



ОСОБЕННОСТИ ПРОВЕДЕНИЯ РОДОВОЗБУЖДЕНИЯ У ПАЦИЕНТОК С ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫМ ИЗЛИТИЕМ ОКОЛОПЛОДНЫХ ВОД НА ФОНЕ ОТСУТСТВИЯ БИОЛОГИЧЕСКОЙ ГОТОВНОСТИ К РОДАМ ПРИ ДОНОШЕННОМ СРОКЕ

© М.Х. Афанасьева¹, В.М. Болотских², Т.У. Кузьминых²

¹ГУЗ Городская поликлиника № 44. Женская консультация №19, Санкт-Петербург, Россия;

²ФГБНУ «НИИ акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта», Санкт-Петербург, Россия

■ В работе проведен сравнительный анализ исходов срочных родов в зависимости от тактики родовозбуждения на фоне преждевременного излития околоплодных вод (ПИОВ). Выявлено достоверное улучшение акушерских показателей при назначении мифепристона за 6 часов до родовозбуждения. Показано ухудшение акушерских показателей у пациенток с ПИОВ при проведении родовозбуждения на фоне отсутствия биологической готовности к родам.

■ **Ключевые слова:** преждевременное излитие околоплодных вод; родовозбуждение; мифепристон; миропристон Stada.

FEATURES OF LABOR INDUCTION WITH PATIENTS WITH THE PREMATURE RUPTURE OF MEMBRANES ASSOCIATED WITH THE LACK OF BIOLOGICAL READINESS FOR DELIVERY IN CASE OF FULL-TERM PREGNANCY

© M.H. Afanasyeva¹, V.M. Bolotskikh², T.U. Kuzminykh²

¹Saint Petersburg State Healthcare Institution City Polyclinic No 44. Women's Health Clinic No 19, Saint Petersburg, Russia;

²FSBI «D.O. Ott Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology», Saint Petersburg, Russia

For citation: Journal of Obstetrics and Women's Diseases, 2016, vol. 65, No. 1, pp. 4-8

Accepted: 23.03.2016

■ The comparative analysis of outcomes of term delivery has been performed in this paper depending on the approach to labor induction affected by the premature rupture of membranes (PROM). A significant improvement in obstetric indicators has been revealed in case of prescription of Mifepristone 6 hours before the labor induction. The deterioration of obstetric indicators with patients with PROM when inducing labor in connection with the lack of biological readiness for delivery has been shown.

■ **Keywords:** pelvic premature rupture of membranes; labor induction; Mifepristone; Miropristone Stada.

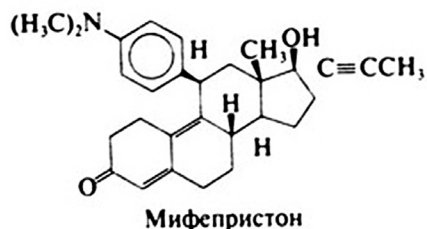
Введение

Одним из наиболее распространенных осложнений беременности является преждевременное излитие околоплодных вод (ПИОВ). ПИОВ при доношенном сроке составляет от 8,2 до 19,6%, а при недоношенном — от 5 до 35% [1–5]. Данное осложнение беременности является одной из основных причин высокого процента оперативного родоразрешения, акушерского травматизма и неонатальных осложнений [6]. В случае когда ПИОВ происходит на фоне «со-

зревающей» или «незрелой» шейки матки, прогноз исхода родов достаточно неблагоприятен [6–9]. При проведении родовозбуждения у беременных с «незрелой» шейкой матки в 40–70% случаев диагностируется «отсутствие эффекта от родовозбуждения» [10, 11]. В настоящее время доказана рациональность активно-выжидательной тактики ведения при доношенной беременности с ПИОВ при отсутствии показаний для экстренного родоразрешения [12].

Для подготовки к родам в настоящее время часто используются синтетические антигестагены [13–15]. Антигестагены способствуют ускорению биохимических процессов созревания шейки матки, повышению чувствительности миометрия к окситоцину и простагландинам без самостоятельного индуцирования сократительной активности миометрия [16].

Первый антигестаген — мифепристон (Ru 486) — был разработан и лицензирован в 1980 году в лаборатории фирмы Russel Uclaf.



Мифепристон — это препарат, имеющий структуру 19-го норстероида, обладающего высокой аффинностью к рецепторам прогестерона (выше, чем у самого прогестерона) [17].

Мифепристон блокирует эффекты прогестерона за счет конкурентного ингибирования его рецептора [18]. Связываясь с рецептором, он приводит к его конформационной перестройке, и дальнейшие транскрипционные эффекты становятся невозможными [18].

D.A. Wing et al. изучали сократительную активность матки после назначения мифепристон или плацебо пациенткам при сроке беременности более 41 недели с помощью наружной токографии. Исследователи установили, что применение мифепристон приводит к повышению сократительной активности матки в течение 7 часов после приема без дополнительного назначения утеротонических средств [19, 20].

Мифепристон активен при пероральном введении, быстро адсорбируется в желудочно-кишечном тракте, и пиковые уровни его содержания в плазме крови достигаются менее чем через 2 ч после приема (2,5 мг/л) [21]. Известно, что мифепристон ингибирует синтез рецепторов простагландина E₂ в эндометрии, изменяет соотношение цАМФ/цГМФ в цитоплазме клеток шейки матки, увеличивая уровень цАМФ и снижая уровень цГМФ, что приводит к релаксации шейки матки [21–23]. В шейке матки при назначении мифепристон с целью подготовки к родам происходят выраженные признаки коллагенолиза [21].

Э.К. Айламазян, В.М. Болотских в 2010 году предложили способ подготовки к родам беременных с ПИОВ при доношенном сроке, заключающийся в приеме 200 мг мифепристон сразу после излития околоплодных вод и 200 мг повторно через 6 часов (Патент РФ № 2408375) [24]. Авторами было показано, что применение мифепристон при активно-выжидательной тактике ведения срочных родов после ПИОВ на фоне отсутствия биологической готовности к родам позволяет снизить частоту аномалий родовой деятельности, оперативного родоразрешения, гипоксии плода и асфиксии новорожденного, а также способствует развитию спонтанной родовой деятельности, снижает частоту родовозбуждений [21, 25].

Однако, применяемая для достижения оптимальной биологической готовности к родам, активно-выжидательная тактика ведения при ПИОВ имеет ряд противопоказаний: наличие патологической вагинальной флоры при доношенном сроке, хроническая урогенитальная инфекция с осложнениями в анамнезе, неадекватная санация родовых путей при наличии инфекции, передающейся половым путем, крупный плод, сахарный диабет и др. [25]. В таких случаях, при отсутствии показаний для операции кесарева сечения, приступают к родовозбуждению. Однако на фоне отсутствия оптимальной биологической готовности к родам данная тактика часто приводит к развитию аномалий родовой деятельности, гипоксии плода и увеличению частоты оперативного родоразрешения [26].

Исходя из этого, возникает необходимость оптимизации способов подготовки мягких родовых путей к родам перед проведением родовозбуждения у беременных с ПИОВ.

Материалы и методы

Проведен ретроспективный анализ историй родов в ФБГНУ НИИАГиР им. Д.О. Отта у женщин с ПИОВ при доношенном сроке на фоне отсутствия биологической готовности к родам («созревающая» шейка матки), наличии противопоказаний к активно-выжидательной тактике и отсутствии показаний для оперативного родоразрешения на момент ПИОВ. В основной группе (35 случаев) женщинам после ПИОВ назначался однократно мифепристон (миропристон Stada) 200 мг и через 6 часов, при отсутствии родовой деятельности, проводилось родовозбуждение (заявка на патент РФ № 2015127593 от 08.07.2015).

Таблица 2

Особенности течения родов в основной группе и группе сравнения

Показатель	Женщины с ПИОВ, получившие таблетку мифепристона 200 мг за 6 часов до родовозбуждения (основная группа), $n = 35$		Женщины, которым проводилось родовозбуждение через 6 часов после ПИОВ без применения антигестагенов (группа сравнения), $n = 36$		p
	N	$M \pm m, \%$	N	$M \pm m, \%$	
Слабость родовой деятельности	4	11,4±5,4	15	41,7±8,2	<0,01
Дискоординация родовой деятельности	1	2,9±2,8	9	25,0±7,2	<0,01
Быстрые роды	1	2,9±2,8	2	5,6±3,8	
Гипоксия плода в родах	4	11,4±5,4	12	33,3±7,9	<0,05
Асфиксия новорожденного	1	2,9±2,8	3	8,3±4,6	
Кесарево сечение	5	14,3±5,9	19	52,8±8,3	<0,001
Вакуум-экстракция	2	5,7±3,9	2	5,6±3,8	
Разрывы шейки матки 2-й степени	2	5,7±3,9	9	25,0±7,2	
Перинеотомия	17	48,6±8,4	16	44,4±8,3	
Приращение плаценты, дефект плацентарной ткани	2	5,7±3,9	3	8,3±4,6	
Отсутствие эффекта от родовозбуждения	3	8,6±4,7	11	30,6±7,7	<0,05
Спонтанное развитие родовой деятельности	5	14,3±5,9	0	0	<0,05

В группе сравнения (36 случаев) проводилось родовозбуждение через 6 часов после излития околоплодных вод.

По возрасту, паритету, акушерской и соматической патологии, особенностям акушерско-гинекологического и соматического анамнезов данные группы были сопоставимы.

Результаты и их обсуждение

Полученные данные показаны в таблице 1. Установлено, что в группе сравнения достоверно чаще развивается дискоординация родовой деятельности (25±7,2 и 2,9±2,8% соответственно, $p < 0,01$) и слабость родовой деятельности в сравнении с основной группой (41,7±8 и 11,4±5% соответственно, $p < 0,01$).

Основная группа

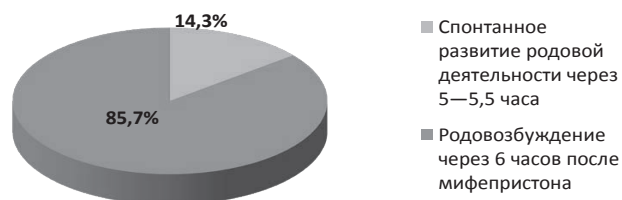


Рис. 1. Соотношение спонтанного развития родовой деятельности и родовозбуждения в основной группе

Вероятно, что снижение частоты аномалий сократительной деятельности матки в основной группе позволило снизить частоту гипоксии плода у пациенток данной группы в сравнении с контрольной группой (11,4±5 и 33,3±7% соответственно, $p < 0,05$). Асфиксия новорожденного в группе сравнения встречалась несколько чаще, чем в основной (8,3±4 и 2,9±2% соответственно), но разница между группами недостоверна.

Отсутствие эффекта от родовозбуждения в основной группе отмечалось реже (8,6±4%), чем в группе сравнения (30,6±7%) ($p < 0,05$). Роды заканчивались путем операции кесарева сечения достоверно чаще в группе сравнения, чем в основной группе (52,8±8 и 14,3±5% соответственно, $p < 0,001$). Очевидно, что это явилось следствием снижения частоты гипоксии плода, аномалий сократительной деятельности матки и случаев отсутствия эффекта от родовозбуждения в основной группе.

Часть беременных основной группы (14,3±5%) самостоятельно вступила в роды через 5–5,5 часа после приема мифепристона без родовозбуждения (рис. 1). В группе сравнения таких случаев не отмечено.

В группе сравнения достоверно чаще, чем в основной, встречались разрывы шейки матки 2-й степени (25 ± 7 и $5,7 \pm 3$ % соответственно, $p < 0,05$). При сравнении обеих групп по частоте выполнения ручного обследования полости матки, вакуум-экстракции плода и перинеотомии достоверных различий между группами не выявлено. Также не выявлено достоверной разницы между группами по частоте встречаемости быстрых родов.

Полученные данные позволяют утверждать, что назначение мифепристона (миропристона Stada) в дозе 200 мг за 6 часов до родовозбуждения у пациенток с ПИОВ при доношенном сроке на фоне отсутствия биологической готовности к родам позволяет улучшить показатели исхода родов, снизить частоту аномалий сократительной деятельности матки, гипоксии плода, разрывов шейки матки и операции кесарева сечения. Также отмечено, что назначение мифепристона за 6 часов перед родовозбуждением у пациенток с ПИОВ способствует развитию родовой деятельности без применения утеротонических препаратов.

Литература

1. Вдовиченко Ю.П. Влияние длительного безводного промежутка на раннюю неонатальную смертность при преждевременном излитии околоплодных вод и недоношенной беременности: Сб. науч. трудов ассоциации акушеров-гинекологов Украины. — Киев: Феникс, 2001. — С. 483–486. [Vdovichenko YP. Effect of a long dry period in the early neonatal mortality in preterm rupture of membranes and preterm pregnancy. *Sb. nauch. trudov assotsiatsii akusherov-ginekologov Ukrainy*. Kiev: Feniks; 2001:483-486. (In Russ).]
2. Максимович О.Н. Разрыв плодного пузыря до начала родовой деятельности (особенности течения беременности, родов, исходы для новорожденных): автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Иркутск, 2007. [Maksimovich ON. Rupture of membranes before the onset of labor (especially pregnancy, childbirth outcomes for newborns) [dissertation]. Irkutsk; 2007. (In Russ).]
3. Носарева С.В. Преждевременное излитие околоплодных вод. Методы родовозбуждения: дис. ... канд. мед. наук. — М., 2003. [Nosareva SV. Premature rupture of membranes. Methods for labor induction [dissertation]. M.; 2003. (In Russ).]
4. Чернуха Е.А. Родовой блок. — М.: Медицина, 2001. [Chernukha EA. Delivery. M.: Meditsina; 2001. (In Russ).]
5. Ziaei S, Sadrkhanlu M, Moeini A, Faghihzadeh S. Effect of bacterial vaginosis on premature rupture of membranes and related complications in pregnant women with a gestational age of 37–42 weeks. *Gynecologic and obstetric investigation*. 2006;61(3):135-138. doi: 10.1159/000090086.
6. Алеев И.А. Преждевременный разрыв плодных оболочек: информационное письмо. — М.: Медиабюро Status Praesens, 2011. — 20 с. [Aleev IA. Premature rupture of membranes: informatsionnoe pis'mo. Moscow: Mediabyuro Status Praesens; 2011. 20 p. (In Russ).]
7. Дворянский С.А. Преждевременные роды: пролонгирование недоношенной беременности, осложненной преждевременным излитием вод. — М.: Медицинская книга, 2002. [Dvoryanskiy SA. Premature birth: the prolongation of incomplete pregnancy complicated by premature rupture of water. Moscow: Meditsinskaya kniga; 2002. (In Russ).]
8. Нурсейтова Л.А. Оптимизация ведения родов при преждевременном излитии околоплодных вод: дис. ... канд. мед. наук. — Бишкек, 2006. [Nurseytova LA. Optimizing the management of labor with preterm rupture of membranes [dissertation]. Bishkek; 2006. (In Russ).]
9. ACOG Committee on Practice Bulletins-Obstetrics, authors. Clinical management guidelines for obstetrician-gynecologist. ACOG Practice Bulletin No 80: premature rupture of membranes. Clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists. *Obstet. Gynecol*. 2007;109:1007-1019.
10. Джумалиева А.Д. Оптимизация ведения родов при дородовом излитии околоплодных вод: автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Бишкек, 2006. [Dzhumaliev AD. Optimizing the management of labor at antenatal discharge of amniotic fluid [dissertation]. Bishkek; 2006. (In Russ).]
11. Romoff A. Shoulder dystocia: lessons from the past and emerging concept. *Clinical obstetrics and gynecology*. 2000; 43(2):226-235. doi: 10.1097/00003081-200006000-00002.
12. Болотских В.М. Преждевременное излитие околоплодных вод при доношенной беременности: прогнозирование, патогенез, тактика ведения беременности и родов: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — СПб., 2013. [Bolotskikh VM. Premature rupture of membranes at term: forecasting, pathogenesis, tactics of pregnancy and childbirth [dissertation]. Saint Petersburg; 2013. (In Russ).]
13. Айламазян Э.К., Кузьминых Т.У. Подготовка беременных с рубцом на матке после кесарева сечения к родоразрешению // Журнал акушерства и женских болезней. — 2008. — № 1. — С. 3–9. [Aylamazyan EK, Kuz'minykh TU. Preparation of pregnant women with a uterine scar after cesarean section for delivery. *Zhurnal akusherstva i zhenskikh bolezney*. 2008;(1):3-9. (In Russ).]

14. Cabrol D, Magnani M, Matheron I. Induction of labor with mifepristone in case of premature rupture of membranes. *Presse medicale*. 1991;20(4):176-176.
15. Frydman R, Baton C, Lelaidier C, et al. Mifepristone for induction of labour. *The Lancet*. 1991;337(8739):488-489. doi: 10.1016/0140-6736(91)93421-5.
16. Chwalisz K. The use of progesterone antagonists for cervical ripening and as an adjunct to labour and delivery. *Human Reproduction*. 1994;9(1):131-161. doi: 10.1093/humrep/9.suppl_1.131.
17. Heikinheimo O. Clinical pharmacokinetics of mifepristone. *Clinical Pharmacokinetics*. 1997;33(1):7-17. doi: 10.2165/00003088-199733010-00002.
18. Карева Е.Н., Соловьева Е.В., Кирпичникова Н.В., Туманов А.В. Молекулярные механизмы действия антипрогестинов // Экспериментальная клиническая фармакология. — 1999. — № 4. — С. 72–76. [Kareva EN, Solov'eva EV, Kirpichnikova NV, Tumanov AV. Molecular mechanisms of action of antiprogestins. *Ekspereperimental'naya klinicheskaya farmakologiya*. 1999;4:72-76. (In Russ).]
19. Fassett MJ, Wing DA. Uterine activity after oral mifepristone administration in human pregnancies beyond 41 weeks' gestation. *Gynecologic and obstetric investigation*. 2008;65(2):112-15. doi: 10.1159/000109167.
20. Wing DA, Fassett MJ, Mishell DR. Mifepristone for preinduction cervical ripening beyond 41 weeks' gestation: a randomized controlled trial. *Obstetrics & Gynecology*. 2000;96(4):543-548. doi: 10.1016/s0029-7844(00)00947-9.
21. Болотских В.М. Опыт применения мифепристонa при преждевременном излитии околоплодных вод // Российский вестник акушера-гинеколога. — 2010. — № 3. — С. 32–35. [Bolotskikh VM. Experience of using mifepristone with preterm rupture of membranes. *Rossiyskiy vestnik akushera-ginekologa*. 2010;3:32-35. (In Russ).]
22. Баев О.Р., Румянцева В.П. Мифепристон в преиндукции и индукции родов // Фарматека. — 2011. — № 13. — С. 75–79. [Baev OR, Romyantseva VP. Mifepristone in preinduction and induction of labor. *Farmateka*. 2011;13:75-79. (In Russ).]
23. Миляева Н.М., Ковалев В.В., Лебедева Л.М. Оценка эффективности и безопасности применения мифепристонa для преиндукции и индукции родов // Вопросы гинекологии. — 2009. — № 1. — С. 18–21. [Milyaeva NM, Kovalev VV, Lebedeva LM. Evaluation of efficacy and safety of mifepristone for pre induction and induction of labor. *Voprosy ginekologii*. 2009;(1):18-21. (In Russ).]
24. Патент 2408375 РФ. МПК А61К31/567, А61Р15/04. Способ подготовки к родам беременных с преждевременным излитием околоплодных вод при доношенном сроке / Э.К. Айламазян, В.М. Болотских. № 2009121368/14; заявлено 04.06.2009; опублик. 10.01.2011. [Patent 2408375 RF. MPK A61K31/567, A61P15/04. The process of preparation for childbirth in pregnant women with preterm rupture of membranes at term period. E.K. Aylamazyan, V.M. Bolotskikh. No 2009121368/14; Zayavleno 04.06.2009; Opubl. 10.01.2011. (In Russ).]
25. Болотских В.М., Айламазян Э.К. Преждевременное излитие околоплодных вод: этиология, патогенез, диагностика, тактика ведения беременности и родов, профилактика: учебно-методическое пособие. — СПб.: Н-Л, 2014. [Bolotskikh VM, Aylamazyan EK. Premature rupture of membranes: etiology, pathogenesis, diagnosis, tactics of pregnancy and childbirth, prevention: *uchebno-metodicheskoe posobie*. Saint Petersburg: N-L; 2014. (In Russ).]
26. Тоноян Л.А. Тактика ведения родов при преждевременном излитии околоплодных вод: автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 2007. [Tonoyan LA. Management of labor with preterm rupture of membranes [dissertation]. Moscow; 2007. (In Russ).]

■ Адреса авторов для переписки

Вячеслав Михайлович Болотских — д-р мед. наук, II акушерское отд. патологии беременности. ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта». Санкт-Петербург, Россия.
E-mail: iagmail@ott.ru.

Марина Хивалиевна Афанасиева — врач. Городская больница № 44. ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта». Санкт-Петербург, Россия. E-mail: docgin@yandex.ru.

Татьяна Ульяновна Кузьминых — д-р мед. наук, руководитель родильного отделения. ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта». Санкт-Петербург, Россия.
E-mail: iagmail@ott.ru.

Vyacheslav M. Bolotskikh — M.D., Head of the II prenatal unit. FSBSI «D.O. Ott Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology». Saint Petersburg, Russia.
E-mail: iagmail@ott.ru.

Marina H. Afanasieva — obstetrics and gynecology doctor. City Hospital No. 44, maternity welfare center No. 19. FSBSI «D.O. Ott Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology». Saint Petersburg, Russia. E-mail: docgin@yandex.ru.

Tatiana U. Kuzminykh — M.D., MD. Head of the Delivery Department. FSBSI «D.O. Ott Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology». Saint Petersburg, Russia.
E-mail: iagmail@ott.ru.