

УДК 618.396-053.32

*Зиядинов А.А., Сулима А.Н.*

## СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ТОКОЛИТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ И ПЕРИНАТАЛЬНЫЕ ИСХОДЫ ПРИ ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫХ РОДАХ

Медицинская академия им. С.И. Георгиевского

ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского»

г. Симферополь, Республика Крым, Российская Федерация

**Резюме.** В статье представлена сравнительная оценка эффективности токолиза блокатором окситоциновых рецепторов (атосибан) и селективным бета-агонистом (гексапреналина сульфат) у пациенток с угрожающими преждевременными родами, а также влияние проведенной терапии на перинатальные исходы в исследуемых группах. Проведенные исследования показывают, что использование блокатора окситоциновых рецепторов (атосибан) имеет значительные преимущества при ведении преждевременных родов в сравнении с токолитической терапией, которая использовалась до настоящего времени. Предлагаемая нами методика предупреждения развития преждевременных родов позволяет пролонгировать беременность более чем на 7 суток от начала монотерапии (комплексная конечная точка исследования), провести полную схему профилактики респираторного дистресс-синдрома плода глюкокортикоидами и снизить его частоту в 1,4 раза.

**Ключевые слова:** преждевременные роды, токолитическая терапия, атосибан, перинатальные исходы

Преждевременные роды являются одной из основных причин перинатальной патологии, заболеваемости, инвалидности и младенческой смертности. Актуальность преждевременных родов обусловлена тем, что они вносят большой вклад в структуру перинатальных показателей, отражающих качество оказания медицинской помощи и благополучия населения в целом.

Частота преждевременных родов в разных странах составляет от 4 до 16% и не имеет тенденций к снижению, несмотря на расширение исследований в области репродуктивной физиологии и применение новых медикаментозных средств для профилактики и лечения угрозы прерывания беременности.

Существуют противоречивые данные в литературе по вопросу патогенеза преждевременных родов [1, 2, 3, 4, 5]. В то же время общепризнано, что преобладающая часть перинатальной заболеваемости и смертности вызвана ошибками в тактике ведения родов, и прежде всего, преждевременных. Остаются до конца мало изученными патогенетические механизмы, приводящие к преждевременным родам, возникающие задолго до проявления субъективных жалоб, и способы эффективной профилактики и лечения. В связи с этим приобретает особый интерес изучение состояния репродуктивной системы у пациенток с угрозой преждевременных родов.

Факторами риска перинатальной заболеваемости и смертности при преждевременных родах являются срок гестации и масса плода, особенности течения преждевременных родов [6, 7, 8, 9, 10, 11]. Одним из важнейших и до конца нерешенных аспектов данной проблемы является вопрос о состоянии плода и новорожденного в процессе и после преждевременных родов в различные сроки гестации. Ежегодно в мире рождается 13 млн. недоношенных детей [3, 12, 13, 14]. В Российской Федерации этот показатель составляет около 7% от всех родов [15]. В последние годы частота преждевременных родов возрастает за счет перехода на новые стандарты Всемирной организации здравоохранения по определению преждевременных родов с 22 недель беременности. Решение этого вопроса позволит разработать ряд профилактиче-

ских мероприятий, направленных на улучшение состояния плода и новорожденного.

Недоношенность сказывается не только на перинатальных показателях, но и на дальнейшем развитии новорожденных, что имеет отдаленные последствия в будущем: нарушение психомоторного развития, слепота, глухота, хронические заболевания легких, церебральные параличи [3, 16]. В литературе нет четких данных в отношении развития детей, имеющих экстремально низкую и очень низкую массу тела при рождении.

Все вышеперечисленное указывает на актуальность проблемы преждевременных родов в современном акушерстве и перспективность исследований в этой области и определило цель исследования.

Согласно данным доказательной медицины (уровень А), всем пациенткам с угрожающими преждевременными родами показано проведение токолитической терапии с целью проведения профилактики респираторного дистресс синдрома (РДС) плода и транспортировки “in utero” в акушерский стационар III уровня оказания помощи. Кроме того, считается, что длительность пролонгирования беременности после проведения острого токолиза не превышает 7 дней [17, 18, 19, 20, 21]. Однако литературные данные и повседневный опыт свидетельствуют о том, что в ряде случаев при прочих одинаковых условиях после проведения острого токолиза возможно пролонгирование беременности на более длительные сроки.

**Цель настоящего исследования** — оценить эффективность различных видов токолитической терапии по поводу угрожающих преждевременных родов и проанализировать состояние новорожденных после рождения от матерей, получавших различные виды токолитической терапии, и предложить разработанную наиболее эффективную терапию.

### Материалы и методы исследования

В клиническое проспективное исследование были отобраны и включены 355 женщин с зарегистрированной сократительной активностью матки (более 4 сокращений в течение 30 минут, подтвержденных при помощи антенатальной кардиотокографии) в сроках гестации 24 – 33 недели, которые были госпитализированы на базе ГБУЗ «Симферопольский клинический родильный дом №2» и Перинатальный центр КРУ «КТМО «Университетская клиника» и были разделены на следующие группы:

- основная (II группа) — 107 женщин, получавших полный трехэтапный курс блокатора окситоциновых рецепторов;
- контрольная (III группа) — 248 женщин, получавших  $\beta_2$ -адреностимуляторы — гексопреналина сульфат по двухэтапной схеме.

Ведение беременных по остальным критериям было одинаковым.

Критерии эффективности проводимой токолитической терапии оценивали по контрольным точкам:

- первичная конечная точка исследования: оценивалась как большее количество женщин, не родивших через 48 часов и в течение 7 суток после старта лечения;

- комплексная конечная точка (эффективность + безопасность) оценивалась как общее количество женщин, не родивших в течение 7 суток после начала лечения;

- вторичная конечная точка: вес ребенка при рождении и срок беременности, в котором родился ребенок;

Критерии включения в группы:

- регулярные преждевременные сокращения матки (более 4 сокращений в течение 30 минут, подтвержденных при помощи антенатальной кардиотокографии, в течение, по меньшей мере, 1 часа);

- открытие цервикального канала 0–3 см для нерожавших женщин, или 1–3 см, для рожавших женщин;

- возраст женщин старше или равен 18 лет;

- срок беременности 24–33 недели (подтвержденный ультразвуковым исследованием, проведенным до 20 недель беременности, или по дате последней менструации)

Критерии исключения из групп были следующие: срок беременности <24 или >33 полных недель; многоплодная беременность (более двух плодов); преждевременный разрыв плодных оболочек при беременности сроком более 30 недель; внутриутробная ретардация роста и аномальная ЧСС плода; дородовое маточное кровотечение, требующее немедленного родоразрешения; эклампсия и тяжелая преэклампсия, требующая немедленно родоразрешения; нарушение частоты сердцебиения плода; антенатальная гибель плода; подозрение на внутриматочную инфекцию; предлежание плаценты; отслойка плаценты; любые другие состояния, которые касаются как матери, так и плода, при которых сохранение беременности представляет опасность; гиперчувствительность к действующему веществу препарата или вспомогательным веществам в анамнезе; использование других токолитиков в течение последних 6 часов, или индометацина на протяжении последних 12 часов до начала исследования.

### Результаты и их обсуждение

Пациентки основной группы и группы контроля были сопоставимы по возрасту, социальному статусу, гинекологической патологии и акушерскому анамнезу.

Возраст обследованных варьировал в пределах от 19 до 38 лет: в 1 группе средний возраст составил — 28,2±1,3 лет, во 2 группе — 31,1±0,8 лет. Возрастное распределение обследованных женщин статистически не различалось.

Полученные данные свидетельствуют о том, что основное количество преждевременных родов приходится на активный репродуктивный возраст, что косвенно отражает состояние здоровья всех женщин репродуктивного возраста и населения в целом.

Практически все пациентки проживали в одинаковых климатогеографических условиях, преимущественно в городах и районах Республики Крым.

При изучении социально-экономического статуса среди обследованных пациенток не было выявлено различий в уровне образования.

При анализе распределения женщин по социально-экономическому статусу установлено, что во всех группах основную часть обследованных составили служащие (II группа — 51,4%, III группа — 36,0%,  $p>0,05$ ). Большой процент преждевременных родов отмечен также у студенток (II группа — 24,3%, III группа — 26,6%,  $p>0,05$ ). Работа и учеба во время беременности являются стрессорными факторами. Следовательно, еще одним подтверждением того, что стресс — фактор, способствующий возникновению преждевременных родов. Согласно полученным результатам можно предположить влияние социально-экономического статуса женщины на частоту и развитие преждевременных родов.

Семейное положение женщины оказывает существенное влияние на частоту преждевременных родов. Поэтому был исследован социальный статус женщин проспективной группы: одинокая, замужем, зарегистрирован брак или нет.

Среди обследованных нами женщин одинокие чаще встречались в III группе - в 20,6%, в отличие от II группы — в 27,8% случаев, однако статистической значимости эти различия не достигли. В незарегистрированном браке состояло большинство женщин во всех группах — 48,4% и 46,8%, соответственно, однако статистически значимых различий среди них нами также найде-

но не было.

Был исследован семейный анамнез женщин и их мужей относительно преждевременных родов. При детальном анализе отягощенного семейного анамнеза женщин и их мужей относительно преждевременных родов обращает на себя внимание тот факт, что у каждой седьмой пациентки во II группе — 13,0% и у каждой восьмой в III группе — 12,1%, супруг родился недоношенным. Данный факт позволяет сделать вывод о наследственной предрасположенности к преждевременным родам по мужской линии, однако статистической значимости данных различий между проспективными группами нами выявлено не было.

Инфекционный анамнез женщин во всех группах был отягощен в равной степени, поскольку достоверно значимых различий не было ни в одной из рассматриваемых нозологий.

В структуре сопутствующих экстрагенитальных заболеваний у обследованных женщин с угрожающими преждевременными родами проспективных групп различий также не выявлено.

Характерным для данного контингента женщин оказалось, что более половины из них были повторнобеременными, у трети пациентов в анамнезе были преждевременные роды (различия между группами недостоверны). Женщины, которые имели в анамнезе преждевременные роды, встречались во всех группах. Структура репродуктивной функции не менялась в зависимости от групп и включала в себя преимущественно женщин с одними родами в анамнезе.

Следует подчеркнуть, что ни у одной пациентки из обследованных групп среднее количество абортот не превышало среднее количество родов. Достоверных различий при этом между данными показателями репродуктивной активности обнаружено не было ( $p>0,01$ ).

Согласно полученным данным, достоверных различий в количестве одно- и многоплодных беременностей у пациенток проспективных групп исследования выявлено не было ( $p>0,05$ ). Более чем три четверти пациенток вынашивали беременность одним плодом — 89 (83,1%) и 217 (87,5%), соответственно, по группам. Многоплодная беременность в большинстве анализируемых нами случаев наступила в результате применения ВРТ и незначительно превалировала у пациенток основной группы, которым с целью пролонгирования беременности был использован в последующем блокатор окситоциновых рецепторов.

Средний срок гестации в анализируемых группах, при котором были госпитализированы женщины по поводу угрожающих преждевременных родов, составил 29,1±0,4 недели во II группе и 28,7±0,2 недели в III группе. У каждой пятой пациентки исследуемых групп токолиз проводился в сроке гестации равном и/или после 28 недель. Согласно полученным данным, достоверных различий с учетом срока гестации при проведении токолитической терапии среди пациенток проспективной группы исследования выявлено не было ( $p>0,001$ ).

При поступлении всем пациенткам основной и контрольной групп перед проведением острого токолиза проводилась клиническая и ультразвуковая оценка состояния шейки матки с целью целесообразности в дальнейшем назначения и проведения токолитической терапии и оценка ее эффективности [22, 23]. Исходная длина шейки матки при поступлении по данным ультразвуковой цервикометрии у пациенток, получавших блокатор окситоциновых рецепторов и бета-агонист, была сопоставима по средним показателям (18,4±1,2 мм и 19,2±1,4 мм, соответственно). Каждая вторая пациентка с угрожающими преждевременными родами в обеих группах имела укорочение шейки матки до 20 мм и менее. Согласно вышеизложенному, достоверных различий в длине шейки матки при поступлении по данным трансвагинальной ультразвуковой цервикометрии у пациенток основной и контрольной групп выявлено не было ( $p>0,05$ ).

Регистрация сократительной активности матки (более 4 сокращений в течение 30 минут) и ее графическое подтверждение проводилось всем пациенткам проспективной части исследования при помощи антенатальной кардиотокографии перед проведением токолитической терапии. Средняя частота маточных сокращений у пациенток основной группы составила 7,6±0,4, у пациенток контрольной группы — 6,9±0,2. Анализ полученных данных о частоте маточных сокращений перед проведением токолиза так-

же не выявил достоверных различий у пациенток основной и контрольной групп ( $p>0,05$ ).

По возрасту, наличию экстрагенитальной патологии, сроку гестации при поступлении, в котором была начата токолитическая терапия, длине шейки матки по данным трансвагинального ультразвукового исследования и степени выраженности угрожающих преждевременных родов статистической разницы между исследуемыми группами мы не обнаружили, что дало основание считать группы статистически однородными.

Общепринятые лечебно-профилактические мероприятия у пациенток контрольной группы с угрозой развития преждевременных родов проводились согласно клинического стандарта «Преждевременные роды» Минздравсоцразвития РФ, 2010 года [14]. Токолиз гексапреналином сульфатом проводился по следующей схеме в два этапа:

- 1 этап — массивный токолиз, болюсное введение 10 мкг (1 ампула по 2 мл) в разведении в 10 мл изотонического раствора натрия хлорида в течение 5 минут;

- 2 этап — длительный токолиз, инфузия со скоростью 0,3 мкг/мин, 2 ампулы (50 мкг) разводили в 500 мл изотонического раствора натрия хлорида. Приготовленный раствор вводили внутривенно капельно со скоростью 60 кап/мин (один или два курса). Продолжительность лечения не превышала 48 часов.

Предлагаемая нами тактика ведения пациенток основной группы с угрозой развития преждевременных родов, включала следующие отличия. Токолиз проводился блокатором окситоциновых рецепторов (атосибан) по следующей схеме в три этапа:

- 1 этап — болюсно вводили атосибан без разведения в течение 1 минуты в начальной дозе 6,75 мг;

- 2 этап — сразу после этого проводилась продолжительная инфузия препарата атосибан. Из емкости 100 мл изотонического раствора натрия хлорида для разведения брали 10 мл и выливали. Прибавляли к этому раствору 10 мл концентрата атосибана (2 флакона по 5 мл) для того, чтобы получить концентрацию 75 мг атосибана в 100 мл. Нагрузочная инфузия проводилась путем введения приготовленного раствора со скоростью 24 мл/ч (то есть 18 мг/ч) на протяжении 3 часов под надлежащим медицинским контролем в акушерском отделении.

- 3 этап — продолжительная (до 45 часов) инфузия концентрата в низкой дозе — 8 мл/ч (100 мкг/мин). Для продолжения инфузии при необходимости готовили следующие 100 мл инфузионного раствора описанным выше методом. Продолжительность лечения не превышала 48 часов.

Всем пациенткам основной и контрольной групп параллельно с токолитической терапией проводилась профилактика РДС плода дексаметазоном по схеме: 6 мг каждые 12 часов, суммарная терапевтическая доза при эффективном токолизе и пролонгировании беременности на 48 часов и более составляла 24 мг.

Количество женщин, прошедших первичную конечную точку исследования (не родивших через 48 часов и в течение 7 суток после начала лечения), в группе атосибана составила 79,4% ( $n=85$ ), а в группе  $\beta_2$ -адреномиметиков — 77,4% ( $n=192$ ). Количество женщин, не родивших через 48 часов после начала лечения в основной группе составила 85,9% ( $n=92$ ) и 88,3% ( $n=219$ ), соответственно ( $p>0,05$ ). Эффективность блокатора окситоциновых рецепторов по сравнению с  $\beta_2$  агонистами (первичная конечная точка исследования) при одноплодной и многоплодной беременности показана в таблице 1.

Достоверной разницы в пролонгировании беременности на протяжении 48 часов от старта терапии при использовании атосибана и гексопреналина нами отмечено не было в случаях одноплодной беременности. При многоплодной беременности, количество женщин, не родивших на протяжении 48 часов от начала лечения было достоверно выше в группе гексопреналина в 1,5 раза (Таблица 1).

Комплексная конечная точка (эффективность + безопасность), которая измерялась как количество женщин, не родивших через семь дней после монотерапии одним из препаратов, была значительно выше в группе атосибана: 59,8% ( $n=64$ ) сравнительно с группой бета-агонистов 47,2% ( $n=117$ ) ( $p<0,001$ ) (Рисунок 1).

Таблица 1

Эффективность блокатора окситоциновых рецепторов по сравнению с  $\beta_2$ -агонистами

	Основная группа ( $n=107$ ) Атосибан	Контрольная группа ( $n=248$ ) Гексопреналин
Одноплодная беременность	$n=89$	$n=217$
Эффективность и безопасность на протяжении 48 часов	79 (88,7%)	191 (88,0%)
Эффективность и безопасность на протяжении 7 дней	73 (82,0%)	168 (77,4%)*
Многоплодная беременность	$n=18$	$n=31$
Эффективность и безопасность на протяжении 48 часов	13 (72,2%)	28 (90,3%)*
Эффективность и безопасность на протяжении 7 дней	11 (61,1%)	23 (74,1%)*

Примечание. \* —  $p<0,05$ .

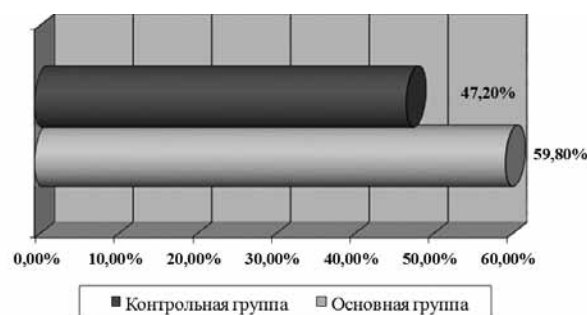


Рисунок 1. Количество женщин, не родивших через семь дней после монотерапии одним из препаратов.

Оценка частоты побочных эффектов показала, что нежелательным эффектом, который встречался наиболее часто в исследовании, была тахикардия на фоне приема гексопреналина сульфата (Таблица 2). Тахикардия на фоне приема бета-миметиков развивалась практически у каждой второй пациентки контрольной группы,  $n=187$  (75,4%). Вторым по частоте побочных эффектов на фоне терапии гексапреналином сульфатом была рвота,  $n=54$  (21,7%); она отмечалась у каждой четвертой пациентки из группы бета-миметиков. Также в группе бета-агонистов был зарегистрирован один случай ишемии миокарда (0,4%). Частота, по меньшей мере, одного побочного эффекта у матери составила 8,4% в группе атосибана, и 80,2% в группе бета-миметиков ( $p<0,001$ ). Прекратили терапию из-за побочных эффектов 37 женщин (14,9%) в группе бета-агонистов, а в группе атосибана — лишь 4 женщины (3,7%). Средняя частота сердечных сокращений у женщин проспективных групп, когда медикаментозная терапия была прекращена, составила  $86,2\pm 0,8$  (ударов в минуту) ( $n=18$ ) в группе атосибана и  $124,7\pm 0,4$  ( $n=53$ ) в группе бета-агонистов ( $p<0,0001$ ).

Таблица 2

Побочные эффекты у матери при использовании  $\beta_2$ -агонистов по сравнению с атосибаном, абс., (%)

Побочные эффекты	Основная группа ( $n=107$ ) Атосибан	Контрольная группа ( $n=248$ ) Гексопреналин
Ишемия миокарда	0	1 (0,4%)
Загрудинная боль	1 (0,9%)	12 (4,8%)*
Тахикардия	6 (5,6%)	187 (75,4%)*
Гипотензия	4 (3,7%)	14 (5,6%)
Одышка	1 (0,9%)	18 (7,2%)*
Потеря сознания	1 (0,9%)	1 (0,4%)
Тошнота	13 (12,1%)	39 (15,7%)
Рвота	7 (6,5%)	54 (21,7%)*
Головная боль	10 (9,3%)	46 (18,5%)*
Тревожность	2 (1,8%)	7 (2,8%)
Тремор	2 (1,8%)	39 (15,7%)*
Гипергликемия	7 (6,5%)	31 (12,5%)*

Примечание. \* —  $p<0,05$ .

Эффективность и переносимость токолитической терапии, определяемые как доля женщин, у которых токолиз монопрепаратом оказался эффективным, и не требующие альтернативной токолитической терапии после семи дней от начала лечения, была выше в основной группе, использующих атосибан, 59,8% (n=64) по сравнению с группой контроля, где использовался гексопреналин сульфат, 47,2% (n=117) (p<0,001) (Таблица 1).

Таким образом, преодоление комплексной конечной точки исследования в обеих группах достоверно отличалось, а именно в 1,3 раза.

Количество женщин, у которых токолиз монопрепаратом оказался неэффективным и которым дополнительно вводились альтернативные токолитические препараты в исследуемых группах представлено в таблице 3. Введение альтернативных токолитических препаратов начинали через час от начала лечения основным препаратом и клинической оценкой данных кардиотокографического исследования, подтверждающих прогрессирование родовой деятельности и отсутствие эффекта от монотерапии.

Таблица 3

Количество женщин, потребовавших применение альтернативных токолитических препаратов в исследуемых группах, абс., (%)

	Основная группа (n=107) Атосибан	Контрольная группа (n=248) Гексопреналин
Альтернативные токолитические препараты	39 (36,4%)	115 (46,3%)*

Примечание. \* — p<0,01.

Введение дополнительных лекарственных препаратов с целью купирования симптомов угрожающих преждевременных родов было ниже у пациенток, которым токолиз проводился блокатором окситоциновых рецепторов (36,4%, n=39), чем в группе, где использовался гексапреналин сульфат (46,5%, n=115; p<0,01), что статистически оказалось достоверным (Таблица 3).

Количество женщин в каждой группе исследования, которым были назначены и использованы альтернативные токолитические препараты и их фармакологическая группа приведены в таблице 4.

Несоответствие количества пациенток общему количеству использованных альтернативных токолитических препаратов объясняется использованием в ряде случаев комбинации этих препаратов у одной пациентки с целью купирования симптомов угрожающих преждевременных родов и необходимости пролонгирования беременности для проведения профилактики РДС плода и возможности перегоспитализации беременной высокого риска в акушерский стационар III уровня для оказания высококвалифицированной акушерско-гинекологической и неонатальной помощи.

Таблица 4

Альтернативные токолитические препараты, которые были использованы в исследуемых группах, абс., (%)

Альтернативные токолитические препараты	Основная группа Атосибан	Контрольная группа Гексопреналин
Атосибан	-	93
Гексопреналин сульфат	23	-
Прогестерон	18	91
Магния сульфат	5	23
Нифедипин	21	85
Количество женщин	n=39	n=115

Безусловно, одной из наиболее показательных оценок эффективности предложенной методики являются перинатальные исходы ведения преждевременных родов.

На основании полученных нами данных выявлено статистически достоверное влияние бета-агонистов на сердечно-сосудистую систему плода (p<0,001). Тахикардия у плода (более 170 ударов в минуту) зарегистрирована по данным антенатальной КТГ у 27,8% (n=69), то есть у каждой четвертой пациентки на фоне приема гексапреналин сульфата и у 3,7% (n=4) женщин, которые принимали атосибан. Дистресс плода (т. е. мекониальные околоплодные воды; повторяющиеся, поздние или глубокие децелерации) были

зарегистрированы у 4,8% (n=12) беременных в контрольной группе и 3,7% (n=4) у пациенток основной группы. Достоверных различий между исследуемыми группами нами выявлено не было (p>0,05).

Достоверной разницы в сроках беременности, при которых произошли роды в исследуемых группах, также выявлено не было (p>0,05). Средние сроки родов были почти одинаковыми в двух группах и составили 35,8±0,1 недель в группе атосибана и 34,9±0,3 недель в группе гексапреналин сульфата.

Частота кесарева сечения составила 13,0% (n=14) у пациенток основной группы и 16,1% (n=40) — в контрольной группе (p>0,05).

Масса тела младенцев при рождении была примерно одинаковой в обеих группах: 2643,5±154,8 г в I группе и 2586,3±147,4 г во II группе (p>0,05).

Оценка по шкале Апгар на 1 минуте в основной группе была 8,5±0,2 баллов, на 5 минуте 9,6±0,2 баллов; в группе сравнения, соответственно, 7,8±0,3 баллов и 8,9±0,3 баллов (p<0,05). Особенно выраженные отличия в состоянии новорожденных отмечены нами во время кесарева сечения: на 1 минуте жизни младенцы основной группы имели оценку по шкале Апгар в среднем 8,7±0,4 баллов, на 5 минуте - 9,7±0,4 баллов; группы сравнения, соответственно, 7,4±0,5 баллов и 8,6±0,4 баллов (p<0,05).

Процесс адаптации в раннем неонатальном периоде у новорожденных основной группы проходил с меньшими отклонениями от нормы в сопоставлении с контрольной группой, что также подтверждает эффективность предложенной методики предупреждения преждевременных родов у женщин высокого риска.

По частоте перинатальной заболеваемости нами отмечена положительная корреляционная связь между группами по частоте встречаемости респираторного дистресс синдрома новорожденного (Таблица 5). Частота респираторного дистресс синдрома у пациенток основной группы, где применялся атосибан, была ниже в 1,4 раза по сравнению с пациентками контрольной группы, принимавших гексопреналин сульфат и составила, соответственно, по группам 13,9% и 19,5%. Достоверной разницы по другим нозологиям у недоношенных новорожденных, таких как апное новорожденных, брадикардия, анемия, тромбоцитопения, гипотония, сепсис и внутрижелудочковые кровоизлияния нами в исследуемых группах выявлено не было (p>0,05) (Таблица 5).

Таблица 5  
Частота перинатальной заболеваемости в исследуемых группах, абс., (%)

	Основная группа (n=107) Атосибан	Контрольная группа (n=248) Гексопреналин
Респираторный дистресс синдром	39 (13,9%)	115 (19,5%)*
Апноэ	7 (6,5%)	11 (4,4%)
Брадикардия	6 (5,6%)	13 (5,2%)
Гипотензия	3 (2,8%)	10 (4,0%)
Сепсис	7 (6,5%)	19 (7,7%)
Гипоксия/асфиксия в родах	2 (1,9%)	13 (5,2%)*
Анемия	8 (7,5%)	21 (8,5%)
Тромбоцитопения	2 (1,9%)	3 (1,2%)
Гипогликемия	7 (6,5%)	15 (6,0%)
Внутрижелудочковые кровоизлияния головного мозга	5 (4,7%)	13 (5,2%)

Примечание. \* — p<0,05.

Уровень перинатальной смертности составил 9,3% в основной группе и 16,1% у пациенток контрольной группы. Данные случаи были следствием осложнений, связанных с инфекциями/сепсисом, респираторным дистресс синдромом, некротизирующим энтероколитом и внутрижелудочковыми кровоизлияниями, что подтверждается результатами патологоанатомических секций.

Бета-агонисты принадлежат к фармакологической группе, препараты которой осуществляют свою активность через одинаковые рецепторы в разных органах и системах. Эти рецепторы ответственны и за развитие побочных эффектов, которые часто наблю-

даются при использовании данной группы медикаментов при преждевременных родах. В нашем проспективном исследовании было подтверждено, что атосибан имел большую толерантность у женщин. В то же время на фоне приема бета-миметиков часто встречались серьезные побочные эффекты. Как результат, много женщин отказалось от токолитической терапии бета-миметиками из-за непереносимости. Также бета-агонисты вызывают такие серьезные последствия, как нарушение сердечного ритма и нарушения деятельности центральной нервной системы. В нашем исследовании имел место один случай ишемии миокарда. Многочисленные случаи загрудинных болей, тремора, тахикардии и диспноэ подтверждают неудовлетворительный профиль переносимости бета-агонистов при преждевременных родах. Опираясь на полученные и изложенные выше нами данные исследования, токолиз на фоне применения блокатора окситоциновых рецепторов (атосибана) вызывает меньше побочных эффектов у матери и плода.

Можно заключить что уровень неонатальной смертности в проведенном нами исследовании был низким и не был связан с использованием препаратов.

#### Выводы:

1. Блокатор окситоциновых рецепторов (атосибан) имеет несколько большую эффективность по сравнению с бета-агонистами, а частота побочных эффектов на его фоне терапии значительно ниже.

2. Использование блокатора окситоциновых рецепторов (атосибан) имеет значительные преимущества при ведении преждевременных родов в сравнении с токолитической терапией, которая использовалась до настоящего времени. Однако, учитывая полиэтиологичность преждевременных родов, что подтверждается ретроспективным и проспективным этапами нашего исследования, блокатор окситоциновых рецепторов не у всех пациенток оказался эффективным при проведении токолитической терапии и в ряде случаев требовалось введение дополнительного токолитического препарата.

3. Предлагаемая нами методика предупреждения развития преждевременных родов позволяет пролонгировать беременность более чем на 7 суток от начала монотерапии (комплексная конечная точка исследования), провести полную схему профилактики РДС плода глюкокортикоидами и снизить его частоту в 1,4 раза.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Акушерство. Национальное руководство / под ред. Э. К. Айламазяна, В. И. Кулакова, В. Е. Радзинского, Г. М. Савельевой. - Российское общество акушеров-гинекологов, Ассоциация медицинских обществ по качеству. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. - 1200 с.

2. Кохрановское руководство: беременность и роды / [Хофмейр Д. Ю., Нейлсон Д. П., Алфиревич З. и др.]; под общ. ред. Г. Т. Сухих; пер с англ. В. И. Кандрора, О. В. Ереминой.-М.: Логосфера, 2010. - 440 с.

3. Пестрикова Т. Ю. Перинатальные потери. Резервы снижения / Т. Ю. Пестрикова, Е. А. Юрасова, Т. М. Бутко. — М.: Литтерра, 2008. — 200 с.

4. Преждевременные роды. Методическое письмо / [под ред. акад. Сухих Г. Т.] – Москва. - 2011. – 32 с.

5. Савельева Г. М. Прегравидарные нарушения маточного кровотока у пациенток с преждевременными родами в анамнезе / Г. М. Савельева, Е. Ю. Бугеренко, О. Б. Панина // Акушерство и гинекология. -2012. - №4-1. - С.42-47.

6. Ахмадеев Н. Р. Извлечение плодов в целом плодном пузыре при абдоминальном родоразрешении двоен / Н. Р. Ахмадеев, И. Ф. Фаткуллин // Таврический медико-биологический вестник. - 2012. - Том 15, №2, ч. 1 (58). - С. 14-17.

7. Дубоссарская З. М. Прегравидарная подготовка женщин с невынашиванием беременности / З. М. Дубоссарская // Здоровье женщины. - 2009. - №8(44). - С. 20-22.

8. Зыков А. С. Преждевременный разрыв плодных оболочек: риск перинатальных осложнений / А. С. Зыков, И. А. Могиленкина // Таврический медико-биологический вестник. - 2012. - том 15, № 2, ч. 1 (58). - С. 136-138.

9. Круть Ю. Я. Анализ исходов беременности и родов при недоношенной беременности с преждевременным разрывом плодных

оболочек / Ю. Я. Круть, В. А. Пучков, Р. И. Красовский // Перинатология и педиатрия. - 2010. - №4 (44). - С. 34-36.

10. Ранние преждевременные роды. Модель организации помощи / Л. Д. Белоцерковцева, С. Е. Иванников, И. И. Киличева [и др.] // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. - 2015. - №14. - С. 56-61.

11. Топова З. З. Материнская смертность при преждевременных родах / З. З. Топова, Н. Н. Тетруашвили // Акушерство и гинекология. - 2010. - № 6. - С. 97—101.

12. Возможности современного акушерства при преждевременных родах / Т. В. Марковская, С. И. Михалевиц, С. Л. Якутовская [и др.] // Медицинские новости. - №2 (245). - 2015. С. 11-16.

13. Практическое руководство по неонатологии / Под ред. Г. В. Яцьк. — М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2008. — 344 с.

14. Родоразрешение женщин с преждевременными родами / А. А. Лукаев, А. Ю. Пастарнак, Н. В. Болибок [и др.] // Современные проблемы науки и образования. - 2014. - № 2. - С. 31-36.

15. Кесарево сечение: показания, методы обезболивания, хирургическая техника. Клинические рекомендации. / [под ред. Адамян Л. В. Серов В. Н.] – Москва. – 2013. – 29 с.

16. Baker V. Evidence-based practice to improve outcomes for late preterm infants / Baker V. // J Obstet Gynecol Neonatal Nurs. - 2015.- Vol. 44(1). - P. 127-34.

17. Балущкина А. А. Токолитические препараты в лечении угрожающих преждевременных родов / А. А. Балущкина, О. И. Михайлова, В. П. Тютюнник // Русский медицинский журнал. - 2009. - № 17 (1) – С. 11–16.

18. Новые подходы к профилактике преждевременных родов у беременных после экстракорпорального оплодотворения / М.И. Антонян, А.А. Щедров, В.В. Лазуренко, Э.В. Горбатовская, О.В. Мерцалова // Таврический медико-биологический вестник. — 2013. — Т. 16, № 2, ч. 2 (62). — С. 9-12.

19. Радзинский В. Е. Острый токолиз при преждевременных родах. Доказательства и перспективы / В. Е. Радзинский, Р. Ю. Еремичев // Российский вестник акушера-гинеколога. - Т. 14, № 6. - 2014. - С. 24-26.

20. Effectiveness of progestogens to improve perinatal outcome in twin pregnancies: an individual participant data meta-analysis / Schuit E., Stock S., Rode L. [et al] // BJOG. - 2015. - Vol. 122, # 1. - P. 27-37.

21. Prevention of preterm delivery with vaginal progesterone in women with preterm labour (4P): randomised double-blind placebo-controlled trial / Martinez de Tejada B., Karolinski A., Ocampo M. C. [et al] // BJOG. - 2015. - Vol. 122(1). - P. 80-91.

22. The role of cervical length in women with threatened preterm labor: is it a valid predictor at any gestational age? / Hirsch L, Yogev Y, Domniz N [et al] // Am. J. Obstet. Gynecol. - 2014. - Vol. 211(5). - P. 532.

23. Transvaginal sonographic evaluation of cervical length in the second trimester of asymptomatic singleton pregnancies, and the risk of preterm delivery / Kuusela P, Jacobsson B, Söderlund M [et al] // Acta Obstet Gynecol Scand. - 2015 - Vol. 94(6) – P. 598-607.

Авторская справка  
Зиядинов Арсен Аблямитович  
ассистент кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии  
ars-en@yandex.ua

Сулима Анна Николаевна  
д. м. н., доцент кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии  
g\_sulima@yandex.ua

ФПО Медицинской академии им. С.И. Георгиевского ФГАУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского»  
Российская Федерация, 295006, Республика Крым, г. Симферополь, бульвар Ленина 5/7

Ziyadinov A.A., Sulima A.N.

## COMPARATIVE EVALUATION OF TOCOLYTIC THERAPY AND PERINATAL OUTCOMES IN PRETERM LABOR

Medical Academy named after S.I. Georgievskiy «V.I. Vernadskiy  
Crimean Federal University»

Simferopol, Republic of Crimea, Russian Federation

**Abstract.** This study presents a comparative assessment of the tocolytic effectiveness of oxytocin receptor blocker (atosiban), and selective beta-agonist (gexaprenalinum sulfatis) in patients with threatening preterm delivery and the impact of the therapy on perinatal outcomes in the studied groups. Studies have shown that the using of oxytocin receptor blocker (atosiban) has significant advantages in the management of preterm delivery compared with tocolytic therapy has been used earlier. Our method of premature labor prevention allows to prolong pregnancy for more than 7 days from the start of monotherapy (comprehensive endpoint of the study), to carry out the complete scheme of prevention of fetal RDS by the glucocorticoids and reduce its rate by 1.4 times.

**Keywords:** premature labor, tocolytic therapy, atosiban, perinatal outcomes

### REFERENCES

1. Akusherstvo. Nacional'noe rukovodstvo. pod red. Je. K. Ajlamazjana, V. I. Kulakova, V. E. Radzinskogo, G. M. Savel'evoy. - Rossijskoe obshhestvo akusherov-ginekologov, Associacija medicinskih obshhestv po kachestvu. - M.: GJeOTAR-Media, 2009. - 1200 s.
2. Kohranovskoe rukovodstvo: beremennost' i rody. [Hofmejr D. Ju., Nejlson D. P., Alfirevich Z. i dr.]; pod obshh. red. G. T. Suhih; per s angl. V. I. Kandroro, O. V. Ereminoj. - M.: Logosfera, 2010. - 440 s.
3. Pestrikova T. Ju. Perinatal'nye poteri. Rezervy snizhenija. T. Ju. Pestrikova, E. A. Jurasova, T. M. Butko. — M.: Litterra, 2008. — 200 s.
4. Prezhdevremennye rody. Metodicheskoe pis'mo. [pod red. akad. Suhih G. T.] — Moskva. - 2011. — 32 s.
5. Savel'eva G. M. Pregravidarnye narushenija matochnogo krvotoka u pacientok s prezhdevremennymi rodami v anamneze. G. M. Savel'eva, E. Ju. Buzerenko, O. B. Panina. Akusherstvo i ginekologija. -2012. - №4-1. - S.42-47.
6. Ahmadeev N. R. Izvlechenie plodov v celom plodnom puzyre pri abdominal'nom rodorazreshenii dvoen. N. R. Ahmadeev, I. F. Fatkullin. Tavricheskij mediko-biologicheskij vestnik. - 2012. - Tom 15, №2, ch. 1 (58). - S. 14-17.
7. Dubossarskaja Z. M. Pregravidarnaja podgotovka zhenshin s nevnashivaniem beremennosti. Z. M. Dubossarskaja . Zdorov'e zhenshhiny. — 2009. - №8(44). — S. 20-22.
8. Zikov A. S. Prezhdevremennij razryv plodnyh obolochek: risk perinatal'nyh oslozhenij. A. S. Zikov, I. A. Mogilevskina. Tavricheskij mediko-biologicheskij vestnik. - 2012. - tom 15, № 2, ch. 1 (58). - S. 136-138.
9. Krut' Ju. Ja. Analiz ishodov beremennosti i rodov pri nedonoshennoj beremennosti s prezhdevremennym razryvom plodnyh obolochek. Ju. Ja. Krut', V. A. Puchkov, R. I. Krasovskij. Perinatologija i pediatrija. - 2010. - №4 (44). - S. 34-36.
10. Rannie prezhdevremennye rody. Model' organizacii pomoshhi. L. D. Belocerkovceva, S. E. Ivannikov, I. I. Kilicheva [i dr.] . Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii. — 2015. - №14. - S. 56-61.
11. Topova Z. Z. Materinskaja smertnost' pri prezhdevremennyh rodah . 3. 3. Topova, N. N. Tetruashvili. Akusherstvo i ginekologija. - 2010. - № 6. - S. 97—101.
12. Vozmozhnosti sovremennogo akusherstva pri prezhdevremennyh rodah. T. V. Markovskaja, S. I. Mihalevich, S. L. Jakutovskaja [i dr.] . Medicinskie novosti. - №2 (245). - 2015. S. 11-16.
13. Prakticheskoe rukovodstvo po neonatologii . Pod red. G. V. Jacyk. — M.: OOO «Medicinskoe informacionnoe agentstvo», 2008. — 344 s.
14. Rodorazreshenie zhenshin s prezhdevremennymi rodami . A. A. Lukaev, A. Ju. Pastarnak, N. V. Bolibok [i dr.] . Sovremennye

problemy nauki i obrazovanija. — 2014. - № 2. — S. 31-36.

15. Kesarevo sechenie: pokazanija, metody obezbolivaniya, hirurgicheskaja tehnika. Klinicheskie rekomendacii. . [pod red. Adamjan L. V. Serov V. N.] — Moskva. — 2013. — 29 s.

16. Baker B. Evidence-based practice to improve outcomes for late preterm infants. Baker B. . J Obstet Gynecol Neonatal Nurs. — 2015.- Vol. 44(1). — P. 127-34.

17. Balushkina A. A. Tokolitcheskie preparaty v lechenii ugrozhajushhij prezhdevremennyh rodov. A. A. Balushkina, O. I. Mihajlova, V. P. Tjutjunnik. . Russkij medicinskij zhurnal. — 2009. — № 17 (1) — S. 11–16.

18. Novye podhody k profilaktike prezhdevremennyh rodov u beremennyh posle jekstrakorporal'nogo oplodotvorenija. M.I. Antonjan, A.A. Shhedrov, V.V. Lazurenko, Je.V. Gorbatovskaja, O.V. Mervalova . Tavricheskij mediko-biologicheskij vestnik. — 2013. — T. 16, № 2, ch. 2 (62). — S. 9-12.

19. Radzinskij V. E. Ostryj tokoliz pri prezhdevremennyh rodah. Dokazatel'stva i perspektivy . V. E. Radzinskij, R. Ju. Eremichev . Rossijskij vestnik akushera-ginekologa. — T. 14, № 6. - 2014. - S. 24-26.

20. Effectiveness of progestogens to improve perinatal outcome in twin pregnancies: an individual participant data meta-analysis. Schuit E., Stock S., Rode L. [et al]. BJOG. — 2015. — Vol. 122, # 1. — P. 27-37.

21. Prevention of preterm delivery with vaginal progesterone in women with preterm labour (4P): randomised double-blind placebo-controlled trial. Martinez de Tejada B., Karolinski A., Ocampo M. C. [et al] . BJOG. — 2015. — Vol. 122(1). — P. 80-91.

22. The role of cervical length in women with threatened preterm labor: is it a valid predictor at any gestational age?. Hiersch L, Yogev Y, Domniz N [et al] . Am. J. Obstet. Gynecol. — 2014. — Vol. 211(5). — P. 532.

23. Transvaginal sonographic evaluation of cervical length in the second trimester of asymptomatic singleton pregnancies, and the risk of preterm delivery. Kuusela P, Jacobsson B, Söderlund M [et al] . Acta Obstet Gynecol Scand. — 2015 — Vol. 94(6) — P. 598-607.

### Authors

Ziyadinov Arsen A.  
Assistant of Professor  
ars-en@yandex.ua

Sulima Anna N.  
Doctor of Medical Sciences, Associate Professor  
g\_sulima@yandex.ua

The Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Medical Academy named after S.I. Georgievskiy "V.I. Vernadsky Crimean Federal University" Russian Federation, 295006, the Republic of Crimea, Simferopol, Lenin avenue 5/7