

Врз основа на член 114-а од Законот за здравствената заштита ("Службен весник на Република Македонија", бр. 38/91, 46/93, 55/95, 10/04, 84/05, 111/05, 65/06, 5/07, 77/08, 67/09 и 88/10), министерот за здравство донесе

Упатство за начинот на вршење на здравствената дејност која се однесува на третманот на прематурната руптура на мембраните

Член 1

Со ова упатство се пропишува начинот на вршење на здравствената дејност која се однесува на третманот на прематурната руптура на мембраните.

Член 2

Начинот на вршење на здравствената дејност која се однесува на Третманот на прематурната руптура на мембраните е даден во Прилог 1, кој е составен дел на ова упатство.

Член 3

За секој поединечен случај, по сопствена оценка, докторот може да отстапи од одредбите на ова упатство во секоја фаза од третманот на пациентот, со соодветно образложение за потребата за отстапување и со проценка за натамошниот тек на третманот.

Потребата за отстапување и оценката од став 1 на овој член од страна на докторот соодветно се документира во медицинското досие на пациентот.

Член 4

Ова упатство влегува во сила наредниот ден од денот на објавувањето во „Службен весник на Република Македонија“, а ќе се применува две години од денот на неговото влегување во сила.

МИНИСТЕР
д-р Бујар ОСМАНИ

Третман на прематурната руптура на мембраните

ВОВЕД

Прематурната руптура на мембраните (ПРОМ) претставува прекин на интегритетот на феталните мембрани **пред да започнат контракциите**. Доколку ПРОМ се случи пред 37 гестациски недела, во тој случај се нарекува **предтермински ПРОМ**, а ако се случи во термин – **термински ПРОМ**.

Честотата на ПРОМ изнесува помеѓу 6% и 16%, во зависност од времето што е поминато помеѓу ПРОМ и почетокот на контракциите. За да се смета дека е ПРОМ (во термин), треба да има тричасовен период без контракции на матката, односно да не е започнато раѓањето.

ЕТИОЛОГИЈА

Феталните мембрани (кои се формираат со спојување на хорион и амнион), прскаат кога притисокот внатре во матката е поголем од отпорот на мембраните, кои за време на бременоста ги поткрепува ѕидот на матката. За време на контракциите, истовремено со отварање на грлото на матката, поткрепата позади мембраните недостасува и обично на 4цм-7 цм од дилатација, мембраните спонтано прскаат. Кога тоа ќе се случи пред контракциите, истото се должи на намалување на отпорот на мембраните (освен во некои случаи каде појавата е предизвикана од директна агресија како на пример амниоцентеза, амниоскопија или други трауматски околности). Слабоста на мембраните понекогаш е предизвикана од асимптоматска и субклиничка инфекција, , во други случаи од конгенитална слабост (**Elhers-Danlos** -ов синдром), или е стекната поради недостиг на витаминот Ц или пушење. **Сепак, за време на бременоста, етиологијата не е позната во најголем дел од случаите.**

ПОСЛЕДИЦИ

Кога се случува во **термин**, ПРОМ резултира со **компликации** кај отприлика 8% од бременостите, и обично е проследен со спонтано започнување на контракциите. Речиси половина од случаите се породувања без компликации во рок од 5-6 часа од ПРОМ, а 95% во рок од 28 часа. Главните **ризници** се: асцендентна инфекција кај мајката и фетусот, која се зголемува со времетраењето на ПРОМ и со вагинални прегледи; зголемувањето на акушерските интервенции и зголемување на појавата на фетален дистрес поради компресијата на папочната врвца како компликација од намалената околуплодова вода, или поретко поради испаѓање на папочната врвца или предвремено одлепување на постелката.

Кај **предтерминскиот ПРОМ**, главна компликација е прематурноста, особено пред 32-та гестациска недела, со оглед на тоа што во најголем дел од случаите

породувањето спонтано започнува во рок од една недела од ПРОМ. Најчесто, колку порано во бременоста ќе се јави ПРОМ, толку е поголем периодот на латентност (периодот помеѓу ПРОМ и породувањето). прикажаното во табелата 2.

Табела 2: Време на латентност и % на хориоамнионит со конзервативен менаџмент по групи на гестациски недели

Групи на гестациски седмици	на 23-27	28-31	32-33
Време на латентност (во недели)	3,4 ± 1,8	1,2 ± 0,7	0,4 ± 0,2
Хориоамнионит %	22,8	30,0	13,4

Втората компликација за фетусот и мајката е инфекција, која доколку се јави, индицира прекин на бременоста во интерес на двајцата: кај мајката инфекцијата предизвикува хориоамнионитис (25%-60%), а кај фетусот инфекција го зголемува ризикот од Фетален синдром на воспалителна реакција (ФСВР) којшто е поврзан со перивентрикуларна леукомалација и нејзините последици.

Други значајни последици од прематурност и инфекција се интравентрикуларна хеморагија и некротирачки ентероколит и поврзано со олигохидрамнион – неправилности во позицијата на екстремитетите, лицеви аномалии и ризикот од пулмонална хипоплазија која се јавува само во случаи каде нема т.н. џеб со амнионска течност > 1-2 cm.

Во некои случаи, а почесто во случаите на ПРОМ по амниоцентеза, истекувањето на амнионската течност спонтано запира, мембраните епителизираат и бременоста продолжува нормално, со тоа што и понатаму останува одредена доза на ризик од нова епизода на ПРОМ во текот на бременоста.

ДИЈАГНОЗА

Дијагнозата е очигледна кај **повеќе од 90%** од случаите преку **клиничките симптоми** (истекување на бистра течност без мирис) и преку **клиничко иследување** кое се состои од: потврдување на истекување на воденикавата течност при **преглед под спекулум**. Во одредени случаи, не е можно да се види течност во вагиналниот спекулум, каде неопходно е да се провери дали истекувањето било или не било амнионска течност. Ако рН вредноста е повисока од 6,5, доста е голема веројатноста дека станува збор за амнионска течност затоа што нејзиното рН ниво обично е повисоко од 7, а вагиналната рН вредност без амнионска течност е пониска од 5, освен во случаи на присуство на урина, сперма, бактериска вагиноза, инфекции со Трихомонас или во случаи со присуство на крв. Со **ултразвук** се потврдува олигохидрамнион кој не постоел претходно, придружен со претходно истекување на течност.

Во ретки случаи во кои дијагнозата не е јасна и каде што тоа би можело да биде важно - можеме да користиме апликација на обоен раствор (индиго кармин)

во амнионската шуплина. Метиленско сино не треба да се користи затоа што би можело да предизвика фетална метхемоглобинемија. Со обојувањето на тампонот во вагината може да се потврди последователно истекување во случај на ПРОМ.

МЕНАЏМЕНТ на ПРОМ

Менаџментот на ПРОМ зависи од гестациската возраст, бидејќи од неа зависат и главните ризици: прематурност, инфекција, фетален дистрес и белодробна хипоплазија кај фетусот. Од овие причини, многу е важно да бидеме сигурни во врска со следново:

- Потврдувањето на ПРОМ;
- Гестациската старост (подобро е ако се пресмета со помош на ултразвук пред 20 недели);
- При прием на пациентката, исклучување на интраамнионска инфекција, фетални малформации и фетален дистрес;
- Зависно од гестациската старост, многу важно да се утврди дали белите дробови на фетусот се зрели или не.

Во било која гестациска старост, единствена терапевска постапка за пациентка со евидентна интраутерина инфекција (клинички хориоамнионит), фетален дистрес или предвремено одлепување на постелката е брзо породување.

Во сите случаи треба да се направи:

- испитување на витални параметри (вклучително температура, пулс и артериски притисок)
- да се испита дали има присуство на *Streptococcus agalactiae* во вагинален брис, и цервикални брисеви.
- при прием треба да се направи анализа на крвта (хемограм, CRP-C reaktiven protein и коагулациски статус)
- анализа за постоење на системски инфекции

Ова е потребно да се направи за да се исклучат знаци на инфекција кај мајката од друга причина.

Менаџмент на ПРОМ

I. Во сите случаи:

- Во било кој момент доколку се јават знаци на хориоамнионит (ХА), индицирано е породување.

На прием:

- потврдување на ПРОМ
- да се исклучат знаци на ХА
- потврда на гестациската старост (подобро е ова да се направи со ултразвук пред 20-та недела).
- да се направи анализа на крвта (хемограм, CRP и коагулациски статус).
- Микробиолошки брисеви-цервикални и вагинален ,како и брис за *Streptococcus agalactiae*

- периодични анализи на крвта(Le,CRP)
- периодичен НСТ
- ултразвук за процена на количина на плодова вода
- периодично мерење на витални функции(пулс и телесна температура)
- Да се избегнува вагинален преглед.

II. Според гестациската старост

- **< 24 недели:**
 - советување на пациентката, да се одлучи дали ќе се оди со експектативен третман или со индукција на породување
 - и во двата случаи :антибиотски третман.
- **24-31 недела:**
 - Тесен мониторинг(витални параметри, НСТ(2-3 пати дневно), крвна слика со ЦРП(на втор ден или при појава на промена во витални параметри,непријатен мирис на ОПВ) и ултразвук(количина на ОПВ)
 - Антибиотски третман
 - Кортикостероидна терапија
 - Токолитична терапија доколку има контракции на матката
- **32-34 недели:**
 - Тесен мониторинг, доколку нема зрелост на белите дробови на фетусот.
 - Антибиотски третман
 - Кортикостероидна терапија доколку нема документирана зрелост на белите дробови.
 - Токолитична терапија доколку има контракции на матката
- **34-36 недели:**
 - Антибиотски третман.
 - Да се индуцира породувањето
 - **Да не се користи токолитична терапија** доколку има контракции на матката.
- **≥ 37 недели гестација:**
 - Антибиотски третман
 - Да се индуцира породувањето во рок од 12-24 часови од ПРОМ,доколку контракциите не започнале спонтано и тоа :
 - Со инфузија на Oxitocin доколку Bishop индексот ≥ 6 .
 - Со локален простагландин доколку Bishop индексот < 6 .

1. **Советување на пациентката.** Да се дадат сите расположливи информации за прогнозата на новороденото дете(смрт или хендикеп), имајќи ги предвид инволвираните фактори на ризик, од неонаталното одделение или референтен центар.

2. **Внимателно набљудување на пациентката.** Ако нема знаци на СИИ или знаци на дистрес кај фетусот .
3. **Антибиотски третман.** Треба да делува на *Streptococcus agalactiae*, и се дава од приемот. Не постои согласност околу тоа кој антибиотик да се користи, но ваквиот третман е погоден и за покривање на Грам негативни бактерии.
4. **Кортикостероидна терапија.** Еден циклус Bethametasone 12 mg дневно x 2 дена. Би можело да се повтори доколку пред 34-та недела непосредно претстојат контракции со документирано отсуство на зрелост на белите дробови.
5. **Токолитична терапија.** Не постои согласност околу нејзината употреба, но би можело да биде корисно да се пролонгира породувањето најмалку 48 часа за да се добие време да делуваат кортикостероидите. Кога се користи заедно со кортикостероиди, мора да се внимава да се контролира балансот на течности за да се избегне или намали ризикот од акутен белодробен едем.

Имајќи предвид дека пред 32 гестациски седмици вредноста на НСТ е лимитирана, па можно е да се добие нереактивен, но не и патолошки запис. Се проверува дали има субклиничка интраамнионска инфекција (СИИ), која би можела да биде потврдена со ниска вредност биофизичкиот профил (< 6), а во секој случај пред да се донесат важни одлуки (како што е завршување на бременоста пред 34, а особено пред 32 недели), препорачливо е да се потврди со феталната зрелост, освен во случаи на клинички хориоамнионит.

Клинички знаци на хориоамнионит: клинички симптоми: треска кај мајката, тахикардија кај фетусот, вагинален секрет со непријатен мирис, болна чувствителност на матката. Постојат и индиректни знаци како што се почеток на контракции на матката, температура помеѓу $37,0$ и $37,5^{\circ}\text{C}$, или тахикардија кај фетусот помала од 180, или број на белите крвни зрнца помеѓу 15,000 и 25,000/ mm^3 без или со помалку од 5% млади форми на леукоцити (несегментирани леукоцити), или обратната ситуација со леукоцити помалку од 15,000/ mm^3 но со 6%-10% млади форми на леукоцити.

За докажување на интраутерина инфекција, примерок од амнионската течност може да се испрати во лабораторија за микробиолошка анализа (амниокултура), но побрза информација може да се добие преку нивото на гликоза ($< 13 \text{ mg/dL}$ е сомнително за бактериска инфекција), како и присуство на повеќе од 50 леукоцити на 1 mm^3 , или преку присуство на бактерии во препарат обоен по Грам, од центрифугирана амнионска течност..

Откако ќе се утврди дијагнозата и ќе се исклучи субклиничка инфекција и неповолна фетална кондиција, неопходно е да се одржува систематски мониторинг на сите овие параметри за да бидеме сигурни дека во случај ако истите станат сомнителни, навремено ќе се дијагностицираат. Од тие причини треба да се следи состојбата на фетусот преку периодични НСТ, и да се исклучи интраутерина инфекција со мерење на температурата на мајката на секои 6 часа, како и со периодична анализа на инфламаторните параметри (ЦРП, леукоцити, диференцијална крвна слика)

Кај предтерминскиот ПРОМ, денес, постои согласност дека антибиотскиот третман е задолжителен затоа што го пролонгира времето на латентност и ја намалува инциденцата на СИИ, неонатална сепса и на пуерперален ендометрит.

Кај терминскиот ПРОМ, треба да се започне со антибиотици (Пеницилин, Амоксицилин, Клиндамицин или Еритромицин во случаи на алергија на Пеницилин), во случај на познати носителки на *Streptococcus agalactiae* или во случаи на неиспитана вагинална флора

Бактерии кои се одговорни за повеќе од 60% од случаите на хориоамнионит и неонатална сепса: *Streptococcus agalactiae* и грам негативните ентеробактерии, особено *Escherichia coli*. Ова е образложението за користење Пеницилин, Ампицилин или Амоксицилин (или Еритромицин или Клиндамицин во случај на алергија на Пеницилин) и антибиотик што е активен против *Escherichia coli*, како Гентамицин, Цефокситин. Употребата на антибиотици при или блиску до терминскиот ПРОМ значително ја намалува неонаталната сепса во околности или во земји каде не постои политика за систематски скрининг за присуство на *Streptococcus agalactiae*. Комбинацијата Амоксицилин – клавулонска киселина може да биде добра и помалку токсична опција кај сите гестациски возрасти, но во денешно време таа е ограничена на ПРОМ по 35 недели, затоа што таа се поврзува со зголемување на некротирачкиот ентероколит.

Кортикостероидите мора да се употребат, без сомнение, систематски помеѓу 24-та и 32-та недела, а веројатно до 34-та и по овие недели доколку испитувањето за созреаноста на белите дробови кај фетусот покажува несозреани бели дробови. Кортикостероидите не само што го зголемуваат зреењето на белите дробови и производството на површинско-активен агенс, туку и ги намалуваат интра и перивентрикуларната хеморагија и интестинална незрелост.

ТЕРМИНСКИ ПРОМ

За терминскиот ПРОМ постои консензус дека е подобро да се заврши бременоста. Со краткотрајно внимателно следење на пациентката, скоро половина од случаите ќе се породат во рок од првите 24 часа од ПРОМ, а 95% во рок од 28 часа. Со оглед на тоа дека колку е подолг периодот на латентност толку е почеста појавата на инфекција кај фетусот, ако по 24 часа не започнале контракции, постои согласност да се започне со интравенозна окситоцинска инфузија доколку Bishop тестот ≥ 6 , или со локални простагландини E_2 , таблет или гел за вагинална употреба (не треба да бидат внесувани во цервиксот), или со локална апликација на Misoprostol. Иако овој лек се соочува со одредени административни проблеми во голем број земји, и со високо ниво на ризик од хиперстимулација како и другите простагландини, ако се користи безбедно може да биде добра опција затоа што е многу евтин и не мора да се чува на студено.

Треба да се започне со давање на антибиотиците против *Streptococcus agalactiae* (Пеницилин, Амоксицилин или Еритромицин во случај на алергија на Пеницилин) при самиот прием на пациентката, во случаи на непознато

носителство или позитивни носителки. Во случај на присатни Грам негативни микроби, да се додадат соодветни антибиотици .

ПРЕДТЕРМИНСКИ ПРОМ

Кај предтерминскиот ПРОМ, случаите треба да се групираат според нивната гестациска старост:

- **По 34 недели**, или во други случаи **по 32 недели со проверена зрелост на белите дробови** (во вторава група случаи според можностите на неонатолошкото одделение), случаите на ПРОМ се водат како и терминскиот ПРОМ, а по добивање на антибиограм, се ординира соодветен антибиотик. Според Bishop индексот, ако истиот ≥ 6 се оди со интравенозна инфузија на окситоцин, а со простагландини ако индексот е ≤ 5 .
- **ПРОМ од 24 до 32 недели** – постои согласност дека треба да се препорача внимателно следење на пациентката; со профилакса против *Streptococcus agalactiae*, кортикостероиден третман, антибиотски третман за пролонгирање на времето на латентност и намалување на инфекциите кај фетусот и мајката, како и токолитичен третман доколку има контракции. Потребен е мониторинг на инфекциите за кои се сомневаме и на состојбата на фетусот.
- **ПРОМ пред 24 недели:** Советување на пациентката со информации за резултатите по недели на гестација и за специфичните карактеристики на секој болнички центар и соодветното неонатолошко одделение (обично 30% стапка на преживување, но со варијабилан процент на хендикеп), за да се одлучи дали ќе се оди со набљудување на пациентката или со индукција (не постои консензус за антибиотската терапија).

Во овој период не се користат кортикостероиди, но **третманот ќе биде адаптиран на соодветниот период на бременоста.**

Кај сите пациентки со ПРОМ и особено кај сите групи лекувани со конзервативен третман, треба да се избегнуваат вагинални прегледи, ако истите не се апсолутно неопходни, затоа што го зголемуваат ризикот од интраутерина инфекција.

Главните препораки:

Строга контрола за интраутерини инфекции и експедитивно завршување на бременоста под антибиотска терапија (различна од терапијата користена претходно) во случај на клинички хориоамнионит.