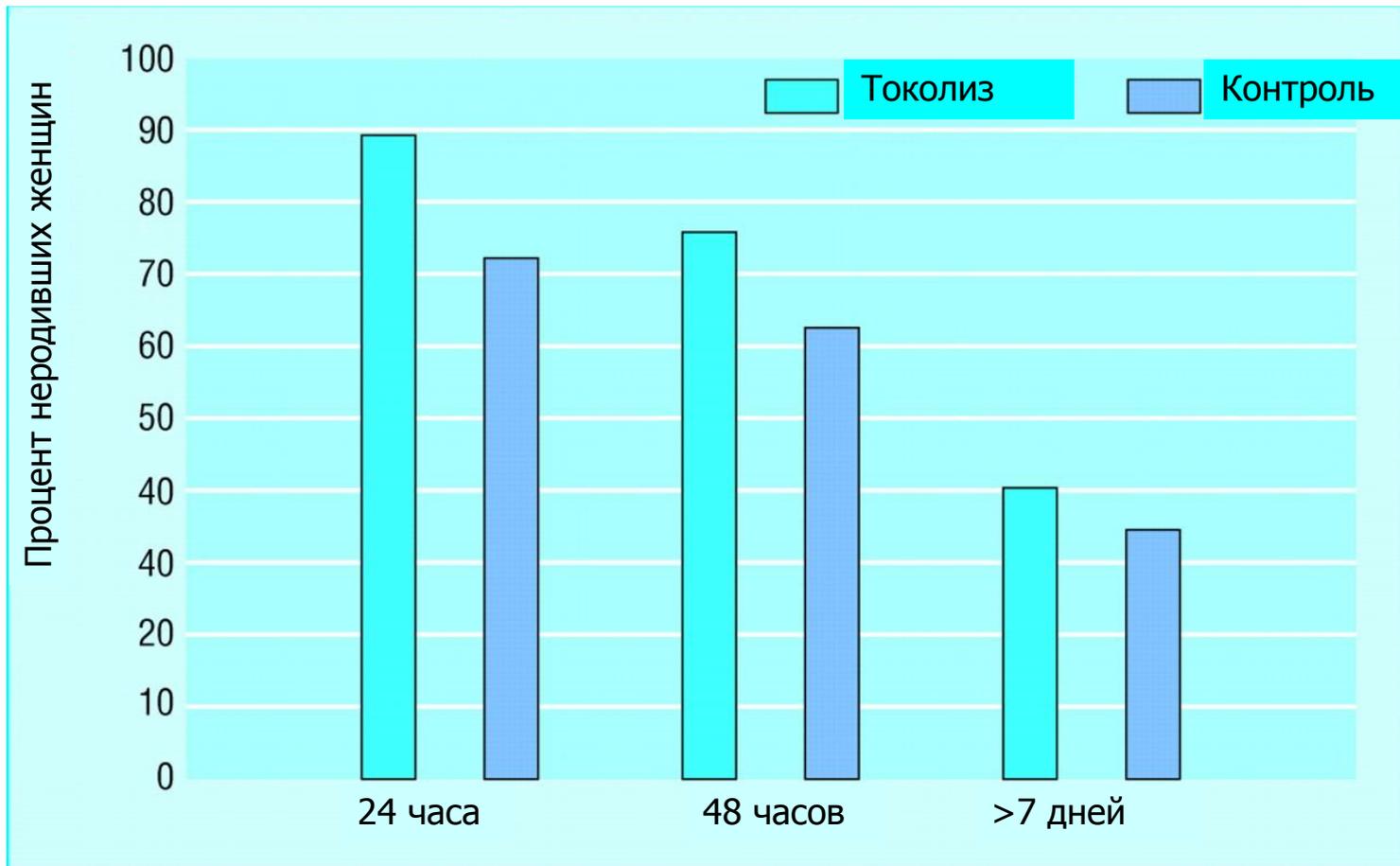
- не снижается количество родов до 30 недель, до 32 или 37 недель гестации

Gyetvai K et al, 1999





Эффективен ли токолиз при преждевременных родах? (2)



Gyevai K et al, 1999





Эффективен ли токолиз при преждевременных родах? (3)

■ НЕ ВЛИЯЕТ НА

- перинатальную смертность
- заболеваемость, связанную с недоношенностью
- внутричерепные кровоизлияния

Gyetvai K et al, 1999





Возможность применения ТОКОЛИТИКОВ





Рекомендации по использованию ТОКОЛИТИКОВ

- Нет убедительных доказательств того, что токолитики улучшают перинатальные исходы
- Тем не менее, токолитики следует использовать в тех случаях, когда выигрыш во времени позволит применить действенные меры, например, использование кортикостероидов и транспортировку

RCOG, 2002





Выбор токолитика

■ Бета-миметики

- Не влияют на перинатальную смертность и заболеваемость, процент РДС и недоношенность детей (17 РКИ, 2408 женщин)

S Anotayanonth et al, 2006

■ Сульфат магния

- Увеличивает антенатальную и младенческую смертность: 5% (18/340) при лечении и 2% (6/387) – плацебо

(7 РКИ, 727 детей)

CA Crowther et al, 2006

■ Индометацин

- Ничем не отличается от плацебо

(3 РКИ, 100 женщин)

Illia R et al, 1993





Нифедипин в сравнении с другими токолитиками

- Систематический обзор (12 РКИ, 1029 женщин)
 - Эффективен для продления беременности более чем на 24 часа
 - Снижает частоту некротизирующего энтероколита
 - Снижает частоту случаев РДС
 - Снижает частоту внутрижелудочковых кровоизлияний
 - Значительно меньше побочных эффектов, чем от бета-миметиков
 - Не увеличивает перинатальную смертность



Атосибан в сравнении с другими токолитиками

- Атосибан в сравнении с бета-миметиками:
 - статистически достоверное продление беременности более чем на 24 часа
 - схожая действенность при отсрочках родов на 48 часов и 7 дней
 - значительно ниже уровень побочных эффектов
- При необходимости использовать токолитик:
 - использование атосибана или нифедипина более предпочтительно благодаря его схожей эффективности и меньшей частоте побочных эффектов

BJOG 2001

Papatsonis D et al, 2006

BJOG, 2001





Если применение токолитика эффективно, следует ли его продолжать?

- Систематические обзоры не дают достаточных доказательств того, что бета-миметики (11 РКИ, 661 женщина), сульфат магния (2 РКИ, 303 женщины) или другая поддерживающая терапия (12 РКИ, 1500 женщин) предупреждают преждевременные роды или их последствия
- Не обнаружено различий при использовании поддерживающей терапии и плацебо или при отсутствии лечения во влиянии на:
 - Частоту преждевременных родов
 - Перинатальную смертность или заболеваемость
- Использование поддерживающей терапии токолитиками после первого успешного лечения преждевременных родов не рекомендуется





Нет доказанной эффективности и не рекомендуется к рутинному применению

- Эпизиотомия при преждевременных родах
- Кесарево сечение при очень малой массе плода

Grant A et al, 1996





Выводы: эффективность мероприятий при преждевременных родах (1)

- Эффективно:
 - использование кортикостероидов в случае **угрожающих** преждевременных родов
- Скорее всего, эффективны:
 - использование антибиотиков при дородовом излитии вод
 - профилактический шов на шейку матки у женщин с риском ИЦН





Выводы: эффективность мероприятий при преждевременных родах (2)

- Имеют как положительный, так и отрицательный эффект
 - Использование токолитиков в случае **угрозы** преждевременных родов
- Возможно не эффективны
 - Усиленный антенатальный уход
- Скорее всего, неэффективны или вредны
 - Использование антибиотиков для лечения преждевременных родов при целом плодном пузыре





Аntenатальное применение кортикостероидов (1)

- Одним из наиболее значительных открытий в современном акушерстве стало признание преимущества дородового назначения кортикостероидов для снижения риска развития РДС и смерти недоношенных новорожденных
- РДС является наиболее распространенным острым неонатальным заболеванием при недоношенности
- Именно поэтому повышение неонатальной выживаемости существенно зависит от эффективной профилактики РДС

Crowley P, 2004





Аntenатальное применение кортикостероидов (2)

- Антенатальное введение 24 мг бетаметазона или 24 мг дексаметазона женщинам, у которых предполагаются преждевременные роды, сопровождалось значительным снижением:
 - неонатальной смертности
 - респираторного дистресс-синдрома
 - внутрижелудочковых кровоизлияний
 - некротизирующего энтероколита
 - системных инфекций в первые 48 часов жизни

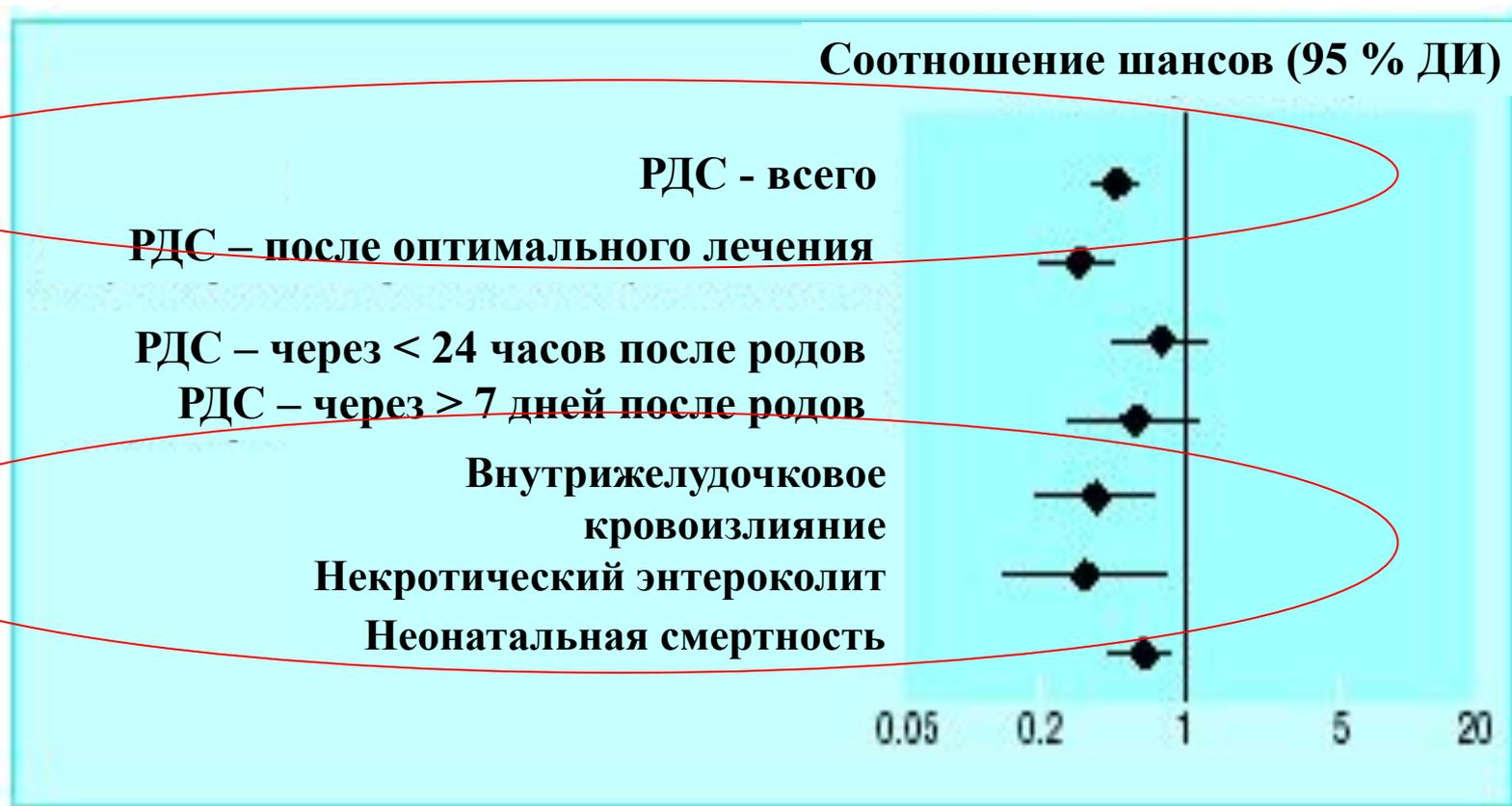
Roberts D, 2006





Аntenатальное применение кортикостероидов и перинатальные исходы

Мета-анализ 15 исследований



RCOG, 1996





Кортикостероиды в 24-28 недель беременности

- **Меньшая эффективность по снижению РДС, но:**
 - **снижение частоты:**
 - **тяжелых внутрижелудочковых кровоизлияний (ВЖК)**
 - **некротизирующего энтероколита на 41%**
 - **открытого артериального протока**
 - **улучшение ответа на последующее лечение сурфактантом и снижение частоты его использования**

Crowley P, 2004





Использование кортикостероидов и отдаленные неблагоприятные последствия

- Профилактическое применение кортикостероидов при преждевременных родах не сопровождалось какими-либо неблагоприятными последствиями ни для матери, ни для ребенка
- В 3-х крупных исследованиях, в которых проводилось наблюдение за детьми после однократного курса дородового лечения кортикостероидами, включая детей до 12 лет, отрицательных воздействий на нервно-психическое развитие обнаружено не было

Roberts D et al, 2006

NIH, 1994





Клинические показания (1)

- Кандидатами для лечения кортикостероидами являются все беременные с угрозой преждевременных родов в сроке от 24 до 34 недель
- Решения в отношении антенатального лечения кортикостероидами не должно зависеть от расы и пола плода или от доступности лечения сурфактантом
- Если пациентка нуждается в лечении токолитиками, антенатальное лечение кортикостероидами следует проводить одновременно



Клинические показания (2)

- При осложненных беременностях, когда роды могут произойти до 34-недель, рекомендуется антенатальное применение кортикостероидов, если нет риска неизбежных родов или признаков того, что такое лечение может неблагоприятно сказаться на состоянии матери

NIH 1994





Использование кортикостероидов при ДИВ при недоношенной беременности



- Мета-анализ 15 контролируемых исследований (2001), включающий более 1400 женщин с ДИВ при недоношенной беременности, подтвердил, что дородовое применение стероидов снижает риск:
 - РДС
 - внутрижелудочного кровотечения
 - некротизирующего энтероколита
 - НЕ ПОВЫШАЕТ РИСК инфекции ни у матери, ни у ребенка

Harding et al, 2001

- Многократные курсы дородового лечения кортикостероидами
 - увеличивают риск клинического хориоамнионита;
 - не снижают случаев РДС

Yang SH et al, 2004





Схема лечения кортикостероидами



- Лечение состоит из:
 - 2 доз по 12 мг бетаметазона (ВТМ) внутримышечно через каждые 24 часа **ИЛИ**
 - 4 доз по 6 мг дексаметазона (ДХМ) внутримышечно через каждые 12 часов
- Согласно результатам мета-анализа Crowley, гидрокортизон значительно менее эффективен, нежели бетаметазон или дексаметазон, и поэтому в настоящее время его применение НЕ рекомендуется

НИН, 1994





Бетаметазон (ВТМ) в сравнении с дексаметазоном (ДХМ)

- Мета-анализ дородового использования ВТМ и ДХМ показал снижение риска перивентрикулярной лейкомаляции (ПВЛ) в сравнении с отсутствием применения стероидов, но степени риска при применении ВТМ и ДХМ не отличались
- Статистически значимое снижение риска риска неонатальной смертности отмечено только при применении ВТМ
- При применении ДХМ по сравнению с ВТМ был выявлен больший риск
 - Внутрижелудочкового кровоизлияния (ВЖК)
 - Тяжелой ретинопатии недоношенных детей

Ben H. Lee et al, 2006





Пероральное введение дексаметазона в сравнении с внутримышечным

- Рандомизированное исследование перорального применения дексаметазона (DXM) в сравнении с внутримышечным сопровождалось увеличением частоты
 - внутрижелудочковых кровоизлияний (10,1% по сравнению с 2,4%)
 - сепсиса (10,1% по сравнению с 1,2%)
 - статистической разницы в частоте некротизирующего энтероколита или неонатальной смертности не было

Egerman RS et al, 1998





Сравнение одного и нескольких курсов кортикостероидов

- Обычной практикой в 90х годах было назначение повторных доз кортикостероидов каждые 7-10 дней до 34 недели беременности
- Результаты рандомизированных исследований не подтвердили безопасности повторной дородовой терапии кортикостероидами
- Результаты ретроспективных наблюдательных исследований указывают на возможные неблагоприятные эффекты для матери и новорожденного

Abbasi S et al, 2000





Возможный вред повторных доз кортикостероидов

Для матери

- Изменение гликемического контроля
- Задержка жидкости (в сочетании с токолитиками)
- Отек легких
- Транзиторное усиление резорбции костей / остеопороза
- Усугубление гипертонии
- Повышение риска сепсиса и других инфекций

Для плода или новорожденного

- Повышенный риск смертности (≥ 3 курсов)
- Нарушение развития головного мозга / увеличение риска поведенческих проблем
- ЗВУР
- Угнетение гипофизарно-надпочечниковой системы у плода
- Транзиторная гипертрофическая кардиомиопатия
- Повышение риска сепсиса и связанной с ним неонатальной смертности



NIH, 1994





Повторные курсы кортикостероидов

- Могут снизить частоту и тяжесть РДС

Abbasi S et al, 2000

Но

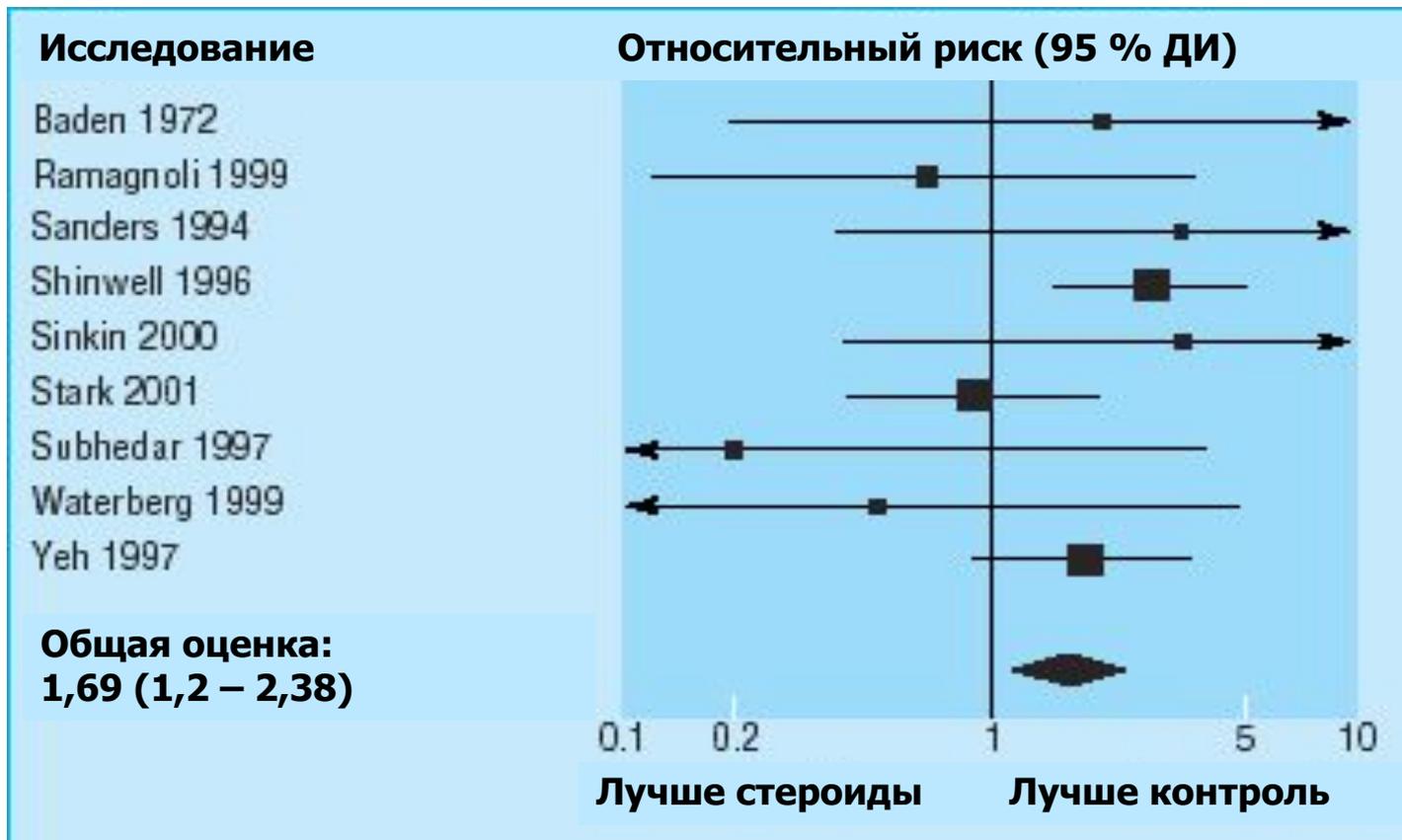
- Не снижают смертность
- Связаны с весом при рождении ниже 10 перцентили
- Повышают риск отставания в психомоторном развитии и усиливают поведенческие проблемы

NIH, 2000





Постнатальное применение кортикостероидов (1)



Влияние кортикостероидов, назначаемых в первые дни жизни после рождения недоношенным новорожденным, на частоту ДЦП у выживших

Halliday HL et al, 2006





Трудности ухода за детьми с малой массой при рождении

- Маловесный ребенок («маленький ребенок»):
 - значительно больший риск заболевания или смерти, чем у ребенка с весом более 2500 г
 - требует больше ухода и наблюдения, чем ребенок с весом более 2500 г
 - будет дольше находиться в роддоме, чем ребенок с весом более 2500 г, и ему чаще может потребоваться перевод в другой стационар

WHO, 2006





Уход за «маловесным ребенком» после рождения (1)

- Соблюдение универсальных мер предосторожности
- Готовность к реанимации
- Задержка пережатия пуповины у глубоко недоношенных детей

WHO, 2006





Уход за «маловесным ребенком» после рождения (3)

- Профилактика гипогликемии
 - Начать кормление грудью/искусственное кормление в пределах 1-2 часов после рождения
 - Начать внутривенное введение глюкозы, если кормление не возможно
- Наблюдать дыхание каждые 30 минут в течение первых 2 часов в родильной палате
 - Слушать, нет ли стонов на выдохе
 - Считать частоту дыхания, пересчитать, если <30 или >60 в минуту
 - Наблюдать за тяжелым втяжением податливых участков грудной клетки
 - Наблюдать за раздуванием крыльев носа



Выводы (1)

- Токолитики следует использовать в тех случаях, когда выигрыш во времени позволит применить эффективные мероприятия (такие, как назначение кортикостероидов или транспортировка)
- Рутинное назначение антибиотиков при дородовом излитии вод и недоношенной беременности удлиняет латентный период, снижает частоту неонатального сепсиса, потребность ребенка в кислородотерапии, частоту патологий ЦНС у новорожденных

Enkin M, 2000

Kenyon S et al, 2001





Выводы (2)

- Всем беременным женщинам с угрозой преждевременных родов в сроке от 24 до 34 недель необходимо провести профилактику кортикостероидами:
 - 2 дозы по 12 мг бетаметазона (BTM) внутримышечно через каждые 24 часа
 - ИЛИ**
 - 4 дозы по 6 мг дексаметазона (DXM) внутримышечно через каждые 12 часов
- Место для приема преждевременных родов должно быть подготовлено и оборудовано для применения срочных мер, а температура должна быть 28°C

NIH 1994

WHO, 2006

