



акушерство и гинекология

Научно-практический журнал

3 /2014

Основан в 1922 г.

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ:

Л.В. АДАМЯН
Э.К. АЙЛАМАЗЯН
И.А. АПОЛИХИНА
О.Р. БАЕВ
Е.Н. БАЙБАРИНА
В.С. БАРАНОВ
И.И. БАРАНОВ
Е.М. ВИХЛЯЕВА
М.Ю. ВЫСОКИХ
А.И. ГУС
Д.Н. ДЕГТЯРЕВ
Ю.Э. ДОБРОХОТОВА
Н.В. ДОЛГУШИНА
Э.Р. ДУРИНЯН
Н.Е. КАН
Е.Ф. КИРА
Е.А. КОГАН
Н.И. КОНДРИКОВ
В.И. КРАСНОПОЛЬСКИЙ
Л.С. ЛОГУТОВА
О.В. МАКАРОВ
А.Д. МАКАЦАРИЯ
И.Б. МАНУХИН
В.Н. ПРИЛЕПСКАЯ
В.Е. РАДЗИНСКИЙ
Г.М. САВЕЛЬЕВА
И.С. СИДОРОВА
А.Н. СТРИЖАКОВ
С.А. СЕЛЬКОВ
В.Л. ТЮТЮННИК
Н.К. ТЕТРУАШВИЛИ
Д.Ю. ТРОФИМОВ
А.З. ХАШУКОВА
Р.Г. ШМАКОВ

Главный редактор
Г.Т. СУХИХ

Зам. главного редактора
В.Н. СЕРОВ

Зам. главного редактора
Е.Г. ХИЛЬКЕВИЧ

Ответственный секретарь
А.И. ЩЕГОЛЕВ

Зав. редакцией
М.А. БАШИРОВА

АДРЕС РЕДАКЦИИ:

117997, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4

Телефон: (495) 438-69-46

E-mail: a_khilkevich@oparina4.ru

Зарегистрирован Федеральной
службой по надзору в сфере связи,
информационных технологий и массовых
коммуникаций (Роскомнадзор)
ПИ № ФС77-36074 от 23 апреля 2009 г.

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ:

А.В. ДЕГТЯРЕВА (Москва)
С.Н. ЗАНЬКО (Витебск)
Т.С. КАЧАЛИНА (Нижний Новгород)
В.В. КОВАЛЕВ (Екатеринбург)
Н.В. БАШМАКОВА (Екатеринбург)
Ш.М. КУРБАНОВ (Душанбе)
В.А. ЛИНДЕ (Ростов-на-Дону)
В.Н. ЛОКШИН (Алматы)
А.И. МАЛЫШКИНА (Иваново)
Б.И. МЕДВЕДЕВ (Челябинск)
С.-М.О. ОМАРОВ (Махачкала)
С.В. ПАВЛОВИЧ (Москва)
О.Г. ПЕКАРЕВ (Новосибирск)
Л.В. ПОСИСЕЕВА (Иваново)
М.А. РЕПИНА (Санкт-Петербург)
И.И. РЮМИНА (Москва)
И.А. САЛОВ (Саратов)
Е.В. УВАРОВА (Москва)
И.Ф. ФАТКУЛЛИН (Казань)
З.С. ХОДЖАЕВА (Москва)
Г.Е. ЧЕРНУХА (Москва)
Е.Л. ЯРОЦКАЯ (Москва)
N. CHESCHIER (США)
D. LAUBE (США)
E. MILKARSKI (США)
R. WALDMAN (США)

*Журнал «Акушерство и гинекология» представлен в следующих международных информационных изданиях:
Abstracts of Bulgarian Scientific Medical Literature; Experta Medica; Ulrich's International Periodicals Directory.*

УЧРЕДИТЕЛИ

Федеральное государственное
бюджетное учреждение
«Научный центр акушерства,
гинекологии и перинатологии
имени академика В.И. Кулакова»
Министерства здравоохранения
Российской Федерации

Общероссийская общественная
организация «Российское общество
акушеров-гинекологов»

Журнал включен
в продукты EBSCO

Дата выхода 14.03.2014



ИЗДАТЕЛЬ
ООО «Бионика Медиа»

Адрес для корреспонденции:
117420, Москва, ул. Профсоюзная, д. 57, 3-й подъезд
www.idbionica.ru

Председатель Совета директоров: И.Г. Красивская
Генеральный директор: А.И. Дроздов

Размещение рекламы:

ООО «Бионика Медиа»
Директор по рекламе: Корепанова Д.П.
Департамент по рекламе в медицинской прессе:
Крекшина О.Н., Семенова Н.В., Кочеткова И.Л.,
Вахромеева О.В., Титова А.В., Дивлекеева Н.И.,
Колоколова О.В., Донских А.В.
Тел.: (495) 786-25-57. E-mail: ag@bionika-media.ru

Арт-директор
Лындина М.А.

Отдел дизайна и верстки:
Григорьева М.Н., Панова И.А.,
Полякова М.И., Смирнов А.И.
Корректор — Баширова М.А.
Научный редактор — Дуринян Э.Р.

Подписка и распространение:
Тел.: (495) 332-02-63; 332-02-68
E-mail: subscription@bionika-media.ru
Свободная цена

Индексы по каталогу «Роспечать»
71400 — для индивидуальных подписчиков
71401 — для предприятий и организаций

Формат 60×90 1/8. Усл. печ. л. 13. Отпечатано в ГУП «ИПК «Чувашия». Тираж 5000 экз. Адрес: 428019, г. Чебоксары, проспект И. Яковлева, 13.
Перепечатка и любое воспроизведение материалов и иллюстраций в печатном или электронном виде из журнала «Акушерство и гинекология»
допускается только с письменного разрешения Издателя ООО «Бионика Медиа»

СОДЕРЖАНИЕ

Диагностика и лечение железодефицитных состояний у гинекологических больных.....	3
Диагностика, профилактика и лечение железодефицитных состояний у беременных и родильниц.....	11
Преждевременный разрыв плодных оболочек. (Преждевременное излитие вод).	18

© Коллектив авторов, 2014

Федеральное государственное бюджетное учреждение
Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова Минздрава России

В.А. БУРЛЕВ, Е.Н. КОНОВОДОВА, Т.А. ФЕДОРОВА, А.Ю. ДАНИЛОВ, В.Л. ТЮТЮННИК

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОТОКОЛ**Диагностика и лечение железодефицитных состояний
у гинекологических больных*****Список сокращений:**

ДЖ – дефицит железа
 ДМК – дисфункциональное маточное крово-
 течение
 ЖДА – железодефицитная анемия
 ЖДС – железодефицитные состояния
 КНТ – коэффициент насыщения трансферри-
 на железом
 КАэпо – коэффициент адекватности продук-
 ции эритропоэтина
 ПДЖ – предлатентный дефицит железа
 ЛДЖ – латентный дефицит железа
 МДЖ – манифестный дефицит железа
 ПЖ – препараты железа
 РЭПО – рекомбинантный эритропоэтин
 СФ – сывороточный ферритин
 СЖ – сывороточное железо
 ТФ – трансферрин
 ЭПО – эритропоэтин
 с-ЭПО – эритропоэтин сыворотки
 Fe²⁺ – препараты двухвалентного железа
 Fe³⁺ – препараты трехвалентного железа
 RBC – эритроциты
 Ht – гематокрит
 Hb – гемоглобин

Железодефицитное состояние, или недостаточ-
 ность железа, определяется как дефицит общего
 железа, обусловленный несоответствием между
 его поступлением и расходом (потери или возрос-
 шее потребление), приводящим к отрицательному
 балансу.

К ЖДС относятся: ПДЖ, ЛДЖ и МДЖ или
 ЖДА. Первые две стадии характеризуются сни-
 жением показателей запасного и транспортного
 фондов метаболизма железа при сохраненном фун-
 кциональном, а третья – уменьшением уровня
 показателей всех фондов метаболизма железа.

ПДЖ у женщин вне беременности – скрытая
 стадия ДЖ, предшествующая развитию ЛДЖ. На
 практике вне беременности диагностика ПДЖ у
 женщин и девочек затруднена, так как отсутству-
 ют клинические и лабораторные признаки ДЖ,

и лечение этой стадии, как правило, не прово-
 дится.

ЛДЖ вне беременности является ранней ста-
 дией ЖДС, предшествующей развитию МДЖ.
 Распространенность ЛДЖ по сравнению с МДЖ
 среди девочек-подростков, женщин детородного
 и климактерического возраста достаточно высо-
 коя вследствие повышенной потери крови при
 менструациях и/или гинекологических заболе-
 ваниях. У каждой женщины, имеющей уровень
 Hb, Ht, RBC на нижней границе нормативных
 значений, следует предполагать наличие ЛДЖ.
 Диагноз подтверждается путем определения фер-
 рокинетических показателей (СФ, СЖ, КНТ).
 В настоящее время убедительно доказано, что
 своевременное выявление и коррекция ЛДЖ пре-
 паратами железа является надежной профилак-
 тикой развития МДЖ.

МДЖ является заключительным этапом ЖДС
 и развивается при снижении всех фондов метабо-
 лизма железа, включая функциональный и прояв-
 ляющийся клиническими синдромами:

I. *Сидеропенический синдром*: сухость кожи, изме-
 нение волос (тусклость, ломкость, иссеченность,
 выпадение), изменение ногтей (истончение, лом-
 кость, койлонихии), хейлоз (ангулярный стоматит,
 «заеды»), сидеропенический глоссит, сидеропени-
 ческая дисфагия, гипо- или анацидный гастрит,
 склонность к кариесу, повышенная утомляемость,
 мышечная слабость (Eisenmangeladynamia, «блед-
 ная немощь»), задержка физического и нервно-
 психического развития, головная боль, гепатосп-
 леномегалия, извращение вкуса (pica chlorotica) и
 обоняния, голубые склеры, ночной энурез, недер-
 жание мочи.

II. *Синдром анемической гипоксии*: бледность
 кожи, одышка, головокружение и обмороки, боль
 в области сердца, парестезии в конечностях, отеки
 конечностей, тахикардия, артериальная гипото-
 ния, ослабленный I-й тон на верхушке, систо-
 лический шум на верхушке и tr. Pulmonalis, без-
 останочный шум на яремных венах (венозное
 жужжание, «шум волчка», «шум монахинь»);

*Протокол основан на медицинской технологии: «Лечение железодефицитных состояний у больных с миомой матки». Авторы: Шифман Е.М., Бурлев В.А., Коноводова Е.Н., Полянчикова О.Л., Федорова Т.А., Данилов А.Ю. Разрешение Федеральной Службы по надзору в сфере здравоохранения и социального развития Серия АА 0000957, ФС № 2011/957 от 16 ноября 2011 г.

III. *Синдром метаболической интоксикации*: повышенная утомляемость, снижение памяти, головная боль, субфебрилитет («железодефицитная лихорадка»), тахикардия.

МДЖ или ЖДА у женщин развивается преимущественно в результате острых или хронических кровопотерь, которые наблюдаются у девочек-подростков, женщин детородного и пременопаузального возраста при обильных и длительных менструациях, ДМК (меноррагия, метроррагия, менометроррагия), миоме матки, эндометриозе, наличии внутриматочных контрацептивов, после гинекологических и хирургических операций.

В настоящее время получены данные, доказывающие, что развитие МДЖ у женщин в ряде случаев связано не только с патологической кровопотерей, но и с нарушением продукции ЭПО. В 2004 г. в НЦАГиП был выявлен синдром неадекватной продукции ЭПО в ответ на анемию у больных с миомой матки [Бурлев В.А., Коноводова Е.Н., 2004, 2005], что стало обоснованием применения препаратов ЭПО в лечении МДЖ у гинекологических больных. Применение в пред- и послеоперационном периодах препаратов ЭПО в сочетании с ПЖ у больных МДЖ средней и тяжелой степени является быстрым и эффективным способом лечения [Бурлев В.А., Коноводова Е.Н. и соавт., 2003, 2004, 2005].

Данный клинический протокол представляет собой алгоритм диагностики и поэтапного лечения ЖДС у пациенток гинекологического профиля с применением индивидуально подобранной терапии (ПЖ, доза, форма выпуска, способ введения и длительность приема, сочетание с препаратами ЭПО), с учетом клинической ситуации (подготовка к операции, послеоперационное лечение), стадии ЖДС (МДЖ тяжелой, средней, легкой степени тяжести, ЛДЖ, ПДЖ), уровня КАэпо ($\geq 0,8$ – адекватный, $< 0,8$ – неадекватный).

Применение данного клинического протокола позволяет проводить эффективное патогенетическое лечение ЖДС у пациенток гинекологического профиля, включая женщин до и после операции; сократить сроки подготовки к операции, снизить потребность в гемотрансфузиях, уменьшить число послеоперационных осложнений и улучшить качество жизни женщины.

Показания к использованию клинического протокола

ЖДС: ПДЖ, ЛДЖ, МДЖ (ЖДА) или постгеморрагическая анемия легкой, средней и тяжелой степени у женщин с гинекологическими заболеваниями, в том числе перед или после оперативного лечения, подтвержденные результатами клинического и лабораторного обследования.

Клинические шифры согласно МКБ-10:

D50.9 – анемия железодефицитная (ЖДА) или МДЖ;

D50.0 – анемия железодефицитная вследствие потери крови (хроническая), постгеморрагическая;

D53.9 – анемия хроническая простая, связанная с недостаточностью питания;

E61.1 – недостаточность железа (латентный дефицит железа).

Противопоказания к использованию клинического протокола

Наличие заболеваний крови (анемии не железодефицитные, гемоглобинопатии, лейкоз острый и хронический, лимфогранулематоз и другие гематологические заболевания).

Необходимо учитывать те же противопоказания, которые указаны в инструкциях к применению лекарственных средств, рекомендуемых к использованию в данном клиническом протоколе.

Применение пероральных и парентеральных ПЖ противопоказано при переизбытке железа в организме (гемохроматоз, гемосидероз), при анемиях, не связанных с ДЖ, при индивидуальной непереносимости. ПЖ для парентерального введения противопоказаны при печеночной недостаточности, острых инфекционных заболеваниях, поливалентной аллергии. ПЖ для внутривенного введения не должны применяться совместно с пероральными ПЖ, так как абсорбция пероральных ПЖ будет снижена. Терапия пероральными ПЖ может быть начата не менее чем через 5 дней после последнего введения парентерального железа.

Применение препаратов ЭПО противопоказано при индивидуальной непереносимости, неконтролируемой артериальной гипертензии, пациентам, которые в течение предшествующего месяца перенесли инфаркт миокарда или инсульт, а также страдающим нестабильной стенокардией или имеющим тромбоцитоз (число тромбоцитов $> 500 \times 10^9/\text{л}$).

Алгоритм диагностики и лечения ЖДС у гинекологических больных

1. Диагностика ПДЖ. ПДЖ – ранняя стадия ДЖ, предшествующая развитию ЛДЖ. В настоящее время выявление данной стадии ДЖ затруднено, так как отсутствуют клинические и доступные лабораторные методы диагностики ПДЖ в организме.

2. Диагностика ЛДЖ и МДЖ основана на определении в крови Hb, RBC, Ht, CЖ, КНТ, СФ. С учетом диагностических критериев, указанных в табл. 1, устанавливается диагноз: ЛДЖ или МДЖ (легкой, средней, тяжелой степени).

3. Диагностика адекватности продукции ЭПО основана на определении с-ЭПО и расчета КАэпо. Адекватность продукции ЭПО для данного уровня Hb оценивается как отношение \log наблюдаемого с-ЭПО к \log предполагаемого: $\log_{\text{нс-ЭПО}}/\log_{\text{пс-ЭПО}}$, где \log ЭПО = $3,468 - 0,0166 \times \text{Hb}$. Значение КАэпо, находящееся в пределах от 0,8 до 1,2, указывает на адекватную продукцию ЭПО в ответ на анемию, $< 0,8$ – на неадекватную.

Таблица 1. Диагностические критерии железодефицитных состояний у гинекологических пациенток

Показатель	Железодефицитные состояния			
	ЛДЖ	МДЖ легкой степени	МДЖ средней степени	МДЖ тяжелой степени
Клинические признаки анемического и сидеропенического синдромов	нет	есть	есть	есть
Морфологические изменения RBC (гипохромия, анизохромия, анизоцитоз, микроцитоз, пойкилоцитоз)	нет	есть	есть	есть
Изменения эритроцитарных индексов: MCV<80 фл.; MCH<27пг; MCHC<30г/дл; RDW>14,5%	нет	есть	есть	есть
Гемоглобин, Нб, г/л	115–125	90–115	70–89	<70
Эритроциты, RBC, ×10 ¹² /л	3,75–3,9	3,35–3,7	2,55–3,3	2–2,5
Гематокрит, Ht, %	35,5–37	31–35	24–30,5	15,5–23,5
Ферритин сыворотки, СФ, мкг/л	16–30	≤15	≤15	≤15
Коэффициент насыщения трансферрина железом, КНТ, %	≥20	<20	<20	<20
Железо сыворотки, СЖ, мкмоль/л	≥12,5	<12,5	<12,5	<12,5

При отсутствии лабораторных возможностей определения уровня с-ЭПО и КАэпо оценка адекватности продукции ЭПО (адекватная, неадекватная) у пациентки может быть проведена косвенно, на основании выявления полного отсутствия или низкой эффективности лечения ПЖ в течение 2–3 недель (см. п. 8. «оценка эффективности лечения») и/или наличия клинических диагностических критериев неадекватной продукции ЭПО у больных с миомой матки (см. п. 4).

Таблица 2. Диагностические критерии адекватности продукции ЭПО при МДЖ

	Адекватная продукция ЭПО	Неадекватная продукция ЭПО
Коэффициент адекватности продукции ЭПО (КАэпо)	0,8–1,2	<0,8
Эффективность лечения препаратами железа	ЕСТЬ	НЕТ или низкая

4. Диагностические критерии неадекватной продукции ЭПО у больных с миомой матки:

Лабораторные: Уровень Нб, Ht, RBC ниже нормативных значений; КАэпо<0,8. Клинические (наличие ≥3 из 7 нижеприведенных признаков указывает на большую вероятность неадекватной продукции ЭПО у больных с миомой матки и МДЖ): 1) Средняя или тяжелая степень МДЖ (частота СНЭПу больных с миомой матки при легкой степени анемии составляет 35%; при средней и тяжелой – 74%); 2) Длительность заболевания миомой матки ≥6 лет; 3) Рецидивирующие маточные кровотечения ≥1 года;

4) Опухоли и опухолевидные образования яичников в анамнезе; 5) Сочетание миомы матки с эндометриозом; 6) Заболевания щитовидной железы в настоящее время или в анамнезе; 7) Перенесенные детские инфекции (≥2) и частые ОРВИ в анамнезе.

5. Лечение ЖДС у женщин проводится по алгоритму с индивидуальным подбором ПЖ и препаратов ЭПО, способов их применения с учетом стадии ЖДС: ЛДЖ или МДЖ (легкой, средней, тяжелой степени), адекватности продукции ЭПО, клинической ситуации и имеющихся в наличии препаратов (табл. 2–7).

6. Лечение женщин с ЛДЖ. Рекомендуется пероральный прием препаратов Fe²⁺ по 50 мг элементарного железа в сутки или препаратов Fe³⁺ по 100 мг элементарного железа в сутки, в зависимости от имеющихся в наличии препаратов. Продолжительность лечения составляет 4–6 недель (табл. 3, 4).

7. Лечение женщин с МДЖ легкой степени тяжести. Рекомендуется начинать с использования способа № 1 (табл. 7).

- Неэффективность лечения МДЖ легкой степени у женщин при пероральном приеме препаратов железа (способ № 1) может быть связана с нарушением всасывания железа в кишечнике или с неадекватной продукцией эритропоэтина, что служит показанием для применения способа № 2, № 4 или № 5 (табл. 7), в зависимости от имеющихся в наличии препаратов.

При необходимости ускоренной (8–12 дней) предоперационной подготовки пациенток с МДЖ легкой степени или при выявлении у них неадекватной продукции ЭПО, включая синдром неадекватной продукции ЭПО у больных с миомой матки, целесообразно использовать способы № 4, № 5 или № 6, в зависимости от имеющихся в наличии препаратов.

Таблица 3. Алгоритм лечения железодефицитных состояний у гинекологических пациенток

Рекомендуемые мероприятия	Стадия ДЖ			
	1 ЛДЖ	2 МДЖ легкой степени	3 МДЖ средней степени	4 МДЖ тяжелой степени
Цель	Лечение ЛДЖ или профилактика МДЖ	Лечение МДЖ легкой степени	Лечение МДЖ средней степени	Лечение МДЖ тяжелой степени
ПЖ для приема внутрь (Fe ²⁺) и доза элементарного железа в сутки для сульфата (фумарата) железа	да 50 мг	да 100 мг	да 150 мг	да 200 мг
ПЖ для приема внутрь (Fe ³⁺) и доза элементарного железа в сутки для железа (III) гидроксид полимальтозата	да 100 мг	да 200 мг	нет	нет
Длительность лечения на 1-м этапе (недели)	4	4	2	2
ПЖ для в/в введения (венофер, ликферр, космофер, феринжент, монофер)	нет	*По показаниям	да	да
П-ты РЭПО (эпозтин α или β); п-ты пролонгированного ЭПО	нет	*По показаниям	да	да
Продолжение лечения с соблюдением последовательности, дозы железа и длительности восполнения ДЖ, как при стадиях 3, 2, 1,		1	2 1	3 2 1
Клинический анализ крови	1 раз в 4 нед	1 раз в 2 нед	1 раз в нед	1 раз в нед
Биохимический анализ крови (СЖ, СФ, КНТ)	Перед началом и в конце лечения	Перед началом и в конце каждого этапа	Перед началом и в конце каждого этапа	Перед началом и в конце каждого этапа
РЕКОМЕНДУЕМЫЕ СПОСОБЫ ПРИМЕНЕНИЯ ПЖ	№ 1	№ 1, при неэффективности № 1: № 2, 4 или № 5 для ускоренного лечения или при неадекватном уровне ЭПО: № 4, 5, 6	до операции: № 4, № 5 или № 6 после операции: № 2, № 3, № 4 или № 5	до операции: № 4, № 5 или № 6 после операции: № 2, № 3, № 4 или № 5

*Показанием к применению ПЖ парентерально и/или препаратов ЭПО при МДЖ легкой степени тяжести является неэффективность лечения ПЖ при приеме внутрь.

8. Оценка эффективности лечения проводится через 10–14 дней от начала терапии ПЖ путем подсчета процентного роста значений гематологических показателей (Hb, Ht, RBC) по отношению к исходному уровню. Повышение уровня Hb менее чем на 2% в неделю; Ht – менее чем на 0,5% в неделю; RBC – менее чем на 1% в неделю указывает на неэффективность лечения.

9. Лечение женщин с МДЖ средней и тяжелой степени. Восполнение дефицита железа при МДЖ у пациенток гинекологического профиля следует проводить последовательно. Доза элементарного железа в сутки и продолжительность приема ПЖ зависят от *этапа терапии*. При лечении МДЖ тяжелой степени необходимо проведение 4 этапов восполнения ДЖ; при МДЖ средней степени – 3 этапа; при МДЖ легкой степени – 2 этапа, при ЛДЖ – 1 этапа (табл. 3).

Обоснованием перехода к следующему этапу лечения является уровень показателей Hb, RBC, Ht, СЖ, КНТ, СФ, соответствующий опреде-

ленной стадии дефицита железа. Определение показателей рекомендуется проводить в начале и в конце каждого этапа лечения (табл. 3).

10. Лечение женщин с МДЖ средней и тяжелой степени в пред- и послеоперационном периоде. Оптимальным является последовательное лечение МДЖ вначале в предоперационном, затем – в послеоперационном периоде. Лечение в предоперационном периоде рекомендуется проводить с использованием способов № 4, № 5 или № 6 (табл. 7) (в зависимости от имеющихся в наличии препаратов).

В послеоперационном периоде пациенткам с МДЖ средней или тяжелой степени целесообразно продолжить лечение, используя способы № 2, № 3, № 4 или № 5 (табл. 7), в зависимости от клинической ситуации и имеющихся возможностей.

13. Общая доза железа, требуемая для достижения целевого уровня Hb, например 120 г/л, и восполнения запасов железа, зависит от массы тела пациента и концентрации Hb у него до начала лечения. Необходимая доза железа для в/в введения в миллиграммах рассчитывается по специальной таблице (табл. 8) или по формуле:

*Примечание: дополнительные 500 мг применимы только для пациентов с массой выше 35 кг.

Таблица 4. Препараты железа для приема внутрь

Препарат Производитель	Название /Производитель	Кол-во железа/ Кол-во элементарного железа (мг)	Форма	Суточная доза
Fe ²⁺ железа сульфат / фолиевая кислота / цианкобаламин	Ферро-фольгамма, Worwag Pharma, Германия	100/37	капсулы	1–3
Fe ²⁺ железа сульфат / аскорбиновая кислота	Сорбифер дурулес, Egis, Венгрия	320/100	таблетки	1–2
Fe ²⁺ железа сульфат безводный / тиамин монокристалл / рибофлавин / аскорбиновая кислота / никотинамид / кальция пантотенат / пиридоксина гидрохлорид	Фенюльс, Ranbaxy Laboratories, Индия	150/45	капсулы	1–2
Fe ²⁺ железа сульфат / фолиевая кислота + аскорбиновая кислота, таблетки продолжительного действия, покрытые оболочкой	Гино-тардиферрон, Пьер Фабр Медикамент Продакшн, Франция	256/80	таблетки	1–2
Fe ²⁺ железа сульфат/серин/фолиевая кислота	Актиферрин композитум	114/35	таблетки	1–2
Fe ³⁺ железа гидроксид полимальтозат	Мальтофер, Вифор Инт. / Никомед в составе Такеда, Швейцария Феррум лек, Словения	100	таблетки	1–2
Fe ³⁺ железа протеин сукцинилат	Ферлатум, Italfarmaco, Италия	15 мл/40 мг	раствор для приема внутри во флаконах	1–2

Таблица 5. Препараты эритропоэтина

Препарат	Производитель	Форма	Способ введения
Эпоэтин α (эральфон, эпокрин)	ЗАО ФармФирма «Сотекс», Россия, и ФГУП Гос. НИИ ОЧБ ФМБА России, Россия	Р-р в шприцах 1000 МЕ, 2000 МЕ, 3000 МЕ 4000 МЕ, 10 000 МЕ Р-р в ампулах 1000, 2000, 4000 и 10 000 МЕ	п/к в/в
Эпоэтин β (эритростим)	ФГУП НПО Микроген МЗ РФ, Россия	Р-р в ампулах 500, 2000, 3000 и 4000 МЕ	п/к в/в
Эпоэтин β метоксиполи-этиленгликоль (мирцера)	Рош Диагностикс ГмБХ, Германия Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд, Швейцария	Шприц-тюбики 50 мкг/0,3 мл, 400 мкг/0,6 мл, 600 мкг/0,6 мл (шприц-тюбики). Флаконы 50 мкг/1 мл, 200 мкг/1 мл, 300 мкг/1 мл, 400 мкг/1 мл, 600 мкг/1 мл, 1000 мкг/1 мл	п/к 1 раз в 2–3 нед

(целевая концентрация Hb – концентрация Hb
пациента) × (Масса тела × 0,24) + 500 мг*.

- Применение алгоритма диагностики и лечения ЖДС у пациенток гинекологического

профиля, учитывающего стадию ЖДС, клиническую ситуацию (предоперационная подготовка или послеоперационное лечение), адекватность продукции ЭПО (КАэпо>0,8 – адекватная, КАэпо≤0,8 неадекватная продукция ЭПО) обеспечивает эффективное патогене-

Таблица 6. Препараты железа для внутривенного введения

Форма железа	Препарат/изготовитель	Кол-во Fe (мг)/элементарного Fe в 1 мл п-та	Форма выпуска	Разовая доза и частота введения
железа (III) гидроксид сахарозный комплекс	Венофер, (Вифор Инт. / Никомед в составе Такеда), Швейцария Ликферр, ЗАО Фармфирма «Сотекс», Россия,	1 мл / 20 мг	Ампулы по 5 мл №5	2–3 раза в неделю в/в по 5–10 мл (100–200 мг) в 200–400 мл 0,9% р-ра натрия хлорида
железа (III) гидроксид декстрана комплекс	Космофер, Фармакосмос А/С, Дания	1 мл / 50 мг	Ампулы по 2 мл №5	2–3 раза в неделю в/в по 2–4 мл (100–200 мг) в 200–400 мл 0,9% р-ра натрия хлорида или введение общей дозы железа за 1 прием в 500 мл 0,9% р-ра натрия хлорида, но не более 20 мг/кг массы
железа (III) карбоксимальтозат	Феринжент, Вифор Инт. / Такеда, Швейцария	1 мл/50 мг	Флаконы по 2 № 5 и 10 мл №1	2–3 раза в нед в/в по 2–4 мл (100–200 мг) в 50–100 мл 0,9% р-ра натрия хлорида в/в капельно или струйно (5–10 мин) 2 раза в неделю в/в по 10 мл (500 мг) в 200 мл 0,9% р-ра натрия хлорида 1 раз в неделю в/в 20 мл (1000 мг) в 250 мл 0,9% р-ра натрия хлорида Минимальное время введения – 30 мин
железа (III) олигоизомальтозат	Монофер, Фармакосмос А/С, Дания	1 мл/100 мг	Ампулы, флаконы по 2 мл, 5 мл, 10 мл	2–3 раза в неделю в/в по 2 мл в 200 мл 0,9% р-ра натрия хлорида, капельно (30 мин). 1 раз в неделю (до 20 мг/кг) в 500 мл 0,9% р-ра натрия хлорида в/в капельно (60 мин)

нетическое лечение ЛДЖ и МДЖ благодаря индивидуально подобранной терапии (препараты железа, доза, форма, способ введения и длительность приема, сочетание с препаратами ЭПО).

Возможные осложнения при использовании препаратов железа парентерально, способы их профилактики и устранения

Следует строго учитывать рекомендации к применению каждого препарата. Возможными, крайне редкими осложнениями при применении парентеральных ПЖ являются аллергические и анафилактические реакции. Поэтому введение ПЖ внутривенно должно проводиться в условиях доступности реанимационной помощи и только после введения тестовой дозы. В случае развития серьезных анафилактических или аллергических реакций введение ПЖ внутривенно должно быть прекращено. Следует немедленно подкожно ввести адреналин и выполнить все общепринятые рекомендации по проведению сердечно-легочной реанимации. При наличии легких аллергических реакций требуется отме-

на медикаментозного препарата и проведение десенсибилизирующей терапии.

Препараты ЭПО не обладают кумулятивными свойствами. При п/к введении препаратов РЭПО $T_{1/2}$ составляет 16–24 часа; при введении пролонгированного ЭПО $T_{1/2}$ составляет 139 часов.

Тестовая доза (для парентеральных препаратов железа)

Перед первой дозой пациентке рекомендуется введение тестовой дозы ПЖ: 1 мл препарата Fe^{3+} железа гидроксид сахарозного комплекса (Венофер, Ликферр) (соответствует 20 мг железа); ½ мл препарата Fe^{3+} железа гидроксид декстрана комплекса (Космофер) (соответствует 25 мг железа). При отсутствии побочных реакций в течение 60 минут следует ввести оставшуюся дозу препарата. Применения парентеральных препаратов железа в форме Fe^{3+} железа карбоксимальтозат (феринжент) и Fe^{3+} железа олигоизомальтозат (монофер) не требует проведения тест-дозы.

Таблица 7. Способы применения препаратов железа

№	Способ применения	Препараты железа	Препараты ЭПО
1	Пероральный	ПЖ Fe ²⁺ или Fe ³⁺ для приема внутрь (ферро-фольгамма, фенюльс, активферрин, сорбифер дурулес, мальтофер, феррум лек, ферлатум и др.)	—
2	Парентеральный курсовой – дробная в/в инфузия общей дозы железа	Fe ³⁺ железа гидроксид сахарозный комплекс (венофер, ликферр) – по 5–10 мл или Fe ³⁺ железа гидроксид декстрана комплекс (космофер) по 2–4 мл в 200–400 мл 0,9% р-ра натрия хлорида в/в, медленно или Fe ³⁺ железа карбоксималтозат (феринжент) по 2–4 мл в 50–100 мл 0,9% р-ра натрия хлорида в/в капельно, струйно (5–10 минут) или Fe ³⁺ железа олигоизомалтозат (монофер) по 1–2 мл в 100–200 мл 0,9% р-ра натрия хлорида в/в, капельно (15–30 мин). Частота введения 2–3 раза в неделю	—
3	Парентеральный одномоментный – в/в инфузия общей дозы железа за один прием	Однократно общая доза Fe ³⁺ железа карбоксималтозата (феринжент) 10–20 мл (500–1000 мг) в 250 мл 0,9% р-ра натрия хлорида в/в, капельно (30 мин) или Fe ³⁺ железа олигоизомалтозата (монофер) (до 20 мг/кг) в 500 мл 0,9% р-ра натрия хлорида в/в капельно (60 мин.) или Fe ³⁺ железа гидроксид декстрана комплекса (космофер) (до 20 мг/кг) в 500 мл 0,9% р-ра натрия хлорида в/в капельно, медленно (4–6 ч)	—
4	Сочетанный курсовой 1	ПЖ Fe ²⁺ для приема внутрь (сорбифер дурулес, ферро-фольгамма, тардиферрон, гино-тардиферрон)	+
4а	Способ №1+ РЭПО – пероральные ПЖ сульфата и п-ты рекомбинантного ЭПО	ПЖ Fe ²⁺ для приема внутрь (200 мг элементарного железа в сутки)	Эпоэтин α или β по 70–80 ед/кг – ч/з день, п/к, № 3–6.
4б	Способ №1 + ЭПО пролонгированный	ПЖ Fe ²⁺ для приема внутрь (200 мг элементарного железа в сутки).	Эпоэтин β (метоксиполиэтиленгликоль) 0,6 мкг/кг, однократно, п/к
5	Сочетанный курсовой 2	ПЖ для в/в введения	+
5а	Способ № 2 + РЭПО - парентеральные ПЖ и п-ты рекомбинантного ЭПО	Fe ³⁺ железа гидроксид сахарозный комплекс (венофер, ликферр) – по 10 мл или Fe ³⁺ железа гидроксид декстрана комплекс (космофер) по 4 мл в 400 мл 0,9% р-ра натрия хлорида в/в, капельно, медленно или Fe ³⁺ железа карбоксималтозат (феринжент) по 4 мл в 100 мл 0,9% р-ра натрия хлорида в/в капельно (10 мин); или Fe ³⁺ железа олигоизомалтозат (монофер) по 2 мл в 200 мл 0,9% р-ра натрия хлорида в/в, капельно (30 мин). Частота введения 2–3 раза в нед	Эпоэтин α или β, по 70–80 ед/кг – ч/з день, п/к, № 3–6.
5б	Способ № 2 + ЭПО пролонгированный	Fe ³⁺ железа гидроксид сахарозный комплекс (венофер, ликферр) – по 10 мл или Fe ³⁺ железа гидроксид декстрана комплекс (космофер) по 4 мл в 400 мл 0,9% р-ра натрия хлорида в/в, капельно, медленно или Fe ³⁺ железа карбоксималтозат (феринжент) по 4 мл в 100 мл 0,9% р-ра натрия хлорида в/в капельно (10 мин); или Fe ³⁺ железа олигоизомалтозат (монофер) по 2 мл в 200 мл 0,9% р-ра натрия хлорида в/в капельно (30 мин). Частота введения 2–3 раза в нед	Эпоэтин β (метоксиполиэтиленгликоль) 0,6 мкг/кг, однократно, п/к
6	Сочетанный одномоментный – Способ № 3 (инфузия общей дозы железа за один прием) + ЭПО пролонгированный	Однократно общая доза Fe ³⁺ железа карбоксималтозата (феринжент) максимально 20 мл (1000 мг) в 250 мл 0,9% р-ра натрия хлорида в/в, капельно (30 мин) или Fe ³⁺ железа олигоизомалтозат (монофер) (до 20 мг/кг) в 500 мл 0,9% р-ра натрия хлорида в/в капельно (60 мин) или Fe ³⁺ железа гидроксид декстрана комплекса (космофер) (до 20 мг/кг) в 500 мл 0,9% р-ра натрия хлорида в/в капельно, медленно (4–6 ч)	Эпоэтин β (метоксиполиэтиленгликоль) 0,6 мкг/кг, однократно, п/к

Таблица 8. Индивидуальный расчет общей дозы железа в мг для внутривенного введения для достижения целевого уровня Hb 120 г/л у пациенток с МДЖ (ЖДА)

Масса тела (кг)	Hb					
	60 г/л	70 г/л	80 г/л	90 г/л	100 г/л	110 г/л
40	1075	975	875	775	675	575
45	1125	1025	925	800	700	600
50	1200	1100	975	850	725	600
55	1275	1150	1025	875	750	625
60	1350	1200	1075	925	775	625
65	1425	1275	1100	950	800	650
70	1500	1325	1150	1000	825	650
75	1575	1400	1200	1025	850	675
80	1650	1450	1250	1075	875	675
85	1700	1500	1300	1100	900	700
90	1775	1575	1350	1125	925	700
95	1850	1625	1400	1175	950	725
100	1925	1700	1450	1200	975	725
105	2000	1750	1500	1250	1000	750
110	2075	1800	1550	1275	1025	750

Примечание. Общую дозу железа можно вводить **в/в дробно** при применении препаратов: Fe^{3+} железа гидроксид сахарозный комплекс (венофер, ликферр); Fe^{3+} железа гидроксид декстрана комплекс (космофер); Fe^{3+} железа карбоксималтозат (феринжект); Fe^{3+} железа олигоизомалтозат (монофер) или **однократно** при применении препаратов: Fe^{3+} железа карбоксималтозат (феринжект); Fe^{3+} железа олигоизомалтозат (монофер), Fe^{3+} железа гидроксид декстрана комплекс (космофер).

Для препаратов Fe^{3+} железа карбоксималтозат (феринжект), Fe^{3+} железа олигоизомалтозат (монофер), Fe^{3+} железа гидроксид декстрана комплекс (космофер): все общие дозы железа, указанные в таблице (кроме выделенных жирным курсивом), могут быть введены внутривенно капельно, однократно. Если расчетное значение общей дозы железа выделено в таблице жирным курсивом, то суммарная доза превышает 20 мг/кг массы тела и ее необходимо разделить на несколько в/в введений.

© Коллектив авторов, 2012

Федеральное государственное бюджетное учреждение
Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова Минздрава РоссииВ.Н. СЕРОВ, В.А. БУРЛЕВ, Е.Н. КОНОВОДОВА,
Н.Е. КАН, В.Л. ТЮТЮННИК**КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОТОКОЛ****Диагностика, профилактика и лечение железодефицитных состояний
у беременных и родильниц*****Список сокращений:**

ДЖ – дефицит железа;
 ЖДА – железодефицитная анемия;
 ЖДС – железодефицитные состояния;
 КНТ – коэффициент насыщения трансферрина железом;
 КАэпо – коэффициент адекватности продукции эритропоэтина;
 ПДЖ – предлатентный дефицит железа;
 ЛДЖ – латентный дефицит железа;
 МДЖ – манифестный дефицит железа;
 НЦАГиП – Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии; до 2007 г. – ГУ НЦ АГиП РАМН; с 2007 по 2008 г. – ФГУ НЦ АГиП Росмедтехнологий; с 2008 по 2010 г. – ФГУ НЦ АГиП им. В.И. Кулакова Росмедтехнологий; с 2010 г. – ФГУ НЦ АГиП им. В.И. Кулакова Минздравсоцразвития РФ; с 2011 г. – ФГБУ НЦ АГиП им. В.И. Кулакова Минздрава России;
 ПЖ – препараты железа;
 РЭПО – рекомбинантный эритропоэтин;
 СФ – сывороточный ферритин;
 СЖ – сывороточное железо;
 ТФ – трансферрин;
 ЭПО – эритропоэтин;
 с-ЭПО – эритропоэтин сыворотки;
 Fe²⁺ – препараты двухвалентного железа;
 Fe³⁺ – препараты трехвалентного железа;
 RBC – эритроциты;
 Ht – гематокрит;
 Hb – гемоглобин;
 MCV – средний объем эритроцитов;
 MCH – среднее содержание Hb в отдельном RBC в абсолютных единицах;
 MCHC – средняя концентрация Hb в эритроците;
 RDW – показатель анизоцитоза эритроцитов.

Железодефицитные состояния (предлатентный, латентный и манифестный дефициты железа) возникают в результате нарушений метаболизма железа вследствие его дефицита в орга-

низме и характеризуются клиническими и лабораторными признаками, выраженность которых зависит от стадии дефицита железа. ПДЖ, ЛДЖ и МДЖ у беременных обусловлены повышенным потреблением железа матерью и плодом на фоне его недостаточного экзогенного поступления и/или усвоения и встречаются в любом сроке гестации.

ПДЖ характеризуется отсутствием клинических и биохимических признаков дефицита данного микроэлемента. В физиологических условиях (при беременности, неосложненной ДЖ в I триместре) ПДЖ развивается к концу III триместра и характеризуется достоверным снижением (в пределах нормативных значений) показателей всех фондов метаболизма железа. При *ЛДЖ* также отсутствуют клинические признаки дефицита последнего. При этом характерным является снижение запасов железа в депо, однако гематологические показатели поддерживаются в пределах нормативных значений. Отсутствие лечения ПЖ беременных с ЛДЖ приводит к развитию *МДЖ* у 65% и увеличению частоты случаев осложненного течения беременности. При МДЖ определяются нарушения во всех фондах метаболизма железа (функциональном, транспортном, запасном и железо-регуляторном), имеются клинические признаки ДЖ, повышается частота акушерских осложнений.

МДЖ у беременных неблагоприятно отражается на течении беременности, родов, послеродового периода, состоянии плода и новорожденного, способствуя увеличению частоты случаев угрозы прерывания беременности, плацентарной недостаточности, задержки внутриутробного развития и гипоксии плода, преждевременных родов, слабости родовой деятельности, частоты и объема патологической кровопотери в родах и раннем послеродовом периоде, инфекционных осложнений и гипогалактии у родильниц. Кроме того, недостаточное депонирование железа в антенатальном периоде является одной из причин развития ДЖ и анемии у

*Протокол основан на медицинских технологиях «Профилактика манифестного дефицита железа у беременных и родильниц» и «Лечение железодефицитных состояний у беременных и родильниц». Авторы: В.Н. Серов, В.А. Бурлев, Е.Н. Коноводова, В.Л. Тютюнник, Т.А. Протополова. Разрешение Федеральной Службы по надзору в сфере здравоохранения и социального развития Серия АА 0000150, ФСН№ 2010/004 и Серия АА 0000151, ФСН№ 2010/003 от 18 января 2010 г.

грудных детей, а также их отставания в психомоторном и умственном развитии на первых годах жизни.

МДЖ у беременных имеет два клинических варианта. При *типичном клиническом варианте* его течения определяются нарушения во всех фондах метаболизма железа, при *атипичном* – во всех фондах, кроме запасного. Атипичный клинический вариант МДЖ имеет 2 стадии и развивается, как правило, у беременных с заболеваниями, сопровождающимися воспалением. При первой стадии заболевания определяются нарушения в функциональном и регуляторном фондах, при отсутствии таковых в транспортном. При второй стадии нарушения метаболизма железа более выражены и затрагивают транспортный фонд. Следует отметить, что при МДЖ кроме лабораторных изменений имеются клинические признаки ДЖ, а частота связанных с ним осложнений зависит от клинического варианта его течения. При атипичном клиническом варианте МДЖ у беременных достоверно чаще наблюдаются преждевременные роды, послеродовые инфекционные осложнения, а также рождение детей с внутриутробной инфекцией по сравнению с беременными с типичным клиническим вариантом МДЖ.

У беременных и родильниц при развитии ЖДС отмечается снижение уровня КАэпо пропорционально стадии ДЖ. Частота неадекватной продукции ЭПО в среднем выявляется у 47,2% беременных с МДЖ легкой степени, а у родильниц – пропорционально степени тяжести МДЖ (у 12% родильниц при легкой степени тяжести, у 50% – при средней и у 80% – при тяжелой степени тяжести МДЖ).

Необходимо отметить, что эффективность лечения ПЖ беременных и родильниц с МДЖ зависит от суточной дозы элементарного железа и от уровня эндогенного ЭПО. При адекватном уровне ЭПО эффективность лечения в 2,5 раза выше по сравнению с таковой у беременных с неадекватным уровнем. Кроме того, применение препаратов ЭПО в сочетании с ПЖ у беременных и родильниц с МДЖ приводит к достоверно большему росту уровней Hb, Ht, RBC и объемного транспорта кислорода и, следовательно, к более выраженному клиническому эффекту по сравнению с таковым у женщин, получающих только ПЖ.

Основными свойствами ЖДС являются их обратимость и возможность предупреждения, чем и объясняется их меньшая распространенность в развитых странах. Даже на самых ранних, латентных стадиях ДЖ имеет биохимические признаки, позволяющие его выявлять. Согласно проведенным исследованиям, при отсутствии лечения у 65% беременных с ЛДЖ развивается МДЖ.

Данный клинический протокол является комплексной системой диагностики ЛДЖ, профилактики и поэтапного лечения типичного и атипичного МДЖ железа у беременных и родильниц на современном этапе развития науки.

Применение клинического протокола позволяет в 94% наблюдений предупредить развитие МДЖ у беременных и связанных с ним осложнений у

матери, плода и новорожденного, снизить частоту его развития на 40% у родильниц, провести эффективное патогенетическое лечение МДЖ у беременных, улучшить качество их жизни, снизить частоту осложнений и гемотрансфузий у родильниц, новорожденных и детей ранних лет жизни.

Показания к использованию клинического протокола

Ранние стадии ЖДС (ПДЖ и ЛДЖ), МДЖ и постгеморрагическая анемия легкой, средней и тяжелой степеней тяжести у беременных и родильниц, подтвержденные результатами клинического и лабораторного обследования.

Клинические шифры согласно МКБ-10:

E61.1 – недостаточность железа (в данном протоколе соответствует диагнозу ЛДЖ);

D50 – ЖДА (в данном протоколе соответствует диагнозу МДЖ);

D62 – острая постгеморрагическая анемия у родильниц в результате повышенной кровопотери при родоразрешении.

Противопоказания к использованию лекарственных средств, рекомендованных для профилактики и лечения ЖДС у беременных в данном протоколе

Необходимо учитывать те же противопоказания, которые указаны в инструкциях к применению лекарственных средств, рекомендуемых к использованию в данном протоколе. *Применение пероральных и парентеральных ПЖ* противопоказано при индивидуальной непереносимости, при переизбытке железа в организме (гемохроматозе, гемосидерозе), при наличии заболеваний крови (нежелезодифицитных анемиях, гемоглобинопатиях, лейкозах остром и хроническом, лимфогрануломатозе и других гематологических заболеваниях). ПЖ для парентерального введения противопоказаны при печеночной недостаточности, острых инфекционных заболеваниях, поливалентной аллергии, в I триместре беременности. *Применение препаратов ЭПО* противопоказано при индивидуальной непереносимости, при сроке беременности менее 20 нед, неконтролируемой артериальной гипертензии, пациентам, которые в течение предшествующего месяца перенесли инфаркт миокарда или инсульт, а также страдающим нестабильной стенокардией или имеющим тромбоцитоз (число тромбоцитов $>500 \cdot 10^9/\text{л}$).

Алгоритм диагностики, профилактики и лечения ЖДС у беременных и родильниц

1. *Проведение скрининга на ЖДС* у женщин в 5–6 нед беременности или в более поздние сроки (при первичном обращении к врачу) – определение уровня Hb, RBC, Ht, CЖ, КНТ, СФ, а у родильниц на 2-е сут после родов – Hb, RBC, Ht.

С учетом диагностических критериев ЖДС необходимо определение стадии ДЖ: ПДЖ, ЛДЖ, МДЖ (табл. 1, 2). При выявлении МДЖ следует оценить степень тяжести МДЖ (легкая, средняя или тяжелая) (табл. 3). При выявлении МДЖ у беременных необходимо определить его клинический вариант (типичный, атипичный) (табл. 1).

2. Профилактика ПДЖ и ЛДЖ проводится по алгоритму (табл. 4).

Беременным и родильницам при нормативных значениях показателей Hb, RBC, Ht целесообразно проводить профилактику развития ПДЖ и ЛДЖ поливитаминными препаратами для беременных и кормящих, которые содержат не менее 20 мг элементарного железа в суточной дозе (витрум пренатал, витрум пренатал форте, элевит пронаталь и др.) (табл. 4).

3. Профилактика МДЖ проводится по алгоритму (табл. 4).

- Для профилактики МДЖ у беременных и родильниц необходимо своевременно выявлять у них ЛДЖ и назначать лечение препаратами железа (проводить селективную профилактику). При ЛДЖ помимо поливитаминов с железом (1 таблетка или капсула в сут), в течение 6 нед показан прием 50–100 мг элементарного железа в сут. Рекомендуются препараты Fe²⁺ по 50 мг элементарного железа в сут (фенюльс, ферро-фольгамма) или препараты Fe³⁺ по 100 мг элементарного железа в сут (мальтофер, мальтофер фол, феррум лек, ферлатум).
- При отсутствии возможностей определения уровня СФ решение вопроса о назначении селективной профилактики беременным (в виде исключения) может быть принято на основании гематологических критериев (Hb, RBC, Ht), соответствующих стадии ЛДЖ (табл. 1).

Таблица 1. Диагностические критерии железодефицитных состояний у беременных

Параметры	Железодефицитные состояния	ПДЖ	ЛДЖ	МДЖ легкой степени	
				Клинические варианты	
				типичный	атипичный
Клинические признаки анемического и сидеропенического синдромов	нет	нет	нет	нет	есть или нет
Наличие заболеваний, сопровождающихся воспалением*	нет или есть	нет или есть	нет или есть	нет или есть	есть
Морфологические изменения RBC (гипохромия, анизохромия, анизоцитоз, микроцитоз, пойкилоцитоз)	нет	нет	нет	нет	есть или нет
Изменения эритроцитарных индексов: MCV<80 фл.; MCH<27 пг; MCHC<30 г/дл; RDW >14,5%.	нет	нет	нет	нет	есть или нет
Hb, г/л	122–126	110–120	90–110	90–110	90–110
RBCx10 ¹² /л	3,9–4,2	3,7–3,85	3,3–3,7	3,3–3,7	3,3–3,7
Ht, %	37,5–40	35–37	30,5–35	30,5–35	30,5–35
СФ, мкг/л	30–50	20–30	≤20	21–70	21–70
КНТ, %	≥16	≥16	<16	1-я стадия ≥16 2-я стадия <16	1-я стадия ≥16 2-я стадия <16
СЖ, мкмоль/л	≥13	≥13	<12,5	1-я стадия ≥13 2-я стадия <12,5	1-я стадия ≥13 2-я стадия <12,5

*К заболеваниям, сопровождающимся воспалением, у беременных с атипичным клиническим вариантом МДЖ относятся: 1) заболевания почек; 2) инфекционно-воспалительные заболевания: органов дыхания; урогенитальные (хламидиоз, трихомониаз, уреаплазмоз, бактериальный вагиноз и вагинальный кандидоз) и вирусные инфекции (ВПГ, ЦМВ, ВИЧ, гепатит А, В, С); 3) аутоиммунные заболевания; 4) злокачественные новообразования и др.

Таблица 2. Диагностические критерии железодефицитных состояний у родильниц*

ЖДС	ПДЖ	ЛДЖ	МДЖ легкой степени	МДЖ средней степени	МДЖ тяжелой степени
Hb, г/л	120–124	101–119	90–100	70–89	<70
RBC x 10 ¹² /л	3,9–4	3,3–3,9	2,8–3,3	2,5–2,8	2–2,5
Ht, %	37–38,5	30–37	25,5–30	23,5–25,5	15,5–23,5

*Определение уровня СФ для диагностики ДЖ у родильниц имеет ограниченное значение, так как в послеродовом периоде уровень СФ при МДЖ может повышаться в 2,9 раза по сравнению с дородовыми значениями.

Таблица 3. Классификация манифестного дефицита железа по степени тяжести

Степени тяжести МДЖ	Уровень Hb, г/л
Легкая	110–90 (для беременных)/100–90 (для родильниц)
Средняя	от 89 до 70
Тяжелая	менее 70

Таблица 4. Алгоритм профилактики и лечения беременных и родильниц с ЖДС

Стадия ДЖ						
	1	2	3	4	5	
Рекомендуемые мероприятия	отсутствие ДЖ	ПДЖ	ЛДЖ	МДЖ легкой степени	МДЖ средней степени	МДЖ тяжелой степени
Цель мероприятий на 1-ом этапе	профилактика ПДЖ	лечение ПДЖ= профилактика ЛДЖ	лечение ЛДЖ= профилактика МДЖ	лечение МДЖ легкой степени	лечение МДЖ средней степени	лечение МДЖ тяжелой степени
Доза элементарного железа в сут, без учета 1 табл./капс./сут поливитаминов с железом (20–25 мг железа)	1 капс./табл. поливитаминов с железом	25 мг	50–100 мг	100–120 мг	150 мг	200 мг
Длительность лечения на 1-м этапе (нед)	период беременности и лактации	4	6	6–8	3–4	2–3
ПЖ для приема внутрь (Fe ²⁺ или Fe ³⁺)	нет	да	да	да	да	да
ПЖ для в/в введения венофер, ликферр, космофер, феринжект. После 20 нед беременности	нет	нет	нет	*По показаниям	да	да
Препараты РЭПО (эпоэтин альфа или бета); препараты пролонгированного ЭПО	нет	нет	нет	*По показаниям	да	да
Продолжение лечения с соблюдением последовательности, дозы железа и длительности выполнения ДЖ, как при стадиях 4, 3, 2, 1, 0	–	0	1 0	2 1 0	3 2 1 0	4 3 2 1 0
Общая продолжительность лечения (нед)	период беременности и лактации	4	10	16–18	19–22	21–24
Клинический анализ крови	1 раз в 4 нед	1 раз в 3 нед	1 раз в 2 нед	1 раз в 2 нед	1 раз в 2 нед	1 раз в нед
Биохимический анализ крови (СЖ, СФ, КНТ)	1 раз в 12 нед	1 раз в 10 нед	1 раз в 8 нед	1 раз в 6 нед	1 раз в 4 нед	1 раз в 4 нед

*Показанием к применению препаратов железа парентерально и/или препаратов эритропоэтина при МДЖ легкой степени тяжести является неэффективность лечения препаратами железа при приеме внутрь.

- Оценка эффективности селективной профилактики проводится через 6 нед от начала приема ПЖ путем определения гематологических (Hb, Ht, RBC) и феррокинетических (СФ, СЖ, КНТ) показателей.
 - Эффективность селективной профилактики у беременных составляет >90%.
 - Профилактикой МДЖ у родильниц являются мероприятия, способствующие уменьшению кровопотери при родоразрешении (профилактика кровотечения и адекватный гемостаз) и/или ее восполнению (реинфузия, аутодонорство), предупреждение острых или рецидивов хронических инфекционно-воспалительных заболеваний в послеродовом периоде, своевременная и адекватная коррекция ЛДЖ у женщин в III триместре беременности.
4. Лечение беременных и родильниц с МДЖ проводится по алгоритму (табл. 4) с индивидуальным подбором ПЖ и препаратов ЭПО, способов их применения, с учетом степени тяжести МДЖ, клинической ситуации и имеющихся в наличии препаратов (табл. 5).
5. Лечение МДЖ легкой степени тяжести.
- «Золотым» стандартом патогенетического лечения при МДЖ является применение ПЖ внутрь: способ № 1 (табл. 5). Лечение беременных и родильниц с МДЖ должно быть комплексным. Помимо ПЖ Fe²⁺

или Fe³⁺ (табл. 6) перорально показан прием поливитаминов содержащих железо, для беременных и кормящих.

- Начальная доза элементарного железа в сутки и длительность лечения МДЖ зависят от исходной степени тяжести МДЖ (табл. 4).
 - Оценка эффективности лечения МДЖ проводится через 2–3 нед от начала лечения ПЖ путем подсчета процентного роста значений гематологических показателей (Hb, Ht, RBC) по отношению к исходному уровню. Повышения Hb менее чем на 6% (2% в нед); Ht – менее чем на 1,5% (0,5% в нед); RBC – менее чем на 3% (1% за нед) свидетельствуют о неэффективности лечения.
 - Неэффективность лечения МДЖ легкой степени у беременных при пероральном приеме ПЖ (способ № 1) может быть связана с нарушением всасывания железа в кишечнике или с неадекватной продукцией ЭПО, что служит показанием для применения других способов (№ 2, № 3, № 4, № 5, № 6) в зависимости от имеющихся в наличии препаратов (табл. 5).
6. Лечение МДЖ средней и тяжелой степеней.
- Целесообразно применение способов № 3, № 4, № 5 или № 6 (табл. 5) в зависимости от имеющихся в наличии препаратов. После

Таблица 5. Способы применения препаратов железа

№	Способ применения	Препараты железа	Препараты ЭПО
1	Пероральный	ПЖ Fe ²⁺ или Fe ³⁺ для приема внутрь (ферро-фольгамма, фенюльс, актиферрин, сорбифер дурулес, мальтофер, феррум лек, ферлатум и др.)	–
2	Парентеральный курсовой – дробная в/в инфузия общей дозы железа	Fe ³⁺ железа гидроксид сахарозный комплекс (венофер, ликферр) – по 5–10 мл или Fe ³⁺ железа гидроксид декстрана комплекс (космофер) по 2–4 мл в 200–400 мл 0,9% р-ра натрия хлорида в/в, медленно или Fe ³⁺ железа карбоксимальтозат (феринжент) по 2–4 мл в 50–100 мл 0,9% р-ра натрия хлорида в/в капельно, струйно (5–10 минут) или Fe ³⁺ железа олигоизомальтозат (монофер) по 1–2 мл в 100–200 мл 0,9% р-ра натрия хлорида в/в, капельно (15–30 мин). Частота введения 2–3 раза в неделю.	–
3	Парентеральный одномоментный – в/в инфузия общей дозы железа за один прием	Однократно общая доза Fe ³⁺ железа карбоксимальтозата (феринжент) 10–20 мл (500–1000 мг) в 250 мл 0,9% р-ра натрия хлорида в/в, капельно (30 мин) или Fe ³⁺ железа олигоизомальтозата (монофер) (до 20 мг/кг) в 500 мл 0,9% р-ра натрия хлорида в/в капельно (60 мин.) или Fe ³⁺ железа гидроксид декстрана комплекса (космофер) (до 20 мг/кг) в 500 мл 0,9% р-ра натрия хлорида в/в капельно, медленно (4–6 ч).	–
4	Сочетанный курсовой 1	ПЖ Fe ²⁺ для приема внутрь (сорбифер дурулес, ферро-фольгамма, тардиферрон, гино-тардиферрон, монофер)	+
4а	Способ №1 + РЭПО – пероральные ПЖ сульфата и п-ты рекомбинантного ЭПО	ПЖ Fe ²⁺ для приема внутрь (200 мг элементарного железа в сутки)	Эпозтин α или β по 70–80 ед/кг – ч/з день, п/к, № 3–6
4б	Способ №1 + ЭПО пролонгированный	ПЖ Fe ²⁺ для приема внутрь (200 мг элементарного железа в сутки).	Эпозтин β (метоксиполиэтиленгликоль) 0,6 мг/кг, однократно, п/к
5	СОЧЕТАННЫЙ КУРСОВОЙ 2	ПЖ для в/в введения	+
5а	Способ № 2 + РЭПО - парентеральные ПЖ и п-ты рекомбинантного ЭПО	Fe ³⁺ железа гидроксид сахарозный комплекс (венофер, ликферр) – по 10 мл или Fe ³⁺ железа гидроксид декстрана комплекс (космофер) по 4 мл в 400 мл 0,9% р-ра натрия хлорида в/в, капельно, медленно или Fe ³⁺ железа карбоксимальтозат (феринжент) по 4 мл в 100 мл 0,9% р-ра натрия хлорида в/в капельно (10 мин); или Fe ³⁺ железа олигоизомальтозат (монофер) по 2 мл в 200 мл 0,9% р-ра натрия хлорида в/в, капельно (30 мин). Частота введения 2–3 раза в неделю.	Эпозтин α или β, по 70–80 ед/кг – ч/з день, п/к, № 3–6.
5б	Способ № 2 + ЭПО пролонгированный	Fe ³⁺ железа гидроксид сахарозный комплекс (венофер, ликферр) – по 10 мл или Fe ³⁺ железа гидроксид декстрана комплекс (космофер) по 4 мл в 400 мл 0,9% р-ра натрия хлорида в/в, капельно, медленно или Fe ³⁺ железа карбоксимальтозат (феринжент) по 4 мл в 100 мл 0,9% р-ра натрия хлорида в/в капельно (10 мин); или Fe ³⁺ железа олигоизомальтозат (монофер) по 2 мл в 200 мл 0,9% р-ра натрия хлорида в/в капельно (30 мин). Частота введения 2–3 раза в нед	Эпозтин β (метоксиполиэтиленгликоль) 0,6 мг/кг, однократно, п/к
6	Сочетанный одномоментный – Способ № 3 (инфузия общей дозы железа за один прием) + ЭПО пролонгированный	Однократно общая доза Fe ³⁺ железа карбоксимальтозата (феринжент) максимально 20 мл (1000 мг) в 250 мл 0,9% р-ра натрия хлорида в/в, капельно (30 мин) или Fe ³⁺ железа олигоизомальтозат (монофер) (до 20 мг/кг) в 500 мл 0,9% р-ра натрия хлорида в/в капельно (60 мин) или Fe ³⁺ железа гидроксид декстрана комплекс (космофер) (до 20 мг/кг) в 500 мл 0,9% р-ра натрия хлорида в/в капельно, медленно (4–6 ч)	Эпозтин β (метоксиполиэтиленгликоль) 0,6 мг/кг, однократно, п/к

повышения значений Hb, Ht, RBC до уровня, соответствующего МДЖ легкой степени тяжести – продолжить лечение способом № 1 или № 2 (см. пункт 5).

7. Лечение беременных с атипичным клиническим вариантом МДЖ, развившимся на фоне заболеваний, сопровождающихся воспалением (заболевания почек; острые и хронические инфекционно-воспалительные заболевания; аутоиммунные заболевания; злокачественные новообразования и др.). Терапии препаратами железа должно предшествовать лечение основного заболевания, вызвавшего воспалительный процесс в организме. После купирования клинико-лабораторных признаков острого воспалительного процесса в организме, целесообразно начать лечение анемии. При лечении атипичного клинического варианта МДЖ легкой, средней и тяжелой степе-

ней тяжести рекомендуется применять способы № 2, № 4, № 5.

8. Принцип этапности лечения ЖДС.

Восполнение ДЖ при ЖДС следует проводить поэтапно. Доза элементарного железа в сутки и продолжительность приема его препаратов зависят от этапа терапии. При лечении МДЖ тяжелой степени необходимо проведение 5 этапов восполнения ДЖ; при МДЖ средней степени тяжести – 4 этапа; при МДЖ легкой степени тяжести – 3 этапа; при ЛДЖ – 2 этапа; при ПДЖ – 1 этап. Обоснованием перехода к следующему этапу лечения служат значения гематологических (Hb, RBC, Ht) и феррокинетиических показателей (СЖ,

*Примечание: дополнительные 500 мг применимы только для пациентов с массой выше 35 кг.

КНТ, СФ), соответствующих определенным стадиям ДЖ. Гематологические и феррокинетические показатели рекомендуется определять в начале и в конце каждого этапа лечения (табл. 4).

9. *Индивидуальный расчет общей дозы железа в мг.*

Общая доза железа, требуемая для достижения целевого уровня Hb, например 120 г/л и восполнения запасов железа, зависит от массы тела паци-

ента и концентрации Hb у него до начала лечения. Необходимая доза железа для в/в введения в миллиграммах рассчитывается по специальной таблице (табл. 9) или по формуле: (целевая концентрация Hb - концентрация Hb пациента) × (масса тела × 0,24) + 500 мг*.

Применение алгоритма диагностики и лечения МДЖ у беременных и родильниц, учи-

Таблица 6. Препараты железа для приема внутрь

Препарат Производитель	Название Производитель	Количество железа/ количество элементарного железа (мг)	Форма	Суточная доза
Fe ²⁺ железа сульфат / фолиевая кислота / цианокобаламин	Ферро-фольгамма, Worwag Pharma, Германия	100/37	капсулы	1–3
Fe ²⁺ железа сульфат / аскорбиновая кислота	Сорбифер дурулес, Egis, Венгрия	320/100	таблетки	1–2
Fe ²⁺ железа сульфат безводный / тиамин мононитрат / рибофлавин / аскорбиновая кислота / никотинамид / кальция пантотенат / пиридоксина гидрохлорид	Фенюльс, Ranbaxy Laboratories, Индия	150/45	капсулы	1–2
Fe ²⁺ железа сульфат / фолиевая кислота + аскорбиновая кислота, таблетки пролонгированного действия, покрытые оболочкой	Гино-тардиферрон, Пьер Фабр Медикамент Продакшн, Франция	256/80	таблетки	1–2
Fe ²⁺ железа сульфат/серин/фолиевая кислота	Актиферрин композитум	114/35	таблетки	1–2
Fe ³⁺ железа гидроксид полимальтозат	Мальтофер, Вифор Инт. / Никомед в составе Такеда, Швейцария Феррум лек, Лек, Словения	100	таблетки	1–2
Fe ³⁺ железа протеин сукциниллат	Ферлатум, Italfarmaco, Италия	15 мл/40 мг	раствор для приема внутри во флаконах	1–2

Таблица 7. Препараты железа для внутривенного введения

Форма железа	Препарат/ изготовитель	Кол-во Fe (мг)/ элементарного Fe в 1 мл п-та	Форма выпуска	Разовая доза и частота введения
железа (III) гидроксид сахарозный комплекс	Венофер, Вифор Инт. / Никомед в составе Такеда, Швейцария Ликферр, ЗАО Фармфирма «Сотекс», Россия,	1 мл /20 мг	Ампулы по 5 мл №5	2–3 раза в неделю в/в по 5–10 мл (100–200 мг) в 200–400 мл 0,9% р-ра натрия хлорида
железа (III) гидроксид декстрана комплекс	Космофер, Фармакосмос А/С, Дания	1 мл /50 мг	Ампулы по 2 мл №5	2–3 раза в неделю в/в по 2–4 мл (100–200 мг) в 200–400 мл 0,9% р-ра натрия хлорида или введение общей дозы железа за 1 прием в 500 мл 0,9% р-ра натрия хлорида, но не более 20 мг/кг массы
железа (III) карбоксимальтозат	Феринжект, Вифор Инт. / Такеда, Швейцария	1 мл/50 мг	Флаконы по 2 № 5 и 10 мл № 1	2–3 раза в нед в/в по 2–4 мл (100–200 мг) в 50–100 мл 0,9% р-ра натрия хлорида в/в капельно или струйно (5–10 мин) 2 раза в неделю в/в по 10 мл (500 мг) в 200 мл 0,9% р-ра натрия хлорида 1 раз в неделю в/в 20 мл (1000 мг) в 250 мл 0,9% р-ра натрия хлорида Минимальное время введения – 30 мин
железа (III) олигоизомальтозат	Монофер, Фармакосмос А/С, Дания	1 мл/100 мг	Ампулы, флаконы по 2 мл, 5 мл, 10 мл	2–3 раза в неделю в/в по 2 мл в 200 мл 0,9% р-ра натрия хлорида, капельно (30 мин) 1 раз в неделю (до 20 мг/кг) в 500 мл 0,9% р-ра натрия хлорида в/в капельно (60 мин)

Таблица 8. Препараты эритропоэтина

Препарат	Изготовитель	Форма	Способ введения
Эпоэтин α (эральфон, эпокрин)	ЗАО ФармФирма «Сотекс», Россия, и ФГУП Гос. НИИ ОЧБ ФМБА России, Россия	Р-р в шприцах 1000 МЕ, 2000 МЕ, 3000 МЕ 4000 МЕ, 10000 МЕ Р-р в ампулах 1000, 2000, 4000 и 10000 МЕ	п/к в/в
Эпоэтин β (эритростим)	ФГУП НПО Микроген МЗ РФ, Россия	Р-р в ампулах 500, 2000, 3000 и 4000 МЕ	п/к в/в
Эпоэтин β метоксиполи-этиленгликоль (мирцера)	Рош Диагностикс ГмБХ, Германия Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд, Швейцария	Шприц-тюбики 50 мкг/0,3 мл, 400 мкг/0,6 мл, 600 мкг/0,6 мл (шприц-тюбики). Флаконы 50 мкг/1 мл, 200 мкг/1 мл, 300 мкг/1 мл, 400 мкг/1 мл, 600 мкг/1 мл, 1000 мкг/1 мл	п/к 1 раз в 2–3 нед

Таблица 9. Индивидуальный расчет общей дозы железа в мг для внутривенного введения для достижения целевого уровня Hb 120 г/л у пациенток с МДЖ (ЖДА)

Масса тела, кг	Hb 60 г/л	70 г/л	80 г/л	90 г/л	100 г/л	110 г/л
40	1075	975	875	775	675	575
45	1125	1025	925	800	700	600
50	1200	1100	975	850	725	600
55	1275	1150	1025	875	750	625
60	1350	1200	1075	925	775	625
65	1425	1275	1100	950	800	650
70	1500	1325	1150	1000	825	650
75	1575	1400	1200	1025	850	675
80	1650	1450	1250	1075	875	675
85	1700	1500	1300	1100	900	700
90	1775	1575	1350	1125	925	700
95	1850	1625	1400	1175	950	725
100	1925	1700	1450	1200	975	725
105	2000	1750	1500	1250	1000	750
110	2075	1800	1550	1275	1025	750

Примечание. Общую дозу железа можно вводить в/в дробно при применении препаратов: Fe³⁺ железа гидроксид сахарозный комплекс (венофер, ликферр); Fe³⁺ железа гидроксид декстрана комплекс (космофер); Fe³⁺ железа карбоксимальтозат (феринжент); Fe³⁺ железа олигоизомальтозат (монофер) или однократно при применении препаратов: Fe³⁺ железа карбоксимальтозат (ферижент); Fe³⁺ железа олигоизомальтозат (монофер), Fe³⁺ железа гидроксид декстрана комплекс (космофер).

Для препаратов Fe³⁺ железа карбоксимальтозат (феринжент), Fe³⁺ железа олигоизомальтозат (монофер), Fe³⁺ железа гидроксид декстрана комплекс (космофер): все общие дозы железа, указанные в таблице (кроме выделенных жирным курсивом) могут быть введены внутривенно капельно, однократно. Если расчетное значение общей дозы железа выделено в таблице жирным курсивом, то суммарная доза превышает 20 мг/кг массы тела и ее необходимо разделить на несколько в/в введений.

тывающего клинический вариант (типичный, атипичный), стадию, степень тяжести, уровень КАЭпо (адекватный, неадекватный) обеспечивает эффективное патогенетическое лечение МДЖ благодаря индивидуально подобранной терапии (ПЖ, доза, форма, способ введения и длительность приема, сочетание с поливитаминами и препаратами ЭПО).

Возможные осложнения при использовании клинического протокола и способы их устранения

Следует строго учитывать рекомендации к применению каждого препарата. Препараты железа для парентерального введения могут применяться во II и III триместрах беременности. Возможными, крайне редкими осложнениями при применении парентеральных ПЖ являются аллергические и анафилактические реакции. Поэтому введение ПЖ в/в должно проводиться в условиях доступнос-

ти реанимационной помощи. В случае развития серьезных анафилактических или аллергических реакций, введение ПЖ в/в должно быть прекращено. Следует немедленно п/к ввести адреналин и выполнить все общепринятые рекомендации по проведению сердечно-легочной реанимации. При возникновении легких аллергических реакций требуется отмена медикаментозного препарата и проведение десенсибилизирующей терапии.

Препараты ЭПО не обладают кумулятивными свойствами. При п/к введении препаратов РЭПО – T_{1/2} составляет 16–24 ч; при введении пролонгированного ЭПО – T_{1/2} составляет 139 ч. Препараты ЭПО в экспериментальных исследованиях на животных не оказывали прямого или косвенного негативного действия на беременность, эмбрионально/фетальное развитие, роды или постнатальное развитие. Препараты ЭПО не проникают к плоду через плаценту и могут применяться со второй половины беременности.

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Федеральное государственное бюджетное учреждение

Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова

**О.Р. БАЕВ, О.Н. ВАСИЛЬЧЕНКО, Н.Е. КАН, Н.И. КЛИМЕНЧЕНКО,
С.Д. МИТРОХИН, Н.К. ТЕТРУАШВИЛИ, З.С. ХОДЖАЕВА, Р.Г. ШМАКОВ,
Д.Н. ДЕГТЯРЕВ, В.Л. ТЮТЮННИК, Л.В. АДАМЯН**

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

**«ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫЙ РАЗРЫВ ПЛОДНЫХ ОБОЛОЧЕК»
(ПРЕЖДЕВРЕМЕННОЕ ИЗЛИТИЕ ВОД)**

Москва – 2013

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

Определения

- Преждевременный разрыв плодных оболочек (ПРПО) – 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

O42 — преждевременный разрыв плодных оболочек;
 O42.0 — преждевременный разрыв плодных оболочек, начало родов в последующие 24 часа;
 O42.2 — преждевременный разрыв плодных оболочек, задержка родов, связанная с проводимой терапией;
 O42.9 — преждевременный разрыв плодных оболочек, неуточненный;
 O75.6 — 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. С [5, 7, 8].

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. А [9].

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. А [28], С [16].

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% 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

• 31–33 нед 6 дней — около 20% (недоношенность средней степени).

- исход родов для плода более благоприятный
- Требуется введение сурфактанта по показаниям (около 30% случаев)

• 34–36 нед 6 дней — около 60%

- 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 2235–2771 г
- 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-го уровня; в сроке 34–36 недель, при массе от 2200 до 2500 г возможно родоразрешение на 2-м уровне.
- Провести исследование для выявления инфекции.
- Определить состояние матери и плода.
- Провести профилактику инфицирования плода в родах стрептококком группы 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.

22 недели — 33 недели 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 сомнениях — с использованием наиболее информативных и чувствительных тестов определения околоплодных вод (тест определения плацентарного α -микроглобулина (ПАМГ)). С [37].
- При первом осмотре в стерильных зеркалах необходимо взять образец отделяемого из цервикального канала на микробиологическое исследование (в первую очередь на β -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 трижды 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 уровня 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 (см. приложение).

— Токолитическая терапия.

34 недели — 36 недель и 6 дней

При сроке беременности 34 недели — 36 недель 6 дней и более длительная (более 12–24 часов)

выжидательная тактика не показана, так как повышает риск хориоамнионита и компрессии пуповины без улучшения исходов у плода. При необходимости (транспортировка в стационар соответствующего уровня) проводится токолиз β -адреномиметиками. 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, укороченные шейки матки на 80% исходной длины, открытие 3 см и более).
- Мекониальное окрашивание вод.

Клинические признаки хориоамнионита

- Лихорадка у матери ($>38^{\circ}\text{C}$);
- Тахикардия у матери (>100 уд./мин);
- Стойкая тахикардия у плода (>160 уд./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 лейкоцитогаммы;
- Повышение уровня С-реактивного белка более 5 мг/л. С [34, 43].

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. С [35, 36].

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

на до доношенного срока. При продолжающемся подтекании вод, но сохранении постоянного уровня околоплодных вод и индекса амниотической жидкости более 3–4 см, 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 – 36 недель 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.

Кохрановский обзор показал, что повторные дозы профилактики бетаметазоном полезны, так как 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). А [13, 28].

Профилактика РДС осуществляется на сроке беременности 23–34 полные недели по одной из 2 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).

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).

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

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. А [27].

Токолитики:

- Селективные β_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, так как 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 β_2 -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 раствора 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 инфузوماتов: 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. А [27].

При использовании β_2 -адреномиметиков необходимы:

- 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 β_2 -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 гипертензионным маткой.

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 β_2 -адреномиметиков. При появлении тахикардии, гипотонии скорости введения препарата должна быть снижена, при появлении за грудиной 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 часов проводится инфузия препарата в дозе 300 мкг/мин (скорость введения 24 мл/ч, доза атозибана 18 мг/ч);
- 3) после этого проводится продолжительная (до 45 часов) инфузия атозибана в дозе 100 мкг/мин (скорость введения 8 мл/ч, доза атозибана 6 мг/ч).

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-го 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 3 циклов терапии атозибаном сократительная активность матки персистирует, следует рассмотреть вопрос о применении другого препарата. С [19, 24].

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-й нед беременности. А [17].

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 нейрорепротекторным действием для матери и плода. А [12, 27].

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 нейрорепротекции 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 нейрорепротекции при преждевременных родах до 32 недель беременности (табл. 1). А [14, 27].

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

Таблица 1.

	RR	95% CI
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

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. В [41]; С [11].

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

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

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 (табл. 2). А [15, 18].

Таблица 2. ПРПО при доношенной беременности: сравнение активной и выжидательной тактики

	RR 95%
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	0,75 [0,59, 0,97]
Эндометрит	0,30 [0,12, 0,74]
Перинатальная смертность	0,46 [0,13, 1,66]
Апгар менее 7 на 5-й минуте	0,93 [0,81, 1,07]
Инфекция у новорожденного	0,83 [0,61, 1,12]
Лечение в отделении интенсивной терапии новорожденных	0,73 [0,58, 0,91]
Отзыв матери «ничего не понравилось»	0,43 [0,33, 0,56]

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. С [29, 30].
- 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. С [1, 44]. 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. А [20].

- 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

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

Таблица 3. Объемная скорость введения

Увеличение на 1,8мл/ч = 3мЕд каждые 30 мин		
мл/час	мЕд/мин	
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

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.

С [34].

Интерпретация балльной оценки:

Незрелая – 0–5 баллов;

Недостаточно зрелая – 6–7 баллов;

Таблица 4. Оценка степени зрелости шейки матки. Модифицированная шкала Bishop

	Баллы			
	0	1	2	3
Открытие, см Пройодимость канала для пальцев	<1 Зев закрыт, кончик пальца	1-2 1 палец	2-4 2 пальца	>4 Больше 2 пальцев
Длина шейки, см	4	2-4	1-2	1
Положение головки	-3 Над входом	-2 Прижата ко входу	-1/0 Малый/большой сегмент	+1/+2 Широкая/узкая часть полости таза
Консистенция	Плотная	Умеренно размягчена	Мягкая	Мягкая
Положение	Кзади	Кпереди/в центре	-	-

Целесообразным является достижение частоты маточных сокращений – 4–5 в течение 10 мин. При достижении должной частоты схваток вводимая доза окситоцина не меняется. А [6, 23, 26, 39]; С [26].

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

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:

- переносная беременность;
- первые предстоящие роды;
- ПРПО и длительный безводный промежуток;
- длина шейки матки более 25 мм.

Литература

1. Болотских В.М. Опыт применения мифепристона при преждевременном излитии околоплодных вод. Российский вестник акушера-гинеколога. 2010; 3: 32-5.
2. Козлов В.В., Веселов А.В. Амоксициллин/сульбактам – новый представитель ингибиторозащищенных бета-лактамов. Клиническая микробиология и антимикробная терапия. 2006; 8(2): 173-85.
3. Ортенберг Э.А., Ушакова М.А., Вешкурцева И.М., Рожавев М.В. Ингибиторозащищенные бета-лактамы: место в современных схемах антибактериальной терапии. Клиническая микробиология и антимикробная терапия. 2005; 7(4): 393-402.
4. Радзинский В.Е., Ордиянц И.М., ред. Преждевременный разрыв плодных оболочек. Информационное письмо. М.: Медиабюро Status Praesens; 2011. 20 с.
5. Преждевременные роды. Клинический протокол. М.: ФГУ «НЦ АГи П им. В.И. Кулакова» Минздравсоцразвития РФ/Проект «Мать и Дитя»; 2010.

6. *Alfirevic Z., Kelly A.J., Dowswell T.* Intravenous oxytocin alone for cervical ripening and induction of labour. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2009; (4): CD003246.
7. American College of Obstetricians and Gynecologists; Committee on Practice Bulletins—Obstetrics. ACOG Practice Bulletin No. 127: Management of preterm labor. Clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists. *Obstet. Gynecol.* 2012; 113(6): 1308-17.
8. American College of Obstetricians and Gynecologists; Committee on Practice Bulletins—Obstetrics. ACOG Practice Bulletin No. 80: Premature rupture of membranes. Clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists. *Obstet. Gynecol.* 2007; 109(4): 1007-19.
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; (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; (4): CD006764.
11. *Caughey A.B., Stotland N.E., Washington A.E., Escobar G.J.* Maternal and obstetric complications of pregnancy are associated with increasing gestational age at term. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2007; 196(2): 155; e1-6.
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 Syst. Rev.* 2011; (6): 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 Syst. Rev.* 2002; (4): CD001060. doi: 10.1002/14651858.CD001060.
14. *Doyle L.W., Crowther C.A., Middleton P., Marret S., Rouse D.* Magnesium sulphate for women at risk of preterm birth for neuroprotection of the fetus. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2009; (1): 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 Syst. Rev.* 2007; (4): 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. *J. Matern. Fetal Neonatal Med.* 2011; 24(5): 659-67.
17. *Ehsanipoor R.M., Shrivastava V.K., Lee R.M., Chan K., Galyean A.M., Garite T.J.* et al. A randomized, double-masked trial of prophylactic indomethacin tocolysis versus placebo in women with premature rupture of membranes. *Am. J. Perinatol.* 2011; 28(6): 473-8.
18. *Flenady V., King J.* Antibiotics for prelabour rupture of membranes at or near term. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2002; (3): CD001807.
19. *Husslein P., Cabero Roura L., Dudenhausen J.W., Helmer H., Frydman R., Rizzo N., Schneider D.* Atosiban versus usual care for the management of preterm labor. *J. Perinat. Med.* 2007; 35(4): 305-13.
20. *Hapangama D., Neilson J.P.* Mifepristone for induction of labour. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2009; (3): CD002865.
21. *Hakansson S., Axemo P., Bremme K., Bryngelsson A.L., Wallin M.C., Ekström C.M.* et al.; Swedish Working Group For The Prevention of Perinatal Group B Streptococcal Infections. Group B streptococcal carriage in Sweden: a national study on risk factors for mother and infant colonisation. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* 2008; 87(1): 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; 79(7): 403-10.
23. *Hannah M., Ohlsson A., Farine D., Hewson S.A., Hodnett E.D., Myhr T.L.* et al. Induction of labor compared with expectant management for prelabor rupture of the membranes at term. *TERMPROM Study Group. N. Engl. J. Med.* 1996; 334(16):1005-10.
24. *Kashanian M., Akbarian A.R., Soltanzadeh M.* Atosiban and nifedipine for the treatment of preterm labor. *Int. J. Gynecol. Obstet.* 2005; 91: 10-4.
25. *Kenyon S., Boulvain M., Neilson J.P.* Antibiotics for preterm rupture of membranes. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2010; (8): CD001058. doi: 10.1002/14651858.CD001058.pub2.
26. *Kunt C., Kanat-Pektas M., Gungor A.N., Kurt R.K., Ozat M., Gulerman C.* 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. *Mackeen A.D., Seibel-Seamon J., Grimes-Dennis J., Baxter J.K., Berghella V.* Tocolytics for preterm premature rupture of membranes. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2011; (10): CD007062. doi:10.1002/14651858.CD007062.pub2.
28. *McKinlay C.J.D., Crowther C.A., Middleton P.* Repeat antenatal glucocorticoids for women at risk of preterm birth: a Cochrane Systematic Review. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2012; 206(3): 187-94.
29. *Mittal P., Romero R., Soto E., Cordoba M., Chang C.L., Vaisbuch E.* 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.* 2009; 201(6, Suppl.): S196-7.
30. *Neil P.R.L., Wallace E.M.* Is AmniSure® useful in the management of women with prelabour rupture of the membranes? *Aust. N. Z. J. Obstet. Gynaecol.* 2010; 50(6): 534-8.
31. *Ohlsson A., Shah V.S.* Intrapartum antibiotics for known maternal Group B streptococcal colonization. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2009; (3): CD007467.
32. *Park K.H., Kim S.N., Oh K.J., Lee S.Y., Jeong E.H., Ryu A.* Noninvasive prediction of intra-amniotic infection and/or inflammation in preterm premature rupture of membranes. *Reprod. Sci.* 2012; 19(6): 658-65.
33. *Popowski T., Goffinet F., Maillard F., Schmitz T., Leroy S., Kayem G.* 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 Childbirth.* 2011, 11: 26.
34. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists; RCOG Clinical Effectiveness Support Unit. Induction of labour. Evidence-based Clinical Guideline Number 9. London: RCOG Press; 2001.

35. Roberts D., Dalziel S. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2006; (3): CD004454.
36. Shatrov J.G., Birch S.C., Lam L.T., Quinlivan J.A., McIntyre S., Mendz G.L. Chorioamnionitis and cerebral palsy: a meta-analysis. *Obstet. Gynecol.* 2010; 116(2, Pt 1): 387–92.
37. 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.* 2009; 37(Suppl.1): 956.
38. Sweet D.G., Carnielli V., Greisen G., Hallman M., Ozek E., Plavka R. et al.; European Association of Perinatal Medicine. European consensus guidelines on the management of neonatal respiratory distress syndrome in preterm infants - 2010 update. *Neonatology.* 2010; 97(4): 402–17.
39. Tagore S., Kwek K. Comparative analysis of insulin-like growth factor binding protein-1 (IGFBP1), placental alpha-microglobulin-1 (PAMG-1) and nitrazine test to diagnose premature rupture of membranes in pregnancy. *J. Perinat. Med.* 2010; 38(6): 609–12.
40. Tan B.P., Hannah M.E. Oxytocin for prelabour rupture of membranes at or nearterm. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2007; (2): CD000157.
41. Tran S.H., Cheng Y.W., Kaimal A.J., Caughey A.B. 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; e1–5.
42. Yudin M.H., van Schalkwyk J., Van Eyk N., Boucher M., Castillo E., Cormier B. et al.; Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada. Antibiotic therapy in preterm premature rupture of the membranes. *J. Obstet. Gynaecol. Can.* 2009; 31(9): 863–7; 868–74.
43. Van de Laar R., van der Ham D.P., Oei S.G., Willekes C., Weiner C.P., Mol B.W. 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.
44. 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; 192(2): 445–51.

Поступила 08.10.2013

Приложение 1**Тактика ведения при ПРПО в зависимости от срока беременности**

При ПРПО до 22 недель пролонгирование беременности нецелесообразно

Срок беременности	Мероприятия						
	Влаг. исследование	Посев из цервикального канала на флору и чувствительность к антибиотикам	Лист наблюдения	Постельный режим	Мониторинг родовой деятельности	Ур. лейкоцитов ежедневно	
22–33 нед 6 дней	Выжидательная тактика						
22–27 нед 6 дней	нет	+	+	+	+	+	
28–33 нед 6 дней	нет	+	+	+	+	+	
34–36 нед 6 дней	Длительная (более 12–24 ч)						
34–36 нед 6 дней	да	+	+	+	+	+	
37 нед и более	Выжидательно-активная тактика						
37 нед и более	да	+	+	нет	+	нет	

Приложение 2*Лист наблюдения*

	Время (часы наблюдения)						
Обработка палаты трижды в сутки							
Смена подкладных каждые 3 часа							
Температура тела каждые 4 часа							
Пульс каждые 4 часа							
ЧСС плода							
Характер выделений из половых путей							
Высота дна матки							
Окружность живота							
Тонус миометрия							
Сократительная активность матки							
Дата (дни наблюдения)							
Смена белья ежедневно							
Уровень лейкоцитов периферической крови ежедневно							
Анализ крови 1 раз в 3 дня							
С-реактивный белок 1 раз в 3 дня							
КТГ ежедневно							
Амниотический индекс ежедневно							
УЗИ 1 раз в 7 дней							
Допплерометрия 1 раз в 3 дня							
РДС							
Антибактериальная терапия							
Токолиз							

Мероприятия									
Клин. ан. крови 1 раз в 3 дня	С-реактивный белок 1 раз/3 дня	КТГ	Амниотический индекс ежедневно	УЗИ 1 раз в 7 дней	Допплерометрия 1 раз в 3 дня	РДС	Токолиз	АБ терапия 7 дней	
Выжидательная тактика									
+	+	1 раз в 3 дня	+	+	+	+	+	+	+
+	+	ежедневно	+	+	+	+	+	+	+
выжидательная тактика не показана									
+	+	+	+	+	+	нет	При необходимости	Профилактика однократно при БП > 12 ч	
Выжидательно-активная тактика									
При поступлении и через 12 ч	нет	+	УЗИ + амниотический индекс при поступлении	+	При поступлении	нет	нет	Через 12 ч	

Приложение 3

Методы диагностики ПРПО

Осмотр Визуальное определение вытекания амниотической жидкости в задний свод влагалища. При проведении исследования женщину просят покашлять (проба кашлевого толчка).

Микроскопия мазка содержимого влагалища Кристаллизация сухой амниотической жидкости в виде феномена папоротника, наблюдаемая в микроскоп.

Ультразвуковое исследование позволяет выявить только значительную потерю амниотической жидкости, метод применим только при наличии исходных данных об объеме околоплодных вод.

Нитразиновый тест Амниотическая жидкость имеет щелочную среду, которая изменяет цвет индикатора нитразина на голубой.

Тесты, основанные на выявлении во влагалищном содержимом биохимических маркеров, присутствующих только при ПРПО.

Mittal P., Romero R. et al., 2009; Neil P.R.L. et al., 2010; Silva E., Martinez J.C. 2009; Tagore S., Kwek K. et al., 2010 – С

Следует отметить, что в таких клинических ситуациях, как незначительное или прерывистое подтекание околоплодных вод, одного лишь осмотра, как правило, бывает недостаточно. Наличие обильных выделений из влагалища в результате воспаления, кровяных выделений, подтекание мочи часто дает ложноположительные результаты при использовании нитразинового теста, микроскопии мазка.

В современных условиях широко используют также тесты, основанные на выявлении во влагалищном содержимом биохимических маркеров, например, инсулиноподобный фактор роста, связывающий белок-1 (IGFBP-1), плацентарный α -микроглобулин. Инсулиноподобный фактор роста, связывающий белок-1 (IGFBP-1) – протеин с молекулярной массой 28 кДа, вырабатываемый печенью плода и децидуальной оболочкой. IGFBP-1 в большой концентрации находится в амниотической жидкости, но отсутствует в крови, моче, сперме. Концентрация в амниотической жидкости увеличивается от 27 нг/мл на ранних сроках беременности до 145 000 нг/мл при доношенной беременности, в то время как концентрация его в крови матери варьирует от 58 до 600 нг/мл. Положительный (IGFBP-1 присутствует, порог превышает 30 нг/мл) или отрицательный (содержание IGFBP-1 меньше чем 30 нг/мл) результат может быть получен в течение 10–15 мин с момента постановки теста. Его чувствительность колеблется от 74 до 100%, специфичность от 77 до 98,2%. Плацентарный α -микроглобулин-1 (ПАМГ-1) является гликопротеином с молекулярной массой 34 кДа, вырабатываемым децидуальной оболочкой. Его концентрация в амниотической жидкости 2000–25000 нг/мл, а в крови матери 0,5–2 нг/мл. Порог обнаружения ПАМГ-1 (5 нг/мл) ниже, чем порог обнаружения IGFBP-1 (25 нг/мл). Mittal P., Romero R. et al., 2009; Neil P.R.L. et al., 2010; Silva E., Martinez J.C. 2009; Tagore S., Kwek K. et al., 2010 – С

Тесты легко выполнимы. Вводят вагинальный тампон на глубину 5–7 см на 1 минуту. Погружают тампон в пробирку с растворителем на 1 минуту. Погружают тест полоску в пробирку. Вынимают тест полоску из пробирки и через 5–10 минут считывают результат. Одна линия в тестовой зоне означает отсутствие подтекания вод.

Таким образом, при высокой точности тест определения РАМГ-1 прост в проведении, не требует дополнительных инструментов и условий, может быть выполнен беременной самостоятельно, что и

позволяет его рассматривать как наиболее надежный и наименее инвазивный. При подозрении на ПРПО, если тест оказался положительным, но клинически нет признаков излития вод, разрыв оболочек с вероятностью 99%. Такую пациентку необходимо госпитализировать и начинать весь комплекс лечебных мероприятий, адекватных сроку беременности и состоянию плода. При отрицательном результате теста пациентка может наблюдаться амбулаторно, что предотвращает необоснованную госпитализацию и сопряженные с этим расходы лечебного учреждения.

Таблица. Точность методов неинвазивной диагностики разрыва плодных оболочек

Тест / субстрат	Оценка результата	Чувствительность, %	Специфичность, %	Положит. прогност. значение, %	Отрицательное прогност. значение, %
Нитразин (pH)	Отр/полож	90–97	16–70	63–75	80–93
Кристаллизации (Папоротник)	Отр/полож	51–98	70–88	84–93	87–97
IGFBP-1	> 3 мг/л	74–97	74–98	73–97	56–95
AmnioSense	pH > 5.2	98.3	70	65–70	98
РАМГ-1	> 5,0 нг/мл	98–99	88–100	98–100	91–99

Caughey et. al. 2008, Di Renzo G.C. et al. 2011

Приложение 4

Антибактериальная терапия

Антибактериальная терапия при ПРПО в недоношенном сроке беременности должна начинаться сразу после постановки диагноза преждевременного излития околоплодных вод и продолжаться до рождения ребенка (в случае задержки родов может быть ограничена 7 сутками). Показание для отмены антибактериальной терапии – нормальная температура тела в течение 2 суток.

А. Эмпирическая (проводится до получения результатов микробиологического исследования) – назначают *амоксциллин/сульбактам по 1,5 г в/в или в/м, каждые 8 часов* до момента родоразрешения.

Б. Целенаправленная – по результатам микробиологического исследования (при необходимости – консультация клинического фармаколога).

- До начала антибактериальной терапии необходимо получить материал из шейки матки для микробиологического исследования, в том числе для выявления β-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. С [21, 33].
- 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 *амоксциллин/сульбактам по 1,5 г 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. В [2, 3].

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

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

Антибактериальная профилактика ПРПО при доношенном сроке беременности проводится при безводном промежутке 12 ч и более. Вводят *цефалоспорины 1-го поколения (цефазолин)* – по 1,0 г в/в или в/м, каждые 8–12 ч до родоразрешения.

При подозрении или наличии СГВ назначают *амоксциллин/сульбактам по 1,5 г 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).

При хориоамнионите нужно начинать антибактериальную терапию (*амоксциллин/сульбактам* в дозе 1,5 г × 3 р/с, в/в или в/м; при аллергии на пенициллины – *цефтриаксон* в дозе 1,0 г × 1 р/с, в/в или в/м + *метронидазол* по 100 мл каждые 8 ч, в/в).

