ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский Государственный̆ Университет»

Кафедра акушерства, гинекологии и репродуктологии

Допущен к защите

Заведующий кафедрой:

Д.м.н., профессор Ниаури Д. А.

*«*  *»\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_*2016 г.

**ВЫПУСКНАЯ КВАЛИФИКАЦИОННАЯ РАБОТА**

**НА ТЕМУ:** «Исходы родов для матери и плода в зависимости от способа подготовки шейки матки к родам»

Выполнила:

студентка 608 группы

Чернова Анна Вадимовна

Научный руководитель:

д.м.н., проф.

Мозговая Елена Витальевна

Санкт – Петербург

2016 год

**ОГЛАВЛЕНИЕ**

|  |  |
| --- | --- |
| Список сокращений | стр.3 |
| Ведение | стр.5 |
| 1.Актуальность проблемы | стр.5 |
| 2. Цели и задачи исследования | стр.7 |
| Глава 1. Обзор литературы | стр.9 |
| * 1. Факторы, определяющие «зрелость» шейки матки. | стр. 9 |
| * 1. Подготовка шейки матки к родам. | стр.21 |
| 1.3 Применение седативных и спазмолитических препаратов. | стр. 21 |
| 1.4 Применение натуральных и искусственных ламинарий. | стр. 25 |
| 1.5 Применение лекарственных средств токолитического действия. | стр. 27 |
| 1.6 Блокаторы кальциевых каналов. | стр. 31 |
| 1.7 Применение синтетических антигестагенов. | стр. 33 |
| 1.8 Медикаментозные методы подготовки - местное применение простагландинов. | стр. 37 |
| Глава 2. Материалы и методы | стр.49 |
| 2.1. Материалы исследования | стр.49 |
| 2.2 Методы исследования | стр. 50 |
| 2.3 Режим применения и дозировки препаратов для подготовки шейки матки к родам. | стр.53 |
| Глава 3 Результаты исследований | стр.54 |
| * 1. Общая характеристика исследуемых женщин | стр.54 |
| 3.2 Влияние способа подготовки шейки матки на показатели, характеризующие частоту и степень выраженности аномалий родовой деятельности | стр.54 |
| 3.3. Влияние способа подготовки шейки матки на показатели, характеризующие частоту и степень выраженности аномалий родовой деятельности. | стр.58 |
| 3.4 Влияние способа подготовки шейки матки на частоту осложнений в родах для плода и состояние новорожденного по шкале Апгар. | стр.60 |
| Заключение. | стр. 62 |
| Выводы | стр. 64 |
| Литература | стр. 66 |

**СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ**

АД – артериальное давление

АК – антагонисты кальция

АМ – адреномиметики

АР – адренорецепторы

АТФ - Аденозинтрифосфат

в/в – внутривенное введение

ВОЗ – всемирная организация здравоохранения

ЖКТ – желудочно – кишечный тракт

КК – клетки – киллеры

КТГ - кардиотокография

ЛС – лекарственные средства

ОПСС - общее периферическоое сосудистое сопротивление

ПГ - простагландины

УЗЦ – ультразвуковая цервикогистометрия

УЗ – ультразвуковая

ФДЭ - фосфодиэстераза

цАМФ - циклический аденозин монофосфат

ЦНС – центральная нервная система

ЧСС – частота сердечных сокращений

ШМ – шейка матки

AV – атриовентрикулярное соединение

Т1/2 – полупериод выведения**ВВЕДЕНИЕ**

**1. Актуальность проблемы**

**Актуальность работы.** Характерной особенностью современного акушерства является увеличение числа беременных юной и старшей возрастной группы с хроническими экстрагенитальными заболеваниями и акушерскими осложнениями. Увеличилась частота оперативного родоразрешения. При этом крайне важным является своевременное и бережное родоразрешение. [4,6]

При осложненном течении беременности, угрожающем здоровью матери и (или) плода, в зависимости от акушерской ситуации, часто возникает необходимость индукции родов.

Попытки родовозбуждения при недостаточно подготовленной к родам шейке матки могут привести к развитию аномалии родовой деятельности, острой интранальной гипоксии плода, родовому травматизму матери и новорожденного.

Одной из приоритетных задач современного акушерства является обеспечение благоприятного исхода беременности и родов для матери и плода — рождение здорового ребенка при сохранении здоровья матери. Бережное, естественное родоразрешение приобрело особую значимость в связи с новыми возможностями подготовки родовых путей (шейки матки) к родам.

Своевременная и правильная оценка состояния готовности («зрелости») шейки матки к родам имеет большое значение при определении прогноза течения предстоящих родов и, особенно при уточнении показаний и выбора времени для родовозбуждения. Это связано, прежде всего, с тем, что состояние шейки матки является достоверным показателем готовности организма беременной женщины к родам. В современном практическом акушерстве проблема подготовки к родам, особенно при беременности высокого риска, до сих пор остается актуальной. При наличии осложнений гестационного периода (прогрессирующее течение гестоза, плацентарная недостаточность, гипоксия плода, перенашивание беременности) выжидательная тактика не может считаться оправданной, если она приводит к материнской и перинатальной заболеваемости.[3] Важным критерием благоприятного исхода родов при родовозбуждении и родостимуляции является зрелость шейки матки. Индукция родов при отсутствии или недостаточно выраженной готовности организма к родам часто приводит к нарушениям сократительной деятельности миометрия, которые, при отсутствии эффекта от медикаментозной коррекции, нередко являются показанием для экстренного оперативного родоразрешения[8]. Замечено, что частота абдоминального родоразрешения, которая проводится по поводу данной патологии, по данным современной литературы достигает 30% [11]. Кроме того, более половины родов, протекающих с нарушением сократительной деятельности матки, осложняются нарушением функционального состояния плода, а у каждого третьего новорожденного от матери с дискоординированной родовой деятельностью наблюдается гипоксическое и ишемическое поражение ЦНС [8, 11]. Преждевременное излитие околоплодных вод представляет собой сложную акушерскую проблему, многие аспекты которой в значительной степени остаются неразрешенными в связи с отсутствием единого мнения относительно тактики ведения родов.

В последние годы в акушерстве наблюдается увеличение частоты индукции родов (родовозбуждения), и в развитых странах частота индуцированных родов достигает 20–25% [8, 10]. Индукция родов не является безопасной процедурой, а эффективность ее зависит от правильного выбора показаний и противопоказаний, времени проведения, метода или последовательности применения методов, обоснованных в конкретной клинической ситуации. Данное положение обусловливает необходимость оптимизации подходов к подготовке шейки матки и родовозбуждению, а также создание алгоритмов их проведения.

Все эти данные подтверждают, что подготовка организма женщины к родам является очень актуальной и своевременной составляющей процесса родовспоможения.

За последние десятилетия изменился взгляд современного акушерства на проблемы родовспоможения. В связи с этим для достижения улучшения здоровья матери и ребенка разрабатываются рациональные клинические протоколы ведения пациенток с различной акушерской и перинатальной патологией.

Несмотря на огромный клинический опыт, до сих пор не определены критерии выбора оптимального метода подготовки шейки матки к родоразрешению, которые бы учитывали не только состояние беременной и плода, но и отдельные факторы готовности шейки матки к родам.

С учетом изложенного, целью данной работы является нахождение оптимальных способов и сроков подготовки шейки матки к родам.

**2. Цели и задачи исследования**

Цель исследования:

определение оптимальных способов подготовки шейки матки к родам.

Задачи исследования:

1. . Сравнение частоты и степени выраженности аномалий родовой деятельности в зависимости от способа подготовки к родам.

2. Оценка травматизма родовых путей в зависимости от способа подготовки к родам.

3. Сравнение частоты осложнений в родах для плода в зависимости от способа подготовки.

4. Оценка состояния новорожденного (рост, вес, оценка по шкале Апгар).

**Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ**

**1.1 Факторы, определяющие «зрелость» шейки матки.**

Родовозбуждение (induction of labor) - это искусственное индуцирование родовой деятельности с целью родоразрешения через естественные родовые пути [4].

Подготовка шейки матки к родам (preinduction, cervical ripening) – мероприятия, направленные на созревание шейки матки при отсутствии или недостаточной ее готовности к родам [8,12].

Шейка осуществляет две прямо противоположных функции во время беремен­ности: она поддерживает плод в матке и затем дилатируется с началом родов. Шейка состоит из клеточного компонента и экстрацеллюлярного матрикса (Uldbjerg, Ulmsten, 1990). В последующем происходит дифференциация многих макромолекул, включая коллаген (первичный тип колла­гена I и III), протеогликаны (декорин и бигликан), гликозоаминогликаны (дерматан сульфат, хондроитин сульфат и гепарин сульфат) и нонсульфаты, нон-протеин-связанный гликозаминогликан гиалуронат. В процессе беременности, особенно во второй половине беременности масса шейки увеличивается из-за влияния эстрогенов, прогес­терона и релаксина. Повышение массы шейки матки осуществляется за счет повышения клеточного и внеклеточного компонентов. Показано повышение количества коллагена, протеогликанов, гликозаминогликанов и содержания воды. Гладкомышечные клетки подвергаются гиперплазии и гипертрофии [27].

Готовность организма женщины к родам определяется рядом признаков, появление которых свидетельствует о возможности спонтанного начала родов в ближайшее время либо позволяет рассчитывать на положительный эффект от применения родовозбуждающих средств. К этим признакам относят:

- сформированная родовая доминанта, которая характеризуется преобладанием процессов торможения в коре головного мозга, повышением возбудимости подкорковых структур и спинного мозга;

- изменение соотношения эстрогенов и прогестерона;

-биологическая «зрелостью» родовых путей и плотным прижатием ко входу в малый таз предлежащей части плода [5].

Наибольшее распространение во всем мире для определения «зрелости» шейки матки получила шкала Е. Bishop (1964) в модификации J. Bernett (1966) [1,5,6]. Эффективность подготовки шейки матки к родам не зависит от причин, приводящих к необходимости родоразрешения в 35 недель и более, а определяется степенью зрелости шейки матки и состоянием ее внутреннего зева.

В основу классификации для определения «зрелости» шейки матки положены следующие признаки:

1. Консистенция (степень размягчения) шейки матки.

2. Длина влагалищной части шейки матки.

3. Проходимость цервикального канала.

4. Расположение шейки матки по отношению к проводной оси таза.

5. Местоположение предлежащей части[5,10].

При плохо или недостаточно выраженной степени «зрелости» шейки матки самопроизвольное начало родов в ближайшее время маловероятно. С другой стороны, при преждевременном излитии вод и незрелой шейке матки в начале и середине первого периода родов могут наблюдаться патологические отклонения в сократительной деятельности матки, которые проявляются в гипертонусе нижнего сегмента, в отсутствии синергизма сокращений всех отделов матки и др. В таком состоянии спонтанно начавшиеся роды приобретают патологическое (затяжное) течение, связанное с развитием дискоординированной родовой деятельности, ее слабостью и т.д. [15]. При незрелой или недостаточно зрелой шейке матки роды в 57,2% случаев сопровождаются преждевременным излитием вод, в 44,2% - аномалиями родовой деятельности, и в результате в 16,3% случаев проводятся оперативные вмешательства [6].

Cозревание шейки матки представляет собой активный метаболический процесс, затрагивающий компоненты внеклеточного матрикса ее тканей. Эти изменения увеличивают эластичность тканей шейки. Задержка процессов ее созревания может привести к возникновению осложнений. Например, отсутствие соответствующих изменений до активизации миометрия при доношенном сроке беременности (то есть до начала схваток) может служить причиной длительного прелиминарного периода.

В то же время преждевременное созревание шейки матки может привести к самопроизвольному выкидышу во втором триместре беременности или к развитию спонтанной родовой деятельности и преждевременным родам.

Отдельно необходимо затронуть проблему переношенной беременности. Своевременное родоразрешение женщин в сроке доношенной беременности позволяет предупредить рождение переношенного ребенка и уменьшить риск перинатальных осложнений и отдаленных последствий. Отсутствие «зрелой» шейки матки при сроке беременности 40 нед 5 дней является основанием для соответствующей оценки акушерской ситуации и активной тактики, направленной на подготовку родовых путей. При «незрелой» шейке матки нельзя проводить родовозбуждение и усиливать родовую деятельность из-за опасности нарушения сократительной деятельности матки, возникновения гипоксии и травмы плода [13].

Известно, что при физиологически протекающей беременности подготовка к родам происходит самопроизвольно. Однако у 15-20 % женщин даже с неосложненным течением беременности шейка матки перед родами остается «незрелой» [5]. Отсутствие структурных изменений со стороны шейки матки проявляется в виде ее ригидности (дистоции), которая может носить функциональный характер или быть обусловлена анатомическими изменениями в этом органе в результате рубцовых деформаций (органическая дистоция), что требует специальной терапии [5,10].

В 60-х годах 20-го века были проведены исследования, которые показали, что все изменения в шейке матки во время беременности, в родах и послеродовом периоде могут быть объяснены соединительнотканными превращениями. Шейка матки представляет собой гетерогенный орган, состоящий из фибросоединительной ткани, гладких мышечных волокон, эпителия кровеносных сосудов и крипт, глубоко проникающих в стромальную ткань. Верхняя часть шейки содержит больше гладкомышечных волокон, а во влагалищной ее части преобладает фиброзная ткань. Внеклеточную основу фиброзной соединительной ткани шейки матки составляют коллагеновые волокна и эластин, разделенные основной субстанцией. Коллаген придает ткани устойчивость, а эластин обеспечивает ее эластичность. Во время беременности происходит постепенное замещение мышечной ткани соединительной, образуются «молодые» коллагеновые волокна, обладающие большой гидрофильностью и гибкостью, что обеспечивает цервикальную резистентность и выполнение маткой роли плодовместилища. К сроку родов уменьшается концентрация коллагена и изменяются его физико-химический свойства. Деградация (частичное рассасывание) коллагена - основной признак созревающей шейки матки. В 1978 году было обнаружено повышенное количество частично разрушенного коллагена в биоптатах, взятых из шейки матки перед родами и сразу после родов, в то время как оно было низким в биоптатах, полученных у небеременных фертильных женщин. Процесс деградации коллагена вызывается поверхностно-концентрическим отщеплением молекул от стержневых волокон в сочетании с деструкцией некоторых из них. Частичное рассасывание коллагеновых волокон, изменение концентрации гликопротеина, гликозаминогликана начинается во влагалищной части шейки матки, распространяясь постепенно от наружного зева к внутреннему. Это наблюдение позволило выдвинуть понятие о соединительнотканном «ядре» шейки матки, наличие которого объясняет, почему в процессе «созревания» область внутреннего зева размягчается и раскрывается последней. К родам необычайного развития достигает система разветвленных лакун, расположенных в толще ткани шейки матки. Было выявлено увеличение объема шейки за счет депонирования в них артериальной крови. Это создает эффект дилатации, воздействующей на внутреннюю структуру шейки матки силой и обеспечивающий «дорастяжение» цилиндрической части нижнего сегмента матки. Умеренный эффект дорастяжения является одним из механизмов созревания шейки матки. Изменения микроциркуляторного русла шейки матки используются многими исследователями для оценки ее зрелости. Эти структурно-биохимические сдвиги являются обоснованием появления клинических признаков зрелости шейки матки [5,10].

Степень готовности шейки матки к родам связана с синхронным развитием двух процессов — увеличением степени податливости тканей к деформации (деградация коллагена) и развитием специальной сосудистой системы, активно участвующей в процессе ее раскрытия. В шейке матки рожающей женщины нет организованной гладкомышечной системы, способной влиять на податливость ее ткани. Величина податливости тканей шейки матки влияет на скорость генерации и величину напряжения сокращающегося миометрия. Ригидность тканей шейки обусловливает развитие гипертонических дисфункций матки как при спонтанных, так и при индуцированных родах [25].

Несмотря на большое количество исследований по данной проблеме, четкого и достаточно общепринятого описания морфологических особенностей шейки матки рожающей женщины до сих пор нет [25]. Есть два фактора, определяющих эффективность родового сокращения матки. Первый — степень развития специального сосудистого депо в шейке, определяющего эффективность функционирования собственного гемодинамического механизма дилатации шейки матки, а именно скорость ее раскрытия. Второй — степень податливости тканей шейки к деформации, оказывающая активное влияние на характер миометральной функции тела матки в фазе сокращения.

Пальпаторное определение состояния шейки матки является не только достоверным методом оценки готовности беременной к родам, но и наиболее простым. Впервые в 1942 году De Snoo предложил называть шейку матки «созревшей для родов» при обнаружении в ней путем пальпации разрыхления, укорочения и зияния шеечного канала. В дальнейшем стали учитывать также расположение шейки относительно проводной оси малого таза и местонахождение предлежащей части плода.

В нашей стране методики оценки «зрелости» шейки матки при влагалищном исследовании разрабатывались М.В. Федоровой (1969), А.П. Голубевым (1972), Г.Г. Хечинашвили (1974) и др. [4,5,6].

Проф. Г. Г. Хечинашвили (1974) выделяет 4 разновидности состояния шейки матки в зависимости от готовности ее к родам [27]:

1. «Незрелая» шейка матки – размягчена только по периферии и плотноватая по ходу шеечного канала, а в отдельных случаях плотноватая целиком; влагалищная часть сохранена или слегка укорочена, в отдельных случаях необычно длинная (свыше 4 см). Наружный зев закрыт или пропускает кончик пальца, влагалищная часть представляется «мясистой», толщина ее стенки около 2 см. Предлежащая часть через своды определяется неотчетливо. Шейка располагается в полости малого таза в стороне от проводной оси и средней линии таза, наружный ее зев определяется на уровне, соответствующем середине расстояния между верхним и нижним краями лонного сочленения или даже ближе к верхнему его краю.

2. «Созревающая» шейка матки - размягчена не полностью, все еще определяется участок плотноватой ткани по ходу шееч­ного канала и особенно на уровне внутреннего зева. Влага­лищная часть шейки матки слегка укорочена, у первородящих наружный зев пропускает кончик пальца или, реже, шеечный канал проходим для пальца до внутреннего зева; у повторноро­дящих шеечный канал проходим для одного пальца до внутрен­него зева, реже с трудом за внутренний зев. Имеется существен­ная разница (более 1 см) между длиной влагалищной части шейки и длиной шеечного канала, последний часто изогнут. При проходимости шеечного канала определяется резкий пере­ход последнего на нижний сегмент матки на уровне внутреннего зева в виде циркулярного валика, выступающего в просвет ка­нала. Предлежащая часть пальпируется через своды недоста­точно отчетливо. Стенка влагалищной части шейки все еще до­вольно толстая (до 1,5 см), влагалищная часть шейки может располагаться в стороне от проводной оси таза. Наружный зев определяется на уровне нижнего края симфиза или несколько выше.

3. Не полностью «созревшая» шейка матки – размягчена почти полностью, лишь в области внутреннего зева еще опре­деляется участок плотноватой ткани; укорочена, канал во всех случаях проходим для одного пальца за внутренний зев, у пер­вородящих - с трудом; шеечный канал часто изогнут. Разница между длиной влагалищной части шейки и длиной шеечного канала все еще существенна (не менее 1 см); отсутствует плав­ный переход шеечного канала на нижний сегмент. Предлежа­щая часть пальпируется через своды довольно отчетливо, но не настолько, чтобы можно было определить ориентиры на ней. Стенка влагалищной части шейки заметно истончена (до 1 см), а сама влагалищная часть располагается ближе к проводной оси и срединной линии таза. Наружный зев определяется на уровне нижнего края симфиза, а иногда и ниже, но не доходит до уровня седалищных остей.

4. «Зрелая» шейка матки - полностью размягчена; укоро­чена или резко укорочена; шеечный канал свободно пропускает один палец и более, не изогнут и имеет типичную форму для перво- и повторнородящих, а также плавно переходит на ниж­ний сегмент в области внутреннего зева. Через своды достаточно отчетливо пальпируется предлежащая часть плода. Стенка влагалищной части шейки значительно истончена (до 4-5 мм), влагалищная часть расположена строго по про­водной оси таза и не отклонена ни к одной из боковых его сте­нок; наружный зев определяется на уровне седалищных остей.

Достаточно часто в России используется схема М.S. Burnhill (1962) в модификации Е.А. Чернухи. При этой методике при влагалищном исследовании определяют консистенцию шейки матки, ее длину, расположение ее по отношению к проводной оси таза и проходимость цервикального канала. Каждый признак оценивают от 0 до 2 баллов. При суммарном количестве 0-2 балла шейку матки следует считать незрелой, 3-4 балла - недостаточно зрелой, 5-8 баллов - зрелой. Однако за рубежом наибольшее распространение получила шкала Е.Н. Bishop (1964), где, кроме указанных выше признаков, учитывают местонахождение предлежащей части плода. Каждый признак оценивают от 0 до 2 баллов. При оценке 0-4 баллов шейку матки считают «незрелой», 5 баллов - недостаточно зрелой, «недозрелой», более 5 – «зрелой» [4,5,6, 27].

Таблица 1. Шкала оценки степени зрелости шейки матки по Bishop [4, 27]

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Признак** | **Степень зрелости, баллы** | | |
| 0 | 1 | 2 |
| Раскрытие шейки  матки, см | Меньше 1,5 | 1,5-3 | 3 |
| Длина шейки матки, см | 1,5 и более | 1,5-0,5 | 0,5 и меньше |
| Местоположение  предлежащей части плода\* | -2 и выше | -1 | 0 или ниже |
| Консистенция шейки матки | Плотная | Средней плотности (Размягчена по периферии, область внутреннего зева плотная) | Мягкая |
| Положение шейки матки (по отношению к оси таза) | Кзади | Кзади или кпереди | По проводной оси |
| Проходимость шеечного канала | Наружный зев закрыт или пропускает кончик пальца | Канал проходим до внутреннего зева | Канал про-ходим для одного и более пальцев за внутренний зев |

Примечание:\*Место нахождения предлежащей части плода (головки):

-3 - головка над входом в малый таз

-2 - головка прижата ко входу в малый таз

-1 - головка малым сегментом во входе в малый таз

0 - головка большим сегментом во входе в малый таз

+1 - головка в широкой части полости малого таза

+2 - головка в узкой части полости малого таза [4, 27].

Актуальное значение приобретают способы подготовки шейки матки к родам при недостаточно выраженной ее зрелости и необходимости быстрого родоразрешения.

Учение о готовности шейки матки к родам, развитие которого во многом связано с отечественным акушерством, помогает понять как пальпаторнотопографически характеристика шейки матки связана с развитием процессов изменения податливости тканей шейки и развитием в ее соединительнотканной основе мощного сосудистого депо. В настоящее время используется для этой цели специальный метод УЗИ, который позволяет объективно характеризовать готовность шейки матки к родам и уточнять параметры этой готовности. В основе метода лежит способ УЗ-характеристики шейки матки, описанный С. Л. Воскресенским [26, 27], который дополнен цервикометрией и гистометрией, позволяющей определять «оптическую плотность» ткани. Для стандартного сонографического обследования шейки матки используется влагалищный датчик в 6,5 МГц и УЗ - аппарат Hitachi EUB-515A. Методика получения метрической информации включает измерение длины цервикального канала, его ширины, диаметров шейки в области наружного и внутреннего зева, толщины передней и задней стенок шейки, объема площади продольного сечения шейки. В трех локациях передней стенки шейки матки и в трех задней стенки на площади в 10 мм2 каждая производится УЗ - гистометрия ткани (на исследуемой площади в 10 мм2 в среднем оценивается около 280– 288 пикселов), что позволяет на основании косвенных (эхогенность) признаков судить о морфофункциональном состоянии ткани, определяющем ее податливость. Данные гистометрии соотносятся с характеристикой шейки матки по Бишопу. Предпосылкой к выбору данного метода явилось представление о том, что ткань шейки, в которой происходят процессы деградации коллагена, накапливания жидкости и развития сосудов, меняет свои «оптические» характеристики, что может быть качественно и количественно зарегистрировано при УЗ - исследовании. Процесс «созревания» шейки — это процесс динамический и быстротекущий. В этой ситуации важным является не временная, а ситуационная воспроизводимость изображения, и положительной особенностью методики является то, что она позволяет это осуществлять [25].

Таблица 2. Сравнение УЗ-цервикогистометрических характеристик готовности шейки матки к родам с балльной оценкой по Бишопу [25]

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Варианты состояния шейки | Методы оценки шейки | | | |
|  | Оценка по Бишопу (баллы) | Оценка развития специальной сосудистой сети шейки (баллы) I | Оценка гистометри  ческих данных (баллы) II | Суммарная оценка УЗЦ оценка состояния шейки матки (баллы) I + I I |
| 1-й тип («гиперэхогенная») | 5 < | 1 | 1 | 2 |
| 2-й тип («полиэхогенная») | 8 < | 2 | 2 | 4 |
| 3-й тип («гипоэхогенная») | > 8 | 3 | 3 | 6 |

При визуальной оценке шейки матки можно выделить три основных варианта:

* I вариант (гиперэхогенный). Шейка с высокой эхоплотностью тканей (гиперэхогенная), с почти неразвитиым сосудистым депо и высокими показателями оптической плотности тканей.
* II вариант (полиэхогенный). Шейка с неравномерной эхоплотностью тканей (с гипер- и гипоэхогенными участками), с неравномерно развитыми сосудами. III вариант (гипоэхогенный). Шейка с низкой эхоплотностью тканей (гипоэхогенная), признаками хорошо развитой специальной сосудистой сети и низкой оптической плотностью тканей. I тип соответствует «незрелой» шейке матки, II тип можно расценивать, как «созревающую» шейку матки.
* III тип соответствует «зрелой» шейке. Однако очень важным оказалось то, что многофокусное зондирование тканей шейки в зонах, которые определяли, в конечном счете, ее податливость, позволяло вносить существенные прогностические коррективы.[25]

В итоге, выбор способа подготовки шейки матки осуществляется с учетом следующих факторов:

1. Показания и срочность родоразрешения.

2. Степень «зрелости» шейки матки и ее длина.

3. Состояние микробиоценоза влагалища.

4. Состояние плода.

5. Степень риска развития аномалии родовой деятельности.

6. Степень инвазивности метода подготовки.

**1.2 Подготовка шейки матки к родам.**

Основополагающие принципы протокола подготовки шейки матки к родам и родовозбуждения:

1. Наличие стратегии проведения преиндукции и индукции родов (в зависимости от состояния шейки матки, имеющегося запаса времени, паритета родов).

2. Соблюдение этапности подготовки шейки матки и родовозбуждения.

3. Методологический подход, учитывающий влияние препаратов и методов на процессы созревания шейки матки и индукции маточных сокращений [4].

При определении «незрелости» шейки матки в 39 недель могут быть проведены следующие мероприятия для подготовки шейки матки к родам [4]:

1. немедикаментозные методы;
2. инструментальные (методы иглорефлексотерапии, массаж, интраназальная электростимуляция, акупунктура, электростимуляция сосков молочных желез и др.);
3. введение ламинарий;
4. местное применение простагландинов;
5. назначение спазмолитических средств;
6. синтетические антигестагены.

**1.3 Применение седативных и спазмолитических препаратов.**

В большинстве случаев для подготовки шейки матки к родам можно ограничиться назначением с 38 недель беременности спазмолитических средств. Одним из наиболее часто назначаемых спазмолитиков является гиосцина бутилбромид.

Гиосцина бутилбромид (hyoscine butylbromide, торговое название бускопан)- селективный блокатор м-холинорецепторов; м-холинолитик, спазмолитическое средство. Он понижает тонус гладких мышц внутренних органов, снижает их сократительную активность, вызывает уменьшение секреции экзокринных желез. Гиосцина бутилбромид - полусинтетическое производное гиосциамина - алкалоида, содержащегося в красавке, белене, дурмане, скополии; четвертичное аммониевое соединение. Наряду со стимуляцией родовой деятельности показано применение 2,5 мл бускопана внутримышечно.[9].

Главной характеристикой гиосцина бутилбромида является способность вызывать местную миорелаксацию за счет влияния на м-холинорецепторы гладкой мускулатуры (происходит подавление внутриклеточного тока кальция) в сочетании с плохой абсорбцией в системный кровоток. С учетом селективности гиосцина бутилбромида (воздействие только на м-холинорецепторы спазмированной мускулатуры) и его низкой биодоступности в международной практике существует опыт его применения и при позднем раскрытии зева матки во время родов. Отмечено, что в ряде случаев его эффект превосходит эффект дротаверина и папаверина. Накоплен многолетний клинический опыт применения гиосцина бутилбромида в акушерстве, отраженный в базе Кокрейновской библиотеки. В 1952 году описаны результаты по клиническому его использованию в практике родовспоможения в Германии. Уста­новлено, что применение гиосцина бутилбромида для подготовки шейки матки к родам благоприятно сказывается на их течении и исходе. В 2005 году были получены результаты, свидетельствующие о высокой эффективности гиосцина бутилбромида по укорочению длительности первого периода родов (периода раскрытия) у женщин, получавших в активную фазу родов свечи гиосцина бутилбромида, по сравнению с теми роженицами, которым гиосцина бутилбромид не назначался [5,11].

Противопоказания при применении гиосцина бутилбромида - глаукома, доброкачественная гиперплазия предстательной железы, стеноз привратника, тахиаритмии, мегаколон, механическая кишечная непроходимость, острый отек легких, выраженный атеросклероз сосудов головного мозга. Побочные действия, связанные с применением данного препарата это - сухость во рту, сухость кожных покровов, тахикардия; возможна задержка мочи (обычно слабо выражена и разрешается самостоятельно). Аллергические реакции: в редких случаях - кожные проявления, анафилаксия с эпизодами затрудненного дыхания [18].

Также применяются свечи с красавкой и папаверин.

Свечи с красавкой (Красавки экстракт Belladonna extractum) - один суппозиторий содержит активный компонент: красавки листьев экстракт сухой стандартизованным с содержанием суммы алкалоидов красавки в пересчете на гиосциамин от 0,95 — 1,05% - 15 мг*;* вспомогательные вещества: фенол - 1,4мг, макрогол-1500 - 1785,24 мг, макрогол-400 - 198,36 мг. Они обладают спазмолитическим, противовоспалительным и обезболивающим действием. Экстракт красавки содержит алкалоиды группы атропина (атропин, гиосциамин, скополамин, апоатропин). Сумма активных веществ расслабляет гладкую мускулатуру желудочно-кишечного тракта, желче- и мочевыводящих путей. Действие препарата на организм проявляется уменьшением секреции слюнных, желудочных, бронхиальных, потовых желез (последние получают симпатическую холинергическую иннервацию), поджелудочной железы, учащением сердечных сокращений (вследствие уменьшения тормозящего действия на сердце блуждающего нерва), понижением тонуса гладкомышечных органов (бронхи, органы брюшной полости).

Механизм действия: атропин является экзогенным лигандом - антагонистом холинорецепторов. Способность атропина связываться с холинорецепторами объясняется наличием в его структуре фрагмента, роднящего его с молекулой эндогенного лиганда — ацетилхолина. Блокируя м-холинорецепторы, он делает их нечувствительными к ацетилхолину, образующегося в области окончаний постганглионарных парасимпатических (холинергических) нервов. Фармакокинетика*:* атропин легко всасывается из ЖКТ, проникает через слизистые оболочки и с током крови распределяется по всему организму. Проникает через гематоэнцефалический барьер, через плаценту и обнаруживается в материнском молоке. Частично метаболизируется в печени, выводится с мочой, как в виде метаболитов, так и в неизменном виде. Период полувыведения составляет 4 ч. Свечи с красавкой действуют на мышечные волокна органов брюшной полости, в том числе матки и шейки, снимая с них спазмы и расслабляя их. Противопоказания: гиперчувствительность к компонентам препарата, глаукома, хронические респираторные инфекционные заболевания, аденома предстательной железы, тахиаритмия, тиреотоксикоз, сердечная недостаточность, стеноз привратника и гипертрофия простаты; предрасположение к задержке мочеиспускания. Введение – ректально, по одному суппозиторию 1-2 раза в сутки. При повышенной чувствительности к препарату возможны: аллергические реакции, сухость во рту, жажда, тахикардия, атония кишечника, задержка мочи, запоры, расширение зрачков, переходящее нарушения зрения, светобоязнь, гиперемия кожи век, головная боль, головокружение, повышение температуры тела. Алкалоиды красавки ослабевают действия м-холиномиметиков и антихолинэстеразных средств, кортикотропина, кетоконазола, противосвертывающих средств, уменьшают продолжительность действия средств для наркоза. Алкалоиды красавки увеличивают терапевтическое действие антихолинергических средств и антидепрессантов. Фармакологическая несовместимость с аминазином, дипразином, кофеином, кофеин-бензоатом натрия, пилокарпином, прозерином, тиамином бромидом. [16, 17]

Папаверина гидрохлорид (Papaverine hydrochloride) - миотропный [спазмолитическое средство](https://health.mail.ru/drug/rubric/C04/). Ингибирует ФДЭ, вызывает накопление в клетке цАМФ и уменьшает содержание внутриклеточного кальция. Снижает тонус гладких мышц внутренних органов (ЖКТ, дыхательной, мочевыделительной, половой системы) и сосудов. Вызывает расширение артерий, способствует увеличению кровотока, в т.ч. церебрального. Оказывает гипотензивное действие. В высоких дозах снижает возбудимость сердечной мышцы и замедляет внутрисердечную проводимость. При применении в средних терапевтических дозах действие на ЦНС выражено слабо. Биодоступность составляет 54%. Связывание с белками [плазмы](https://health.mail.ru/drug/plazma/) - 90%. Хорошо распределяется в организме, проникает через гистогематические барьеры. Метаболизируется в печени. T1/2 - 0.5-2 ч. Возможно увеличение до 24 ч. Выводится почками в виде метаболитов. Полностью удаляется из крови при диализе. При подготовке ШМ к родам используют в виде различных лекарственных форм: внутрь – таблетки по 40 - 80мг 3 раза в день, раствор для внутримышечного и внутривенного введения по 2.0 - 4.0мл, ректально - по 20-40 мг 2-3 раза/сут. Побочные действия: тошнота, запоры, сонливость, повышенная потливость, артериальная гипотензия, повышение активности печеночных трансаминаз. C осторожностью применяется при состояниях после черепно-мозговой травмы, при хронической [почечной недостаточности](https://health.mail.ru/disease/pochechnaya_nedostatochnost/), при недостаточности функции надпочечников, гипотиреозе, гиперплазии предстательной железы, наджелудочковой тахикардии, шоковых состояниях. Противопоказан при тяжелой печеночной недостаточности.

**1.4 Применение натуральных и искусственных ламинарий.**

Подготовки шейки матки с применением натуральных и искусственных ламинарий относится к механическому типу подготовки.

Натуральные ламинарии - это морские водоросли, которые встречаются в северных и дальневосточных морях. В акушерстве и гинекологии используются два вида ламинарий: Laminaria digitata (пальчаторассеченная) и Laminaria japonica (японская). [5,6]

Основным действующим началом ламинарий являются полисахариды (главным образом натриевые, кальциевые и магниевые соли альгиновых кислот). Альгиновые кислоты являются по химической структуре полиуронидами и представляют собой линейные полимеры. Благодаря полисахаридам высушенные ламинарии способны быстро поглощать воду из окружающей среды, увеличиваясь в размерах. Кроме указанных полисахаридов, ламинарии содержат белковые вещества, аминокислоты, маннит, микроэлементы (в том числе йод), витамины.

Из специально обработанных ламинарий изготавливаются палочки длиной 6-7 см и диаметром 2-3 мм. Через палочку пропускают прочную шелковую нить, за которую извлекается использованный расширитель. Благодаря гигроскопичности уже через 3-4 часа после попадания в жидкость ламинария разбухает в поперечнике, достигая максимума расширения в 3-5 раз через 24 часа, а консистенция ее из плотной превращается в значительно более мягкую и напоминает резиновую. Важной положительной особенностью является то, что, расширяя цервикальный канал до 9-12 мм, ламинария после разбухания остается неизменной по длине [4,5,10].

Ламинария воздействует на шейку матки не только за счет приложения радиальной силы, но и путем удаления воды из цервикальной стромы. Как говорилось выше, шейка матки образована в основном из волокнистой соединительной ткани. Плотная мускулатура составляет немногим более 15% от массы шейки и не концентрируется в мышцы. В наибольшей степени цервикальная ткань состоит из длинных сложных молекул протеогликана, растянутых на ядрах гиалуроновой кислоты. Боковые цепи ядра гиалуроновой кислоты нагружены, и вследствие того, что нагрузка неравномерная, молекула свертывается в длинную спираль. Внутри спиральных молекул находятся молекулы воды. Процесс цервикального расширения, по-видимому, включает извлечение молекул воды из витков спиральных молекул.

Недостатки применения ламинарий:

- нечасто сопутствующая их введению острая боль;

- умеренно выраженная боль спастического характера во время нахождения палочек в цервикальном канале;

- возможны смещения палочек во влагалище;

- необходимо неопределенное количество палочек для достаточного расширения цервикального канала (от 2-3 до 10-12);

- требуется достаточно длительное время для получения клинического эффекта (до 16-24 часов и более);

- имеется риск инфекционных осложнений, а также аллергических реакций;

Имеются следующие положительные стороны использования ламинарий для подготовки шейки матки к родам:

- достаточно высокая эффективность созревания шейки;

-низкая частота осложнений и побочных эффектов;

-наличие комплекса биологически активных веществ, которые благоприятно влияют на слизистую оболочку [4,6,10].

**1.5 Применение лекарственных средств токолитического действия.**

В настоящее время термин «токолитики» используют лишь в

отношении β2 - АМ, т.к. они достаточно эффективны и малотоксичны для матери и плода.

Используемые в качестве токолитиков фенотерол, тербуталин, гексопреналин и ритодрин избирательно стимулируют β2адренорецепторы (β2-АР). Эти рецепторы располагаются в основном на постсинаптических мембранах гладких мышц бронхов, сосудов и матки. При стимуляции β2-АР активируется аденилатциклазная система, увеличивается содержание циклического аденозинмонофосфата, стимулируя работу кальциевого насоса. Внутриклеточная концентрация кальция в миофибриллах понижается, что приводит к расслаблению гладких мышечных клеток. Это вызывает расширение бронхов, кровеносных сосудов, уменьшение сократительной активности и тонуса миометрия. Уменьшение частоты и интенсивности сокращений матки улучшает маточно-плацентарный кровоток, в результате чего возрастает концентрация кислорода в крови плода. Бронхолитическое действие ЛС приводит к купированию бронхоспазмов различной этиологии, увеличению частоты и объема дыхания, улучшению функции мерцательного эпителия бронхов. Некоторые β2-АР расположены пресинаптически на нервных окончаниях. При их стимуляции увеличивается содержание медиатора в синаптической щели, и, следовательно, усиливается его действие на рецепторы постсинаптической мембраны. В сердце такими рецепторами являются β2-АР, т.е. β2-АМ увеличивают ЧСС и их силу, чему способствует реакция сердца на расслабляющее действие ЛС на сосуды [18].

Некоторые β2-АР расположены пресинаптически на нервных окончаниях. При их стимуляции увеличивается содержание медиатора в синаптической щели, и, следовательно, усиливается его действие на рецепторы постсинаптической мембраны. В сердце такими рецепторами являются β2-АР, т.е. β2-АМ увеличивают ЧСС и их силу, чему способствует реакция сердца на расслабляющее действие ЛС на сосуды. β2-АМ угнетают дегрануляцию тучных клеток и тем самым уменьшают высвобождение из них гистамина, лейкотриенов C4, D4, E4 и факторов хемотаксиса нейтрофилов. ЛС данной группы могут вызывать повышение уровня глюкозы в плазме крови и снижать уровень калия.

Фармакокинетика: в качестве токолитических средств препараты данной группы применяются внутрь и внутривенно. ЛС обычно хорошо всасываются из ЖКТ. После многократного в/в введения тербуталина период полувыведения составляет 16— 20 ч. При приеме с пищей биодоступность уменьшается на 14—15%. Период полувыведения сальбутамола составляет 2— 7 ч, а фенотерола — 22 мин. ЛС этой группы с разной интенсивностью проходят через биологические барьеры, однако необходимо всегда учитывать возможность проникновения через плацентарный барьер и вероятность влияния ЛС на плод. ЛС группы подвергаются интенсивному метаболизму в печени, у них отмечается эффект первого прохождения. Метаболиты в виде неактивных сульфатных конъюгатов выводятся с мочой, желчью, грудным молоком.

β2-АМ назначают главным образом при преждевременной родовой деятельности (при этом ЛС данной группы могут задержать роды по крайней мере на 48 ч), для профилактики преждевременных родов, при угрозе самопроизвольного выкидыша (после 16 недель), при дискоординированной родовой деятельности, плацентарной недостаточности, гипертонусе матки. Некоторые ЛС применяют при первичной дисменорее. По другим показаниям β2-АМ используют для профилактики и купирования бронхоспазма различной этиологии. Отдельные ЛС эффективны при острой сердечной недостаточности, фиброзном цистите [17, 18].

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 инфузий 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 инфузоматов: 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.

При применении β2-АМ отмечают тошноту, снижение АД, тахикардию. Возможно появление тремора, головной боли, головокружения, беспокойства, слабости, нарушение сна. При передозировке выраженность перечисленных эффектов нарастает, появляются судороги, потливость, аритмии, артериальная гипотония, рвота, гипергликемия, сменяющаяся гипогликемией, нарушение сознания и т.д. Для лечения используют промывание желудка, активированный уголь и симптоматическую терапию. Так как β2-АМ могут отрицательно влиять на сердечно-сосудистую систему матери и/или плода, рекомендуется проводить контроль за АД и ЧСС пациентки и ЧСС плода. Для устранения побочных эффектов β2-АМ можно комбинировать с верапамилом (антагонисты кальция), который не только снимает побочные действия, но и сам подавляет сократительную активность матки.

β2-АМ противопоказаны при гиперчувствительности (в т.ч. к сульфитам), при сердечно-сосудистых заболеваниях матери, нарушениях сердечного ритма и аномалиях развития плода, в I триместре беременности, при преждевременной отслойке плаценты (нормально или низко расположенной), кровянистых выделениях или кровотечениях при предлежании плаценты, преэклампсии, эклампсии, а также при тяжелых заболеваниях печени и почек, гипокалиемии, закрытоугольной глаукоме, сахарном диабете, гипертиреозе, феохромоцитоме. ЛС данной группы не рекомендуют назначать во время лактации.

**1.6. Применение блокаторов кальциевых каналов.**

Блокаторы кальциевых каналов, или антагонисты кальция (АК) – это лекарственные вещества, тормозящие вход ионов кальция внутрь клеток по кальциевым каналам. Кальциевые каналы представляют собой белковые образования, через которые по направлению в клетку и из клетки двигаются ионы кальция. Эти заряженные частицы участвуют в образовании и проведении электрического импульса, а также обеспечивают сокращение мышечных волокон сердца и сосудистых стенок.

Впервые показано, что при сочетанном применении β-АМ и блокатора кальциевых каналов отмечается синергизм в отношении токолитического эффекта. Результаты экспериментальных исследований могут быть использованы при выборе режима назначения препаратов, их доз, что может быть использовано для более эффективной подготовки к родам. В последние годы в современном акушерстве предложен ряд новых методов подготовки беременных к родам при отсутствии биологической готовности к родам или при досрочном прерывании беременности. Однако проблема эффективной подготовки к родам представляется далеко нерешенной. Это обусловлено тем, что ни один из успешных способов ускорения созревания шейки не действует исключительно на шейку, все они имеют тенденцию усиливать сокращения миометрия и тем самым привести к осложненному течению беременности и родов. Обоснованием к разработке и применению в акушерской практике сочетания адренергических средств и блокаторов кальциевых каналов с целью подготовки беременных к родам послужило выявление важного факта, что в регуляции сократительной деятельности матки человека и животных во время беременности определяющее место занимает β-адренергический механизм. Именно благодаря ему происходит ингибирование спонтанной и вызванной сократительной активности миоцитов при беременности, а предродовое снижение степени этого влияния является необходимым этапом в развитии родовой деятельности [24].

При отсутствии биологической готовности к родам и при ослож­ненном течении беременности (легкие формы гестоза, нарушение жизне­деятельности плода, тенденция к перенашиванию и др.) в течение трех-пяти дней рекомендуется осуществлять внутривенное введение раствора β-АМ гинипрала в дозе 10 мкг/2 мл ампулы (в одной ампуле объемом 2 мл содержится 0,01 мг сульфата гексоапреналина в стабилизированном изотоническом растворе хлорида натрия) в 500 мл изотонического раство­ра хлорида натрия. Инфузию необходимо проводить со скоростью 40 ка­пель в 1 мин (0,04 мкг/мин) в течение 3 часов, под контролем КТГ; АД; ЧСС, которое не должно превышать 100 уд в 1 минуту. Одновременно необходимо вво­дить внутривенно капельно 2,5 мг верапамила. Указанную дозу препарата разводят в 100 мл 0,9% раствора натрия хлорида непосредственно перед употреблением для получения концентрации 25,0 мкг/мл. Инфузия про­должается в течение 50 мин со скоростью 40 кап в 1 минуту[27].

С целью подготовки беременных к родам, при отсутствии био­логической готовности к родам, в течение 5-7 дней введение гинипрала осуществляется по той же методике, что и для предыдущего варианта, с частотой капель 20 в 1 мин (0,02 мкг/мин). При этом продолжительность инфузии составляет 5 ч. Сразу после окончания инфузии гинипрала последний необходимо назначать в дозе 0,5 мг (1 таблетка) с интервалом 6 часов одновременно с началом инфузии назначается верапамил перорально в дозе 40 мг с интервалом 6 часов. Рекомендуется применение перфузора при введе­нии указанных препаратов.

Наиболее часто используемый препарат - верапамил (Veropamil) - селективный блокатор кальциевых каналов I класса, производное дифенилалкиламина. Оказывает антиангинальное, антиаритмическое и антигипертензивное действие.

Антиангинальный эффект связан как с прямым действием на миокард, так и с влиянием на периферическую гемодинамику (снижает тонус периферических артерий). Блокада поступления кальция в клетку приводит к уменьшению трансформации заключенной в макроергических связях АТФ энергии в механическую работу, снижению сократимости миокарда. Уменьшает потребность миокарда в кислороде, оказывает вазодилатирующее, отрицательное ино- и хронотропное действие.

Верапамил существенно снижает AV проводимость, удлиняет период рефрактерности и подавляет автоматизм синусового узла. Увеличивает период диастолического расслабления левого желудочка, уменьшает тонус стенки миокарда. Оказывает антиаритмическое действие при наджелудочковых аритмиях.

При подготовке беременных к родам гинипралом и верапамилом необходимо строго соблюдать показания и противопоказания применения данных препаратов в акушерской практике [27].

**1.7 Применение синтетических антигестагенов.**

Одним из перспективных путей медикаментозной подготовки к родам является использование антагонистов прогестерона - антигестагенов. Известно, что прогестерон предотвращает развитие генерализованных сокращений матки при беременности, блокируя синтез белков межклеточных соединений. В родах действие прогестерона компенсируется выработкой эндогенных антигестагенов. Синтетические антигестагены стимулируют освобождение интерлейкина-8 в хориодицедуальных клетках, повышая чувствительность миометрия к простагландинам, устраняют угнетающее действие прогестерона на синтез основного белка межклеточных контактов, рецепторы окситоцина и простагландинов и способствуют преобразованию разрозненных сокращений утеромиоцитов в генерализованные эффективные сокращения. По данным разных авторов, антигестагены резко увеличивают сократительную активность матки, усиливают безболезненное расширение шейки матки за счет ее одновременного укорочения и размягчения [7, 19].

Сравнительно недавно в практическом акушерстве стал использоваться синтетический антигестаген - мифепристон. Мифепристон (Mifepristone) - синтетический антигестаген, конкурирующий с прогестероном на уровне его рецепторов. Препарат оказывает выраженное влияние на состояние шейки матки, что крайне важно для успешных родов. Мифепристон снимает тормозящее влияние прогестерона на экспрессию гена проколлагеназы и стимулирует высвобождение металлопротеиназ и коллагеназы. Мифепристон не вызывает гиперактивности миометрия, методика его применения проста, неинвазивна. Возможно применение его у беременных с воспалительными явлениями во влагалище, когда использование других методов противопоказано [7].

Следует обратить внимание, что если через три дня от начала приема мифепристона в сроке беременности более 41 недели не наблюдается достаточной зрелости шейки матки или развития родовой деятельности, то также высока вероятность неудачи попыток применения простагландинов для родовозбуждения [4].

Показания для применения мифепристона (при целом плодном пузыре):

- доношенная беременность при отсутствии биологической готовности к родам («незрелая» шейка матки);

- гестоз (легкие и средние формы);

- гемолитическая болезнь плода (легкие формы);

- переношенная беременность;

- тазовое предлежание (при массе плода менее 3500 г);

- хроническая плацентарная недостаточность и гипотрофия плода.

Противопоказания для применения мифепристона:

-хроническая надпочечниковая недостаточность и/или длительная кортикостероидная терапия;

- гиперчувствительность, острая или хроническая почечная и/или печеночная недостаточность;

- порфирия, анемия, нарушения гемостаза;

- воспалительные заболевания женских половых органов;

- наличие тяжелой экстрагенитальной патологии;

- курящие женщины старше 35 лет [4,10].

Особенности фармакокинетики мифепристоназаключаеются в том, что при пероральном приеме препарат быстро абсорбируется в желудочно-кишечном тракте. Мифепристон связывается с белками плазмы (альбумином и кислым α1-гликопротеином) на 98%, его абсолютная биодоступность составляет 69%. Пик концентрации в сыворотке крови достигается через 1,5 ч от приема. Период полувыведения - 18 ч, метаболизируется в печени [7]. Способ применения и дозы: используется при целом плодном пузыре.

Принимается мифепристон перорально в дозе 200 мг (1 таблетка) один раз в сутки в течение двух дней с интервалом 24 ч. Препарат принимается в присутствии врача, и вся схема подготовки проводится в стационаре под наблюдением медицинского персонала [7].

При отсутствии регулярной родовой деятельности через 48—72 ч после последнего приема мифепристона повторно производится оценка состояния шейки матки и, при необходимости, продолжается подготовка к родам простагландинами, а при «зрелой» шейке матки показана амниотомия.

При преждевременном излитии околоплодных вод на фоне отсутствия готовности мягких родовых путей к родам у беременных доношенного срока рекомендуется применять активно выжидательную тактику в сочетании с антигестагенами по 0,2 грамма перорально, дважды, с промежутком 6 часов [28].

Установлено, что применение мифепристона при активно-выжидательной тактике ведения срочных родов после преждевременного излития околоплодных вод в отсутствие биологической готовности организма к родам позволяет снизить частоту аномалий родовой деятельности, оперативного родоразрешения, гипоксии плода и асфиксии новорожденного [28].

В настоящее время имеется ограниченное число исследований как отечественных, так и зарубежных, посвященных изучению эффективности мифепристона для подготовки шейки матки к родам и родовозбуждению. Небольшое число российских публикаций обусловлено тем, что официально использование мифепристона (мифепригин) разрешено только с апреля 2003 г (информационное письмо Министерства здравоохранения РФ от 11.04.03 № 2510/3794-03-32) [20,21,22]. Также недостаточно научных работ, свидетельствующих о его безопасности для матери и плода в III триместре беременности, особенно при различных осложнениях ее течения [7].

Установлено, что наиболее эффективным является назначение мифепристона при исходной степени зрелости шейки матки не менее 5 баллов по шкале Бишопа при различных формах ее дистоции. Показано, что у беременных с исходно «незрелыми» родовыми путями (1-4 балла по шкале Бишопа) для достижения оптимального уровня «созревания» шейки матки наиболее эффективным является применение мифепристона в сочетании с предварительным введением литической смеси или натрия оксибутирата. Доказано, что использование мифепристона у женщин с осложненным течением беременности не оказывает отрицательного влияния на состояние матери, плода и новорожденного ребенка [4,7,9].

Оптимальный срок беременности, при котором преиндукция мифепристоном является максимально эффективной 40 недель 4 дня – 40 недель 5 дней. Продолжение подготовки к родам при недостаточной эффективности мифепристона является целесообразным в определенных клинических ситуациях, однако следует учитывать снижение эффективности применяемых методов и повышенный риск родоразрешения путем операции кесарева сечения [19].

**1.8 Местное применение простагландинов.**

Разработка медикаментозных методов подготовки к родам базируется на том, что основными в развитии родовой деятельности являются гормональные факторы: материнские (окситоцин, простагландины), плацентарные (эстрогены и прогестерон) и плодовые гормоны коры надпочечников и задней доли гипофиза, которые изменяют на уровне плаценты метаболизм стероидных гормонов (снижение продукции прогестерона и повышение уровня эстрогенов).

ПГ относятся к местным гормонам и синтезируются во многих тканях: в семенных пузырьках, матке, мозге, тромбоцитах, миокарде, эндокринных железах. Важнейшим физиологическим действием ПГ является их способность вызывать сокращение гладких мышц. В небольшом количесвте ПГ образуются в матке постоянно и как аутакоиды («местные гормоны») оказывают сосудорасширяющий и цитозащитный эффекты, улучшая кровообращение в плаценте. При родах их количество резко возрастает (механизмы не ясны) и они начинают участвовать в инициировании и усилении схваток [16 ].

Разработана группа синтетических лекарственных препаратов, которая по своему свойству сходна с ПГ класса ПГЕ1, вырабатываемых в организме женщины. ПГ обладают утеротонизирующим (повышают [тонус матки](http://baby-calendar.ru/mama/matka-pri-beremennosti/tonus-matki/) и стимулируют [сокращения миометрия](http://baby-calendar.ru/rody/shvatki/) – мышечного слоя матки), подготавливают родовые пути к [родовой деятельности](http://baby-calendar.ru/rody/rodovaya-deyatelnost/). Особенности фармакокинетики ПГ заключается в том, что ПГ быстро инактивируются в организме, поэтому вводят обычно в/в капельно. Роды наступают через 1-4 часа. Метаболизм ПГ происходит в печени, легких, почках. Выделяются метаболиты почками.

Способность ПГ влиять на сократительную активность матки легла в основу их использования в практическом акушерстве для стимуляции родовой деятельности и для вызывания искусственного аборта. Для первых двух триместров нормальной беременности характерен низкий уровень синтеза ПГ: простагландиновая система матки настроена, прежде всего, на сохранение беременности [14]. Напротив, подготовка матки к родам – это процесс постепенного созревания ферментных систем, продуцирующих простагландины, накопления их предшественников и последующего усиленного синтеза. Завершением данного процесса является индукция и самоускоряющийся процесс родов. Учитывая свойства ПГ, они достаточно широко применяются в акушерской практике в виде лекарственных препаратов для медикаментозной дилятации шейки матки, при необходимости индукции родов (минпростин, энзапрост, сульпростон). Местное применение обычно предпочтительнее системного, так как вызывает значительно меньше побочных явлений. Использование ПГ в комплексе с антипрогестинами для медикаментозного аборта (мизопростол (мизоньювел) и мифепристон (мифолиан) является весьма перспективной альтернативой инструментальным методам удаления плодного яйца. Следует отметить основные побочные эффекты препаратов ПГ: тошнота, диарея, рвота, головная боль, гипертермия, абдоминальные боли. Менее часто могут возникнуть: сухость в глотке, фарингит, ларингит, бронхоспазм, парестезии, слабость, тремор, сонливость, чувство страха, транзиторные нарушения зрения (диплопия), шум в ушах, головокружение, гипотензия, гипертензия, аритмии, брадикардия, тахикардия, кашель, диспноэ, гипервентиляция, эндометрит, гематурия, мышечная боль, чувство жара, полидипсия, псевдо - симптомы диабета.

Учитывая возможность развития достаточно серьёзных осложнений, применение ПГ допустимо исключительно в условиях стационара, при наличии всех возможностей для оказания квалифицированной помощи. Препараты ПГ противопоказаны: при острых воспалительных заболеваниях тазовых органов, активных заболеваниях сердца, лёгких, печени, почек, глаукоме, бронхиальной астме, эпилепсии, а также в случаях, когда имеются акушерские противопоказания к использованию окситоцина: клинически значимое несоответствие размеров таза и головки плода, нежелательные его предлежания, а также предлежание плаценты, предлежание или выпадение пуповины, наличие рубцов на матке (после кесарева сечения) и угрожающий её разрыв [26].

Показанием к назначению ПГ является «незрелая» шейка матки. При этом они чаще всего используются при степени «зрелости» шейки матки по Бишопу 0-4 балла. Предложены различные пути введения простагландинов. Первоначально применявшийся внутривенный путь введения ПГ является эффективным. Однако выявлено, что такой способ введения требует сравнительно больших доз, так как простагландины достаточно быстро инактивируются в легких и, кроме того, часто возникают побочные явления (в частности, тахикардия, тошнота, рвота, понос, бледность кожных покровов, мышечная дрожь и др.). Стремление избежать подобных неспецифических (системных) осложнений привело к созданию лекарственных форм для местного применения [9].

Гели и вагинальные свечи – это наиболее часто используемые лекарственные формы ПГ для местного применения. Реже используются таблетки, шеечные колпачки, влагалищные кольца. Опыт использования геля показал большую длительность действия препарата и значительное снижение частоты побочных эффектов. Обычно локальное введение одной дозы ПГ выполняют за день до запланированного родовозбуждения. Иногда это применяется для ускорения процесса созревания шейки матки (который физиологически может продолжаться несколько дней), чтобы вместить его в течение 18-24 часов.

Наибольшее распространение получили внутрицервикальный гель ПГЕ2 (динопростон – Препидил гель – 0,5мг) и внутривлагалищный гель ПГЕ 2 (динопростон – Простин Е2-1 и 2 мг).

Гель Простин Е2 (dinoproston) назначается для использования только в условиях стационара и показан для индукции родов у женщин с доношенной или почти доношенной беременностью. Фармакокинетической особенностью препарата является то, что существующие в физиологических условиях ПГ очень быстро синтезируются из соответствующих жирных кислот. Эти соединения оказывают выраженное действие в минимальных количествах, а затем быстро трансформируются в неактивные метаболиты. После эндоцервикального введения в дозе 0,5 мг концентрация динопростона в плазме крови достигает максимума через 30 – 45 минут, после чего быстро снижается к начальному уровню, независимо от уровня маточной активности. При парентеральном введении период полувыведения динопростона составляет менее 1 минуты. Фармакодинамика динопростона заключается в том, что препарат увеличивает кровоснабжение шейки матки подобно тому, как это проистекает в начальный период спонтанных родов, следовательно эндоцервикальное введение динопростона влияет на гемодинамику в шейке матки, что способствует её дозреванию.

Для индукции родов при доношенной или почти доношенной беременности начальную дозу геля Простин, что составляет 1 мг, следует ввести в цервикальный канал, осторожно извлекая все содержимое шприца. При необходимости через 6 часов можно ввести следующую дозу геля Простин, что составляет 1 мг или 2 мг (2 мг - в случае полной отсутствии эффекта после введения первой дозы; 1 мг - для усиления уже достигнутого эффекта после введения первой дозы).

При применении препаратов данной группы необходимо учитывать, что простагландины потенцируют действие окситоцина на матку. Эти препараты не следует применять одновременно (существует риск разрыва матки), а при последовательном введении состояние пациентки требует строго контроля. Рекомендуется последовательное использование окситоцина после введения вагинального геля с динопростом, с интервалом, минимум, 6 часов.

Применение Препидила (как указано выше) у пациенток с неблагоприятными параметрами индукции повышает и общую эффективность индукции. Наиболее эффективным препаратом для подготовки шейки матки к родам и последующего родовозбуждения путем эндоцервикального введения ПГ Е2 является Препидил гель, разработанный компанией Pharmacia & Upjohn (США). Лекарственная форма этого препарата представляет собой полупрозрачный стерильный гель, содержащий 0,5 мг динопростона в объеме 2,5 (3г), в одноразовом шприце с катетером для эндоцервикального введения. Препидил гель зарегистрирован в Казахстане и разрешен для применения.

Препидил гель применяют для подготовки шейки матки при отсутствии биологической готовности организма к родам («незрелая» шейка матки), когда имеются показания для родоразрешения влагалищным путем.

Несмотря на относительно высокий процент созревания шейки матки при применении динопростона, у достаточно большого числа женщин он оказывается неэффективным. К независимым и значимым факторам, влияющим на неэффективность ПГ Е2 для подготовки шейки матки, относятся возраст беременной более 30 лет, первые предстоящие роды, индекс массы тела до беременности более 25 кг/м2, раскрытие шейки матки 1см и менее, укорочение шейки матки на 50% и менее, срок беременности 37 недель и менее [4].

Мизопростол - синтетическое производное простагландина Е1. Индуцирует сокращение гладких мышечных волокон миометрия и расширение шейки матки. Способность Мизопростола стимулировать сокращения матки облегчает раскрытие шейки и удаление содержимого полости матки. Фармакокинетические особенности препарата следующие: при пероральном применении быстро и полностью абсорбируется (пища задерживает абсорбцию). Связывание с белками плазмы составляет 85%. В стенках ЖКТ и печени метаболизируется до фармакологически активной мизопростоловой кислоты. Cmax достигается через 12 мин, Css — через 2 суток. Не кумулирует при многократном приеме. T1/2 – 20-40 мин. Выводится почками (80%) и с желчью (15%). При нарушении функции почек возможно повышение Cmax почти в 2 раза и увеличение T1/2. Фармакодинамические характеристики Мизопростола: расслабляет  шейку матки, влияя на тонус кровеносных сосудов стимулирует ацетилаткиназу, вследствие чего происходит  падение содержания цАМФ, который влияет на содержание прогестероновых рецепторов  в организме. Таким образом, нарушается кровообращение децидуальной ткани и трофобласта, что вызывает отторжение децидуальной ткани [16, 17].

Согласно рекомендациям ВОЗ (2000) мизопростол рекомендуется использовать для созревания шейки матки только в случаях высокоселективных ситуаций, таких как:

* тяжелая преэклампсия или эклампсия, когда шейка матки остается незрелой, а проведение абдоминального родоразрешения не представляется возможным в ближайшие сроки или масса плода слишком мала в плане прогноза его жизнеспособности;
* при антенатальной гибели плода в случаях, когда после 4 недель с момента гибели плода не наступают спонтанные роды или количество тромбоцитов начинает снижаться в крови матери [27].

Рекомендуется 25 мкг мизопростола вводить в задний свод влагалища. Повторное его введение осуществляется при необходимости не ранее 6 ч. В случае отсутствия эффекта после введения двух доз мизопростола в дозе 25 мкг, необходимо повысить дозу мизопростола до 50 мкг с интервалом каждые 6 ч. Нельзя использовать дозы, превышающие 50 мкг мизопростола и не превышать общее количество доз, равное 4 дозам (200 мкг). Нельзя использовать окситоцин в течение 8 ч после использования мизопростола. Необходим мониторинг маточной активности и ЧСС плода (ВОЗ, 2000) [27].

Энзапрост - аналог прстагландина F2α. ПГ F2α представляет собой восстановленную форму ПГ Е2, вследствие спонтанного преобразования in vivo. Действующее вещество – динопрост (5 мг), вспомогательные вещества - натрия ацетата тригидрат, вода для инъекций. Фармакокинетические особенности препарата: медленно всасывается из околоплодных вод в системное кровообращение. После интраамниотического введения однократной дозы 40 мг Cmax составляет — 3-7 нг/мл. Метаболизм: ферментативное окисление протекает, в основном, в легких и печени материнского организма. Динопрост подвергается воздействию 15-ОН- дегидрогеназы с образованием промежуточного кетона, который окисляется до 2,3- нидор-6-кето-ПГЕ 1 альфа. Выведение происходит преимущественно почками - в виде метаболитов, и около 5% - через кишечник. T1/2 динопроста из амниотической жидкости составляет 3-6 ч. [16,17] Фармакодинамические характеристики: динопрост (Энзапрост®-Ф) активизирует фосфолипазу С, так возрастает проницаемость клеточных мембран для кальция. Образующиеся вследствие этого повышенные концентрации внутриклеточного кальция ведут к сокращению миометрия. Они участвуют также и в процессе «созревания» шейки матки. Клетки гладких мышц обладают специфическими, так называемыми предпочитаемыми ими рецепторами простагландина-Е2 и простагландина-F2-альфа, и благодаря этим специфическим рецепторам, расположенным в мембранах клеток, простагландины изменяются. Кроме того, вызывая образование клеточных связей, простагландины улучшают передачу сигнала в миометрии, способствуя образованию рецепторов окситоцина и повышению их численности в матке. При местном применении простагландинов происходит специфическое, многофокусное «разрыхление» соединительной ткани с появлением «активных» фибробластов (мелкозернистое разрыхление в цитоплазме, увеличенные в размере митохондрии с вакуолями, многочисленные сети вакуолей и пузырьков на периферии клетки). В то же время наблюдается двукратное усиление активности коллагеназы, семикратное усиление активности эластазы и существенное повышение концентрации гиалуронидазы. Всё эти изменения играют роль в процессе «созревания» шейки матки. Коллагеназа образуется, главным образом, из нейтрофильных гранулоцитов, которые после введения простагландина накапливаются в больших количествах в строме шейки матки (аналогично тому, как это происходит в заключительной, предродовой стадии). Усиление активности естественных КK, опосредованное простагландинами, также способствует стимуляции родовой деятельности. Применение простагландинов, с одной стороны, ведёт к созреванию шейки матки, с другой стороны, к стимулированию родовой деятельности. В терапии используют оба эффекта.

С целью предотвращения развития нежелательных реакций и снятия боли или сведения её к минимуму можно применять различные лекарственные комбинации, но всегда рекомендуется использование петидина и атропина при премедикации. Одну из рекомендованных комбинаций целесообразно ввести внутривенно, непосредственно перед введением Энзапроста-Ф [17, 18].

Отмечается, что достаточно часто у значительной части пациенток развиваются роды без дальнейшего лечения и при интактных плодных оболочках. У большинства же тех беременных, у которых не удалось вызвать роды, наблюдается значительное улучшение степени «готовности» шейки матки, и после введения окситоцина значительно сокращается интервал времени между проведением индуцирования родов и рождением ребенка [5,9].

Местное применение простагландинов предполагает использовать следующие пути введения: экстраамниальное, интравагинальное и интрацервикальное. За последние годы именно местное применение ПГ получило наибольшее распространение. Однако в большинстве клиник экстраамниальный метод не применяется ввиду большого количества осложнений (преждевременное излитие вод, отслойка плаценты, гипертонус миометрия и т.д.).

В акушерской практике из ПГ наиболее часто используются динопростон (далее по тексту – ПГF2), реже – мизопростол (далее по тексту – ПГЕ1), который практически применяется исключительно для интравагинального введения. Редко используются в настоящее время ПГF2 α из-за более высоких терапевтических доз, которые приводят к повышению частоты побочных эффектов и снижают эффективность [9,10,14].

Эффективность однократного применения ПГ зависит от дозы, способа применения (интравагинального, интрацервикально или экстраамниально) и фармацевтической формы препарата (таблетки, суппозитории, гели). При повторном применении ПГ эффективность созревания шейки матки существенно увеличивается. Так, например, при ежедневном введении вагинальных свечей с 0,1 мг энзапроста (ПГF2 α) созревание шейки матки наблюдается у 92,2% рожениц. При этом интервал между процедурами используют весьма различный (как правило, это 4-6-часовой интервал) [5, 9].

Применяется внутривенное введение простагландина F2 или E2. Для внутривенного введения 5 мг простагландина F2α (фирма «Upjohn», США) или энзапроста Е2 (Венгрия), или 1 мг простагландина Е2 (фирма «Upjohn», США), или простенона Е2 разводят в 500 мл изотонического раствора натрия хлорида или 5% раствора глюкозы и вводят со скоростью 6-8 капель в минуту. Скорость введения зависит от получаемого эффекта и составляет в среднем 25-30 капель в минуту.

Также возможно применение простагландина Е2 в таблетках. ПГ Е2 (простин фирмы «Upjohn», США, простармон фирмы «Iskra», Япония). Начальная доза составляет 0,5 мг (1 таблетка), затем эту дозу повторяют каждый час. При недостаточности сократительной активности матки дозу препарата можно увеличить до 1 мг.

Используемые в практической медицине дозы и кратность их введения подобраны так, чтобы при максимальной эффективности было минимальное количество побочных эффектов. В целом из осложнений наиболее часто встречается гипертонус матки: от 0,8% до 1,6-3,6%. Значительно чаще возникают частые схваткообразные боли внизу живота, в пояснице (до 38%), которые не влияют на состояние здоровья матери и плода и не требуют врачебного вмешательства [5].

Свойство ПГ серии F2α вызывать и стимулировать родовую деятельность используется в акушерской практике с 1968 г. (Karim, 1968). Препараты простагландина F2α воздействуют на β-адренорецепторы гладких мышечных клеток, усиливают одновременно активность симпатико-адреналовой и холинэргической вегетативной нервной системы, активно взаимодействуют с окситоцином и ПГЕ2 . В родах продукция ПГ F2α усиливается в активную фазу родов, что предусматривает применение препаратов данной группы при слабости родовой деятельности, возникшей в активную фазу. При назначении в латентную фазу родов или при малом раскрытии маточного зева ПГ F2α могут вызывать спастические сокращения матки, усиливать артериальную гипертензию. При передозировке могут возникнуть тошнота и рвота, гипертонус матки. У рожениц с артериальной гипертензией или гестозом применение препаратов ПГ F2α противопоказано [26].

Для назначения ПГ есть противопоказания, которые можно разбить на несколько групп:

- абсолютное противопоказание – аллергия, бронхиальная астма, глаукома, эпилепсия;

- относительные противопоказания: тиреотоксикоз, язвенный колит, тяжелая патология печени и почек;

- акушерские противопоказания: клиническое несоответствие размеров головки плода и таза; кровянистые выделения во 2-3 триместре неясного генеза; острые воспалительные заболевания органов малого таза и пельвиоперитонит в анамнезе; неправильные положения плода; кесарево сечение и рубцы на матке (относительное противопоказание) [9].

Учитывая вышесказанное, можно заключить, что простагландины обладают следующими достоинствами:

* ПГ - высокоэффективное средство для созревания шейки матки;
* вызывают не только созревание шейки матки, но и индукцию родов;
* при правильном использовании редко вызывают побочные эффекты;
* относительно просты в употреблении (особенно вагинальные формы препаратов, которые могут вводиться самостоятельно в амбулаторных условиях).

Наряду с отмеченными преимуществами использование ПГ имеет свои недостатки:

* наличие достаточно большого перечня противопоказаний к применению;
* необходима специальная аппаратура для диагностики основных осложнений.

**ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ**

**2.1. Материалы исследования**

Работа была проведена на базе Научно-Исследовательского Института Акушерства, Гинекологии и Репродуктологии имени Д. О. Отта на основании материалов архива первого и третьего дородовых отделений, а также родильного отделения в период с 2015 по 2016 годы. По виду данное исследование является ретроспективным, а по степени охвата - не сплошным.

Были проанализированы все истории родов женщин, поступивших на первое и третье дородовые отделения в период с 2015 по 2016 годы с целью родоразрешения. В первую группу вошли 30 женщин, которые с целью подготовки к родам в составе комплексной терапии получали спазмолитические средства. Во вторую группу – 30 женщин, у которых применялись ламинарии и спазмолитические средства. В третью группу вошли 30 женщин, у которых применялся препарат из группы синтетических антигестагенов – мифепристон и спазмолитические средства.

Для сравнения результатов была подобрана группа контроля, в которую вошло 30 рожениц, поступивших непосредственно в родильное отделение и не получавших терапию, направленную на подготовку родовых путей. Исследуемый период: 2015 – 2016гг.

Критериями включения в исследование являлись:

* Первородящие женщины;
* доношенный срок беременности (больше 38 недель);
* родоразрешение через естественные родовые пути;
* головное предлежание плода.

Критериями исключения из исследования являлись:

* возраст старше 35 лет и младше 18 лет;
* осложненный акушерский анамнез:
  1. аборты с выскабливанием полости матки;
  2. самопроизвольное прерывание беременности;
  3. неразвивающаяся беременность;
* осложненный гинекологический анамнез:

1.Эрозия шейки матки

2.Эндометриоз

3. Миомы

4.Острые и хронические воспалительные заболевания.

5. Инфекционные заболевания мочеполовой системы (вирусные, грибковкые, протозойные).

* осложненный общесоматический анамнез:
  1. Сахарный диабет;
  2. Бронхиальная астма;
  3. Ишемическая болезнь сердца;
  4. Гипертоническая болезнь;
* Онкологические заболевания.
* осложненное течение беременности:
  1. Преэклампсия;
  2. Резус-конфликт;
  3. Аномалии развития плода;
  4. Многоводие / маловодие;
* Оперативные вмешательства на тазовых костях;
* Тазовое предлежание плода.

**2.2. Методы исследования**

Материал обрабатывался следующими методами исследования:

* Клинический метод:

оценка данных общесоматического, акушерского и гинекологического анамнезов, интерпретация и сравнение результатов лабораторного обследования; анализ пленок КТГ; интерпретация и сравнение протоколов течения родов.

* Статистический:

Объект исследования – статистические данные, полученные в результате обработки 120 историй родов.

Статистические данные – совокупность результатов 120 историй родов и переменных, их характеризующих.

Используемые переменные:

1. Антропометрические данные
2. Общий соматический анамнез
3. Акушерский анамнез
4. Гинекологический анамнез
5. Течение настоящей беременности
6. Основные показатели лабораторных исследований и КТГ
7. Данные осмотра и оценка ШМ при поступлении (по Бишопу)
8. Проведенная терапия, направленная на подготовку ШМ к родам
9. Состояние ШМ в момент начала родовой деятельности
10. Общая продолжительность родов и всех периодов
11. Наличие аномалий родовой деятельности
12. Наличие угрожающей или начавшейся гипоксии плода
13. Проведение анестезиологического пособия медикаментозная коррекция родов
14. Антропометрические данные ребенка
15. Оценка состояния ребенка по шкале Апгар
16. Травматизм родовых путей
17. Длительность подготовки родовых путей

Оценка наличия влияния количественных переменных на категориальные проводилась с помощью логистической регрессии. Метод применяется для предсказания вероятности возникновения некоторого события по значениям множества признаков. Для этого вводили зависимую переменную y, принимающую лишь одно из двух значений – 0 (событие не произошло) и 1 (событие произошло), и множество независимых переменных (х1,х2,…,хn), на основе значений которых требуется вычислить вероятность принятия того или иного значения зависимой переменной. Дискретные и качественные данные указаны в виде количества наблюдений и процента от группы (n (%)).

Наличие влияния факторных переменных на количественные оценивалось с помощью критерия Краскела-Уоллиса.

Для проверки гипотезы о независимости дискретных или качественных данных друг от друга строились таблицы сопряженности с последующим применением критерия хи-квадрат. Если в какой-либо из ячеек таблицы сопряжённости количество объектов оказывалось менее 5, применялся точный тест Фишера.

Соответствие распределений количественных переменных нормальному проводилось с помощью теста Шапиро-Уилка – ни одно из исследуемых распределений не оказалось нормальным.

Отвержение нулевой гипотезы производилось при вероятности ошибки I рода менее 0,05 (p<0.05). Для обработки полученных данных использовалась электронная таблица Microsoft Office Excel 2010. Статистический анализ проводился с помощью языка программирования R в графической оболочке RStudio. Графическое сопровождение выполнено в Microsoft Office Word 2010.

* Аналитический

- анализ полученных данных и сравнение эффективности различных методов подготовки шейки матки к родам.

**2.3. Режим применения и дозировки препаратов для подготовки шейки матки к родам.**

1. У первой группы женщин для подготовки родовых путей применялись комбинации спазмолитических средств.

Таблица 3. Основные используемые препараты.

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Препараты | Способ применения | Дозировка | Режим применения |
| Но-шпа | Per os | 1т – 40мг | 3 раза в сутки |
| Внутримышечно | 1,0 – 2,0 | 1-2 раза в день |
| Свечи красавки | Per rectum | 1 супозиторий - 15мг | 1-2 супозитория в сутки после опорожнения кишечника |

1. У второй группы применялись спазмолитические средства и натуральные ламинарии в количественном диапазоне от 3-х до 12 штук. Наиболее часто устанавливалось около 6 шт.
2. Третья группа женщин получала в составе комплексной терапии спазмолитические средства и препарат из группы синтетических антигестагенов – мифепристон. По 1таблетке - 200мг 2 раза с интервалом 24 часа.

**ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ**

**3.1. Общая характеристика исследуемых женщин**

Данные, полученные в ходе исследования позволили сформировать следующие три группы сравнения:

* Первая группа – роженицы, получавшие для подготовки родовых путей терапию спазмолитическими средствами, n=30;
* Вторая группа – роженицы, у которых применялись в качестве подготовки шейки матки спазмолитические средства и натуральные ламинарии, n=30;
* Третья группа – роженицы, получавшие спазмолитические средства и препарат из группы синтетических антигестагенов - мифепристон, n=30.

Статистически значимых различий между тремя группами по возрасту, антропометрическим данным, показателям лабораторных исследований, данным КТГ во время беременности, влиянию акушерского анамнеза не было. При анализе характера течения родов различий по длительности второго и третьего периода родов, состоянию ШМ в момент начала родовой деятельности, необходимости проведения анестезиологического пособия не обнаружено.

**3.2 Влияние способа подготовки шейки матки на показатели, характеризующие частоту и степень выраженности аномалий родовой деятельности.**

Статически значимые различия выявлены между группами по характеру течения I периода родов. В том числе выявлены статически значимые различия по продолжительности первого периода родов (р≤ 0,05). Первый период родов – период раскрытия, в нем происходит окончательное сглаживание шейки матки и раскрытие маточного зева до степени, достаточной для изгнания плода из полости матки - 10см или на 5 поперечных пальцев. Средняя скорость раскрытия ШМ от 1 до 2 см/ч. Первый период начинается с регулярных схваток (продолжительностью не менее 25с, интервалом не более 10мин) и раскрытия шейки матки. Заканчивается первый период, когда ШМ полностью раскрыта, схватки как правило к этому времени наблюдаются каждые 3-4 мин по 50с, и начинаются потуги. Общая продолжительность первого периода у первородящих составляет 8-11ч. В данной работе рассматривалось влияние способов подготовки родовых путей на длительность первого периода родов, т.е. на скорость раскрытия ШМ.

В первой группе длительность первого периода превышала норму у 50% рожениц, в третьей группе у 10% , в группе контроля - у 70% женщин. Во второй группе у всех рожениц длительность первого периода была ниже верхней границы нормы. Таким образом, статистическая значимость влияния способа подготовки ШМ к родам на длительность первого периода родов в рассматриваемых группах была обработана методом Краскел-Уоллиса и составила p=0.001084. Следовательно, скорость раскрытия ШМ в первой, третьей и группе контроля была ниже 1см/ч, что ниже нормативных значений для данного периода.

Также статистически значимые значения (р ≤ 0,05) были выявлены по влиянию способа подготовки родовых путей на длительность безводного периода. В течение первого периода родов под напором околоплодных вод нижний полюс плодного пузыря отслаивается от стенок матки и внедряется во внутренний зев цервикального канала. Во время схваток плодный пузырь наливается водами и напрягается, способствуя раскрытию шейки. Разрыв плодного пузыря происходит при максимальном растяжении нижнего полюса во время схватки. Оптимальным можно считать спонтанное вскрытие плодного пузыря при раскрытии ШМ на 7-8 см. Преждевременным считается отхождение вод до начала родовой деятельности, ранним – в течение первого периода родов, но до оптимального раскрытия (6 см). Длительным безводным периодом считается период, превышающий 12 часов. Основные осложнения при длительном безводном периоде – гипоксия и восходящее инфицирование плода. В данной работе было исследовано влияние методов подготовки к родам на длительность безводного периода у рожениц. Продолжительность безводного периода для удобства статистической обработки результатов была разделена на четыре группы: меньше 6 часов, от 6 до 12часов, от 12 до 24 часов и более 24 часов. Полученные результаты представлены в таблице 4.

Таблица 4. Полученные результаты по длительности безводного периода в исследуемых группах.

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
|  | **< 6ч** | **6 – 12ч** | **12 – 24ч** | **> 24ч** |
| Группа 1 | 60% | 40% | 0% | 0% |
| Группа 2 | 70% | 30% | 0% | 0% |
| Группа 3 | 60% | 36,7% | 3,3% | 0% |
| Контроль | 30% | 40% | 20% | 10% |

Данные результаты обработаны с использованием критерия Краскелл-Уоллиса и являются достоверно значимыми (p=0,0222).

Из представленных данных следует, что безводный период был достоверно меньше в группе 2 и группе 3.

Еще одним важным показателем характера родов является вторичная слабость родовой деятельности. Слабость родовой деятельности – состояние, при котором интенсивность, продолжительность и частота схваток недостаточны, поэтому - сглаживание ШМ, рыскрытие шеечного канала и продвижение плода происходят замедленными темпами. Вторичная слабость наблюдается в конце периода раскрытия цервикального канала и в периоде изгнания. Этиологические факторы: клинически узкий таз, неправильное вставление головки, гидроцефалия, поперечное и косое положение плода, незрелость и ригидность ШМ, рубцовые изменения ШМ, стеноз влагалища, опухоли малого таза, тазовое предлежание. Также роль в патогенезе могут играть: снижение уровня эстрогенов, нарушение углеводного, липидного и минерального обменов. В данном исследовании для достоверности результатов все этиологические факторы кроме незрелости ШМ являлись критериями исключения. Таким образом, мы можем оценить влияние способов подготовки родовых путей на наличие вторичной слабости родовой деятельности. Из полученных результатов следует, что в первой группе и группе контроля слабость родовой деятельности встретилась с одинаковой частотой 50%. В третьей группе встречаемость снизилась до 20%, а во второй составила 10%. Для статистической оценки использовался критерий Фишера и достоверность составила р=0,0004413. Следовательно, в третьей и второй группе было отмечено значимое снижение развития вторичной слабости родовой деятельности. А в первой группе результат от применения препаратов по данному показателю отсутствовал.

Исследовался также важный показатель характера родового акта со статистически значимым результатом (р≤0,05) – влияние методов подготовки родовых путей на частоту дискоординации родовой деятельности. Дискоординированной родовой деятельностью считается такая родовая деятельность, при которой разные отделы матки сокращаются с разной степенью активности, т.е. отсутствует координация сокращений между разными отделами матки. Этиологические факторы: неготовность ШМ к родам, дистоция шейки и патологические изменения в нижнем отделе матки, нарушения нервно-мышечной передачи. В данной работе рассмотрены только случаи дискоординации, возникшие на фоне неготовности родовых путей к родам. Наличие дискоординации родовой деятельности и ее выраженность оценивались по результатам КТГ. В первой группе дискоординация родовой деятельности наблюдалась в 26,6% случаев, в третьей группе в 20%, а во второй встречался достоверно реже - в 6,6%. В группе контроля данный показатель составил 70%. Статистическая достоверность оценивалась с помощью точного теста Фишера и составила <0.00001. Дополнительно было оценено влияние гинекологической патологии (эктопия ШМ, пролеченная бактериальная инфекция, нарушения менструального цикла, фолликулярные кисты яичников в анамнезе), которая не вошла в критерии исключения, на частоту возникновения дискоординации родовой деятельности. Данное влияние оценивалось с использованием Хи-квадрат и составило р= 0,008995.

Диаграмма 1. Аномалии родовой деятельности встречающиеся в исследуемых группах.

**3.3.** **Влияние способа подготовки шейки матки на частоту и степень травматизма родовых путей.**

Основным показателем успешной подготовки родовых путей для женщины является частота возникновения разрывов ШМ и степень их выраженности. Этиологические факторы: воспалительные заболевания ШМ, крупный плод, быстрые и стремительные роды, длительные роды при преждевременном излитии околоплодных вод, незрелость ШМ к моменту начала родовой деятельности, оперативные пособия в родах (щипцы, вакуум-экстракция, ручное отделение и выделение последа), нерациональное ведение 2го периода родов. Разрывы ШМ подразделяются на три степени: 1 степень – разрыв с одной или обоих сторон не более 2см; 2 степень – разрывы более 2см, но не доходящие до сводов влагалища; 3 степени – разрывы, переходящие на своды влагалища. Наличие и степень разрывов ШМ оценивалась по результатам осмотра родовых путей в раннем послеродовом периоде. По результатам данного исследования в первой группе частота разрывов составила 30%, а разрывы 2 степени составили в этой группе 6,6%. Во второй группе частота разрывов составила 20%, а разрывы 2 степени в данной группе не встретились. В третьей группе разрывы были у 23,3% женщин, а разрывы 2 степени у 3,3%. В группе контроля разрывы составили 60%, а разрывы 2 степени – 20%. Для статистической оценки влияния метода подготовки родовых путей на частоту разрывов использовался Хи-квадрат – р= 0,003671, что является статистически достоверным.

Диаграмма 2. Полученные результаты по травматизму родовых путей в исследуемых группах.

Следовательно, по результатам исследования наилучшие результаты отмечены во второй и третьей группах. Необходимо отметить, что в данной работе с помощью метода логистической регрессии дополнительно было оценено влияние массы плода на частоту разрывов ШМ, показатель был расценен как недостоверный (р=0,21317). Таким образом, в данном исследовании можно не брать во внимание влияние антропометрических данных плода на травматизм родовых путей.

**3.4 Влияние способа подготовки шейки матки на частоту осложнений в родах для плода и состояние новорожденного по шкале Апгар.**

Статистически оценивались частота гипоксии плода и состояние плода на первой минуте по шкале Апгар в исследуемых группах.

Гипоксия плода - нарушение жизнедеятельности плода, которое развивается под влиянием кислородной недостаточности во время беременности и в родах. Предпосылки для развития гипоксии во время родовой деятельности: гестоз, анемия, внутриутробные инфекции, многоводие, многоплодие, выпадение мелких частей плода, тазовое предлежание, узкий таз, неправильное вставление головки. Но основными факторами развития острой гипоксии являются: длительный безводный период и восходящая внутриутробная инфекция. Исходами тяжелых форм гипоксии могут быть значительные нарушения ЦНС, такие как: эпилепсия, энцефалопатия, ишемический инсульт, церебральный венозный тромбоз.

В данной работе этиологические факторы хронической и подострой гипоксии вошли в критерии исключения и, таким образом, мы можем оценивать влияние именно длительности безводного периода, аномалий родовой деятельности и восходящих инфекций на состояние плода, наличие которых в свою очередь при данных условиях является результатом неготовности родовых путей к родам. Наличие гипоксии оценивалось по результатам осмотра новорожденных в послеродовом периоде и по результатам КТГ в период родов. В результате проведенного исследования получены следующие результаты: в первой группе признаки острой гипоксии плода наблюдались у 30% новорожденных, во второй группе у 23,3%, а в третьей у 33,3%. В группе контроля признаки гипоксии наблюдались у 40% новорожденных. Для статистической обработки использовался точный тест Фишера – р<0.00001.

Второй показатель данной группы – оценка состояния новорожденного по шкале Апгар. Первая оценка ставится в конце первой минуты, а вторая через 5 минут. В данной шкале оцениваются следующие показатели: частота сердечных сокращений, характер дыхания, тонус мышц, рефлекторная возбудимость, окраска кожных покровов. Общий балл получается после суммирования всех показателей, максимально возможное значение – 10 баллов, т.е. по 2 балла за каждый показатель. Нормальная оценка для новорожденного 8 - 10 баллов. В данной работе оценка состояния по шкале Апгар была изучена на основе историй новорожденных.

По результатам исследования наилучшие результаты были у новорожденных в группах 2 и 3. Для статистической обработки данного показателя использовался точный тест Фишера, который показал статистическую достоверность (р=0,001508).

Диаграмма 3. Результаты оценки состояния новорожденных по шкале Апгар.

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ.**

Готовность организма женщины к родам является одним из главных факторов, определяющих их течение и исход, как при спонтанном развитии родовой деятельности, так и при родовозбуждении. Клиническим отражением готовности организма к родам является степень зрелости шейки матки [4]. Современные принципы подготовки к родам и их ведения должны обеспечивать рождение не только живого, но и здорового ребенка. Соответственно, от успешности подготовки к родам и качества их проведения во многом зависит дальнейшее физическое развитие и здоровье ребенка. Для эффективного начала и дальнейшего прогрессирования нормальной родовой деятельности одним из важных условий является наличие «зрелой» шейки матки, что отражает готовность организма матери и плода к родам. При «незрелой» шейке матки нельзя проводить родовозбуждение и усиливать родовую деятельность из-за опасности нарушения сократительной деятельности матки, возникновения гипоксии и травмы плода.

Своевременная и адекватная подготовка беременных к родам, достижение эффекта «зрелой» шейки матки позволяют рассчитывать на самостоятельное начало родовой деятельности и значительно снизить акушерский травматизм.

Развитие родовой деятельности на фоне отсутствия биологической готовности организма беременной к родам, нерациональное применение утеротонических средств приводят к формированию акушерских осложнений (аномалии родовой деятельности, декомпенсация плацентарной недостаточности, преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты), которые, в свою очередь, способствуют развитию острой интранатальной гипоксии плода и определяют показания к экстренному оперативному родоразрешению. Среди всех показаний к кесареву сечению аномалии родовой деятельности составляют 12,0—26,8%. [9] Вместе с тем, увеличение числа оперативных родов до показателя, составляющего более 25%, не приводит к снижению перинатальной заболеваемости и смертности.

При наличии осложнений гестационного периода, угрожающих здоровью матери и плода - прогрессирующее течение гестоза, плацентарная недостаточность - формируются показания для досрочных индуцированных родов, необходимость которых, по показаниям со стороны матери или плода, составляет около 20% [9]. Одним из важных условий для индукции родов является наличие «зрелой» шейки матки.

Своевременное родоразрешение женщин в сроке доношенной беременности позволяет предупредить рождение переношенного ребенка и уменьшить риск перинатальных осложнений и отдаленных последствий. Отсутствие «зрелой» шейки матки при сроке беременности 40—41 нед. является основанием для соответствующей оценки акушерской ситуации и активной тактики, направленной на подготовку родовых путей. При «незрелой» шейке матки нельзя проводить родовозбуждение и усиливать родовую деятельность из-за опасности нарушения сократительной деятельности матки, возникновения гипоксии и травмы плода [13].

При наметившейся тенденции к отходу от «агрессивного» акушерства приоритет принадлежит поиску малоинвазивных способов ускорения «созревания» шейки матки [9], а также актуальным остается подбор оптимальных схем комплексных методик подготовки к родам. В данной работе, следуя поставленной цели - определение оптимальных способов и сроков подготовки ШМ к родам, было проведено аналитическое и статистическое сравнение четырех исследуемых групп. В ходе исследования были рассмотрены следующие задачи: ответ ШМ на терапию, определение общей продолжительности родов и каждого из периодов, определение травматизма родовых путей и состояния новорожденного, наличия аномалий родовой деятельности, осложнений для матери и плода. По большинству показателей были получены статистически значимые результаты (р ≤ 0,05), на основании которых сделаны определенные выводы.

**ВЫВОДЫ.**

1. В плане снижения частоты развития аномалий родовой деятельности, можно говорить о применении ламинарий в составе комплексной терапии со спазмолитическими средствами, использованными во второй исследуемой группе, как о наиболее эффективном методе подготовки ШМ к родам. Второй по эффективности метод – совместное применение спазмолитических средств и синтетических антигестагенов, в частности препарата мифепристон. Применение отдельно спазмолитических средств в отношении слабости родовой деятельности было достоверно неэффективным, а в отношении остальных показателей – малоэффективным.

2. При оценке показателей, отражающих травматизм родовых путей, было выявлено, что частота разрывов ШМ в родах для матери эффективно снижается при применении в составе комбинированной терапии ламинарий (снижение на 40%) и синтетических антигестагенов ( снижение на 37,7%). При изолированном применении спазмолитических средств частота разрывов ШМ снижается на 30%, но степень их тяжести выше, чем при подготовке ламинариями и гестагенами.

3. При оценке показателей, обуславливающих осложнения родов для плода, - острая гипоксия плода достоверно в 2 раза реже встречалась во второй группе при использовании ламинарий. Применение спазмолитиков в первой группе и мифепристона в составе комплексной терапии в третьей менее значимо улучшило данный показатель по сравнению с группой контроля (на 25%).

4. Состояние новорожденных по шкале Апгар на первой минуте при применении комбинированной терапии спазмолитическим средствами и ламинариями было в пределах нормы у 90% новоржденных, тогда как при применении отдельно спазмолитических средств или синтетических антигестагенов в составе комбинированной терапии - лишь у 67% новорожденных.

Исходя из всех вышеперечисленных результатов исследования наиболее эффективным способом подготовки ШМ к родам является комбинированная терапия ламинариями и спазмолитическими средствами, а подготовку родовых путей при возможности необходимо начинать проводить за 5-8 дней до предполагаемой даты родов. Но наиболее рациональным является комплексный подход к подготовке родовых путей – совместное использование различных методов. Целесообразным является сочетание нескольких групп препаратов, например, совместное применение ламинарий, мифепристона и спазмолитических средств.

**ЛИТЕРАТУРА.**

1. Айламазян Э.К. Акушерство: учебник для медицинских вузов. – 7-ое изд. - СПб.: СпецЛит, 2009. - 545 с.
2. Айламазян Э.К. Неотложная помощь при экстремальных состояниях в акушерской практике. – 1-ое изд. – СПб: СпецЛит, 2007. - 400 с.
3. Кузьминых Т.И., Айламазян Э.К. Подготовка беременных к родам. Методическое пособие, Издательство Н-Л, СПб, 2007. - 36с.
4. Баев О.Р., Румянцева В.П., Кан Н.Е., Тетруашвили Н.К., Тютюник В.Л., Ходжаева З.С., Адамян Л.В., Сухих Г.Т. Клинический протокол. Подготовка шейки матки к родам и родовозбуждение.// Акушерство и гинекология. – 2012.- №4/2. – С. 1-16. - Режим доступа: [http://www.volgmed.ru/uploads/files/2013-4/18291-podgotovka\_shejki\_ matki\_k\_rodam\_i\_rodovozbuzhdenie\_klinicheskij\_protokol\_fnc\_ag\_im\_kulakova\_2012\_http\_www\_tamponada\_ru.pdf](http://www.volgmed.ru/uploads/files/2013-4/18291-podgotovka_shejki_%20matki_k_rodam_i_rodovozbuzhdenie_klinicheskij_protokol_fnc_ag_im_kulakova_2012_http_www_tamponada_ru.pdf)
5. Глаголева Е.А., Михайлова О.И., Балушкина А.А.  Глаголева   Е .А . Способы подготовки шейки матки к родам /  Е .  А .  Глаголева ,  О .  И .  Михайлова ,  А .  А .  Балушкина  // Русский медицинский журнал. - 2010. - Том 18, N 9. - С. 613-616
6. Егорова А.Т., Базина М.И., Жирова Н.В., Тиханович А.В. Современные методы подготовки шейки матки к родам. // Российский вестник акушера-гинеколога. - 2012.- №6. – С. 101-103. – Режим доступа: <http://www.mediasphera.ru/uppic/Akusherstvo/2012/6/23/Akush_2012_06_101.pdf>
7. Кузьминых Т.У., Петросян М.А. Сравнительная оценка влияния синтетических антигестагенов на сроки наступления родовой деятельности крыс и постнатальное развитие потомства. // Журналъ акушерства и женских болъзней. - Том LVIII – 2009. - № 2. - С. 34-39. – Режим доступа: <http://labpharm.spb.ru/articles/sintetichescie-antigestageni-2009.pdf>
8. Лискович В.А., Кеда Л.Н. Современные подходы к индукции родов. // Рецепт. – 2007. - №6(56). – с. 81-86. – Режим доступа: <http://www.recipe.by/files/magazines/recipe/txt/6_2007/81-86.pdf>
9. Медикаментозная подготовка шейки матки к родам и родовозбуждению. Клинические рекомендации. // Акушерство и гинекология. – 2015.- №5. – С. 1-37. – Режим доступа: [http://www.ncagip.ru/upload/ obrazovanie/ncagip21.pdf](http://www.ncagip.ru/upload/%20obrazovanie/ncagip21.pdf)
10. Подготовка шейки матки к программированным родам. Медицинская технология. / Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии. – Москва, 2010, 20 с.- Режим доступа: http://www.pharmabort.ru/images/program\_rody.pdf
11. Синчихин С.П., Мамиев О.Б., Огуль Л.А., Печенкин В.Г., Галкина Н.Н., Ахушкова Л.М. Сравнительная оценка эффективности различных методов подготовки шейки матки к родам. // Проблемы репродукции. – 2009. - №4. – С.84-89. - Режим доступа: [http://www.mediasphera.ru/ uppic/Reproduction/2009/4/19/RPR\_2009\_04\_19.pdf](http://www.mediasphera.ru/%20uppic/Reproduction/2009/4/19/RPR_2009_04_19.pdf)
12. Фаткуллин И.Ф., Мунавирова А.А. Индукция родов. // Медицинский советник. – 2014. - №5(2). – с. 29-31. - Режим доступа: <http://www.ru486.ru/docs/ind_2014.pdf>
13. Фаткуллин И.Ф., Гафиатуллина Ф.И., Хайруллина Г.Р., Егорова Т.Г. Подготовка шейки матки к родам у женщин с переношенной беременностью. // Казань: «Казанский медицинский журнал», 2009. – том 91. - №3. – с.390-392. – Режим доступа: <http://digest.recipe.by/> digest\_4\_2015/obstetic/pdf/02/5.pdf
14. Шалина Р.И., Зверева А.В., Бреусенко Л.Е., Лукашина М.В., Магнитская Н.А., Сравнительная оценка методов подготовки шейки матки к родам. // Российский вестник акушера-гинеколога. - 2012.- №4. – С. 49-54. – Режим доступа: <http://www.mediasphera.ru/uppic/Akusherstvo/2012/4/9/Akush_2012_04_049.pdf>
15. Шатилова Ю.А., Жаркин Н. А., Шевцова Е.П., Булавская Ю.В. Методы подготовки шейки матки к родам при преждевременном излитии околоплодных вод. Режим доступа: [http://www.volgmed.ru/uploads/ journals/articles/1356607463-drugs-bulletin-2012-8-1661.pdf](http://www.volgmed.ru/uploads/%20journals/articles/1356607463-drugs-bulletin-2012-8-1661.pdf)
16. Виноградов В.М., Каткова Е.Б., Мухин Е.А. Фармакология с рецептурой: учебник для медицинских и фармацевтических училищ и колледжей/ под ред. В.М. Виноградова. – 5-е изд., испр. – СПб: СпецЛит, 2009. – 864 с.: ил.
17. Клиническая фармакология : учебник / [Кукес В. Г. и др.] ; под ред. В. Г. Кукеса, Д. А. Сычева. - 5-е изд., испр. и доп. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2015. - 1024 с. : ил.
18. Рациональная фармакотерапия в акушерстве и гинекологии: Рук. для практикующих врачей / В.И. Кулаков, В.Н. Серов, П.Р. Абакарова и др. ; Под общ. ред. В.И. Кулакова, В.Н. Серова. Режим доступа: <http://kingmed.info/media/book/3/2707.pdf>
19. Баев О.Р.. Румянцев В.П. Оптимизация подходов к применению мифепристона в подготовке к родам. // Акушерство и гинекология. - 2012.- №6. – С. 69-73. Режим доступа: [http://www.aig-journal.ru/ ru/archive/article/11197](http://www.aig-journal.ru/%20ru/archive/article/11197)
20. Информационное письмо Министерства здравоохранения РФ от 11.04.03 № 2510/3794-03-32 "О применении препарата Мифегин в акушерской практике с целью подготовки к родам и родовозбуждения" Режим доступа: <http://rudoctor.net/medportal/geneykosa/ru21287.htm>
21. Информационное письмо Министерства здравоохранения РФ от 02.07.2002 № 2510/7213-03-3 «О применении мифепристона в акушерстве и гинекологии». Режим доступа: http://rudoctor.net/medicine2009/bz-jw/med-kmhyd.htm
22. Информационное письмо Министерства здравоохранения РФ от 15.05.2002 N 2510/4854-02-32 <http://rudoctor.net/medicine2009/bz-jw/med-kmhyd.htm>
23. Клинические рекомендации: Медикаментозная подготовка шейки матки к родам и родовозбуждение. // Акушерство и гинекология. - 2015.- №5. – С. 5-14. Режим доступа: [http://www.ncagip.ru/upload/obrazovanie/ ncagip21.pdf](http://www.ncagip.ru/upload/obrazovanie/%20ncagip21.pdf)
24. Перспективы применения β-адреномиметиков и блокаторов кальциевых каналов в акушерской практике. О.В. Капленко, В.В.Абрамченко, В.В.Корхов   
    НИИ акушерства и гинекологии им. Д.О. Отта РАМН, Санкт-Петербург. Режим доступа: [http://www.rusmedserv.com/problreprod/2001g/2/ article\_737.html](http://www.rusmedserv.com/problreprod/2001g/2/%20article_737.html)
25. . А. Г. Савицкий, А. О. Гультяева, Д. Н. Кузьмина, Л. Т. Шурова, М. Н. Лесничая «Шеечный фактор » в патогенензе гипертонических функций матки. // Детская медицина Северо-Запада. – 2012.- Т.3 - №2. – С.35-42 Режим доступа: <http://pediatric.spb.ru/wp-content/uploads/2012/07/35-42_Savickiy_det_med_2012_2.pdf>
26. Применение простагландинов в акушерской практике. Абрамченко В. В., Абрамян С.Р. - ГУ НИИ акушерства и гинекологии им. Д.О. Отта РАМН, г. Санкт-Петербург. Режим доступа: [http://www.critical.ru/conftexts/2005/ akusherstvo/art3\_ak\_2005.htm](http://www.critical.ru/conftexts/2005/%20akusherstvo/art3_ak_2005.htm)
27. Фитотерапия при адаптации и дезадаптации к беременности. В. В. Абрамченко, Д. В. Новосельцев. - ГУ НИИ акушерства и гинекологии им. Д.О. Отта РАМН, г. Санкт-Петербург. Режим доступа: <http://medznate.ru/docs/index-61770.html>
28. Преждевременное излитие околоплодных вод при доношенной беременности: прогнозирование, патогенез, тактика ведения беременности и родов. В.М. Болотских // Автореферат. - ГУ НИИ акушерства и гинекологии им. Д.О. Отта РАМН, г. Санкт-Петербург. – 2013.

|  |
| --- |
|  |