**Захарова, Вера Юрьевна. Эффективность медикаментозных методов подготовки к родам при патологическом прелиминарном периоде : диссертация ... кандидата медицинских наук : 14.01.01 / Захарова Вера Юрьевна; [Место защиты: ГУ "Научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии РАМН"].- Санкт-Петербург, 2011.- 160 с.: ил.**

УЧРЕЖДЕНИЕ РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ МЕДИЦИНСКИХ НАУК НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ АКУШЕРСТВА И

ГИНЕКОЛОГИИ ИМЕНИ Д.О. ОТТА СЕВЕРО-ЗАПАДНОГО ОТДЕЛЕНИЯ РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ МЕДИЦИНСКИХ НАУК

04201254229

**ЗАХАРОВА Вера Юрьевна**

*На правах рукописи*



**ЭФФЕКТИВНОСТЬ МЕДИКАМЕНТОЗНЫХ МЕТОДОВ ПОДГОТОВКИ К РОДАМ ПРИ ПАТОЛОГИЧЕСКОМ ПРЕЛИМИНАРНОМ ПЕРИОДЕ**

14.01.01 - акушерство и гинекология 14.03.03 - патологическая физиология

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

НАУЧНЫЕ РУКОВОДИТЕЛИ:

доктор медицинских наук **Т**.У. **Кузьминых** доктор медицинских наук, профессор **Н.Г. Павлова**

Санкт-Петербург 2011

**ОГЛАВЛЕНИЕ**

[ОГЛАВЛЕНИЕ 2](#bookmark1)

[СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ 5](#bookmark2)

[ВВЕДЕНИЕ 7](#bookmark3)

[ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ 13](#bookmark5)

1. [Механизмы созревания шейки матки 14](#bookmark6)
2. [Методы оценки степени зрелости шейки матки 21](#bookmark7)
3. [Клинико-патогенетические особенности патологического прелиминарного периода 30](#bookmark8)
4. Современные представления о тактике ведения пациенток с ППП37
5. [Применение антигестагенов с целью достижения готовности мягких родовых путей к родам 43](#bookmark10)

[ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ 49](#bookmark11)

1. [Обследованные группы женщин 49](#bookmark12)
2. [Клинико - лабораторное обследование беременных 52](#bookmark13)
3. [Кардиотокография 53](#bookmark14)
4. [Ультразвуковая биометрия и эхография шейки матки 55](#bookmark15)
5. Допплерометрическое исследование кровотока в маточных артериях и их нисходящих ветвях 58
6. [Определение степени зрелости шейки матки с помощью теста Ас1ип™РАБ1ТШ 59](#bookmark16)
7. [Статистическая обработка полученных результатов 61](#bookmark17)

[ГЛАВА 3. КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСЛЕДОВАННЫХ ЖЕНЩИН 62](#bookmark18)

1. [Клиническая характеристика групп беременных с патологическим прелиминарным периодом 62](#bookmark19)
2. [Течение настоящей беременности у пациенток, имевших патологический прелиминарный период 71](#bookmark20) [3.3. Клиническая характеристика беременных групп А и В 72](#bookmark21)

[ГЛАВА 4. РЕЗУЛЬТАТЫ ПРОВЕДЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ 75](#bookmark22)

1. [Анализ течения патологического прелиминарного периода у обследованных женщин сравниваемых групп 75](#bookmark23)
2. [Общая характеристика течения 111111 у пациенток, которым применяли различные методы подготовки к родам при ППП 75](#bookmark24)
3. [Динамика созревания шейки матки на фоне проводимой терапии ППП у женщин сопоставляемых групп 79](#bookmark25)
4. [Динамика показателей наружной кардиотокографии, проведенной у беременных сопоставляемых групп на фоне терапии 111111 86](#bookmark26)
5. [Особенности течения родов и послеродового периода у пациенток основной группы и групп сравнения 97](#bookmark27)
6. [Оценка функционального состояния плода в родах, родового травматизма у детей пациенток сопоставляемых групп 107](#bookmark28)
7. [Результаты сравнительного анализа методов оценки степени зрелости шейки матки при доношенной беременности 110](#bookmark29)
8. [Результаты ультразвуковой биометрии и эхографии шейки матки у беременных сопоставляемых групп 111](#bookmark30)
9. [Результаты допплерометрического исследования кровотока в маточных артериях и их нисходящих ветвях у обследованных беременных 113](#bookmark31)
10. [Результаты обследования пациенток А и В групп с помощью теста Actim™P ARTUS 114](#bookmark32)
11. [Корреляционный анализ между параметрами зрелости шейки матки при доношенной беременности 115](#bookmark33)
12. [Оценка временного интервала между определением готовности шейки матки к родам и родоразрешением 122](#bookmark34)

4.4.6. Определение прогностически значимых ультразвуковых параметров и построение модели для определения степени готовности

мягких родовых путей к родам 123

[ГЛАВА 5. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ 126](#bookmark36)

[ВЫВОДЫ 139](#bookmark37)

[ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ 141](#bookmark38)

[СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ 143](#bookmark39)

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

AIP - рецепторы к ретиноидам АР - рецепторы к андрогенам

АС ДМ - аномалии сократительной деятельности матки

ГР - рецепторы к глюкокортикоидам

ДНК - дезоксирибонуклеиновая кислота

ДР - рецептор к диоксивитамину ДЗ

ДС - диагностическая специфичность теста

ДДП - детский церебральный паралич

ДЧ - диагностическая чувствительность теста

ДЭА - длительная эпидуральная анестезия

ЖКТ - желудочно-кишечный тракт

ИЛ-1 - интерлейкин-1

ИЛ-6 - интерлейкин-6

ИЛ-8 - интерлейкин-8

ИР - индекс резистентности

иРНК - информационная рибонуклеиновая кислота

КСК - кривые скорости кровотока

КТГ - кардиотокография

МКР - моторно-кардиальный рефлекс

МР - рецепторы к минералкортикоидам

НМК - нарушение мозгового кровообращения

НПВС - нестероидные противовоспалительные средства

ОПР - общая продолжительность родов

ОРЗ - острое респираторное заболевание

ШТ2а - простагландин F2a

ПГЕ2 - простагландин Е2

ПОНРП - преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты ППП - патологический прелиминарный период

ПР - рецепторы к прогестинам

СДО - систоло-диастолическое отношение

TP - рецептор к трийодтиронину

УЕ - условная единица

УЗИ - ультразвуковое исследование

ФНО-а - фактор некроза опухолей-а

ц-АМФ - циклический аденозинмонофосфат

ц-ГМФ - циклический гуанозинмоносфат

ЧСС - частота сердечных сокращений

ЭР - рецепторы к эстрогенам

CD 49 - молекула адгезии

CD 62 - молекула адгезии

FI - flow index, потоковый индекс

IGFBP-1 - insulin-like growth factor binding protein-1; протеин-1, связываю­щий инсулиноподобный фактор роста NO - оксид азота

TGF-ß - трансформирующий фактор роста-ß

VFI - vascularization flow index, васкуляризационно-потоковый индекс VI - vascularization index, индекс васкуляризации

**ВВЕДЕНИЕ**

***Актуальность проблемы.*** Современное акушерство характеризует­ся отчетливой тенденцией к увеличению числа женщин, имеющих ослож­ненное течение беременности и родов. Значительно возросла доля перво­родящих старшего возраста, увеличилась частота и тяжесть акушерских и экстрагенитальных заболеваний. Эти факторы являются предрасполагаю­щими к нарушению формирования родовой доминанты, отражающей сте­пень биологической готовности беременной к родам и, как следствие, к па­тологическому течению родового акта [36]. Клиническим проявлением на­рушения формирования родовой доминанты является патологический пре­лиминарный период **(ППП),** характеризующийся появлением при доно­шенном сроке беременности сократительной активности миометрия на фоне отсутствия достаточной готовности мягких родовых путей к родам [6]. На фоне длительных и непродуктивных сокращений матки наступают изменения психосоматического статуса беременной, а также истощение энергетических резервов миометрия, следствием чего является снижение компенсаторно-приспособительных возможностей плода.

По данным разных авторов ППП предшествует 10 - 30% всех родов, что, по-видимому, связано с неоднозначным пониманием его этиологии и патогенеза, а также многообразием клинических проявлений ППП. К тому же известно, что роды после предшествующего им ППП характеризуются высокой частотой акушерских осложнений, а именно, аномалий родовой деятельности, гипоксии плода и, как следствие, оперативного родоразре- шения [6, 37, 104]. В современной концепции лечения данной патологии основное место занимает традиционная токолитическая терапия (3- адреномиметиками. При этом, поскольку при 111111 схватки возникают на фоне незрелой шейки матки, с целью достижения готовности мягких родо­вых путей к родам в настоящее время предлагают применение простаглан- дина Е2, который активизирует синтез простагландина F2a, окситоцина, что является неблагоприятным при уже существующей сократительной актив­ности матки [4, 62].

В современной литературе имеется достаточное количество клини­ческих исследований, в которых авторы наблюдали положительный эф­фект антигестагенов при их применении с целью подготовки шейки матки к родоразрешению по экстрагенитальным и акушерским показаниям, в том числе при наличии рубца на матке после кесарева сечения, а также для по­следующего родовозбуждения при перенашивании [22, 31, 51, 106]. При этом в доступной литературе отсутствуют клинические работы, посвящен­ные применению антигестагенов в комплексной терапии 111111, в патогене­зе которого ключевое значение играет степень зрелости шейки матки, ко­торая в настоящее время в клинической практике определяется субъектив­но, преимущественно по шкале Bishop E.H.

***Целью исследования*** явилось проведение сравнительной оценки эф­фективности различных методов подготовки мягких родовых путей при патологическом прелиминарном периоде и разработка объективных крите­риев оценки степени зрелости шейки матки.

В соответствии с указанной целью были поставлены следующие ***за­дачи:***

1. Оценить динамику созревания шейки матки у беременных при пато­логическом прелиминарном периоде на фоне традиционной терапии, а также при использовании синтетических антигестагенов или про­стагландина Е2.
2. Изучить особенности сократительной активности матки у беремен­ных при патологическом прелиминарном периоде на фоне традици­онной терапии, лечении синтетическими антигестагенами или про- стагландином Е2.
3. Оценить течение и исходы родов у пациенток, имевших патологиче­ский прелиминарный период и получавших с целью достижения го­товности мягких родовых путей к родам традиционную терапию, ан- тигестагены или простагландин Е2.
4. Сопоставить эффективность ультразвукового и биохимического ме­тодов оценки степени зрелости шейки матки по отношению к тради­ционной её оценке по 15-балльной шкале Bishop Е.Н. с целью выяв­ления объективных количественных критериев зрелости шейки мат­ки.
5. Разработать алгоритм объективной оценки степени зрелости шейки матки.

***Научная новизна и теоретическая значимость работы*** Впервые проведена сравнительная оценка динамики созревания шейки матки и сократительной активности матки на фоне применения синтетических антигестагенов и простагландина Е2 при патологическом прелиминарном периоде. Показано, что при включении в схему терапии 111Ш синтетических антигестагенов уже через 6 часов от начала лечения у 15% женщин достигается готовность мягких родовых путей к родам, что в 8 раз больше, чем при использовании простагландина Е2 или традицион­ной терапии. Применение синтетических антигестагенов позволяет дос­тичь оптимальной зрелости шейки матки в течение 24 часов практически у всех беременных.

Выявлено, что при включении в состав комплексной терапии 1111П антигестагенов и простагландина Е2 сократительная активность матки из­меняется разнонаправленно: продолжительность схваток и интервал между ними увеличиваются при применении антигестагенов и уменьшаются при использовании простагландина Е2.

Установлено, что при ППП терапия антигестагенами, так же как тра­диционная и терапия препаратами простагландина Е2, не влияет на функ­циональное состояние плода.

Доказано, что применение синтетических антигестагенов снижает частоту несвоевременного излитая околоплодных вод, аномалий родовой деятельности, и, как следствие, частоту оперативного родоразрешения по сравнению с таковыми при подготовки шейки матки традиционными ме­тодами и применении простагландина Е2.

Выявлена прямая корреляция между результатом теста Actim™PARTUS и балльной оценкой по шкале Bishop E.H. при примене­нии антигестагенов в комплексной терапии ППП. Доказана прямая корре­ляционная связь между балльной оценкой зрелости шейки матки по 15- балльной шкале Bishop E.H. и данными её ультразвуковой биометрии и эхографии: длиной цервикального канала, передне-задним размером в об­ласти наружного и внутреннего зевов, площадью сагиттального сечения, а также средней интенсивностью эхосигнала в центральной зоне передней губы.

***Практическая значимость работы***

Показана высокая эффективность и безопасность синтетических ан­тигестагенов для подготовки к родам беременных при патологическом прелиминарном периоде.

Выявлено, что включение антигестагенов в состав комплексной те­рапии ППП обеспечивает увеличение частоты спонтанного развития родо­вой деятельности, снижение частоты аномалий родовой деятельности, опе­ративного родоразрешения, акушерского травматизма, осложнений в по­слеродовом периоде, продолжительности как сроков терапии ППП, так и времени пребывания в стационаре после родов по сравнению с таковыми при традиционных методах лечения ППП.

и

По результатам линейного дискриминантного анализа разработана математическая модель, позволяющая при доношенной беременности оп­ределять с большой степенью вероятности отсутствие готовности мягких родовых путей к родам на основании показателей ультразвуковой биомет­рии и эхографии шейки матки.

***Основные положения, выносимые на защиту:***

* 1. При патологическом прелиминарном периоде 70% беременных имеют незрелую шейку матки, что обуславливает целесообразность включения в его терапию препаратов, влияющих на подготовку мяг­ких родовых путей к родам.
	2. Применение антигестагенов при патологическом прелиминарном пе­риоде способствует достижению в течение 24 часов оптимальной го­товности мягких родовых путей и спонтанному развитию родовой деятельности более чем у 90% беременных.
	3. При ППП подготовка мягких родовых путей антигестагенами обес­печивает в 7 раз меньшую частоту медикаментозного родовозбужде- ния, в 3 раза - дискоординации родовой деятельности, в 2 раза - ке­сарева сечения и акушерского травматизма по сравнению с традици­онными методами терапии.
	4. Оценка степени зрелости шейки матки по 15-балльной шкале Bishop E.H. коррелирует с параметрами ультразвуковой биометрии и эхо­графии шейки матки.

***Апробация и внедрение результатов работы в практику.*** Мате­риалы диссертации доложены на конференциях «Репродуктивная медици­на: взгляд молодых», Санкт-Петербург, 2010-2011; на национальном кон­грессе "Дискуссионные вопросы современного акушерства», Санкт- Петербург, 2011; научно-практических конференциях (Калининград, 2011; Владивосток, 2011); научно-практических семинарах для врачей Санкт-

Петербурга и Северо-Западного региона «Актуальные вопросы акушерства и перинатологии» 2009-2010. Основные положения диссертации внедрены в работу родильного отделения, лаборатории физиологии и патологии плода с отделением ультразвуковой диагностики НИИАГ им. Д.О. Отта СЗО РАМН, в учебный процесс кафедры акушерства и гинекологии Санкт- Петербургского государственного университета.

По теме диссертации опубликовано 7 научных работ, в том числе 2 - в ведущих рецензируемых научных журналах и изданиях.

***Структура и объем диссертации.*** Диссертация состоит из введе­ния, обзора литературы, глав о материалах, методах исследования, клини­ческой характеристики обследованных женщин, результатов собственного исследования и их обсуждения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы, включающего 65 отечественных и 114 зарубежных ис­точников. Материалы диссертации изложены на 160 страницах машино­писного текста, иллюстрированы 40 таблицами и 17 рисунками.

ВЫВОДЫ

1. При патологическом прелиминарном периоде синтетические антигес- тагены увеличивают частоту спонтанного развития родовой деятель­ности в 1,2 раза, снижают при преждевременном излитии околоплод­ных вод потребность в медикаментозном родовозбуждении в 7 раз, а частоту аномалий родовой деятельности, кесарева сечения и акушер­ского травматизма - в 2 раза по сравнению с традиционными метода­ми подготовки мягких родовых путей.
2. Незрелую шейку матки при патологическом прелиминарном периоде имеют 70% беременных, что подтверждает ключевую роль степени готовности мягких родовых путей к родам в патогенезе ППП.
3. Через 6 часов от начала терапии патологического прелиминарного пе­риода антигестагенами зрелая шейка матки определяется у 15% бере­менных, что в 8 раз превышает число таких женщин при использова­нии традиционных методов и при включении в комплексную терапию простагландина Е2. К концу первых суток антигестагены способству­ют достижению оптимальной зрелости шейки матки практически у всех женщин. Другие методы подготовки шейки матки к родам не обеспечивают этого у каждой 6-7 женщины.
4. При лечении патологического прелиминарного периода антигестаге­нами и простагландином Е2 сократительная активность матки изменя­ется разнонаправленно: продолжительность схваток и интервал между ними увеличиваются при применении антигестагенов и уменьшаются при использовании простагландина Е2. При использовании традици­онной терапии сократительная деятельность матки не меняется.
5. При патологическом прелиминарном периоде имеется прямая корре­ляция между результатом теста Actim™PARTUS и балльной оценкой по шкале Bishop E.H. (г=0,47, р<0,05).
6. Оценка степени зрелости шейки матки по 15-балльной шкале Bishop E.H. коррелирует с параметрами ультразвуковой биометрии и эхогра­фии шейки матки: длиной цервикального канала (г= - 0,55), передне- задним размером шейки матки в области внутреннего (г= 0,51) и на­ружного зева (г= - 0,47), площадью саггитального сечения шейки мат­ки (г= - 0,54), средней эхоплотностью ткани шейки матки в централь­ной её части передней губы (г= - 0,56). При этом не выявлена взаимо­связь балльной оценки с допплерометрическими индексами рези­стентности кровотоку в маточных артериях и их нисходящих ветвях.
7. Передне-задний размер шейки матки в области наружного и внутрен­него зевов, а также эхоплотность шейки матки в центральной зоне пе­редней губы шейки матки являются объективными количественными критериями оценки степени зрелости шейки матки.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Токолитическую терапию патологического прелиминарного периода следует проводить ß-адреномиметиками в следующем режиме:

* 1. внутривенная капельная инфузия 2,0 мл гинипрала (10 мкг гексопре- налина сульфата) в 400 мл физиологического раствора со скоростью 0,3 мкг/мин;
	2. в дальнейшем показано продолжение терапии путём назначения пре­парата в таблетках - по 1 таблетке (0,5 мг гексопреналина сульфата) ка­ждые 4-6 часов;
	3. с целью потенциирования эффекта гинипрала рекомендовано одно­временное применение блокаторов кальциевых каналов по следующей схеме: внутривенная капельная инфузия 2,0 мл верапамила в 200 мл фи­зиологического раствора с начальной скоростью инфузии 0,8 мкг/мин и последующим приёмом препарата в таблетках по 40 мг 3 раза в сутки.
		1. При наличии клинических проявлений ППП для достижения готовности мягких родовых путей к родам целесообразно применять синтетические антигестагены по схеме: мифепристон по 200 мг дважды per os. Первую дозу препарата рекомендовано назначать через 30 минут после начала токолитической терапии, вторую дозу - через 6 часов после первой при отсутствии родовой деятельности.
		2. Для уточнения степени зрелости шейки матки целесообразно использо­вать ультразвуковую биометрию и эхографию шейки матки с вычисле­нием прогностического индекса по формуле:

ПИ=0,379 х А - 0,464 х В + 0,721 х С, где А - передне-задний размер шейки матки в области наружного зева, В - передне-задний размер шейки матки в области внутреннего зева, С - средняя интенсивность эхосигнала в центральной зоне передней губы шейки матки. При значениях ПИ>16,51 шейку матки считают незрелой, тогда как при значениях ПИ< 16,51 шейку матки можно рассматривать как созревающую.