

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

**Федеральное государственное бюджетное учреждение  
«Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени  
академика В.И. Кулакова»**

**Баев О.Р., Васильченко О.Н., Кан Н.Е., Клименченко Н.И.,  
Митрохин С.Д., Тетруашвили Н.К., Ходжаева З.С., Шмаков Р.Г.,  
Дегтярев Д.Н., Тютюнник В.Л**

Клиническое руководство

«Преждевременный разрыв плодных оболочек»

(Преждевременное излитие вод)

Москва – 2013

Градация достоверности рекомендаций	Уровень убедительности доказательств	Вид исследования
А	1a	Систематический обзор рандомизированных контролируемых исследований (испытаний) –РКИ
	1b	Отдельное рандомизированное контролируемое исследование
В	2a	Систематический обзор когортных исследований
	2b	Отдельное когортное исследование
	3a	Систематический обзор исследований «случай – контроль»
	3b	Отдельное исследование «случай – контроль»
С	4	Исследование серии случаев
Д	5	Мнение эксперта, не подвергавшееся прицельной критической оценке либо основанное на физиологии, результатах пробного исследования или на «основных принципах»

### Определения

- Преждевременный разрыв плодных оболочек - нарушение целостности оболочек плода и излитие околоплодных вод до начала родовой деятельности независимо от срока беременности.

- Раннее излитие околоплодных вод — разрыв плодных оболочек и излитие околоплодных вод после начала родов, но до 4 см раскрытия шейки матки.
- Своевременное излитие околоплодных вод - во время родов при раскрытии шейки матки 5-6 см и более
- Латентный период - время между разрывом плодных оболочек и появлением схваток.
- Безводный промежуток - время между разрывом плодных оболочек и рождением плода.

### **Коды МКБ**

О 42 – преждевременный разрыв плодных оболочек;

О42.0 – преждевременный разрыв плодных оболочек, начало родов в последующие 24 часа;

О42.2 – преждевременный разрыв плодных оболочек, задержка родов, связанная с проводимой терапией;

О42.9 – преждевременный разрыв плодных оболочек, неуточненный.

О75.6 - задержка родов после самопроизвольного или неуточненного разрыва плодных оболочек

### **Эпидемиология**

- Частота преждевременного разрыва плодных оболочек составляет 2-20% всех беременностей и сочетается с 18-20% перинатальной смертности.
- В 8-10% ПРПО наблюдается при доношенной беременности; в 2-4% при одноплодной и 7-20% многоплодной недоношенной

В целом на долю ПРПО при недоношенной беременности приходится 20-40%, что сочетается с 30-40% преждевременных родов [5, 7; 8 - С].

### **Факторы риска ПРПО (ACOG, 2007)**

#### **Материнские факторы**

- ПРПО - во время предшествующей беременности недоношенной до срока (риск 16-32%)
- Маточное кровотечение во время данной беременности
- Длительная терапия глюкокортикоидами,
- Системные заболевания соединительной ткани

#### **Маточно-плацентарные факторы**

- Отслойка плаценты (10%-15% случаев ПРО-НБ)
- Аномалии развития матки
- Хориоамнионит *Чем меньше срок беременности, тем выше риск*
- Многоплодная беременность (7-10% беременностей двойней)

#### **Последствия ПРПО**

Наиболее частым осложнением ПРПО при недоношенной беременности являются преждевременные роды и ассоциированные с ними состояния: недоношенность, сепсис, гипоплазия легких.

Мертворождение наблюдается в 8–13 раз чаще при преждевременных родах, чем при своевременных. [9 - А]

ПРПО при недоношенной беременности (до 36 недель 6 дней) повышает перинатальную смертность в 4 раза, а неонатальную заболеваемость в 3 раза.

Наиболее частые осложнения включают респираторный дистресс синдром 10-40% (40-70% неонатальной смертности), интраамниальную инфекцию 15-30% (3-20% смертности), а также внутрижелудочковые кровоизлияния, некротизирующий энтероколит, ретинопатию, персистирующий артериальный проток, неврологические нарушения.

У 13-60% женщин с ПРПО при недоношенной беременности имеет место внутриматочная инфекция и в 2-13% развивается послеродовой эндометрит. Для этой группы женщин характерно возрастание частоты преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты, оперативного родоразрешения и послеродовых кровотечений. [28 – А; 16-С]

Таким образом, преждевременные роды являются одной из главных причин неблагоприятного исхода при ПРПО.

### **Определение**

Преждевременными называют роды, наступившие в сроки беременности от 22 до 37 нед (259 дней), начиная с первого дня последней нормальной менструации при регулярном менструальном цикле, при этом масса тела плода составляет от 500 до 2500 г.

### **Классификация преждевременных родов**

#### ***Учет срока беременности***

**22- 27 нед. 6 дней включительно, 28-33 нед. 6 дней, 34-36 нед.6 дней.**

- ❖ **22-27 нед. 6 дней**
- ✓ **5% от общего количества преждевременных родов**
- ✓ экстремально низкая масса тела (500 - 999 г)
- ✓ выраженная незрелость легких
- ✓ прогноз крайне неблагоприятный

✓ показатели перинатальной заболеваемости и смертности крайне высокие.

❖ **28–30 нед. 6 дней** – около 15% (тяжелая недоношенность)

✓ очень низкая масса тела (до 1500 г)

✓ легкие плода незрелые, с помощью кортикостероидов удается добиться их ускоренного созревания

✓ исход родов для плода более благоприятный

❖ **31–33 нед 6 дней** – около 20% (недоношенность средней степени)

Масса тела 1695-2235г

✓ Требуется введение сурфактанта по показаниям (около 30% случаев)

✓ Инфекционная заболеваемость новорожденных высокая (чаще врожденная пневмония; некротизирующий энтероколит)

✓ Показатели перинатальной заболеваемости высокие, смертности низкие

✓ Летальность низкая

❖ **34–36 нед 6 дней** - около 60%

Масса тела 2235-2771г

✓ не требуется введения сурфактанта

✓ инфекционная заболеваемость новорожденных, родившихся в 34—37 нед. беременности, ниже, чем родившихся в более ранние сроки.

✓ пролонгирование беременности не оказывает существенного влияния на показатели перинатальной смертности.

Вероятность развития родовой деятельности при ПРПО находится в прямой зависимости от срока беременности.

В течение первых суток после ПРПО роды начинаются в 26% при массе плода 500-1000 г;

в 51% при массе плода – 1000-2500 г,

в 81% - при массе плода более 2500 г.

При доношенной беременности у большинства женщин после ПРПО самостоятельно развивается родовая деятельность:

- у 50% - в течение 12 часов
- у 70% – в течение 24 часов;
- у 90% – в течение 48 часов;
- у 2-5% роды не начинаются и в течение 72 часов;

Почти у такой же доли беременных роды не наступают и через 7 суток.

#### **Акушерская тактика при ПРПО с учетом срока беременности**

- ✓ выжидательная (консервативная)
- ✓ активная тактика ведения беременной.

#### **Выбор выжидательной или активной тактики**

При сроке беременности от 22 до 36 недель 6 дней рациональная выжидательная тактика позволяет достичь максимально возможной степени зрелости плода при минимально возможном риске восходящего инфицирования.

При сроке беременности 36 недель 6 дней и более, и зрелом плоде пролонгирование беременности нецелесообразно.

#### **Общий алгоритм мероприятий.**

- Подтвердить диагноз ПРПО
- Уточнить срок беременности и предполагаемую массу плода: *при сроке до 34 недель и риске рождения ребенка массой менее 2200 г показан перевод беременной в стационар 3 уровня; в сроке 34-36 недель, при массе от 2200 г до 2500 г – возможно родоразрешение на 2 уровне*
- Провести исследование для выявления инфекции

- Определить состояние матери и плода
- Провести профилактику инфицирования плода в родах стрептококком гр. В. у носительниц и необследованных женщин
- Оценить наличие противопоказаний для выжидательной тактики
- Выбрать тактику ведения и/или способ родоразрешения с учетом срока беременности, состояния матери и плода, его предлежания, готовности родовых путей.
- При родоразрешении через естественные родовые пути для обезболивания родов целесообразно более широко применять эпидуральную аналгезию из-за большей эффективности и меньшей токсичности.
- Приступить к профилактике РДС плода при недоношенной беременности в сроке 24 - 33 нед. 6 дней

### **Тактика при ПРПО и недоношенной беременности**

Пролонгирование беременности до 22 недель нецелесообразно

#### **22недели – 33недели и 6 дней**

При сроке беременности от **22 недель до 33 недель 6 дней** показана выжидательная тактика

Выбор тактики ведения при ПРПО при недоношенной беременности должен быть оформлен в виде информированного согласия пациентки.

- ✓ При поступлении беременной с ПРПО и отсутствием регулярной родовой деятельности целесообразно отказаться от влагалищного исследования, а диагноз подтвердить при осмотре в стерильных зеркалах. При сомнении – с использованием наиболее информативных и чувствительных тестов определения околоплодных вод (тест определения плацентарного альфа-микроглобулина (ПАМГ)) [38-С]
- ✓ При первом осмотре в стерильных зеркалах необходимо взять образец отделяемого из цервикального канала на микробиологическое



исследование (в первую очередь на бета-гемолитический стрептококк группы В) с определением чувствительности выделенных штаммов к антибиотикам.

- ✓ Наблюдение за пациенткой осуществляется в палате, оборудованной бактерицидными лампами и обрабатываемой по принципу текущей уборки трехкратно в сутки.
  - ✓ Необходимо соблюдение постельного режима, смену подкладных осуществлять каждые 3 часа, смену белья - ежедневно
  - ✓ Обязательно ведение специального листа наблюдений в истории родов, с фиксацией каждые 4 ч: температура тела, пульс, ЧСС плода, характер выделений из половых путей, тонус и сократительная активность матки
  - ✓ Оценку уровня лейкоцитов периферической крови проводят ежедневно.
  - ✓ При отсутствии клинических признаков инфекции общий анализ крови берут 1 раз в 3 дня
  - ✓ Динамику уровень С-реактивного белка проводят 1 раз в 3 дня
  - ✓ Необходима адекватная комплексная оценка состояния плода - КТГ ежедневно, определение амниотического индекса ежедневно, УЗИ 1 раз в 7 дней, доплерометрия кровотока в фетоплацентарной системе 1 раз в 3 дня
  - ✓ Профилактика РДС плода с момента диагностики ПРПО
  - ✓ Антибактериальная терапия должна начинаться сразу после постановки диагноза преждевременного излития околоплодных вод и продолжаться до рождения ребенка (в случае задержки родов может быть ограничена 7 сутками)
- А. Эмпирическая (проводится до получения результатов микробиологического исследования) – назначают *амоксициллин/сульбактам* по 1,5г в/в или в/м, каждые 8 часов до момента родоразрешения
- Б. Целенаправленная – по результатам микробиологического исследования (при необходимости – консультация клинического фармаколога)
- ✓ Токолитическая терапия

### **34 недели – 36 недель и 6 дней**

При сроке беременности **34 недели - 36 нед 6 дней** и более, длительная (более 12-24 часов) выжидательная тактика не показана, т.к. повышает риск хориоамнионита и компрессии пуповины без улучшения исходов у плода. При необходимости (транспортировка в стационар соответствующего уровня) проводится токолиз бета-адреномиметиками. Антибиотикопрофилактику проводят амоксициллин/сульбактамом по 1,5г в/в или в/м при безводном промежутке 12 ч и более. Антибактериальная терапия и профилактика РДС в данные сроки беременности не показана.

#### **Противопоказания к выжидательной тактике**

- ❖ Хориоамнионит
- ❖ Осложнения беременности, требующие срочного родоразрешения, например:
  - Преэклампсия/эклампсия
  - Отслойка плаценты
  - Кровотечение при предлежании плаценты
- ❖ Декомпенсированные состояния матери
- ❖ Декомпенсированные состояния плода
- ❖ Выраженное маловодие (амниотический индекс менее 3 см) в течение 3 дней
- ❖ Развитие активной родовой деятельности: схватки с частотой не реже 1 раза в 10 мин, продолжительностью 40 с и более, укорочение шейки матки на 80% от исходной длины, открытие 3 см и более)
- ❖ Мекониальное окрашивание вод

#### **Клинические признаки хориоамнионита**

- Лихорадка у матери ( $>38^{\circ}\text{C}$ )
- Тахикардия у матери ( $> 100/\text{мин}$ )
- Стойкая тахикардия у плода ( $> 160/\text{мин}$ )
- Выделения с гнилостным запахом из влагалища
- Повышение тонуса матки, активация сократительной активности, несмотря на токолитическую терапию
- Нарастание лейкоцитоза (более  $15 \times 10^9/\text{л}$ ) в динамике, палочкоядерный сдвиг лейкоцитограммы
- Повышение уровня С реактивного белка более 5 мг/л. [34, 44-С]

Хориоамнионит — показание к быстрому родоразрешению и не является противопоказанием к оперативному родоразрешению по обычной методике. При отсутствии активной родовой деятельности и шансов быстрого рождения ребенка метод выбора – кесарево сечение.

[36, 37-С]

- При хориоамнионите нужно начинать антибактериальную терапию (*амокксициллин/сульбактам в дозе 1,5 г/с, в/в или в/м; при аллергии на пенициллины – цефтриаксон в дозе 1.0 г x 1р/с, в/в или в/м + метронидазол по 100 мл каждые 8 ч, в/в.*)
- Показание для отмены антибактериальной терапии – нормальная температура тела в течение 2 суток

**Продолжительность выжидательной тактики при ПРПО в недоношенном сроке беременности.**

Продолжительность выжидательной тактики при ПРПО в недоношенном сроке беременности определяется сроком беременности, состоянием матери плода, количеством и динамикой объема околоплодных вод, наличием клинико-лабораторных признаков хориоамнионита.

В сроке от 22 нед до 33 нед 6 дней при удовлетворительном состоянии беременной и плода, сохранении нормального уровня околоплодных вод и отсутствии данных о продолжающемся подтекании вод, беременность может быть пролонгирована до доношенного срока. При продолжающемся подтекании вод, но сохранении постоянного уровня околоплодных вод и индекса амниотической жидкости более 3-4см, при удовлетворительном состоянии плода и матери, отсутствии воспалительного процесса и активации родовой деятельности, можно пролонгировать беременность на 1-3 нед (реже на больший срок).

При сроке беременности 34 недели – 36недель 6 дней при отсутствии естественного развития родовой деятельности в течение 2 дней, целесообразно рассмотреть вопрос об активной тактике (подготовка шейки матки и родовозбуждение или кесарево сечение).

### **Профилактика РДС**

Важным аспектом при недоношенной беременности является профилактика респираторного дистресс-синдрома новорожденного. Под влиянием глюкокортикоидов происходит ускоренное созревание легких за счет ускоренного синтеза сурфактанта.

Аntenатальное введение глюкокортикоидов сочетается со снижением общей смертности новорожденных (0.69 [0.58 to 0.81]), респираторного дистресс синдрома (0.66 [0.59 to 0.73]), внутрижелудочковых кровоизлияний (0.54 [0.43 to 0.69]), некротизирующего энтероколита (0.46 [0.29 to 0.74]), респираторной поддержки, интенсивной терапии (0.80 [0.65 to 0.99]), генерализованной инфекции в первые 48 часов жизни (0.56 [0.38 to 0.85]).

[35-A; 39-C]

Оптимальная длительность воздействия глюкокортикоидов 48 часов. Их профилактическое действие продолжается 7 дней. При сроке беременности менее 34 недель для беременных, у которых сохраняется риск

преждевременных родов, через 7 и более дней после начального курса профилактики РДС, предусмотрен повторный курс (ACOG,2012). Повторный курс глюкокортикоидов показан, когда риск РДС перевешивает неопределенность возможных отдаленных побочных эффектов (например, многоплодная беременность).

Кохрановский обзор показал, что повторные дозы профилактики бетаметазоном полезны, т.к. снижают частоту РДС и серьезных осложнений при незначительном уменьшении размеров плода при рождении. Нет достоверных различий в раннем детстве (смертность, выживаемость без инвалидности, инвалидность или неблагоприятные исходы) [13; 29 - А].

### **Профилактика РДС**

осуществляется на сроке беременности 23–34 полные недели по одной из 2-х альтернативных схем:

- Бетаметазон в дозе 12 мг внутримышечно дважды с интервалом в 24 часа (курсовая доза 24 мг)
- Дексаметазон в дозе 6 мг внутримышечно четырехкратно с интервалом в 12 часов (курсовая доза 24 мг)

Эффективность препаратов одинакова. Данные о преимуществах и недостатках каждого из препаратов, в сравнении друг с другом, противоречивы и нуждаются в дальнейшем уточнении) [10; 12 - А].

Если роды не произошли в течение 7 дней, то возможно проведение еще одной повторной профилактики респираторного дистресс синдрома в составе данного курса ведения беременной.

### **Антибиотикотерапия:**

Антибиотикотерапия в недоношенном сроке беременности должна начинаться сразу после излития вод и продолжаться до рождения ребенка (в случае задержки родов может быть ограничена 7-10 сутками)

- До начала антибактериальной терапии необходимо получение материала из шейки матки для микробиологического исследования, в том числе для выявления бета – гемолитического стрептококка группы В (СГВ).
- Пациентки, не имеющие результатов микробиологического исследования, или имеющие положительные результаты роста СГВ и вступившие в роды нуждаются в антибиотикотерапии до момента рождения ребенка [21, 33 - С]
- Пациентки не вступившие в роды, нуждаются в антибиотикотерапии в течение 48 часов до 7-10 суток.
- При положительном результате СГВ культур – продолжение антибиотикотерапии до момента рождения ребенка
- При отрицательном результате СГВ культур - прекращение антибиотикотерапии и повторное взятие проб для выявления СГВ у беременных со сроком беременности 35-37 недель, не вступивших в роды.

#### **Схема применения антибиотиков:**

**При ПРПО и недоношенной беременности** назначают *амоксициллин/сульбактам по 1,5г в/в или в/м, каждые 8 часов до конца родов*. При аллергии на пенициллины его заменяют на *цефтриаксон 1,0 г в/в или в/м 1 раз в сутки, до окончания родов*. [2; 3 - В]

Не рекомендуется использовать амоксициллин /клавуланат из-за высокого риска развития некротизирующего энтероколита у недоношенных новорожденных [25 - А]

Также не рекомендуется комбинация эритромицина и амоксициллина (эритромицин ослабляет (показано *in vitro*) бактерицидный эффект амоксициллина) [25, 32, 42 - А; 18, 22 - С]

**При ПРПО и доношенной беременности вводят** цефалоспорины 1-го поколения (цефазолин) – по 1,0 г в/в или в/м, каждые 12 - 8 ч до родоразрешения.

При подозрении или наличии СГВ назначают *амоксициллин/сульбактам по 1,5г в/в или в/м, каждые 8 часов до конца родов*. При аллергии на

пенициллины его заменяют на *цефтриаксон 1,0 г в/в или в/м 1 раз в сутки, до окончания родов.*

При аллергии на цефалоспорины возможно назначение макролидов (*эритромицин по схеме: 0,25 - 0,5 г, через каждые 4-6 часов, per os. Высшая разовая доза для взрослых - 0,5 г, суточная - 4 г.*) .

## **ТОКОЛИЗ**

не влияет на частоту преждевременных родов и перинатальную смертность, но дает время для проведения профилактики РДС у плода и перевода беременной в перинатальный центр.

Токолиз показан на период не более 48 ч для перевода в перинатальный центр и проведения курса кортикостероидов [28 - А].

### **Токолитики**

- Селективные  $\beta_2$ -адреномиметики: гексопреналина сульфат (гинипрал) фенотерол (партусистен).
- Блокатор окситоциновых рецепторов – атозибан (трактоцил).
- Блокаторы медленных кальциевых каналов (нифедипин)
- Сульфат магния (нейропротектор)

### **Принципы токолиза**

- ✓ Токолитические препараты назначают в режиме монотерапии
- ✓ Комбинация препаратов используется в исключительных случаях, т.к. увеличивается риск побочных эффектов

- ✓ Внутривенный токолиз проводят в положении женщины на левом боку под кардиомониторным контролем

### **Основные противопоказания для токолиза:**

- ✓ хориоамнионит;
- ✓ отслойка нормально или низко расположенной плаценты;
- ✓ опасность пролонгирования беременности для матери (тяжелая преэклампсия или экстрагенитальная патология).
- ✓ пороки развития плода, несовместимые с жизнью;
- ✓ антенатальная гибель плода;
- ✓ декомпенсированная плацентарная недостаточность

На сегодняшний день наиболее распространенным и изученным в плане материнских и перинатальных эффектов являются В2-адреномиметики – гексопреналина сульфат (гинипрал) и фенотерол (партусистен). Применяются после 26 нед. беременности.

### **Гексопреналина сульфат – Гинипрал**

Токолиз начинают с болюсного введения 10 мкг (1 ампула по 2 мл) в разведении в 10 мл изотонического р-ра в течение 5-10 мин с последующей инфузией со скоростью 0,3 мкг/мин

При проведении длительного токолиза рекомендуемая доза гинипрала – 0,075 мкг/мин. Максимальная суточная доза – 430 мкг/сут

Расчет дозы 0,3 мкг/мин соответствует: 1 ампула (25 мкг) – 120 капель/мин, 2 ампулы (50 мкг) – 60 кап/мин.

При использовании инфузоматов: 75 мкг концентрата для инфузий (3 ампулы) разводят в 50 мл изотонического раствора натрия хлорида



Поддерживающая терапия (продолжение приема препарата per os) для профилактики преждевременных родов неэффективна [28 - А]

**При использовании  $\beta_2$ -адреномиметиков необходимо:**

- ✓ контроль ЧСС матери каждые 15 мин;
- ✓ контроль АД матери каждые 15 мин;
- ✓ контроль уровня глюкозы крови каждые 4 ч;
- ✓ контроль объема вводимой жидкости и диуреза;
- ✓ аускультация легких каждые 4 ч;
- ✓ контроль за состоянием плода и сократительной активностью матки.

**Противопоказания для использования  $\beta$ -адреномиметиков:**

- сердечно-сосудистые заболевания матери (стеноз устья аорты, миокардит, тахиаритмии, врожденные и приобретенные пороки сердца, нарушения сердечного ритма);
- гипертиреоз;
- закрытоугольная форма глаукомы;
- инсулинзависимый сахарный диабет;
- дистресс плода, не связанный с гипертонусом матки.

**Побочные эффекты:**

*со стороны матери:* тошнота, рвота, головные боли, гипокалиемия, повышение уровня глюкозы крови, нервозность/беспокойство, тремор, тахикардия, одышка, боли в груди, отек легких;

*со стороны плода:* тахикардия, гипербилирубинемия, гипокальциемия.

Частота побочных эффектов зависит от дозы  $\beta$ -адреномиметиков. При появлении тахикардии, гипотонии скорость введения препарата должна быть снижена, при появлении загрудинных болей введение препарата необходимо прекратить.

**Атозибан (трактоцил)** - конкурентный антагонист человеческого окситоцина на уровне рецепторов. Связываясь с рецепторами окситоцина, снижает частоту маточных сокращений и тонус миометрия, приводя к подавлению сократимости матки. Также атозибан связывается с рецепторами вазопрессина, угнетает эффект вазопрессина, но при этом не оказывает влияния на сердечно-сосудистую систему.

### **Показания для применения:**

Атозибан применяется при угрозе преждевременных родов у беременных в следующих случаях:

- регулярные сокращения матки продолжительностью не менее 30 секунд и частотой более 4 в течение 30 минут;
- раскрытие шейки матки от 1 до 3 см (0-3 см для нерожавших женщин);
- возраст старше 18 лет;
- срок беременности от 24 до 33 полных недель;
- нормальная частота сердечных сокращений у плода.

### **Противопоказания**

- Срок беременности менее 24 или более 33 полных недель;
- Преждевременный разрыв оболочек при беременности сроком более 30 недель;
- Внутриутробная задержка развития плода;
- Аномальная частота сердечных сокращений у плода;

- Маточное кровотечение, требующее немедленных родов;
- Эклампсия и тяжелая преэклампсия, требующая немедленных родов;
- Внутриутробная смерть плода;
- Подозрение на внутриматочную инфекцию;
- Предлежание плаценты;
- Отслойка плаценты;
- Любые состояния матери и плода, при которых сохранение беременности представляет опасность;
- Грудное вскармливание;
- Повышенная чувствительность к атозибану.

#### **Способ применения и дозы:**

Атозибан вводится внутривенно сразу же после постановки диагноза “преждевременные роды” в три этапа:

- 1) вначале в течение 1 минуты вводится 1 флакон по 0,9 мл препарата без разведения (начальная доза 6,75 мг),
- 2) сразу после этого в течение 3-х часов проводится инфузия препарата в дозе 300 мкг/мин (скорость введения 24 мл/час, доза атозибана 18 мг/час);
- 3) после этого проводится продолжительная (до 45 часов) инфузия атозибана в дозе 100 мкг/мин (скорость введения 8 мл/час, доза атозибана 6 мг/час).

Общая продолжительность лечения не должна превышать 48 часов. Максимальная доза Атозибана на весь курс не должна превышать 330 мг. Если возникает необходимость в повторном применении атозибана, также следует начинать с 1 этапа, за которым будет следовать инфузионное введение препарата (этапы 2 и 3). Повторное применение можно начинать

в любое время после первого применения препарата, повторять его можно до 3 циклов. Если после 3х циклов терапии атозибаном сократительная активность матки персистирует, следует рассмотреть вопрос о применении другого препарата [19, 24 - С].

### **Блокаторы медленных кальциевых каналов – нифедипин**

#### **Преимущества:**

- меньшая частота побочных эффектов;
- пролонгирование беременности со снижением частоты неонатальных осложнений – некротизирующего энтероколита, внутрижелудочковых кровоизлияний и неонатальной желтухи.

NB в России нифедипин не зарегистрирован в качестве токолитического средства, в связи с этим необходимо предупредить пациентку о его применении и включить отдельным пунктом в информированное согласие.

#### **Способ применения и дозы:**

20 мг per os; далее – если сокращения матки сохраняются – через 30 мин 20 мг повторно, затем по 20 мг каждые 3–8 ч в течение 48 ч по показаниям.

Максимальная доза 160 мг/сут

или

10 мг сублингвально, затем, при необходимости, каждые 20 мин по 10 мг (максимальная доза в течение первого часа 40 мг), затем каждые 4 ч по 20 мг до 48 ч

#### **Побочные эффекты:**

- гипотензия (крайне редко проявляется у пациенток с нормотонией);
- тахикардия;
- головная боль, головокружение, тошнота.

#### **Рекомендуемый мониторинг:**

- постоянный контроль ЧСС плода, пока имеются маточные сокращения;

- измерение пульса, АД каждые 30 мин в течение первого часа, затем ежечасно в течение первых 24 ч, затем каждые 4 ч.

### **Ингибиторы циклооксиггеназы – индометацин**

**Эффективен с 20-22 недель беременности, применяется до 32 нед беременности [17 - А]**

NB: В России индометацин зарегистрирован в качестве токолитического средства

#### **Способ применения и дозы:**

начинают с 50-100 мг ректально или per os, затем по 25 мг каждые 6 ч (не более 48 ч).

#### **Побочные эффекты:**

- со стороны матери: тошнота, рефлюкс, гастрит;
- со стороны плода: преждевременное закрытие артериального протока, олигурия и маловодие (при длительном использовании и в сроке более 32 недель).

#### **Противопоказания:**

- нарушения свертываемости;
- кровоточивость;
- нарушения функции печени;
- язвенная болезнь;
- астма;
- повышенная чувствительность к аспирину

### **Магния сульфат**

В большинстве стран магния сульфат не зарегистрирован в качестве токолитического средства, но допустим к применению у беременных при гипомагниемии, пре- и эклампсии; обладает нейропротекторным действием для матери и плода. [12, 27 - А]

### **Побочные эффекты при внутривенном введении**

При гипермагниемии — брадикардия, диплопия, прилив крови к лицу, потливость, снижение артериального давления, угнетение деятельности сердечно-сосудистой и центральной нервной системы. Тревога, головная боль, слабость, атония матки, гипотермия

Вторичная гипокальциемия с признаками вторичной тетании

**Противопоказания:** миастения

Применение магния сульфата с целью нейропротекции при преждевременных родах до 32 недель в целом на детскую смертность не оказывает влияния, но достоверно уменьшает частоту церебрального паралича и грубых моторных дисфункций

Риск церебрального паралича у выживших новорожденных снижается при применении сульфата магния с целью нейропротекции при преждевременных родах до 32 недель беременности

	<b>RR</b>	<b>95% CI</b>
Церебральный паралич (NNT=63)	0.68	0.54 to 0.87
Грубые моторные дисфункции	0.61	0.44 to 0.85
Детская смертность	1.04	0.92 to 1.17

[14, 27-A]

**Способ применения и дозы:**

4—6 г [сульфата магния](#) 25% растворяют в 100 мл физиологического раствора и вводят в/в в течение 30—45 мин, после чего переходят на непрерывное в/в введение со скоростью 2—4 г/ч до прекращения или значительного урежения схваток.

**Ведение ПРПО при доношенной беременности**

При доношенной беременности и ПРПО повышается частота аномалий родовой деятельности, острой гипоксии плода, оперативного родоразрешения; инфекционно-воспалительных осложнений [41 - В; 11-С]

При ПРПО около 70% женщин с ПРПО вступают в роды в течение 24 часов и около 90% - в течение 48 часов. [23 - А]

Выжидательная тактика при ПРПО в доношенном сроке беременности предполагает наблюдение за естественным развитием родов в течение 1-3 суток [4-С]. Активная тактика предполагает мероприятия по подготовке шейки матки к родам и родовозбуждению.

Таблица 1

**ПРПО при доношенной беременности  
сравнение активной и выжидательной тактики**

	<b>RR 95%</b>
Кесарево сечение	0.94 [0.82, 1.08]
Влагалищные роды	1.01 [0.99, 1.02]
Оперативные влагалищные роды	1.04 [0.83, 1.31]
Хориоамнионит	<b>0.75 [0.59, 0.97]</b>
Эндометрит	<b>0.30 [0.12, 0.74]</b>
Перинатальная смертность	0.46 [0.13, 1.66]
Апгар менее 7 на 5 минуте	0.93 [0.81, 1.07]
Инфекция у новорожденного	0.83 [0.61, 1.12]
Лечение в отделении интенсивной терапии новорожденных	<b>0.73 [0.58, 0.91]</b>
Отзыв матери «ничего не понравилось»	<b>0.43 [0.33, 0.56]</b>

Как показали результаты Кохрановского исследования, при сравнении активной и выжидательной тактики в доношенном сроке беременности нет различий в частоте кесарева сечения, влагалищных родов и операций; перинатальной смертности, состоянии детей при рождении и неонатальных

инфекций. Однако активная тактика достоверно снижает вероятность хориоамнионита и эндометрита, новорожденные реже требуют интенсивного лечения и в целом, удовлетворенность матери исходом родов выше. [15, 18-А]

Учитывая отсутствие различий для плода, но меньший риск инфекционных осложнений для матери, целесообразно рациональное сочетание выжидательной и активной тактики с учетом степени готовности организма к родам (выжидательно-активная тактика).

### **Последовательность мероприятий при ПРПО в доношенном сроке беременности**

- ❖ Необходимо уточнить диагноз с помощью осмотра в зеркалах, при сомнении – с помощью теста на определение ПАМГ [30, 31-С].
- ❖ Оценить состояние матери и степень готовности к родам (зрелость шейки матки по шкале Бишоп при влагалищном исследовании)
- ❖ Оценить характер околоплодных вод и приступить к мониторингу сердечной деятельности плода с помощью кардиотокографического исследования.
- ❖ При готовности к родам (зрелость шейки матки по шкале Бишоп 8 баллов и более) проводить наблюдение за развитием регулярной родовой деятельности после излития околоплодных вод в течение 6 часов. Далее при отсутствии самостоятельного развития родовой деятельности приступить к родовозбуждению окситоцином
- ❖ При неготовности к родам (зрелость шейки матки по шкале Бишоп 7 баллов и менее) – наблюдение и подготовка шейки матки к родам в течение 12 часов.
  - Разведение плодных оболочек
  - Мифепристон 0,2 г дважды: непосредственно после излития вод и через 6 часов после первой таблетки. Перед второй дозой препарата и еще через 6 часов - оценка состояния шейки матки. [1, 45 - С]. Перед повторным назначением мифепристона необходимо контрольное КТГ исследование.



Систематический обзор базы данных Cochrane показал, что мифепристон значительно чаще, чем плацебо вызывает созревание шейки матки или развитие родовой деятельности в течение 48 часов (RR 2.41, 95% CI 1.70-3.42) и этот эффект сохраняется в течение 96 часов (1a). Частота влагалищных родоразрешающих операций выше в группе женщин, получавших мифепристон (RR 1.43, 95% CI 1.04-1.96), но частота кесарева сечения ниже (RR 0.74, 95% CI 0.60-0.92), у них реже отсутствует эффект от родовозбуждения или развивается слабость родовой деятельности (RR 0.80, 95% CI 0.66-0.97). Несмотря на более высокую частоту изменений сердечного ритма плода по данным кардиотокограммы, различий в неонатальных исходах не зафиксировано [20 - А].

- Антибактериальная профилактика при безводном промежутке 12ч и более
- При достижении биологической готовности к родам и отсутствии самостоятельного развития регулярной родовой деятельности – родовозбуждение окситоцином
- ❖ При нарушении состояния плода, появлении признаков восходящей инфекции и/или отсутствии родовой деятельности и безводном промежутке 12 ч и отсутствии эффекта от подготовки шейки матки – родоразрешение путем кесарева сечения

### **Методика родовозбуждения окситоцином**

**5ед окситоцина на 50 мл физиологического раствора, введение с помощью перфузора**

Таблица 2

### **Объемная скорость введения**

<b>увеличение на 1,8мл/ч = 3мЕд каждые 30мин</b>
--

<b>мл/час</b>	<b>мЕд/мин</b>	
0,6	1	
1,2	2	
1,8	3	Средняя начальная доза
3,6	6	
5,4	9	
7,2	12	Оптимальный уровень
9	15	
10,8	18	
12,6	21	Уровень принятия решения
14,4	24	
16,2	27	
18	30	
18,6	32	Предельно опасный уровень

Целесообразным является достижение частоты маточных сокращений – 4-5 в течение 10 мин. При достижении должной частоты схваток вводимая доза окситоцина не меняется. [6, 23, 26, 40 - А; 26 - С]

**При излитии окрашенных меконием околоплодных вод, необходимо оценить:**

1. выраженность окрашивания меконием околоплодных вод,
2. данные КТГ, доплерометрии

3.повторно оценить клиническую ситуацию в целом.

**Выбор дальнейшей тактики ведения:**

**А.** При наличии густо мекониальных околоплодных вод и/или признаков гипоксии плода по данным кардиотокографии, предполагаемых крупных размеров плода, возраста первородящей 35 лет и более, отягощенного акушерского анамнеза и других факторов, осложняющих ситуацию, рекомендуется родоразрешить беременную путем кесарева сечения.

**Б.** При незначительном окрашивании околоплодных вод меконием, удовлетворительных данных КТГ и отсутствии вышеперечисленных факторов риска возможно дальнейшее ведение родов через естественные родовые пути под постоянным кардиотокографическим контролем.

В случае появления признаков гипоксии плода, своевременно изменить тактику на оперативное родоразрешение.

Таблица 3

**Оценка степени зрелости шейки матки.**

**Модифицированная шкала Bishop.**

	Баллы			
	0	1	2	3
Открытие, см	<1	1-2	2-4	>4
Проходимость канала для пальцев	Зев закрыт, кончик пальца	1 палец	2 пальца	Больше 2 пальцев
Длина шейки,	4	2-4	1-2	1

<b>см</b>				
<b>Положение головки</b>	-3 Над входом	-2 Прижата ко входу	-1/0 Малый/большой сегмент	+1/+2 Широкая/узкая часть полости таза
<b>Консистенция</b>	Плотная	Умеренно размягчена	Мягкая	Мягкая
<b>Положение</b>	Кзади	Кпереди/в центре	-	-

[35 - С]

**Интерпретация балльной оценки:**

**Незрелая – 0-5 баллов**

**Недостаточно зрелая – 6-7 баллов**

**Зрелая – 8- 13 баллов**

**При определении готовности к родам балльная оценка по шкале Bishop может быть скорректирована с учетом следующих факторов\*\*\*:**

**«+» 1 балл:**

- преэклампсия
- самопроизвольные роды в анамнезе
- длина шейки матки менее 25 мм

**«-» 1 балл:**

- переношенная беременность
- первые предстоящие роды
- ПРПО и длительный безводный промежуток

-длина шейки матки более 25 мм

### Список литературы

1. Болотских В.М. Опыт применения мифепристона при преждевременном излитии околоплодных вод // Российский Вестник акушера-гинеколога 3, 2010, 32-3
2. Козлов В.В., Веселов А.В. Амоксициллин/сульбактам – новый представитель ингибиторозащищенных бета-лактамов. Клиническая микробиология и антимикробная терапия. 2006, Том 8, №2, с.173-185.
3. Ортенберг Э.А., Ушакова М.А., Вешкурцева И.М., Рожаев М.В. Ингибиторозащищенные бета-лактамы: место в современных схемах антибактериальной терапии. Клиническая микробиология и антимикробная терапия. 2005, Том 7, №4, с.393-402.
4. Преждевременный разрыв плодных оболочек. Информационное письмо / Под ред. В.Е. Радзинского, И.М. Ордянц. – М., Медиабюро Status Praesens, 2011 – 20с.
5. Преждевременные роды. Клинический протокол, 2010 г ФГУ «НЦ АГи П им. В.И. Кулакова» Минздравсоцразвития РФ/Проект «Мать и Дитя»
6. Alfrevic Z., Kelly A.J., Dowswell T. et. al. Intravenous oxytocin alone for cervical ripening and induction of labour. [Cochrane Database Syst. Rev.](#) 2009 Oct 7; (4):CD003246
7. ACOG Practice Bulletin No. 127: Management of preterm labor. Clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists. [Obstet. Gynecol.](#) 2012 June; 113(6):1308-1317 ACOG Committee on Practice Bulletins-Obstetrics.

8. ACOG Practice Bulletin No. 80: Premature rupture of membranes. Clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists. [Obstet. Gynecol.](#) 2007 Apr; 109(4):1007-19 ACOG Committee on Practice Bulletins-Obstetrics.
9. [Buchanan S.L.](#), [Crowther C.A.](#), [Levett K.M.](#), [Middleton P.](#), [Morris J.](#) Planned early birth versus expectant management for women with preterm prelabour rupture of membranes prior to 37 weeks' gestation for improving pregnancy outcome. [Cochrane Database Syst. Rev.](#) 2010 Mar 17; (3):CD004735.
10. Brownfoot F.C., Crowther C.A., Middleton P. Different corticosteroids and regimens for accelerating fetal lung maturation for women at risk preterm birth. [Cochrane Database Syst. Rev.](#) 2008, Issue 4
11. Caughey A.B., Stotland N.E., Washington A.E. et al. Maternal Complications of Pregnancy Increase Beyond 40 Weeks' Gestation. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2007;196(2): P. 155
12. Crowther C.A., McKinlay C.J.D., Middleton P., Harding J.E. Repeat doses of prenatal corticosteroids for women at risk of preterm birth for improving neonatal health outcomes. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2011, Issue 6. Art. No.: CD003935. DOI: 10.1002/14651858.CD003935.pub3.
13. Crowther C.A., Hiller J.E., Doyle L.W. Magnesium sulphate for preventing preterm birth in threatened preterm labour. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2002, Issue 4. [DOI: 10.1002/14651858.CD001060]
14. Doyle L.W. et al. Magnesium sulphate for women at risk of preterm birth for neuroprotection of the fetus. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009, Issue 1. Art. No.: CD004661.
15. Dare M.R., Middleton P., Crowther C.A., Flenady V.J., Varatharaju B. Planned early birth versus expectant management (waiting) for prelabour rupture of membranes at term (37 weeks or more). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007, Issue 4. Art. No.: CD005302. DOI: 10.1002/14651858.CD005302.pub2.
16. Di Renzo G.C., Cabero Roura L., Facchinetti F. & the EAPM-Study Group on "Preterm Birth". Guidelines for the management of spontaneous preterm labor:

- identification of spontaneous preterm labor, diagnosis of preterm premature rupture of membranes, and preventive tools for preterm birth. *The Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine*, 2011; 24(5): 659–667.
17. Ehsanipoor R.M., Shrivastava V.K., Lee R.M. et al. A randomized, double-masked trial of prophylactic indomethacin tocolysis versus placebo in women with premature rupture of membranes. *Am. J. of Perinatology*, 2010 - Dec 17 Epub ahead of print.
  18. Flenady V., King J. Antibiotics for prelabour rupture of membranes at or near term (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 3, 2002. Oxford: Update Software.
  19. Husslein P., Roura L., Dudenhausen J. et. al. Atosiban versus usual care for the management of preterm labor. *Journal of Perinatal Medicine* 2007; 35:305–13.
  20. Hapangama D., Neilson J.P. Mifepristone for induction of labour // *Cochrane Database of Systematic Reviews* - 2009. - Issue 3.
  21. Hakansson S, Axemo P., Bremme K., et. al. Group B streptococcal carriage in Sweden: a national study on risk factors for mother and infant colonisation. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* - 2008; 87:50–8.
  22. [Hernandez B.A.](#), [Lopez J.A.](#), [Gamez G.C.](#) Comparison of maternal and perinatal outcomes in the conservative treatment preterm premature membrane rupture between the use of erythromycin and clindamycin. [Ginecol. Obstet. Mex.](#) 2011 Jul;79(7): 403-10
  23. Hannah M., Ohlson A., Farine D. et al. Induction of labor compared with expectant management for prelabor rupture of the membranes at term. *N. Engl J. Med.* – 1996; 334:1005-1010.
  24. Kashanian M., Akbarian A.R., Soltanzadeh M. Atosiban and nifedipine for the treatment of preterm labor. *International Journal of Gynecology & Obstetrics* 2005; 91:10–4.
  25. Kenyon S., Boulvain M., Neilson J.P. Antibiotics for preterm rupture of membranes. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010, Issue 8. Art. No.: CD001058. DOI: 10.1002/14651858.CD001058.pub2.

26. Kunt C., Kanat-Pektas M., Gungor A.N. et. al. Randomized trial of vaginal prostaglandin E2 versus oxytocin for labor induction in premature rupture of membranes. *Taiwan J. Obstet. Gynecol.* 2010; 49(1):57-61.
27. Lex W. D., Caroline A.C., Philippa M., Stephane M. Magnesium sulphate for women at risk of preterm birth for neuroprotection of the fetus *Cochrane Pregnancy and Childbirth Group Published Online: 20 JAN 2010* Assessed as up-to-date: 5 NOV 2008 DOI: 10.1002/14651858.CD004661.pub3
28. Mackeen A.D., Seibel-Seamon J., Grimes-Dennis J. et. al. Tocolytics for preterm premature rupture of membranes. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2011, Issue 10. Art.No.: CD007062. DOI: 10.1002/14651858.CD007062.pub2.
29. McKinlay Christopher J.D., Crowther Caroline A., Middleton Philippa. Repeat antenatal glucocorticoids for women at risk of preterm birth: a *Cochrane Systematic Review* [Am. J. Obstet. Gynecol.](#) 2012; 206(3):187-94.
30. Mittal P., Romero R., Soto E. et. al.: A role for placental alpha-microglobulin-1 in the identification of women with a sonographic short cervix at risk for spontaneous rupture of membranes. *Am. J. Obstet. Gynecol.* Vol. 201, Issue 6, Supplement, December 2009, P. S196-S197
31. Neil PRL, Wallace E.M. Is AmniSure® useful in the management of women with prelabor rupture of the membranes? *Australian and New Zealand Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 2010; 50(6):534-8.
32. Ohlsson A., Shah V.S. Intrapartum antibiotics for known maternal Group B streptococcal colonization. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009, Issue 3.
33. Park K.H., Kim S.N., Oh K.J. Noninvasive Prediction of Intra-Amniotic Infection and/or Inflammation in Preterm Premature Rupture of Membranes. *Reprod Sci.* 2012 Apr 3
34. Popowski T., Goffinet F., Maillard F. et. al. Maternal markers for detecting early-onset neonatal infection and horioamnionitis in cases of premature rupture



- of membranes at or after 34 weeks of gestation: a two-center prospective study. *BMC Pregnancy and Childbirth* 2011, 11:26
35. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists; RCOG Clinical Effectiveness Support Unit. Induction of labour. Evidence-based Clinical Guideline Number 9. London: RCOG Press; 2001.
36. Roberts D., Dalziel S. et. al. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth *Cochrane Database Syst. Rev.* 2006; (3):CD004454.
37. Shatrov J.G., Birch S.C., Lam L.T. et. al. Chorioamnionitis and cerebral palsy: a metaanalysis. *Obstetrics & Gynecology* 2010; 116 (2 Pt 1):387–92.
38. Silva E., Martinez J.C. Diagnosing ROM: a comparison of the gold standard, indigo carmine amnioinfusion, to the rapid immunoassay, the AmniSure ROM test. *J Perinat. Med.* Vol. 37, Issue s1, P. 956, 2009.
39. Sweet D.G., Carnielli V., Greisen G. et. al.; European consensus guidelines on the management of neonatal respiratory distress syndrome in preterm infants - 2010 update. *Neonatology.* 2010; 97(4):402-17.
40. [Tagore S.](#), [Kwek K.](#) et. al. Comparative analysis of insulin-like growth factor binding protein- (IGFBP1), placental alpha-microglobulin-1 (PAMG-1) and nitrazine test to diagnose premature rupture of membranes in pregnancy. [J. Perinat Med.](#) 2010 Nov; 38(6):609-12.
41. [Tan B.P.](#), [Hannah M.E.](#) Oxytocin for prelabour rupture of membranes at or nearterm. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2007 Jul 18; (2):CD000157.
42. Tran S.H., Cheng Y.W. et. al. Length of rupture of membranes in the setting of premature rupture of membranes at term and infectious morbidity *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2008; 198:700.e1
43. Yudin M.H., van Schalkwyk J., Van Eyk N., Boucher M. et. al. Antibiotic therapy in preterm premature rupture of the membranes. *J. Obstet. Gynaecol. Can.* 2009; 31(9):863-7, 868-74.

44. Van de Laar R., van der Ham D.P., Oei S.G. Accuracy of C-reactive protein determination in predicting chorioamnionitis and neonatal infection in pregnant women with premature rupture of membranes: a systematic review. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2009; 147(2):124-9.
45. [Wing D.A.](#), [Guberman C.](#), [Fassett M.](#) A randomized comparison of oral mifepristone to intravenous oxytocin for labor induction in women with prelabor rupture of membranes beyond 36 weeks' gestation. [Am. J. Obstet. Gynecol.](#) 2005 Feb;192(2):445-51

