

# ИСТМИКО-ЦЕРВИКАЛЬНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ С ПРОЛАБИРОВАНИЕМ ПЛОДНОГО ПУЗЫРЯ:

## НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ТЕРАПИИ

В статье отражены результаты использования алгоритма ведения женщин с истмико-цервикальной недостаточностью, сопровождающейся пролабированием плодного пузыря в цервикальный канал или верхнюю треть влагалища в сроках 24–25 нед. гестации. В 14 наблюдениях после учета всех противопоказаний начато проведение токолиза препаратом атозибан, антибактериальная терапия, после чего проведена хирургическая коррекция ИЦН с заправлением плодного пузыря за область внутреннего зева. Токолиз атозибаном продолжен в течение 48 ч, проведена профилактика респираторного дистресс-синдрома плода. В 12 из 14 случаев (85,7%) беременность завершилась своевременными родами в сроках 37–39 нед. В 2 случаях произошли преждевременные роды (в 29 и 34 нед.), дети прошли курс лечения и реабилитации. Использование атозибана в комплексном лечении осложненной ИЦН в сроках 24–25 нед. может стать одной из возможностей предотвращения очень ранних преждевременных родов.

### Ключевые слова:

*ранние преждевременные роды  
 невынашивание беременности  
 истмико-цервикальная недостаточность  
 пролабирование плодного пузыря  
 хирургическая коррекция ИЦН  
 токолиз, атозибан, трактоцил*

Среди важнейших проблем практического акушерства одно из первых мест занимает проблема очень ранних преждевременных родов.

Этиология очень ранних преждевременных родов разнообразна, однако наиболее распространенными факторами являются проявления инфекционно-воспалительного процесса и истмико-цервикальная недостаточность (ИЦН), часто сопровождающие друг друга [1]. По данным разных авторов, на долю ИЦН приходится до 40% очень ранних преждевременных родов [7].

По данным В.М. Mercer et al., в каждом четвертом случае, если предыдущая беременность закончилась на сроке 23–27 нед., последующая беременность не будет пролонгирована более 28 нед. без своевременной коррекции причинных факторов [8]. С.В. Ananth et al. показали, что после потери беременности во II триместре риск преждевременного прерывания последующей беременности увеличивается в 10 раз [9].

При этом известно, что около 75% случаев перинатальной смертности связано с преждевременными родами [5]. У 12–27% детей, рожденных до 28 нед. гестации, имеются тяжелые психоневрологические нарушения, требующие специального длительного наблюдения и лечения. Слепота и тяжелые нарушения зрения развиваются у

1–8% детей, а миопия и гиперметропия отмечаются впоследствии у 25–67% детей как последствия перенесенной ретинопатии недоношенных [6].

Состояние шейки матки играет одну из ключевых ролей в нормальном течении беременности и родов. Процессы ее созревания во втором триместре, клинически проявляющиеся несостоятельностью шейки матки, являются основной диагностической и терапевтической проблемой и предметом оживленных споров среди клиницистов.

Термин «созревание шейки матки» относится к анатомическим, биофизическим и биохимическим процессам, обычно предшествующим началу самопроизвольных родов. Созревание шейки матки – это активный метаболический процесс, затрагивающий компоненты внеклеточного матрикса ее тканей. Основными макромолекулярными компонентами внеклеточного матрикса являются протеогликаны, различные гликопротеиды (в частности, фибронектин), а также коллагеновые и эластические волокна. Изменения свойств шейки матки во время беременности взаимосвязаны с изменениями содержания коллагена и его метаболизма [2, 3]. R.G. Osmer et al. продемонстрировали, что большая часть активности шеечной коллагеназы в шейке матки и миометрии нижнего маточного сегмента во время родов обеспечивается за счет коллагеназы из нейтрофилов и особенно ферментом ММП-8 [10].

Механизм прерывания беременности при ИЦН состоит в том, что в связи с укорочением и размягчением шейки матки, зиянием внутреннего зева и цервикального канала плодное яйцо не имеет опоры в нижнем сегменте матки. При повышении внутриматочного давления по мере развития беременности плодные оболочки выпячиваются в расширенный цервикальный канал, инфицируются и вскрываются [4].

Ультразвуковое обследование шейки матки является объективным, менее инвазивным и более точным методом оценки ее состояния по сравнению с влагалищным мануальным исследованием.

Золотым стандартом является трансвагинальное сканирование шейки матки в положении лежа, после опорожнения мочевого пузыря. При трансвагинальном сканировании шейки матки можно визуализировать слаженность (или укорочение) шейки матки, динамические изменения структуры шейки матки, изменение анатомии внутреннего зева, расширение цервикального канала с пролабированием плодных оболочек в его просвет (образование «воронки»). Ziliani и др. описали в зависимости от типа расширения внутреннего зева различные формы «воронки»: Т, У, V и U. Т представляет отсутствие «воронки», буква У – первая стадия «воронки», буквы U и V представляют собой расширение «воронки». При V-образном типе плодные оболочки пролабируют в цервикальный канал с образованием «воронки» треугольной формы. При U-образном типе полюс пролабирующих оболочек имеет округлую форму [11].

Спорным является вопрос, являются ли малобольные схватки причиной развития ИЦН. Поскольку на этом этапе беременности маточные сокращения (схватки) могут быть безболезненными и, как правило, не регистрируются пациентками, то клиническая картина очень ранних преждевременных родов может быть практически неотличима от укорочения шейки матки, обусловленного ее первичной патологией. В любом случае укорочение шейки матки во втором триместре беременности указывает на уже начавшийся процесс одного из этапов «патогенетического каскада», ведущего к самопроизвольному выкидышу или к преждевременным родам.

В настоящее время методы лечения истмико-цервикальной недостаточности широко дискутируются. Предлагается использование микронизированного прогестерона, введение пессариев, хирургическая коррекция ИЦН. Метод хирургической коррекции ИЦН обладает более чем полувековой историей с неоднозначными результатами и имеет своих сторонников и противников. Согласно рекомендациям Американского общества акушеров-гинекологов, выпущенным в феврале 2014 г., именно хирургическая коррекция ИЦН признана терапией выбора у женщин с наличием в анамнезе преждевременных родов и динамическим изменением длины шейки матки и внутреннего зева по данным трансвагинального УЗИ. Хирургическая коррекция ИЦН при пролабирании плодного пузыря отличается от аналогичного вмешательства при наличии закрытой порции шейки матки большей травматичностью и худшими исходами при пролонгировании беременности. Прогноз в пролонгировании беременности зависит от нескольких факторов, среди которых: хирургическая техника, наличие или отсутствие клинических признаков хориоамнионита, сократительная активность матки. В этой связи важными являются принципы дооперационного обследования и послеоперационного ведения.

Нами был разработан алгоритм ведения пациенток с пролабиранием плодного пузыря в цервикальный канал и верхнюю треть влагалища.

**FERRING**  
PHARMACEUTICALS

**Трактоцил**  
атозибан

**Токोलитик**  
**спасающий обе жизни**

**Показания для применения:** Трактоцил 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 или к одному из компонентов препарата. **Способ применения и дозы:** Трактоцил 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 препарата Трактоцил 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 препарата Трактоцил на весь курс не должна превышать 330 мг. **Побочное действие:** Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: тошнота, рвота. **Нарушения обмена веществ:** гипергликемия. **Нарушения со стороны центральной нервной системы:** головная боль, головокружение. **Нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы:** тахикардия, артериальная гипотензия, «приливы». **Нарушения со стороны центральной нервной системы:** бессонница. **Со стороны кожи:** зуд, кожная сыпь. Если любые из указанных в инструкции побочных эффектов усугубляются, или Вы заметили любые другие побочные эффекты, не указанные в инструкции, сообщите об этом врачу. **Форма выпуска:** Концентрат для приготовления раствора для инфузий 7,5 мг/мл. По 0,9 мл препарата в бесцветном флаконе вместимостью 2 мл из стекла типа I, укупоренный бромобутиловой пробкой серого цвета и герметично закрытый крышкой типа «флип-офф». По 5 мл препарата в бесцветном флаконе вместимостью 5 мл из стекла типа I, укупоренный бромобутиловой пробкой серого цвета и герметично закрытый крышкой типа «флип-офф». По 1 флакону в пластиковую упаковку в картонную пачку вместе с инструкцией по применению. **Условия хранения:** При температуре 2-8 °С. Не замораживать. Хранить в недоступном для детей месте. **Срок годности:** 4 года. Не использовать после истечения срока годности. **Условия отпуска из аптек:** По рецепту. **Производитель:** Ферринг ГмБХ Витланд 11, 24109 Киль, Германия или Ферринг Интернешнл Сентер С.А. Шемин де ла Вергонназас 501162 Сан-Пре, Швейцария

ООО «Ферринг Фармасетикалз»  
115054, г. Москва, Космодамианская наб., 52 стр. 4  
Тел.: (495) 287-0343; факс: (495) 287-0342, www.ferring.ru

На правах рекламы.

Литература: Инструкция по применению препарата Трактоцил. Регуд. № ЛП-001692 от 03.05.2012 г. Перед применением препарата, пожалуйста, ознакомьтесь с полной инструкцией по применению. Информация для специалистов здравоохранения.

При поступлении в стационар обязательным является проведение следующего плана обследования:

1. Тест на элементы околоплодных вод. При наличии положительного теста (высоком боковом разрыве плодного пузыря) хирургическая коррекция ИЦН не проводится. При отрицательном тесте проводится забор вагинального содержимого на бактериологический анализ, количественное ПЦР исследование, мазок на флору.

2. Ультразвуковое исследование для оценки состояния плода, количества околоплодных вод, длины шейки матки, уровня пролабирования плодного пузыря. Необходимо убедиться в жизнеспособности плода и отсутствии пороков развития. Кроме того, при наличии слизисто-сукровичных выделений из половых путей необходимым является исключение УЗИ-признаков отслойки плаценты.

3. Клинический анализ крови и уровень С-реактивного белка. При лейкоцитозе выше  $15,000 \times 10^6/\text{мл}$  и уровня СРБ выше 10 необходимо начать проведение антибактериальной терапии до проведения хирургической коррекции ИЦН, т. к. вышеуказанные показатели могут быть признаками хориоамнионита, когда проведение хирургической коррекции ИЦН противопоказано. При нормализации показателей тактика может быть пересмотрена и хирургическое вмешательство проведено.

4. Исключение несостоятельности рубца на матке. При малейшем подозрении проведение хирургической коррекции ИЦН и токолиза недопустимо.

Следующим этапом перед хирургической коррекцией ИЦН при пролабирании плодного пузыря в сроках 24–26 нед. мы считаем внутривенное введение антибиотика и токолитика.

Мы располагаем опытом введения препарата атозибан (Трактоцил) перед проведением хирургической коррекции ИЦН, осложненной пролабиранием плодного пузыря в цервикальный канал и верхнюю треть влагалища, когда наложению швов предшествовало «заправление» плодного пузыря за область внутреннего зева. В этих условиях необходим идеальный тонус матки, отсутствие даже минимальной сократительной активности миометрия. Атозибан был выбран как наиболее эффективный и безопасный токолитик, продемонстрировавший свою терапевтическую эффективность в нескольких международных исследованиях, среди которых наиболее широко масштабным являлось CAP study. Данный препарат является токолитиком первой линии для лечения угрожающих и начавшихся преждевременных родов в Германии, Австрии, Бельгии, Норвегии, Нидерландах, Великобритании, Италии и других европейских странах.

До хирургической коррекции ИЦН болюсно вводилось 6,75 мг атозибана, далее была начата инфузия со скоростью 24 мл/ч = 18 мг/ч, на фоне которой и проводилось хирургическое вмешательство. Подобная скорость введения поддерживалась в течение 3 ч, далее со снижением до 8 мл/ч, что составляет 6 мг/ч в течение последующих 45 ч. Параллельно с токолизом проводилась профилактика респираторного дистресс-синдрома плода по стандартным схемам.

Согласно данному алгоритму пролечено 14 женщин с одноплодной беременностью и сроками при пролаби-

вании плодного пузыря 24–25 нед. В 10 наблюдениях пролабирание плодного пузыря имело место до наружного зева, в 4 случаях в верхнюю треть влагалища. Во всех наблюдениях плодный пузырь был без налета, не было подтекания околоплодных вод и других противопоказаний для проведения хирургической коррекции ИЦН. В настоящее время в 12 из 14 случаев произошли своевременные роды в сроках 37–39 нед. после снятия швов с шейки матки, в 2 случаях – преждевременные роды в сроках 29 и 34 нед. Все доношенные новорожденные, которые составили 85,7%, были выписаны домой на 4–6-е сутки после наблюдения в физиологическом детском отделении. Двое недоношенных новорожденных потребовали лечения в отделении реанимации и интенсивной терапии новорожденных с переходом на второй этап выхаживания, в настоящее время развиваются согласно возрасту.

Мы полагаем, что соблюдение всех необходимых условий, тщательный учет противопоказаний при проведении хирургической коррекции ИЦН, обеспечение нормального течения послеоперационного периода на фоне токолитической терапии атозибаном, антибактериальной терапии, поддержания нормального биоценоза влагалища позволило достичь подобных результатов – рождения доношенных детей в 85,7% случаев при пролабирании плодного пузыря. Дальнейшие исследования в данной области, возможно, позволят ответить на вопросы современного акушерства в ведении осложненных беременностей и предотвращении очень ранних преждевременных родов.



#### ЛИТЕРАТУРА

- Ghezzi F, Franchi M, Raio L, Di Naro E, Bossi G, D, Eriil GV et al. Elevated amniotic fluid C-reactive protein at the time of genetic amniocentesis is a marker for preterm delivery. *Am J Obstet Gynecol*, 2002, 186(2): 268-73.
- Ozer KT, Kovak ZN, Gokaslan H, Elter K, Pekin T. Predictive power of maternal serum and amniotic CRP and PAPP-A concentrations at the time of genetic amniocentesis for the preterm delivery. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2005, 122(2): 187-90.
- Di Naro E, Ghezzi F, Raio L. C-reactive protein in vaginal fluid of patients with preterm premature rupture of membranes. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 2003, 82(12): 1072-90.
- Palacio M, Cobo T, Figueras F, Gomez O, Coll O, Cararach V et al. Prevalence of membranes: Effect of amniotic fluid on pregnancy outcome. *European journal of obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology. Eu J of Obs & Gyn & Rep Biology*, 2008, 138(2): 158-163.
- Shin Park J, Hyun Yoon B, Eun Lee SI, Romero R, Jung H, Park CH. The intensity of the fetal inflammatory response in intraamniotic inflammation with and without microbial invasion of the amniotic cavity. *Am J of Obs & Gyn*, 2007, 197(3): 294-e1-297.e6.
- Cark S, Belfort M, Dildy G, Herbst M, Meyers J, Hankins G. Maternal death in the 21st century: causes, prevention, and relationship to cesarean delivery. *AM J of Obs & Gyn*, 2008, 199(1): 36.e1-36.e5.
- Lee Si, Romero R, Park CH, Jun J, Yoon B. The frequency and significance of intraamniotic inflammation in patients with cervical insufficiency. *Am J of Obs & Gyn*, 2008, 198(6): 633.e1-633.e8.
- Mercer B.M et al. The preterm prediction study: effect of gestational age and cause of preterm birth on subsequent obstetric outcome. *Am J Obstet Gynecol*, 1999, 181: 1216-21. doi:10.1016/S0002-9378(99)70111-0
- Ananth CV et al. Recurrence of spontaneous versus medically indicated preterm birth. *Am J Obstet Gynecol*, 2006, 195: 643-50. doi:10.1016/j.ajog.2006.05.022.
- Osmer RG, Adelman-Grill BC, Rath W et al. Biochemical events in cervical ripening dilatation during pregnancy and parturition. *J Obstet Gynaecol*, 1995, 21: 185.
- Ziliani M, Azuaga A, Calderon F, Pages G. Monitoring the Effacement of the Uterine Cervix by Transperineal Sonography: A New Perspective. *J. Ultrasound Med.*, 1995, 14: 715-718.