



ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ МЕТОДОВ РОДОВОЗБУЖДЕНИЯ С ПРИМЕНЕНИЕМ ПРОСТАГЛАНДИНА E₁

© Г.В. Благодарный, Е.В. Мозговая

ФГБНУ «НИИ акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта», Санкт-Петербург

Для цитирования: Журнал акушерства и женских болезней. – 2017. – Т. 66. – № 1. – С. 9–20. doi: 10.17816/JOWD6619-20

Поступила в редакцию: 06.12.2016

Принята к печати: 25.01.2017

■ Во всем мире частота индуцированных родов продолжает расти. В развитых странах частота родовозбуждения приближается к 30 % от общего количества родов. Сама индукция родов — процедура высокого риска, что диктует необходимость поиска эффективного и безопасного метода родовозбуждения. Целью исследования явилось определение эффективности различных схем родовозбуждения с использованием простагландина E₁ и влияния их на перинатальные исходы. **Методика.** Изучали вагинальное и пероральное введение мизопростола в сравнении с методом родовозбуждения по схеме «хинин — окситоцин». Оценивали основные параметры родового акта и состояние внутриутробного плода и новорожденного. Показана высокая эффективность мизопростола, применяемого для индукции родов как при пероральном, так и при вагинальном введении. Выявлено, что при вагинальном введении мизопростола у каждой третьей роженицы встречается дискоординированная родовая деятельность, тогда как при пероральном применении мизопростола такая аномалия сократительной деятельности матки встречалась реже. Большинство детей во всех исследуемых группах родились с оценкой по шкале Апгар 7 баллов и выше. **Выводы.** Полученные данные свидетельствуют об эффективности и безопасности мизопростола, применяемого для индукции родов.

■ **Ключевые слова:** родовозбуждение (индукция родов); простагландин E₁; мизопростол; окситоцин.

EFFICACY AND SAFETY OF LABOR INDUCTION METHODS USING PROSTAGLANDIN E₁

© G.V. Blagodarniy, E.V. Mozgovaya

FSBSI “The Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology named after D.O. Ott”, Saint Petersburg, Russia

For citation: Journal of Obstetrics and Women’s Diseases. 2017;66(1):9-20. doi: 10.17816/JOWD6619-20.

Received: 06.12.2016

Accepted: 25.01.2017

■ Worldwide incidence of induced births continues to rise. In developed countries, labor induction frequency approaching 30% of total delivery. The procedure of induction of labor can not be considered completely secure, which leads to the need to find an effective and safe method of labor induction. The aim of the study was to determine the effectiveness of various schemes of labor induction with prostaglandin E₁ and their effect on perinatal outcomes. We studied vaginal and oral misoprostol, as well as induction of labor scheme “chinin-oxytocin”. Evaluated the main parameters of the act of birth and the condition of the fetus and newborn. The high efficiency of misoprostol for induction of labor used, as in the oral and vaginal administration. It was revealed that vaginal administration of misoprostol every third pregnant woman meets irregular, disorganized contractions, whereas the oral administration of misoprostol this anomaly uterine activity is less common. Most of the children in all groups were born with Apgar scores of 7 points or higher. The data indicate that the efficacy and safety of misoprostol used for labor induction.

■ **Keywords:** induction of labor; prostaglandin E₁; misoprostol; oxytocin.

За последние 20 лет частота индуцированных родов значительно возросла. По данным литературы, частота родовозбуждения в различных странах значительно варьирует и составляет от 15 до 30 % от общего количества родов [1]. Стоит отметить, что в развитых странах частота родовозбуждения выше, чем в развивающихся, и, по данным некоторых исследо-

ваний, в развитых странах каждый четвертый ребенок рождается в результате индуцированных родов [2]. В Российской Федерации частота родовозбуждения также достаточно высока. Так, по данным на 2013 год, из 1 860 317 родов индуцированы были 5 % [3].

С точки зрения практического акушерства проблема индукции родов весьма актуальна,

что обусловлено большим количеством показаний к этому вмешательству. Такими показаниями являются плацентарная недостаточность, преждевременное излитие околоплодных вод при наличии противопоказаний к активновыжидательной тактике, хориоамнионит, гестоз, переносная беременность, антенатальная гибель плода, изоиммунизация плода, а также многие виды экстрагенитальной патологии, требующие досрочного родоразрешения. В некоторых случаях проведение индукции родов связано с наличием пороков развития плода, требующих неотложного хирургического лечения, например операбельных пороков сердца. В некоторых странах в качестве показаний к индукции родов рассматривают синдром задержки роста плода [4].

Несмотря на большое количество показаний к проведению родовозбуждения, сама процедура индукции родов не является абсолютно безопасной. По данным исследовательской группы ВОЗ, разработавшей клинические рекомендации по индукции родов [5, 6], процедура родовозбуждения может сопровождаться такими осложнениями, как гиперстимуляция матки, дистресс плода в родах, послеродовое кровотечение, асфиксия новорожденного.

На данном этапе развития акушерства предложено большое количество методов родовозбуждения, к которым относятся амниотомия, применение окситоцина, интрацервикальное применение катетера Фолея, интравагинальное введение динопростона. Все вышеописанные методы обладают различной эффективностью, нет четко выделенного подхода к методикам родовозбуждения, дозировкам и методам введения препаратов. По результатам метаанализа Alfirevic et al. [7], требуется дальнейший поиск эффективного и безопасного метода родовозбуждения.

В последние годы большое количество исследований посвящено использованию синтетического аналога простагландина E₁ мизопростола как наиболее патогенетически обоснованного метода индукции родов. Однако, несмотря на большое количество исследований [8, 9], посвященных индукции родов простагландином E₁, единого мнения о способе введения препарата, рекомендованных дозах, возможных осложнениях родового акта не существует.

Целью исследования явилось определение эффективности различных схем родовозбуждения с использованием простагландина E₁ (мизопростола) и влияния индукции родов на акушерские и перинатальные исходы.

Материалы и методы исследования

Исследование проведено на базе родильного отделения НИИ АГиР им. Д.О. Отта. Всего в исследование было включено 123 беременные, которым было показано родовозбуждение.

Все пациентки были разделены на три равные группы.

В первой основной группе применяли схему родовозбуждения мизопростолом 25 мкг интравагинально трижды через три часа. Во второй основной группе осуществлялась схема родовозбуждения мизопростолом 50 мкг перорально дробно три раза с интервалом 3 часа. Для этого 50 мкг мизопростола растворяли в 100 мл воды, пероральный прием полученной суспензии осуществляли по 50 мл через 15 минут. В группе сравнения проводили родовозбуждение по схеме «хинин — окситоцин» (хинин-гидрохлорид 0,05 г в таблетированной форме 4 раза перорально через 15 минут, затем 0,2 ЕД окситоцина — 5 инъекций внутримышечно с интервалом в 30 минут). Схему родовозбуждения начинали через 4 часа после амниотомии.

Критериями включения в исследование были:

- беременные, требующие родовозбуждения по акушерским показаниям, таким как гестоз, плацентарная недостаточность, преждевременное излитие околоплодных вод при наличии противопоказаний к активновыжидательной тактике, изосенсибилизация по резус-фактору, холестатический гепатоз, антенатальная гибель плода;
- одноплодная беременность;
- головное предлежание плода;
- срок беременности 37–41 неделя;
- шейка матки «недостаточно зрелая» и «зрелая».

Критерии исключения из исследования: беременные, имеющие «незрелую» шейку матки, срок беременности более 42 недель, рубец на матке любой этиологии, предполагаемый вес плода более 4000 г, акушерская и экстрагенитальная патология, требующая оперативного родоразрешения.

Критерием эффективности родовозбуждения считалось появление регулярных схваток по окончании схемы родовозбуждения или появление их во время проведения индукции родов. При возникновении эффективной родовой деятельности родовозбуждение прекращали на любом этапе.

Всем беременным проводили клинико-лабораторное, акушерское обследование.

Степень зрелости шейки матки к родам оценивали по шкале Е.Н. Bishop (1964). При оцен-

ке 0–2 балла шейку матки оценивали как «незрелую»; 3–4 балла — «недостаточно зрелую»; 5–9 баллов — «зрелую».

Кардиотокографическое исследование выполняли на фетальных мониторах Sonicaid Team IP Trend (Oxford Medical, Великобритания), Philips Avalon FM 20 (Philips, Германия) с внутриматочным введением токодатчика через канал шейки матки (Koala M1333A, Philips, Германия). Начинали запись наружной кардиотокографии за 15 минут до начала индукции родов и осуществляли в течение 45 минут после его начала. В родах кардиотокографию проводили каждый час, а при необходимости мониторинга сократительной деятельности матки и состояния плода запись вели непрерывно.

Статистическую обработку полученных результатов выполняли на ПЭВМ с применением стандартных пакетов программ прикладного статистического анализа (Statistica 8.0.1, Microsoft Excel и др.). Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием методов параметрической (*t*-критерий Стьюдента) и непараметрической (критерий χ^2), методов корреляционного (*r*-критерий Пирсона и непараметрический *rs*-критерий Спирмена) анализа.

Результаты исследования

Пациентки всех обследованных групп были сопоставимы по возрасту, сроку беременности, особенностям акушерско-гинекологического анамнеза, характеру экстрагенитальной и гинекологической патологии. Средний возраст беременных составил $28,9 \pm 3,63$ года в первой основной группе, $28,0 \pm 5,6$ — во второй основной и $29 \pm 3,57$ — в группе сравнения. По сроку беременности пациентки также не отличались ($39,13 \pm 0,13$, $39,16 \pm 0,12$, $39,41 \pm 0,11$ недели соответственно).

Во всех трех обследованных группах большинство пациенток были первородящими. Так, в первой основной группе процент первородящих женщин составил 78,1 %, во второй основной — 80,48 %, в группе сравнения — 60,9 %. Достоверных различий по паритету родов между группами выявлено не было.

При анализе особенностей течения предыдущих родов у повторнородящих женщин исследуемых групп было обнаружено, что в группе сравнения чаще встречался такой вид родового травматизма, как разрыв шейки матки I и II ст. (I основная группа — 4,2 %, II основная группа — 3,4 %, группа сравнения — 19,4 %, $p_{1-3,2-3} < 0,05$). Также следует отметить, что в группе сравнения интервал между родами у повторнородящих был больше, чем в группах I и II (I основная группа — $3,2 \pm 1,2$ года, II основная группа — $2,7 \pm 1,05$ года, группа сравнения — $4,6 \pm 1,4$ года).

Гинекологические заболевания отмечались у $2/3$ пациенток всех исследуемых групп. Наиболее часто встречалась такая патология, как недостаточность функции яичников (46,3 % в первой основной группе, 43,9 % во второй основной группе, 53,7 % в группе сравнения). Достоверных различий по наличию гинекологической патологии между группами выявлено не было.

Осложнения беременности также часто встречались у обследованных беременных во всех группах. У каждой второй пациентки во всех трех группах был диагностирован гестоз легкой степени (48,8, 48,8, 51,2 % соответственно). Другим часто встречающимся осложнением беременности была анемия легкой и средней степени.

По степени зрелости шейки матки пациентки распределялись следующим образом (табл. 1).

Степень зрелости шейки матки в обследованных группах перед началом родовозбуждения

Таблица 1

The degree of maturity of the cervix in the examined groups before induction of labor

Table 1

Степень зрелости шейки матки по Bishop	Группы			P
	I основная группа (n = 41)	II основная группа 2 (n = 41)	группа сравнения (n = 41)	
	1	2	3	
«Недостаточно зрелая» (7,2 ± 1,2 балла)	41,5 %	19,5 %	4,9 %	$p_{1-2} < 0,05$ $p_{2-3} < 0,05$ $p_{1-3} < 0,05$
«Зрелая» (9,1 ± 0,1 балла)	58,5 %	80,5 %	95,1 %	$p_{1-2} < 0,05$ $p_{2-3} < 0,05$ $p_{1-3} < 0,01$

Было выявлено, что в первой группе, где применяли мизопростол интравагинально, «недостаточно зрелая» шейка матки встречалась чаще, чем в группе, в которой использовали пероральное введение мизопростола, и чаще, чем в группе сравнения.

В структуре показаний к родовозбуждению во всех трех группах лидирующим было преждевременное излитие околоплодных вод (табл. 2). Родовозбуждение проводили в связи с наличием противопоказаний к проведению активно-выжидательной тактики.

Основной целью нашего исследования являлась оценка эффективности родовозбуждения (табл. 3).

При анализе полученных данных обращает на себя внимание, что у повторнородящих пациенток мизопростол был эффективен в 100 % случаев. Эффективность мизопростола у повторнородящих была достоверно выше ($p = 0,00006$), чем схема родовозбуждения «хи-

нин — окситоцин». Эффективность родовозбуждения у первородящих между группами статистически не отличалась. Следует также отметить, что, несмотря на то что в первой группе на момент начала родовозбуждения шейка матки в 41,5 % случаев была «недостаточно зрелой», отмечена высокая эффективность вагинального применения мизопростола.

Для анализа выявления клинических предикторов эффективности родовозбуждения нами был проведен многофакторный анализ, данные которого представлены в таблице 4.

Наиболее значимыми факторами, влияющими на эффект от индукции родов, явились срок беременности, предполагаемая масса плода и степень зрелости шейки матки. Достоверность влияния этих факторов была высокой ($p < 0,01$). Так, родовозбуждение было эффективным в 100 % случаев в группах, в которых применяли родовозбуждение мизопростолом (группы I и II), в случаях, когда срок

Таблица 2

Структура показаний к родовозбуждению

Table 2

The structure of the indications for induction of labor

Показания для родовозбуждения	I основная группа (n = 41)	II основная группа (n = 41)	Группа сравнения (n = 41)
Преждевременное излитие околоплодных вод при наличии противопоказаний к активно-выжидательной тактике	30 (73,1 %)	38 (92,7 %)	29 (70,7 %)
Гестоз тяжелой степени	2 (4,9 %)	1 (2,4 %)	3 (7,3 %)
Перенашивание беременности	3 (7,3 %)	2 (4,9 %)	4 (9,8 %)
Гемолитическая болезнь плода	0 (0 %)	0 (0 %)	2 (4,9 %)
Аntenатальная гибель плода	0 (0 %)	0 (0 %)	1 (2,4 %)
Холестатический гепатоз беременных	6 (14,6 %)	0 (0 %)	2 (4,9 %)

Таблица 3

Эффективность родовозбуждения в обследованных группах

Table 3

The effectiveness of labor induction in the examined groups

Эффективность родовозбуждения	I основная группа (n = 41)		II основная группа (n = 41)		Группа сравнения (n = 41)		p
	1		2		3		
	n	%	n	%	n	%	
Всего в группах, в том числе	35	85,4	37	90,2	32	78,0	$p_{1-2} > 0,05$ $p_{1-3} > 0,05$ $p_{2-3} > 0,05$
первородящие	26	81,3	29	87,9	20	80,0	$p_{1-2} > 0,05$ $p_{1-3} > 0,05$ $p_{2-3} > 0,05$
повторнородящие	9	100	8	100	12	75	$p_{1-2} > 0,05$ $p_{1-3} < 0,01$ $p_{2-3} < 0,01$

беременности был более 38 недель, масса плода при рождении составляла не более 3695 г, а шейка матки была «зрелой». В ходе проведения анализа нами было обнаружено, что такие факторы, как возраст, ожирение, маловодие или многоводие, оказывали меньшее влияние на эффективность индукции родов ($p > 0,05$).

Таким образом, наиболее значимыми факторами, влияющими на эффективность родовозбуждения, являются степень зрелости шейки матки, срок беременности и масса плода.

Временной интервал от начала родовозбуждения до начала схваток составил в I основной группе (вагинальное введение мизопростала) $170,0 \pm 24,9$ минуты, при пероральном применении мизопростала (II основная груп-

па) — $178,5 \pm 27,7$ минуты, тогда как в группе сравнения — $97,7 \pm 11,7$ минуты. В третьей группе интервал был более коротким ($p < 0,05$) по сравнению с группами I и II. Как при интравагинальном, так и при пероральном применении мизопростала статистических различий по длительности интервала от начала родовозбуждения до начала схваток выявлено не было.

Суммарная доза мизопростала при вагинальном введении мизопростала (группа I) составила $50,02 \pm 3,00$ мкг, а при пероральном применении мизопростала — $54,06 \pm 15,42$ мкг. В первой группе требовалось двукратное введение препарата, тогда как во второй только однократное.

Длительность родового такта по периодам представлена в таблице 5.

Таблица 4

Результаты многофакторного анализа параметров, влияющих на родовозбуждение

Table 4

The results of multivariate analysis of factors affecting the labor induction

Группы сравнения	Объясняющая переменная	B	S.E.	P-value
I основная группа	Срок	0,486	0,438	0,0067
	Масса при рождении	-0,001	0,001	0,034
	Степень зрелость шейки матки	1,091	0,960	0,0056
	Константа	-16,580	15,762	0,293
II основная группа	Срок	0,483	0,704	0,093
	Масса при рождении	-0,001	0,002	0,099
	Степень зрелости шейки матки	2,871	1,268	0,0024
	Константа	-19,748	23,967	0,010
Группа сравнения	Срок	-0,786	0,377	0,037
	Масса при рождении	0,002	0,001	0,138
	Степень зрелости шейки матки	2,527	1,847	0,0171
	Константа	17,849	11,246	0,112
Вся выборка в целом	Срок	-0,092	0,186	0,619
	Масса при рождении	0,000	0,001	0,832
	Степень зрелости шейки матки	1,219	0,536	0,023
	Константа	2,434	6,626	0,713

Таблица 5

Средняя продолжительность родов у пациенток исследуемых групп

Table 5

The average duration of labor in patients studied groups

Период родов, мин	Основная группа I, $M \pm m$		Основная группа II, $M \pm m$		Группа сравнения, $M \pm m$	
	перво- родящие	повторно- родящие	перво- родящие	повторно- родящие	перво- родящие	повторно- родящие
I период	$426,9 \pm 50,8$	$264,4 \pm 62,0$	$393,1 \pm 111,8$	$251,9 \pm 63,9$	$383,2 \pm 165,1$	$273,1 \pm 164,6$
II период	$23,1 \pm 13,1$	$17,2 \pm 2,6$	$23,8 \pm 11,5$	$16,9 \pm 3,7$	$20,5 \pm 9,3$	$20,7 \pm 11,3$
III период	$6,9 \pm 2,9$	$7,8 \pm 4,4$	$8,1 \pm 5,3$	$9,4 \pm 5,0$	$7,0 \pm 4,7$	$6,3 \pm 3,1$

Таблица 6

Частота аномалий родовой деятельности в обследуемых группах

Table 6

The frequency of the anomalies of labor activity in the studied groups

Аномалии родовой деятельности	I основная (n = 41)		II основная (n = 41)		Группа сравнения (n = 41)		P	
	1		2		3			
	n	%	n	%	n	%		
Слабость родовой деятельности	0	0	2	4,9	0	0	$p_{1-2} > 0,05$ $p_{1-3} = 1$ $p_{2-3} > 0,05$	
Первичная	0	0	1	2,4	0	0	$p_{1-2} > 0,05$ $p_{1-3} > 0,05$ $p_{2-3} > 0,05$	
	• первородящие	0	0	1	3,0	0	0	$p_{1-2} > 0,05$ $p_{1-3} > 0,05$ $p_{2-3} > 0,05$
	• повторнородящие	0	0	0	0	0	0	$p = 1$
Вторичная	4	9,8	4	9,8	4	9,8	$p_{1-3} = 1$ $p_{1-2} = 1$ $p_{2-3} = 1$	
	• первородящие	4	12,5	4	12,5	3	12,0	$p_{1-2} > 0,05$ $p_{1-3} > 0,05$ $p_{2-3} > 0,05$
	• повторнородящие	0	0	0	0	1	6,3	$p_{1-2} = 1$ $p_{1-3} > 0,05$ $p_{2-3} > 0,05$
Дискоординированная родовая деятельность, всего	13	31,7	5	12,2	11	26,8	$p_{1-2} < 0,05$ $p_{1-3} > 0,05$ $p_{2-3} > 0,05$	
	• первородящие	12	37,5	5	15,6	7	28,0	$p_{1-2} < 0,05$ $p_{1-3} > 0,05$ $p_{2-3} > 0,05$
	• повторнородящие	1	11,1	0	0	4	25,0	$p_{1-3} < 0,05$

Продолжительность родов во всех группах не отличалась от физиологических значений. Кровопотеря при родоразрешении через естественные родовые пути составила $289,0 \pm 28,1$, $299,3 \pm 30,6$, $344,6 \pm 33,1$ мл соответственно.

Особого внимания заслуживает анализ аномалий сократительной деятельности матки в родах после родовозбуждения, представленный в таблице 6.

В I основной группе (вагинальное введение мизопростол) такая аномалия родовой деятельности, как дискоординация родовой деятельности, встречалась почти у каждой третьей женщины и была диагностирована в 31,7 % случаев (у первородящих — в 37,5 %). Во II основной группе и группе сравнения это осложнение встречалось достоверно реже — 12,2 % наблюдений во второй группе и 26,8 % — в группе сравнения. Всем пациенткам с дискоординацией родовой деятельности

проводилась токолитическая терапия бета-миметиками и блокаторами кальциевых каналов в стандартных дозах. Интересным является тот факт, что только одна пациентка (из второй основной группы) была родоразрешена операцией кесарева сечения в связи с дискоординацией родовой деятельности. Таким образом, сочетанное применение селективных адреномиметиков и длительной эпидуральной анестезии в родах, индуцированных мизопростолом, эффективно и должно проводиться сразу при установке диагноза. Было показано, что при своевременном проведении токолиза большинство родов удается провести через естественные родовые пути.

Также одна первородящая пациентка (из группы II) была родоразрешена оперативно в связи с первичной слабостью родовой деятельности. Не было выявлено достоверных различий между частотой возникновения слабости родовой

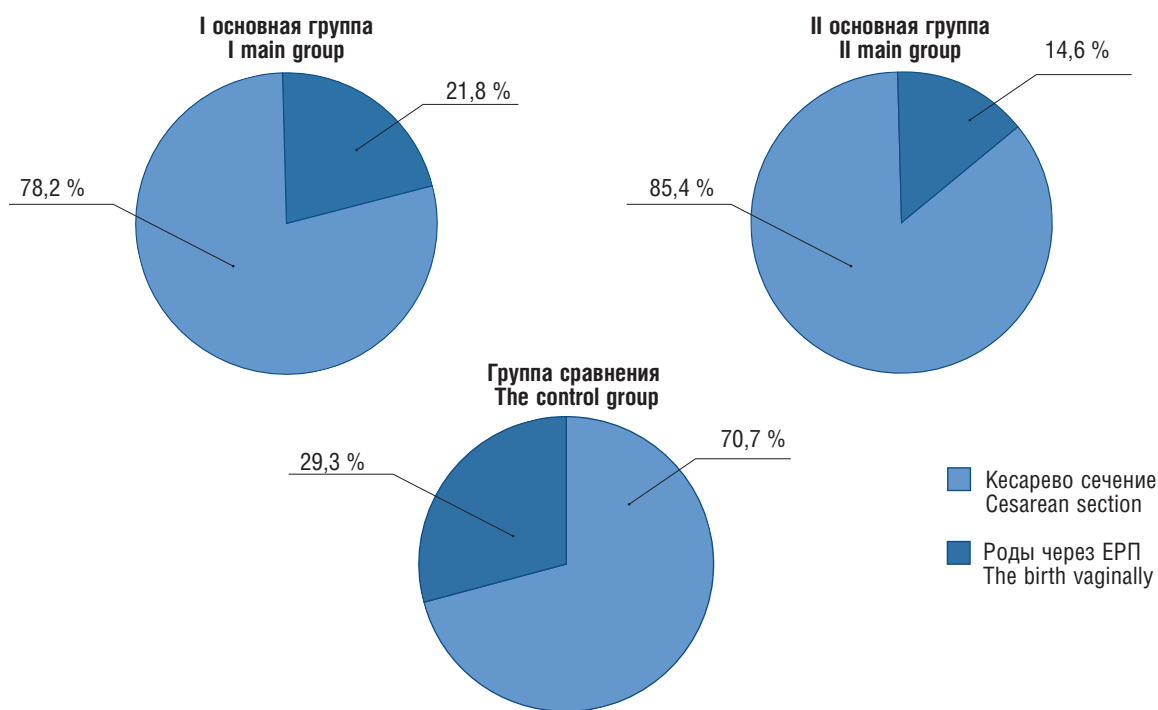


Рис. 1. Способы родоразрешения в обследованных группах
 Fig. 1. Methods of delivery

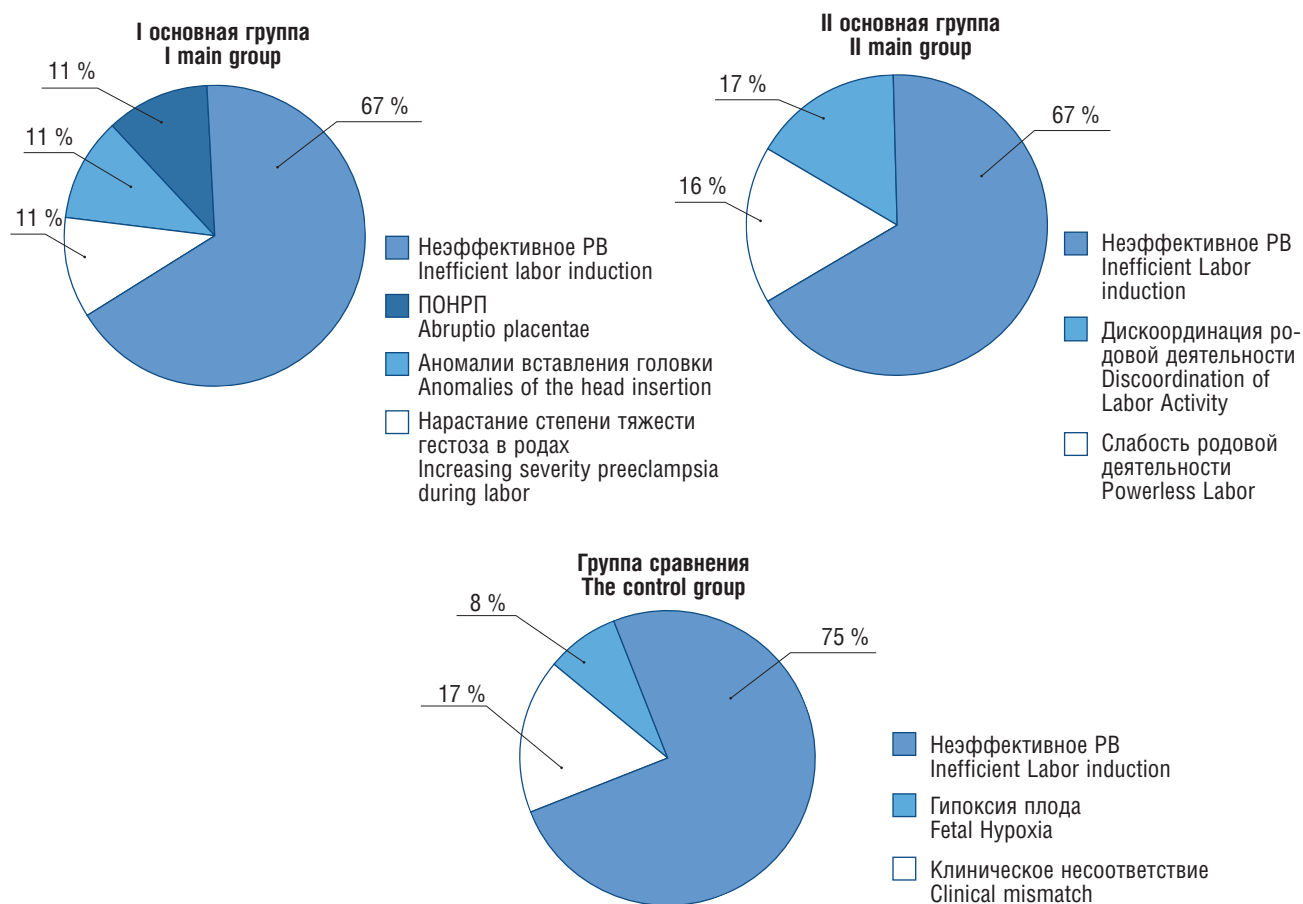


Рис. 2. Структура показаний к операции кесарева сечения в родах
 Fig. 2. The structure of indications to cesarean section during labor

Таблица 7

Параметры сократительной деятельности матки в обследованных группах

Table 7

Uterine activity parameters in the examined groups

Параметры сократительной деятельности матки	Основная группа I	Основная группа II	Группа сравнения	p
	n = 32	n = 35	n = 29	
	1	2	3	
Количество схваток за 10 минут				
• в начале 1-го периода родов	3,5 ± 0,6	3,3 ± 0,6	3,3 ± 0,9	$p_{1-2} = 1$ $p_{1-3} = 1$ $p_{2-3} = 1$
• в конце 1-го периода родов	4,0 ± 1,1	3,9 ± 1,2	4,4 ± 1,2	$p_{1-2} = 1$ $p_{1-3} = 1$
Средняя длительность систолы, с	24,7 ± 6,7	23,8 ± 6,4	23,9 ± 9,6	$p_{1-2} > 0,05$ $p_{1-3} > 0,05$ $p_{2-3} > 0,05$
Средняя длительность диастолы, с	28,5 ± 5,4	23,8 ± 5,8	24,1 ± 10,6	$p_{1-2} > 0,05$ $p_{1-3} > 0,05$ $p_{2-3} > 0,05$
Интервал между схватками минимальный, мин	2,8 ± 1,1	3,1 ± 1,0	2,4 ± 1,4	$p_{1-2} > 0,05$ $p_{1-3} > 0,05$ $p_{2-3} > 0,05$
Интервал между схватками максимальный, мин	3,3 ± 1,1	3,9 ± 0,9	3,6 ± 1,2	$p_{1-2} > 0,05$ $p_{1-3} > 0,05$ $p_{2-3} > 0,05$
Форма схватки (%)				
• норма	62,9	86,5	65,6	$p_{1-2} > 0,05$ $p_{1-3} > 0,05$ $p_{2-3} > 0,05$
• двугорбые схватки	29,8	8,1	25,0	$p_{1-2} < 0,05$ $p_{1-3} > 0,05$ $p_{2-3} > 0,05$
Более 5 схваток за 10 минут (% наблюдений)	9,4	21,2	24,4	$p_{1-2} < 0,05$ $p_{1-3} < 0,05$

деятельности и дискоординацией родовой деятельности ($p > 0,05$).

Способы родоразрешения у пациенток обследованных групп отражены на рисунке 1.

Лидирующим показанием к абдоминальному родоразрешению во всех трех группах явилось отсутствие эффекта от родовозбуждения. Структура показаний к операции кесарева сечения представлена на рисунке 2.

Основным показанием к операции кесарева сечения было отсутствие эффекта от родовозбуждения. Обращает на себя внимание, что экстренных кесаревых сечений, выполненных в родах в связи с акушерской патологией, было значительно меньше, чем в связи с неэффективной индукцией родов.

Послеоперационный период во всех трех группах протекал без осложнений. Средняя кровопотеря после абдоминального родоразреше-

ния составила соответственно $671,43 \pm 147,69$, $800,0 \pm 141,42$, $756,67 \pm 96,07$ мл.

При анализе примененных методов обезболивания родов мы отметили, что в группах I и II чаще применяли длительную эпидуральную анестезию (34,1 % в первой группе и 45,5 % во второй), что обусловлено более высокой частотой дискоординации родовой деятельности, тогда как в третьей группе чаще применяли медикаментозное обезболивание родов (12,2 %).

Анализ сократительной деятельности матки представлен в таблице 7.

Из представленной таблицы видно, что в целом основные параметры родовой деятельности не различались. Однако обращает на себя внимание, что частота появления аномальных двугорбых схваток была выше в I основной группе при интравагинальном введении мизо-

Параметры внутриматочной гистерографии

Таблица 8

Parameters of intrauterine hysteroграфия

Table 8

Исследуемый параметр	I основная группа <i>n</i> = 15	II основная группа <i>n</i> = 15	<i>p</i>
Среднее базальное внутриматочное давление (ВМД), мм рт. ст.	12,14 ± 4,7	11,21 ± 4,8	$p_{1-2} > 0,05$
Нормальное базальное ВМД (до 15 мм рт. ст.) (%)	64,2	86,8	$p_{1-2} > 0,05$
Повышение базального ВМД (%)	33,8	13,2	$p_{1-2} < 0,05$
Максимальное ВМД, мм рт. ст., на пике схватки	41,1 ± 2,5	38,5 ± 3,4	$p_{1-2} > 0,05$
Комплексы из нескольких схваток (% наблюдений)	33,8	13,2	$p_{1-2} < 0,05$
Снижение базального ВМД до нормы (% наблюдений)	87	94	$p_{1-2} > 0,05$
Продолжительность токолитической терапии гинипралом, ч	2,1 ± 1,4	1,5 ± 0,2	$p_{1-2} > 0,05$

простола ($p < 0,05$) по сравнению с пероральным его применением. Тахисистолия чаще была зафиксирована во II основной группе и группе сравнения. Несмотря на то что в группах, в которых применяли мизопростол, встречались тахисистолия и аномальные двугорбые схватки, следует отметить, что вышеописанные изменения сократительной деятельности матки хорошо корректировались путем внутривенного введения селективных бета-адреномиметиков, на фоне которого параметры сократительной деятельности матки приближались к физиологическим значениям. Тахисистолия, наблюдаемая чаще во II основной группе, не приводила к изменению темпа родов, укорочению их продолжительности. Также не выявлено зависимости между увеличением количества схваток более 5 за 10 минут или двугорбых схваток и появлением признаков гипоксии плода по данным КТГ. Полученные нами данные согласуются с результатами исследований, приведенных в мировой литературе [10].

Для более точного анализа сократительной деятельности матки у женщин I и II основных групп, в которых применяли родовозбуждение мизопростолом, проводили внутриматочную гистерографию как интегральный показатель сократительной деятельности матки [11]. Полученные данные представлены в таблице 8.

Достоверно чаще повышение базального внутриматочного давления (то есть гипертонус матки) встречалось при вагинальном введении мизопростола (группа I, $p < 0,05$), комплексы двугорбых и трехгорбых схваток также чаще встречались в I основной группе.

Следует отметить, что после проведения токолитической терапии бета-адреномиметиками и блокаторами кальциевых каналов базальное внутриматочное давление в большинстве наблюдений (87 % в первой группе и 94 % во второй) снижалось до нормальных значений.

Примеры внутренних гистерограмм представлены на рисунках 3 и 4.

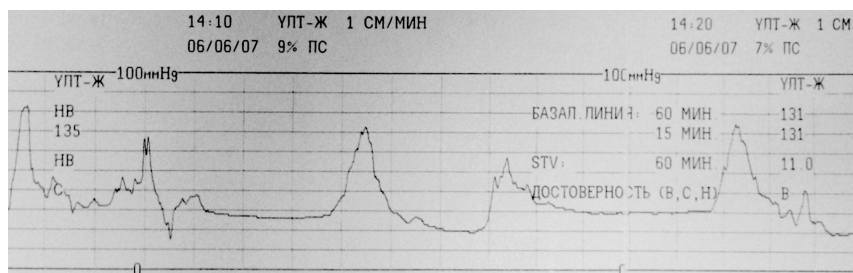


Рис. 3. Вагинальное введение мизопростола. Уровень базального внутриматочного давления 20–30 мм рт. ст.

Fig. 3. Vaginal misoprostol

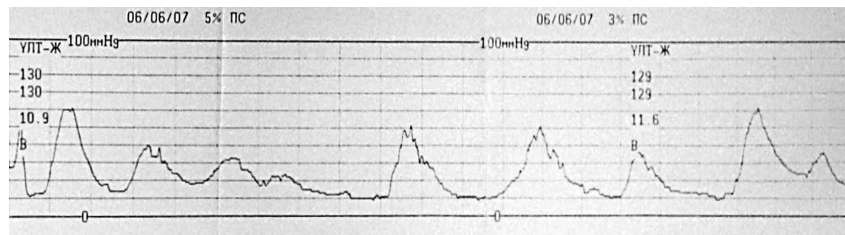


Рис. 4. Токोलитис после вагинального введения мизопростола. Уровень базального внутриматочного давления 10 мм рт. ст.

Fig. 4. Tocolitics after vaginal misoprostol

При анализе состояния внутриутробного плода не было отмечено существенных отклонений от физиологических значений. Однако стоит отметить, что в группе сравнения достоверно чаще ($p < 0,05$) встречалось появление примеси мекония в околоплодных водах (в 12,2 % в группе сравнения и в 2,4 % в I и II основных группах). Поздних децелераций в родах не наблюдали ни в одной из групп.

Вариабельные децелерации легкой степени в два раза реже встречались в I основной группе по сравнению с группой II и группой сравнения. Стоит отметить, что вариабельные децелерации тяжелой степени были зафиксированы только в группе сравнения (схема родовозбуждения «хинин — окситоцин»), что послужило основанием для установки диагноза начавшейся гипоксии плода и абдоминального родоразрешения (рис. 5).

подавляющее большинство детей во всех группах родились в удовлетворительном состоянии (средняя оценка по шкале Апгар на 1-й минуте составила $7,7 \pm 0,6$, $7,6 \pm 0,7$, $7,4 \pm 0,8$ соответственно).

Различий по весу детей и по средней оценке по шкале Апгар на 1-й и 5-й минутах выявлено не было. Частота асфиксии легкой степени во всех трех группах составила 2,4 %, асфиксии средней степени также 2,4 %. При анализе течения родов у данных детей выявлены некоторые особенности. У одного ребенка из I основной

группы (вагинальное введение мизопростола), родившегося в состоянии асфиксии легкой степени, в родах была диагностирована дискоординация родовой деятельности, коррекция которой токолитическими средствами была неэффективной. У детей, родившихся в состоянии асфиксии средней степени, также родовой акт осложнился наличием дискоординации родовой деятельности, при этом коррекция сократительной деятельности матки бета-адреномиметиками не проводилась, выполнялась только длительная эпидуральная анестезия. Состояние детей, родившихся в асфиксии, к 2–3-м суткам жизни было расценено как удовлетворительное. У всех детей, родившихся в асфиксии, оценка по шкале Апгар на 5-й минуте составила 7 баллов, все дети выписаны домой с матерями на 6–8-е сутки жизни.

В послеродовом периоде в первой группе достоверно чаще ($p < 0,01$) по сравнению с другими группами выявлялось такое осложнение, как субинволюция матки (24,4 % случаев в группе I, 7,3 % случаев в группах II и III), что обусловлено более высокой частотой аномалий родовой деятельности в этой группе. Другие осложнения послеродового периода были немногочисленными.

При дальнейшем анализе была выявлена прямая корреляционная зависимость между родостимуляцией окситоцином в родах и оценкой по шкале Апгар. Установлено, что

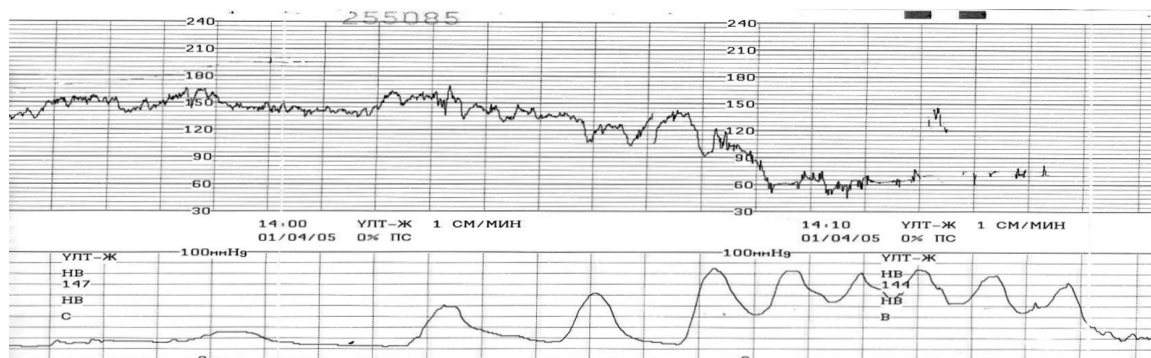


Рис. 5. Вариабельная децелерация тяжелой степени на фоне введения окситоцина

Fig. 5. Deep variable deceleration after oxytocin insertion

при применении окситоцина в родах средняя оценка по шкале Апгар не превышала 7 баллов и составила $6,9 \pm 0,01$ балла. В то же время в большинстве случаев, когда родостимуляция окситоцином не применялась, средняя оценка по шкале Апгар составила $8,3 \pm 0,02$ балла. Различия были достоверными ($p < 0,05$). Полученные результаты согласуются с опубликованными ранее [12].

Обсуждение результатов и выводы

Основной целью нашего исследования явилась оценка эффективности родовозбуждения с применением простагландина E_1 при различных путях его введения. Нами была показана высокая эффективность мизопростола как тономоторного средства при вагинальном и при пероральном его применении (у повторнородящих эффективность составила 100 %), что согласуется с данными мировой литературы [13–15]. Кроме того, стоит отметить, что мизопропростол был эффективен как при «зрелой», так и при «недостаточно зрелой» шейке матки. При использовании схемы «хинин — окситоцин» эффективность родовозбуждения была ниже, особенно у повторнородящих, что, по-видимому, было связано с более продолжительным интервалом между родами, таких пациентов было больше в группе III. Итак, мы считаем, что при выборе метода родовозбуждения в случае «недостаточно зрелой» шейки матки предпочтительно стоит отдать мизопропростолу.

В ходе исследования были установлены некоторые преимущества перорального дискретного введения мизопростола перед его вагинальным введением. Так, пероральное введение мизопростола — неинвазивная процедура, что приводит к снижению риска инфицирования.

Поскольку при пероральном введении мизопростола препарат применялся дробно, то введение его могло быть приостановлено на любом этапе, то есть с началом первых регулярных схваток, а при ослаблении схваток могло быть продолжено, что, по нашему мнению, также является преимуществом данной схемы перед вагинальным введением препарата и позволяет снизить дозу тономоторного агента и уменьшить частоту аномалий родовой деятельности. Несмотря на то что при пероральном введении мизопростола чаще встречалась тахисистолия матки, она эффективно купировалась применением бета-адреномиметиков и не приводила к нарушению функционального состояния

плода в родах. При этом темп раскрытия шейки матки был удовлетворительным. При вагинальном введении синтетического аналога простагландина E_1 прекратить поступление препарата в системный кровоток не представляется возможным. Вероятно, это явилось одной из причин того, что при вагинальном введении мизопростола диагностирована наибольшая частота дискоординации родовой деятельности. Другим фактором, объясняющим большую частоту дискоординации родовой деятельности, могут служить особенности фармакокинетики мизопростола при различных путях его введения. Так, в опыте Ziemann [16] было показано более продолжительное время действия мизопростола при вагинальном применении, чем при пероральном. Эти данные были подтверждены и в исследовании Tang [17].

Частота оперативного родоразрешения при дискоординации родовой деятельности была низкой. Учитывая данные как наружной, так и внутренней гистерографии, мы считаем необходимым начинать токолитическую терапию гинипралом в сочетании с длительной эпидуральной анестезией с появлением первых признаков дискоординации родовой деятельности. При возникновении дискоординации родовой деятельности необходимо сочетать применение гинипрала и длительной эпидуральной анестезии, что является наиболее эффективным и было доказано в ранее проведенных исследованиях [18].

При анализе состояния внутриутробного плода и новорожденного частота развития гипоксии плода были низкой. Средняя оценка по шкале Апгар составила 7 и более баллов, а 85 % детей оценены на 8 баллов и выше. Это позволяет сделать вывод о безопасности мизопростола и рекомендовать его к применению в клинической практике.

Литература

1. Чернуха Е.А. Родовой блок. — М.: Триада-Х, 2003. [Chernuha EA. Rodovoj blok. Moscow: Triada-H; 2003. (In Russ.)]
2. Bartusevicius A, Barcaite E, Nadisauskiene R. Oral, vaginal and sublingual misoprostol for induction of labor. *Int J Gynaecol Obstet.* 2005;91(1):2-9. doi: 10.1016/j.ijgo.2005.07.002.
3. Основные показатели деятельности акушерско-гинекологической службы в 2012 году: справочные материалы / ред. Е. Н. Байбарина. — М., 2013. — 42 с. [Bajbarina EN (red.) Osnovnye pokazateli dejatel'nosti akushersko-ginekologicheskoy sluzhby

- v 2012 godu: spravochnye materialy. Moscow; 2013. 42 p. (In Russ.)]
4. Calder AA, Loughney AD, Weir CJ, Barber JW. Induction of labour in nulliparous and multiparous women: a UK, multi-centre, open-label study of intravaginal misoprostol in comparison with dinoprostone. *BJOG*. 2008 Sep;115(10):1279-88. doi: 10.1111/j.1471-0528.2008.01829.x.
 5. Доклад группы ВОЗ по индукции родов. 2014 [Doklad gruppy VOZ po indukcii rodov. 2014 (In Russ.)]. Доступен по http://www.who.int/reproductivehealth/publications/maternal_perinatal_health/9789241501156/ru/. Ссылка активна на 12.12.2014.
 6. Рекомендации ВОЗ по индукции родов/ 2014 [Rekomendacii VOZ po indukcii rodov/ 2014 (In Russ.)]. Доступен по http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44531/8/9789244501153_rus.pdf. Ссылка активна на 12.12.2014.
 7. Alfirevic Z, Keeney E, Dowswell T, et al. Which method is best for the induction of labour? A systematic review, network meta-analysis and cost-effectiveness analysis. *Health Technol Assess*. 2016;20(65):1-584. doi: 10.3310/hta20650.
 8. Alfirevic Z, Hofmeyr GJ, Gülmezoglu AM. Misoprostol for induction of labour: a systematic review. *Br J Obstet Gynaecol*. 1999;106(8):798-803.
 9. ACOG Practice Bulletin No. 107: Induction of labor. *Obstet Gynecol*. 2009;114(2 Pt 1):386-97. doi: 10.1097/AOG.0b013e3181b48ef5.
 10. Toppozada MK, Anwar MY, Hassan HA, el-Gazaerly WS. Oral or vaginal misoprostol for induction of labor. *Int J Gynaecol Obstet*. 1997;56(2):135-9. doi: 10.1016/S0020-7292(96)02805-6.
 11. Караш Ю.М. Диагностика сократительной деятельности матки в родах. – М.: Медицина, 1982. [Karash JuM. Diagnostika sokratitel'noj dejatel'nosti matki v rodah. Moscow: Medicina; 1982. (In Russ.)]
 12. Воскресенский С.Л., Шилкина Е.В., Зеленко Е.Н., и др. Активация родовой деятельности окситоцином — фактор риска гипоксии плода и новорожденного // Медицинские новости. – 2013. – № 2. – С. 51–54. [Voskresenskij SL, Shilkina EV, Zelenko EN, et al. Aktivacija rodovoj dejatel'nosti oksitocinom – faktor riska gipoksii ploda i novorozhdennogo. *Medicinskie novostiju*. 2013;(2):51-54. (In Russ.)]
 13. Alfirevic Z, Keeney E, Dowswell T, et al. Labour induction with prostaglandins: a systematic review and network meta-analysis. *BMJ*. 2015;350:h217. doi: 10.1136/bmj.h217.
 14. Deshmukh VL, Yelikar KA, Waso VJ. Comparative study of efficacy and safety of oral versus vaginal misoprostol for induction or labour. *Obstet Gynaecol India*. 2013; 63(5):321-4. doi: 10.1007/s13224-012-0337-3.
 15. Komala K, Reddy M, Quadri IJ. Comparative study of oral and vaginal misoprostol for induction of labour, maternal and foetal outcome. *J Clin Diagn Res*. 2013;7(12): 2866-9. doi: 10.7860/JCDR/2013/5825.3779.
 16. Ziemann M, Fong SK, Benowitz NL, et al. Absorption kinetics of misoprostol with oral or vaginal administration. *Obstet Gynecol*. 1997;90(1):88-92. doi: 10.1016/S0029-7844(97)00111-7.
 17. Tang OS, Gemzell-Danielsson K, Ho PC. Misoprostol: pharmacokinetic profiles, effects on the uterus and side-effects. *Int J Gynaecol Obstet*. 2007;99(Suppl 2): S160-7. doi: 10.1016/j.ijgo.2007.09.004.
 18. Козонов Г.Р., Кузьминых Т.В., Толибова Г.Х., Траль Т.Г. Клиническое течение родов и патоморфологические особенности миометрия при дискоординации родовой деятельности // Журнал акушерства и женских болезней. – 2015. – Т. 64. – № 4. – С. 39–48. [Kozonov GR, Kuz'minykh TU, Tolibova GH, Tral' TG. Clinical course of childbirth and pathomorphological features of the myometrium in discoordinated labor activity. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases*. 2015;64(4):39-48. (In Russ.)]

■ Адреса авторов для переписки (Information about the authors)

Глеб Владимирович Благодарный — врач акушер-гинеколог, родильное отделение. ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта», Санкт-Петербург. **E-mail:** glebblag@mail.ru.

Елена Витальевна Мозговая — д-р мед. наук, руководитель отделения патологии беременности. ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта», Санкт-Петербург. **E-mail:** elmozg@mail.ru.

Gleb V. Blagodarniy — graduate student, dep. labor and delivery. FSBSI “The Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology named after D.O. Ott”, Saint Petersburg, Russia. **E-mail:** glebblag@mail.ru.

Elena V. Mozgovaya — PHD, MD, head of department of prelabor pathology. FSBSI “The Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology named after D.O. Ott”, Saint Petersburg, Russia. **E-mail:** elmozg@mail.ru.