

СОГЛАСОВАНО

Главный
специалист Минздрава России
по акушерству и гинекологии
академик РАН
Л.В. Аламан



УТВЕРЖДАЮ

Президент
общества
гинекологов
академик РАН
В.Н. Серов
2015 г.



**ОРГАНИЗАЦИЯ МЕДИЦИНСКОЙ ЭВАКУАЦИИ
ПРИ ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫХ РОДАХ**

Клинические рекомендации
(протокол лечения)

2015

Коллектив авторов:

Артёмук Н.В.	–	заведующая кафедрой акушерства и гинекологии № 2 ГБОУ ВПО «Кемеровская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации д.м.н., профессор
Белокриницкая Т.Е.	–	заведующая кафедрой акушерства и гинекологии ФПК и ППС ГБОУ ВПО «Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, д.м.н., профессор
Зеленина Е.М.	–	заместитель начальника Департамента охраны здоровья населения Кемеровской области, к.м.н.
Евтушенко И.Д.	–	профессор, д.м.н., заведующая кафедрой акушерства и гинекологии лечебного факультета ГБОУ ВПО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России
Протопопова Н.В.	–	заведующая кафедрой перинатальной и репродуктивной медицины Иркутской государственной медицинской академии последиломиного образования, зам. главного врача по родовспоможению ГБУЗ Иркутская область «Знак Почета» областная клиническая больница д.м.н., профессор
Филиппов О.С.	–	заместитель директора Департамента медицинской помощи детям и службы родовспоможения Минздрава России, профессор кафедры акушерства и гинекологии ИПО ГБОУ ВПО «Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, д.м.н., профессор

Успешные организационные мероприятия, технологии и практики при преждевременных родах (ПР):

- регионализация перинатальной помощи (перевод плода, как пациента, in utero в учреждение III группы или, может: антенатальная транспортировка in utero в учреждение III группы);
- кортикостероиды для профилактики РДС;
- токолиз 48 часов;
- сульфатант;
- применение антибиотиков;
- современные методы респираторной поддержки;
- улучшенный неонатальный уход.

При угрожающих ПР (спонтанные ПР) лечащему врачу нужно решить следующие вопросы:

1. Определить показания и противопоказания для перевода пациентки в стационар III группы.
2. Определить показания, противопоказания к токолизу и выбрать токолитик.
3. Начать профилактику РДС при сроке беременности от 24 до 34 недель 0 дней (при любом сомнении в истинном гестационном сроке стоит трактовать в сторону меньшего и провести профилактику).

Основной задачей при угрожающих преждевременных родах является транспортировка пациентки с внутриутробным плодом на сроке 22 – 34 недели

Транспортировка может проводиться в сопровождении врача или акушерки с «куладкой» на роды, продолжением проведения токолиза:

- транспортом ЛПУ
- рейсовым самолетом
- железнодорожным транспортом
- бригадой санитарной авиации.

Способ эвакуации согласовывается врачом акушером-гинекологом с дистанционным консультативным центром с выездными анестезиолого-реанимационными бригадами перинатального центра и определяется конкретной акушерской ситуацией и региональными особенностями.

При наличии показаний для индуцированных преждевременных родов (тяжелая экстрагенитальная патология с декомпенсацией, угрожающие жизни осложнения беременности, прогрессирующее ухудшение состояния плода) транспортировка проводится выездными анестезиолого-реанимационными бригадами перинатального центра или санитарной авиацией.

Показания для транспортировки при угрожающих преждевременных родах

угрожающие или начавшиеся преждевременные роды
излитие околоплодных вод при отсутствии родовой деятельности
срок беременности от 22 до 33 недель+6 дней:

- из ЛПУ I группы: от 22 до 36 недель
- из ЛПУ II группы, отделений районных больниц: от 22 до 34 недель
- из ШЦ II группы: от 22 до 32 недель.

Осложнения и нежелательные явления во время транспортировки

1. Гемодинамические: гипотензия, аритмия, остановка сердца.
2. Неврологические: агитация, внутричерепная гипертензия.
3. Респираторные: тяжелая гипоксемия, бронхоспазм, пневмоторакс, непреднамеренная экстабуация, бронхальная интубация, десинхронизация с вентиляторов.
4. Гипотермия.
5. Отказ техники.
6. Человеческий фактор: путаница пациентов, нетоварность бригады.
7. Начавшиеся или свершившиеся преждевременные роды.

Абсолютные противопоказания к транспортировке, требующие оказания медицинской помощи дистанционного консультативного центра с выездными анестезиолого-реанимационными бригадами на месте в ЛПУ I-II группы

1. Эклампсия (некупиримый судорожный приступ на момент принятия решения).
2. Отек головного мозга с комой III (или оценкой по шкале ком Глазго менее 7 баллов).
3. Несостоятельность хирургического гемостаза до ее устранения.
4. Прогрессирующая отслойка плаценты.
5. Наличие установленного недренированного гнойного очага с предикторами/течением септического шока при возможности санации на месте.
6. Рефрактерный шок.
7. Рефрактерная к ИВЛ декомпенсированная ДН при невозможности обеспечить вено-венозную ЭКМО.
8. Острые дислокационные синдромы в грудной клетке до возможности разреза.
9. Неэффективность токолиза при преждевременных родах.

Диагностика преждевременных родов

Комплексная оценка: клинические симптомы и объективные исследования.

Прогностические маркеры преждевременных родов:

- определение длины шейки матки с помощью гинекологического исследования или УЗИ (< 2,0-2,5 см);
- определение фосфорилированного протеина-1, связывающего инсулиноподобный фактор роста (ПСИФР-1) в цервикальном канале.

Для диагностики активных преждевременных родов:

- регулярные схватки (не менее 4-х за 20 минут наблюдения);
- динамические изменения со стороны шейки матки;
- ПСИФР-1 в цервикальном канале.

Родовое излитие околоплодных вод при сроке беременности 22-34 недели

Диагностика ДИОВ:

оценить характер и количество выделений через 1 час; осмотр стерильными зеркалами;

провести тест на элементы околоплодных вод (одноразовые тест-системы: определение ПСИФР-1 или плацентарного альфа-микроглобулина);

УЗИ: олигогидрамнион в сочетании с указанием на истечение жидкости из влагалища.

Влагалищное исследование не проводить, кроме случаев, когда есть признаки активной родовой деятельности.

При поступлении беременных с риском ПР в ЛПУ I и II группы немедленно провести комплексную оценку для уточнения акушерской ситуации и проинформировать дистанционный консультативный центр с выездными бригадами для определения тактики дальнейшего ведения.

Токолиз – интервенция, которая может отсрочить преждевременные роды до 48 часов для транспортировки пациентки в стационар III группы и профилактики РДС. Токолитическая терапия любыми токолитиками не может проводиться более 48 часов. Поддерживающая терапия для профилактики преждевременных родов неоснована, поскольку неэффективна и дает ряд побочных эффектов.

Задачи токолиза:

Перевод пациентки с плодом in utero в перинатальный центр
Профилактика РДС

Очень важно определить контингент пациенток, которым показано проведение токолиза, поскольку только у 25% женщин со схватками в течение 24 часов произойдут роды, а у 61% беременность будет пролонгирована без всяких вмешательств. Гипердиагностика угрожающих преждевременных родов ведет к проведению необоснованных интервенций (госпитализации, назначению медикаментозной терапии).

Вопрос о назначении токолитических препаратов должен быть решен руководителем отделения (ответственным дежурным врачом)!!!

Показания для проведения токолиза:

Клиника (регулярные схватки: не менее 4 за 20 минут) при сроке беременности от 22 до 33 недель+6 дней.

Динамические изменения со стороны шейки матки (укорочение и сглаживание, увеличение степени раскрытия шейки матки)

ПСИФР-1 в цервикальном канале (при наличии возможности проведения)

Противопоказания к токолизу:

срок беременности < 22* или ≥ 34 полных недель**;

преждевременный разрыв оболочек при беременности сроком >30 нед; задержка роста и/или признаки дистресса плода;

хориоамнионит;

отслойка нормально или низко расположенной плаценты (опасность развития матки Кювелеера);

состояния, когда пролонгирование беременности нецелесообразно (эклампсия, преэклампсия, тяжелая экстрагенитальная патология матери); пороки развития плода, несовместимые с жизнью;

антенатальная гибель плода.

Примечание:

* в большинстве стран мира роды начинаются после 24 недель беременности, поэтому проведение токолиза противопоказано до 24 недель согласно рекомендациям профессиональных медицинских сообществ (RSCOG, 2011; ACOG, 2012; RCP, 2015).

** проведение токолиза в сроке более 34 недель возможно в случае необходимости транспортировки пациентки с ПР из ЛПУ I группы.

Токолиз начинается в ЛПУ и продолжается при транспортировке

Выбор токолитика

Токолитик	Препарат	Болусное введение	Поддерживающая терапия	Макс.доза	Контроль	Примечание
1-я линия	Атозибан	0,9 мл в/в	3ч – в/в инфузия 24 мл/час (18мг/ч) До 45ч – 8 мл/ч (6 мг/ч)	330мг/48 часов	Температура, пульс, АД, ЧД – каждый час; непрерывный КТГ – мониторинг (при наличии сокращений матки); мониторинг сокращения матки; ЧСС плода	с 24 нед.

2-я линия	Нифедипин	20 мг per os	3 дозы по 20 мг через 30 минут per os, затем по 20-40мг каждые 4 часа до 48 часов	в течение первого часа 40 мг, 160 мг/сутки	Температура, пульс, АД, ЧД – каждые 15 минут; непрерывный КТГ – мониторинг (при наличии сокращений матки); мониторинг сокращения матки; ЧСС плода	Информированное согласие с 24 нед
3-я линия	Гексопреналина сульфат	10 мкг (1 ампула по 2 мл) препарата разведенного в 10 мл изотонического раствора, в течение 5-10 минут	0,3 мкг/мин	430мг/сутки	ЧСС, АД, ЧД матери каждые 15 минут; уровень глюкозы крови каждые 4 часа; объем вводимой жидкости диуреза; акультация легких каждые 4 часа; КТГ непрерывно; сократительная активность матки.	с 22 нед
4-я линия	Индометацин	100 мг ректально	Повторить через 1 час 100 мг, далее по 50 мг каждые 4-6 ч в течение 48 ч.	До 1000 мг	Постоянный контроль ЧСС плода	Информированное согласие с 24 до 32 недель беременности

Блокаторы рецепторов окситоцина

Антагонисты окситоциновых рецепторов являются принципиально новым классом токолитических препаратов, они блокируют окситоциновые рецепторы, способствуют снижению тонуса миометрия и уменьшению сократимости матки. Кроме того, препараты этой группы угнетают эффекты вазопрессина путем связывания с его рецепторами. В эту группу входит препарат атозибан.

Атозибан вводят в/в в 3 последовательные 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 или 8 капель/мин.)
- 3) После этого проводится продолжительная (до 45 часов) инфузия атозибана в дозе 100 мкг/мин (скорость введения 8 мл/час или 3 капли/мин.).

Общая продолжительность лечения не должна превышать 48 часов. Максимальная доза на весь курс не должна превышать 330 мг.

Если возникает необходимость в повторном применении atosибана, 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.

Побочные эффекты:

Общие побочные эффекты (встречаются реже, чем 1 на 10): головная боль, головокружение, приливы, рвота, тахикардия, гипотония, реакция в месте инъекции, гипергликемия.

Необычные побочные эффекты (встречаются реже, чем 1 на 100 человек): лихорадка, бессонница, зуд, сыпь.

Редкие побочные эффекты (встречается реже, чем 1 на 1000 человек): послеродовое кровотечение, аллергические реакции.

Блокаторы кальциевых каналов

На сегодняшний день перспективными препаратами для токолитической терапии вследствие меньшей выраженности побочных эффектов со стороны беременной являются блокаторы кальциевых каналов. Чаще используется нифедипин, поскольку доказаны его преимущества по сравнению с другими токолитическими препаратами (А-1а):

– меньшая частота побочных эффектов;

– увеличение частоты пролонгирования беременности (снижение неонатальных осложнений – некротизирующего энтероколита, ВЖК и неонатальной желтухи).

В России нифедипин не зарегистрирован в качестве токолитического средства, поэтому перед его применением необходимо получить письменное информированное согласие пациентки на его использование. Применение препарата возможно с 24 недель [5, 13].

Схемы применения нифедипина:

20 мг per os; далее – если сокращения матки сохраняются – через 30 минут 20 мг повторно – 3 дозы. Поддерживающая доза 20-40 мг orally каждые 4 часа в течение 48 часов. Максимальная доза 160 мг/сутки. Быть осторожным при увеличении дозы более 60 мг (риск серьезных побочных эффектов – гипотензии, увеличивается в 3-4 раза) [5].

Побочные эффекты:

Следующие побочные эффекты были зарегистрированы по меньшей мере у 1% пациентов: запор, диарея, головокружение, Промывка, головная боль, тошнота.

Необычные побочные эффекты: изменения сердечной проводимости, расширение подкожных сосудов, лекарственный гепатит, задержка жидкости, гипокальциемия, гипогликемия, гипотония, тахикардия, изменение маточно-плацентарного кровотока.

Рекомендуемый мониторинг при токолизе нифедипином:

- постоянный контроль ЧСС плода пока имеются маточные сокращения;
- измерение пульса, АД каждые 30 минут в течение первого часа, затем каждый час в течение первых 24 часов, затем каждые 4 часа.

Селективные β₂-адреномиметики

Препараты этой группы являются наиболее популярными в нашей стране, однако не применяются в большинстве развитых стран по причине высокой частоты осложнений.

Противопоказания для использования β-адреномиметиков:

сердечно-сосудистые заболевания матери (стеноз устья аорты, миокардит, тахикардия, 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, гипокальциемия, повышение уровня глюкозы крови, нервозность/беспокойство, тремор, тахикардия, одышка, боли в груди, отек легких;

со стороны плода: тахикардия, гипербирибинемия, гипокальциемия.

Частота побочных эффектов зависит от дозы β-адреномиметиков.

При появлении тахикардии, гипотонии скорость введения препарата должна быть снижена, при появлении зазудинных болей введение препарата необходимо прекратить.

Рекомендуемые схемы:

Тексопреналлин сульфат

– острый токолиз следует начинать с болюсного введения 10 мкг (1 ампула по 2 мл) препарата, разведенного в 10 мл изотонического раствора, в течение 5-10 минут с последующей инфузией со скоростью 0,3 мкг/мин;

– при проведении длительного токолиза рекомендуемая доза тексопреналлина сульфата 0,075 мкг/мин. Максимальная суточная доза 430 мкг. При приготовлении раствора для введения с использованием внутривенных систем концентрат для инфузий разводят 500 мл изотонического раствора натрия хлорида. Приготовленный раствор вводят в/в капельно. Расчет дозы 0,3 мкг/мин соответствует: 1 ампула (25 мкг) – 120 капель в минуту, 2 ампулы (50 мкг) – 60 капель в минуту и т.д.;

— при использовании инфузоматов: 75 мкг концентрата для инфузий (3 ампулы) разводятся в 50 мл изотонического раствора натрия хлорида; скорость введения 0,075 мкг/мин

— указанная дозировка используется как ориентировочная — подбирается индивидуально.

При использовании β2-адреномиметиков необходимы:

контроль ЧСС матери каждые 15 минут;
 контроль АД матери каждые 15 минут;
 контроль уровня глюкозы крови каждые 4 часа;
 контроль объема вводимой жидкости и диуреза;
 аускультация легких каждые 4 часа;
 контроль за состоянием плода и сократительной активностью матки (при наличии схваток - постоянный КТГ мониторинг).

Ингибиторы циклооксигеназы — индометацин

100мг ректально, повторить через 1 час 100 мг, поддерживающая доза: по 50 мг каждые 4-6 ч в течение 48 ч.

Побочные эффекты:

со стороны матери: тошнота, рефлюкс, гастрит;
 со стороны плода: преждевременное закрытие артериального протока, олигурия и маловодие.

Противопоказания:

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

NB! В России индометацин не зарегистрирован в качестве токолитического средства, поэтому перед его применением необходимо получить письменное информированное согласие пациентки на его использование. Применение препарата возможно с 24 недель до 32 недель беременности [5, 13].

Сульфат магния может назначаться с целью нейропротекции для профилактики ДЦП у новорожденных после доставки пациентки в ЛПУ III группы. Поскольку свойства сульфата магния как токолитического препарата не доказаны, назначение его с этой целью нецелесообразно.

Таблица 2
Токолитические препараты и их побочные эффекты [5, 13]

Препарат	Со стороны матери	Со стороны плода и новорожденного	Противопоказания
Блокаторы кальциевых каналов	Головокружение, гипотония; брадикардия, нарушение сократимости, повышение трансаминаз. Подавляет ЧСС, сократимость левого желудочка при использовании с блокаторами кальциевых каналов.	Нарушения маточно-плацентарного кровотока, тахикардия	Гипотензия, заболелвания сердца (например, артериальная недостаточность)
Антагонисты рецепторов окситоцина	Головная боль, головокружение, приливы, рвота, тахикардия, артериальная гипотензия, реакция на месте инъекции, гипергликемия, лихорадка, бессонница, зуд, сыпь, послеродовое кровотечение, аллергические реакции		Хориоамнионит, отслойка плаценты, раскрытие шейки матки, дистресс плода, плацентарная недостаточность, преэклампсия пороки развития плода, гибель плода, аллергия на конкретные токолитики, <24 недель или > 33 + 6 недель.
НСПВ	Тошнота, рефлюкс, гастрит. эзофагальный	Внутриутробно сужение артериального протока, маловодие, некротический энтероколит, открытый артериальный проток у новорожденных	Дисфункция тромбоцитов или нарушение свертываемости крови, нарушение функции печени, язвенный колит, заболелвания почек, бронхитальная астма
Агонисты бета-адренорецепторов	Тахикардия, гипотензия, тремор, сердечбиение, одышка, дискомфорт груди, отек легких отек, гипокалиемия и гипергликемия	Тахикардия у плода	Болезни сердца Сахарный диабет

12. Koren G, Florescu A, Costei AM, Boskovic R, Moretti ME. (2006) Nonsteroidal antiinflammatory drugs during third trimester and the risk of premature closure of the ductus arteriosus: a meta-analysis. *Ann Pharmacother*;40:824-9
13. Management of Preterm Labor. ACOG Practice Bulletin No.127. *Obstet Gynecol*. June 2012 (48)
14. Seinen LH, Simons SO, van der Drift MA, van Dillen J, Vandenburgsche FP, Lotgering FK. Maternal pulmonary oedema due to the use of atosiban in cases of multiple gestation. *Ned Tijdschr Geneeskd*. 2013;157(1):A5316. [Article in Dutch]
15. Sood BG, Lulic-Botica M, Holzhausen KA, Pruder S, Kellog H, Salari V et al. (2011) The risk of necrotising enterocolitis after indomethacin tocolysis. *Paediatrics*;128: 54-62
16. Tocolysis for Women in Preterm Labour. Green-top Guideline No. 1b February 2011
17. U.S. Food and Drug Administration. (2011) FDA drug safety communication: new warnings against use of terbutaline to treat preterm labour. Silver Spring (MD): FDA; 2011. Available at: <http://www.fda.gov/drugs/drugsafety/ucm243539.htm>
18. van Vliet EO, Boormans EM, de Lange TS, Mol BW, Oudijk MA. Preterm labor: current pharmacotherapy options for tocolysis. *Expert Opin Pharmacother*. 2014 Apr;15(6):787-97. doi: 0.1517/14656566.2014.889684. Epub 2014 Feb 17.
19. Vogel JP, Nardin JM, Dowswell T, West HM, Oladapo OT. Combination of tocolytic agents for inhibiting preterm labour. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014 Jul 11;7:CD006169. doi: 10.1002/14651858.CD006169.pub2.
20. Wielgoś M, Bomba-Opoń DA. Tocolysis in preterm labour--current recommendations. *Ginekol Pol*. 2014 May;85(5):332-4.
21. Wright GA, Levy DM. Atosiban and non-cardiogenic pulmonary oedema. *Int J Obstet Anesth*. 2012 Jan;21(1):98; author reply 98-9. doi: 10.1016/j.ijoa.2011.06.007. Epub 2011 Aug 15.