

# Прогностичні фактори ефективності преіндукційної підготовки шийки матки до пологів міфепростоном

О.В. Кравченко

ВДНЗУ «Буковинський державний медичний університет», м. Чернівці

**Мета дослідження:** вивчення клінічних та ультразвукових критеріїв, які є прогностично важливими у визначенні ефективності преіндукції та індукції пологів міфепростоном.

**Матеріали та методи.** Було обстежено 192 пацієнтки у терміні вагітності 40–42 тиж, у яких з метою підготовки шийки матки до пологів застосовували міфепристон (Миропрістон). Ефективність преіндукційної підготовки міфепростоном оцінювали за наступними критеріями: дозрівання шийки матки, необхідність у додаткових методах індукції, самостійний початок регулярної пологової діяльності, розвиток аномалій пологової діяльності, частота пологів через природні пологові шляхи та шляхом кесарева розтину, неонатальні наслідки.

**Результати.** Установлено, що перед вживанням міфепростону шийка матки була оцінена як «незріла» у 59,9% вагітних, у 40,1% пацієнток вона була «недостатньо зрілою». Самостійна пологова діяльність після преіндукції міфепростоном розвинулась у 83,3% жінок; 2,6% вагітних були прооперовані у плановому порядку у зв'язку з відсутністю ефекту від преіндукційної підготовки. У 16,7% пацієнток пологи закінчились шляхом ургентного кесарева розтину. Основними прогностичними факторами ефективності преіндукційної підготовки є довжина шийки матки, вік вагітної, співвідношення дози міфепростону і маси тіла жінки.

**Заключення.** Застосування міфепростону є високоефективним методом підготовки організму вагітної до пологів. Призначення міфепростону сприяє спонтанному розвитку пологової діяльності у 83,3% вагітних. Найбільш високий відсоток успіху в преіндукційній підготовці відзначений при довжині шийки матки 25 мм і менше. Вік вагітної понад 30 років є прогностичним фактором більш низької ефективності міфепростону при підготовці шийки матки до пологів, ніж вік до 30 років. Співвідношення дози міфепростону і маси тіла пацієнтки має суттєве прогностичне значення як щодо ефективності дозрівання шийки матки, так і особливостей перебігу пологового акту. Застосування міфепростону не призводить до негативного впливу на стан плода та інволютивні процеси у міометрії у післяпологовий період.

**Ключові слова:** фактори ефективності, преіндукційна підготовка, міфепристон.

У розвинених країнах один з чотирьох доношених дітей народжується після індукованих пологів [1, 9]. У свою чергу, розвиток пологової діяльності на тлі відсутності біологічної готовності організму вагітної до пологів, нерациональне застосування утеротонічних засобів призводять до формування різноманітних акушерських та перинатальних ускладнень [3].

Сучасні методи підготовки до пологів повинні сприяти підвищенню частоти вагінальних пологів здоровою дитиною протягом найкоротшого часу та супроводжуватися мінімальними незручностями і дискомфортом для матері.

Сьогодні існує спектр як лікарських засобів, так і механічних методів, що використовуються для підготовки пологових шляхів та індукції пологів.

Медикаментозним методам як неінвазивним завжди надавали перевагу. У сучасній акушерській практиці широко використовуються з метою преіндукційної підготовки шийки матки до пологів аналоги простагландинів та антипрогестерони (міфепристон).

Міфепристон є синтетичним стероїдним препаратом для перорального застосування та антагоністом прогестерону. Він блокує ефекти прогестерону за рахунок конкурентного інгібування його рецепторів. Активність антипрогестеронів опосередковується клітинами запалення і антигенами хемотаксису – цитокінами. Міфепристон підвищує скоротливу активність міометрія, збільшуючи кількість рецепторів простагландинів у шийці матки [11]. Відомо, що міфепристон чинить не тільки антигестагенну, але і антиандрогенну, антиглюкокортикоїдну дію, а також, можливо, володіє антимінералокортикоїдною активністю. Препарат також впливає на активність інших рецепторних систем: відновлює знижену під дією прогестерону чутливість клітин міометрія до окситоцину, у доношеному терміні вагітності активує скоротливу діяльність матки, підвищуючи частоту і амплітуду її скорочень; змінює співвідношення цАМФ / цГМФ у цитоплазмі клітин шийки матки, що приводить до її релаксації [2]. Напередодні пологів підвищується чутливість міометрія до інтерлейкіну-1 $\beta$  за рахунок збільшення синтезу та експресії їхніх рецепторів на поверхні клітин міометрія, що приводить до нормалізації скоротливої діяльності матки; інгібується синтез рецепторів простагландину E2 в ендометрії [5]. У разі перорального застосування 200–600 мг міфепростону препарат швидко абсорбується у травному тракті, і через 0,7–1,5 год його концентрація у плазмі крові становить в середньому 2,5 мг/л. У плазмі крові 98% міфепростону знаходиться у зв'язаному з білком стані. Через 12–72 год його концентрація знижується наполовину [6].

**Мета дослідження:** вивчення клінічних та ультразвукових критеріїв, які є прогностично важливими у визначенні ефективності преіндукції та індукції пологів міфепростоном.

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Було обстежено 192 пацієнтки у терміні вагітності 40–42 тиж, у яких з метою підготовки шийки матки до пологів застосовували міфепристон (Миропрістон).

Критерії включення у дослідження:

- вік вагітної 18–40 років;
- настання вагітності природним шляхом;
- одноплідна вагітність;
- головне передлежання;
- наявність інтактних плодових оболонок;
- відсутність протипоказань до застосування міфепростону.

Критерії виключення з дослідження:

- тяжкі системні захворювання;
- інфекційна та аутоімунна патологія;
- аномалії розвитку матки;
- вади розвитку плода;
- протипоказання до пологів через природні шляхи.

Перед проведенням підготовки шийки матки до пологів проводили оцінювання стану матері та плода, яке включало клінічні обстеження та проведення кардіотокографічного (КТГ) дослідження перед преіндукцією, а також виконання КТГ-контролю у динаміці. Ступінь зрілості шийки матки оцінювали за допомогою шкали J. Burnett (2008). Оцінка від 0 до 5 балів відповідала «незрілій» шийці матці, 6–7 балів – «недостатньо зрілій», 8 і більше балів – «зрілій».

Ефективність преіндукційної підготовки міфепростоном оцінювали за наступними критеріями: дозрівання шийки матки, необхідність у додаткових методах індукції, самостійний початок регулярної пологової діяльності, розвиток аномалій пологової діяльності, частота пологів через природні пологові шляхи та шляхом кесарева розтину, неонатальні наслідки.

З метою преіндукційної підготовки вагітним призначали міфепростон по 200 мг перорально з інтервалом 24 год протягом 2 днів. Через 48–72 год проводили повторне оцінювання стану шийки матки.

### РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Зі 192 обстежених 150 (78,1%) пацієнток були мешканками міста, 42 (21,9%) жінки проживали у сільській місцевості. Вік обстежених вагітних коливався від 22 до 38 років; 74 (38,5%) жінки були віком понад 30 років. Сто тридцять п'ять (70,3%) пацієнток були першороділлями, причому 35 (25,9%) жінок були повторновагітними і в анамнезі мали артифіційні та мимовільні аборти. У 29,7% вагітних пологи були повторними.

Менструальний анамнез був обтяжений у 36 (18,8%) жінок, які страждали на порушення менструального циклу; 155 (59,9%) пацієнток зазначали ускладнений гінекологічний анамнез, а саме – ерозія шийки матки спостерігалась у 40 (20,8%) жінок, хронічний аднексит – у 20 (10,4%), вульвовагініт в анамнезі відзначали 65 (33,9%) обстежених.

Перебіг вагітності ускладнився раннім та пізнім гестозом різного ступеня тяжкості у 38 (19,8%) жінок, анемією – у 65 (33,9%).

Екстрагенітальні захворювання було діагностовано у 82 (72,7%) жінок, зокрема ожиріння виявляли у 31 (16,1%), серцево-судинну патологію – у 34 (17,7%), захворювання щитоподібної залози – у 19 (9,9%), хронічні захворювання урогенітальної сфери – у 48 (25%) пацієнток.

Перед вживанням міфепростонон шийка матки була оцінена як «незріла» у 115 (59,9%) вагітних, у 77 (40,1%) пацієнток вона була «недостатньо зрілою». Причому середня вихідна оцінка стану шийки матки у першороділь становила  $4,4 \pm 1,2$  бала, у повторнороділь –  $5,3 \pm 1,1$  бала.

Після вживання першої таблетки міфепростонон у 95 (49,5%) жінок на тлі «зрілої» шийки матки розвинулась самостійна пологова діяльність. Слід відзначити, що першороділь у даній групі було 37 (38,9%), повторнороділь – 58 (61,1%).

Дев'яносто семи (50,5%) пацієнткам була призначена друга таблетка міфепростонон, хоча слід відзначити, що у 80 (82,5%) жінок з них спостерігався ефект від застосування першої таблетки препарату – середня оцінка шийки матки за шкалою J. Burnett (2008) збільшилась до  $6,8 \pm 1,0$  бала. А у 17 (17,5%) вагітних змін ступеня зрілості шийки матки не визначено.

Після отримання другої таблетки міфепростонон шийка матки стала «зрілою» у 69 (71,1%) жінок, з них у 65 (94,2%) розвинулась самостійна пологова діяльність і у 4 (5,8%) – проведена амніотомія та родозбудження окситоцином.

«Недостатньо зрілою» шийка матки залишалась у 23 (11,9%) вагітних, що потребувало застосування інших методів преіндукції. П'ять (2,6%) вагітних були прооперовані у

плановому порядку за комплексними показаннями у зв'язку з відсутністю ефекту від преіндукційної підготовки та обтяженим акушерським анамнезом.

Отже, самостійна пологова діяльність після преіндукції міфепростоном (1 чи 2 таблеток) розвинулась у 160 жінок, що становило 83,3%.

Також слід відзначити, що у пацієнток віком понад 30 років (74 жінки) розвиток регулярної пологової діяльності після вживання міфепростонон відбувся без додаткової індукції у 32 (43,2%) випадках, у той час як у пацієнток молодше 30 років (118 жінок) – у 100 (84,7%) випадках.

Для визначення взаємозв'язку вихідного стану шийки матки та ефективності її підготовки міфепростоном було проведено вимірювання довжини шийки матки при трансвагінальному ультразвуковому дослідженні. Було виявлено, що при довжині шийки матки 26 мм і більше (101 жінка) регулярна пологова діяльність після преіндукції розвинулась у 53 (52,5%) випадках, в той час як при довжині шийки менше 25 мм (91 жінка) – у 88 (96,7%) спостереженнях.

Однією з найважливіших характеристик, що визначає перебіг вагітності і пологів, є вихідна маса тіла жінки та її збільшення під час вагітності. Ми також вивчили прогностичний вплив даного параметра на успішність проведення преіндукції пологів. При масі тіла вагітної близько 70 кг, яку найбільш часто фіксували, середня доза препарату становила 2,9–3,0 мг/кг. Відповідно при збільшенні маси тіла даний показник зменшувався. Нами встановлено, що при дозі препарату менше 2,6 мг/кг (31 жінка) необхідність у додаткових методах індукції становила 51,6% (16 випадків), у той час як при дозі 2,6 мг/кг і більше (161 пацієнтка) – тільки 6,8% (11 випадків).

У 35 (18,2%) вагітних відбулося допологове вилиття навколоплідних вод. Перебіг пологів у більшості роділь був фізіологічним, середня тривалість пологів становила  $9,2 \pm 1,2$  год. Патологічний прелімінальний період на тлі використання міфепростонон реєстрували у 17 (8,9%) вагітних, що потребувало призначення  $\beta$ -міметиків та епідуральної анестезії. У 22 (11,5%) жінок розвинулась слабкість пологової діяльності, причому у більшості з них вихідною оцінкою стану шийки матки було 2–3 бали. У 7 (3,6%) роділь з приводу слабкості пологової діяльності у другий період пологів застосований вакуум-екстрактор.

У 32 (16,7%) пацієнток пологи закінчились шляхом ургентного кесарева розтину. Основними показаннями до оперативного розродження були первинна слабкість пологової діяльності, дискоординована пологова діяльність, дистрес плода, клінічно вузький таз тощо.

Заслугує на увагу і той факт, що у першороділь частіше відсутній ефект від пологозбудження. Наші результати співпадають з даними літератури, в яких перші передбачувані пологи розглядаються як один із предикторів невдалої індукції [7, 8].

Усім вагітним у динаміці преіндукції та під час пологів проводили кардіомоніторне спостереження за станом плода. Більшість дітей (175 новонароджених – 91,1%) народилися у задовільному стані з оцінкою за шкалою Апгар 7 і більше балів на першій хвилині; 17 (8,9%) дітей народилися у стані помірної асфіксії з оцінкою за шкалою Апгар 5–6 балів. Маса тіла новонароджених варіювала від 2600 г до 4100 г.

Аналізуючи післяпологові ускладнення, слід констатувати, що розриви шийки матки спостерігалися у 21 (10,9%) жінки. Лише у 7 (4,5%) породіль після самостійних пологів (155 випадків) діагностували субінволюцію матки.

Отже, сприятливий перебіг післяпологового періоду та низький відсоток післяпологових ускладнень можуть свідчити про відсутність негативного впливу міфепростонон на інволютивні процеси у міометрії.

## ВИСНОВКИ

1. Застосування міфепристону є високоефективним методом підготовки організму вагітної до пологів.
2. Призначення міфепристону сприяє спонтанному розвитку пологової діяльності у 83,3% вагітних.
3. Найбільш високий відсоток успіху в преіндукційній підготовці відзначений при довжині шийки матки 25 мм і менше.
4. Вік вагітної понад 30 років є прогностичним фактором

**Прогностические факторы эффективности преиндукционной подготовки шейки матки к родам мифепристомом**

**Е.В. Кравченко**

**Цель исследования:** изучение клинических и ультразвуковых критериев, которые являются прогностически важными в определении эффективности преиндукции и индукции родов мифепристомом.

**Материалы и методы.** Было обследовано 192 пациентки в сроке беременности 40–42 нед, у которых с целью подготовки шейки матки к родам применяли мифепристон (Миропристон).

Эффективность преиндукционной подготовки мифепристомом оценивали по следующим критериям: созревание шейки матки, необходимость в дополнительных методах индукции, самостоятельное начало регулярной родовой деятельности, развитие аномалий родовой деятельности, частота родов через естественные родовые пути и путем кесарева сечения, неонатальные исходы.

**Результаты.** Установлено, что перед приемом мифепристона шейка матки была оценена как «незрелая» у 59,9% беременных, у 40,1% пациенток она была «недостаточно зрелой». Самостоятельная родовая деятельность после преиндукции мифепристомом развилась у 83,3% женщин; 2,6% беременных были прооперированы в плановом порядке в связи с отсутствием эффекта от преиндукционной подготовки. У 16,7% пациенток роды закончились путем ургентного кесарева сечения. Основными прогностическими факторами эффективности преиндукционной подготовки является длина шейки матки, возраст беременной, соотношение дозы мифепристона и массы тела женщины.

**Заключение.** Применение мифепристона является высокоэффективным методом подготовки организма беременной к родам. Назначение мифепристона способствует спонтанному развитию родовой деятельности у 83,3% беременных. Наиболее высокий процент успеха в преиндукционной подготовке отмечен при длине шейки матки 25 мм и меньше. Возраст беременной старше 30 лет является прогностическим фактором более низкой эффективности мифепристона при подготовке шейки матки к родам, чем возраст до 30 лет. Соотношение дозы мифепристона и массы тела пациентки имеет существенное прогностическое значение как в отношении эффективности созревания шейки матки, так и особенностей течения родового акта. Применение мифепристона не оказывает негативного влияния на состояние плода и инволютивные процессы в миометрии в послеродовой период.

**Ключевые слова:** факторы эффективности, преиндукционная подготовка, мифепристон.

більш низької ефективності міфепристону при підготовці шийки матки до пологів, ніж вік до 30 років.

5. Співвідношення дози міфепристону і маси тіла пацієнтки має суттєве прогностичне значення як щодо ефективності дозрівання шийки матки, так і особливостей перебігу пологового акту.

6. Застосування міфепристону не призводить до негативного впливу на стан плода та інволютивні процеси у міометрії у післяпологовий період.

**Predictional factors of efficiency of myfipristone in pre-induction cervical ripening**

**O.V. Kravchenko**

**The objective:** to study clinical and ultrasound criteria, which are prognostically important in determining the effectiveness of pre-induction and induction of labor by mifepristone.

**Materials and methods.** 192 patients were examined during the gestation period of 40–42 weeks, with mifepristone (mirapriston) used to prepare the cervix for delivery.

The effectiveness of pre-induction preparation of mifepristone was assessed by the following criteria: maturation of the cervix, the need for additional induction methods, the independent initiation of regular labor, the development of abnormalities of labor, the frequency of delivery through the natural birth canal and by cesarean section, neonatal outcomes.

**Results.** It was found that before the reception of mifepristone the cervix was evaluated as «immature» in 59.9% of pregnant women, in 40.1% of patients it was «not mature enough». Self-sustained labor after pre-induction with mifepristone developed in 83.3% of women. 2.6% of pregnant women were operated in a planned manner due to the lack of effect from pre-induction training. In 16.7% of the patients, deliveries ended by an urgent cesarean section. The main prognostic factors for the effectiveness of pre-induction preparation are the length of the cervix, the age of the pregnant woman, the dose ratio of mifepristone and the body weight of the woman.

**Conclusion.** Use of mifepristone is a highly effective method of preparing the body for pregnant women to delivery. The appointment of mifepristone promotes spontaneous development of labor activity in 79.3% of pregnant women. The highest percentage of success in pre-induction with mifepristone was observed with a cervical length of 25 mm or less. The age of a pregnant woman over the age of 30 is a prognostic factor of the less effective mifepristone in preparing the cervix to delivery than before age 30. The dose ratio of mifepristone and the body weight of the patient have great prognostic value as for to the maturation of the cervix and for the characteristics of the course of the normal labor. The use of mifepristone does not lead to a negative effect of the fetal condition and involutive processes of myometrium in postpartum period.

**Key words:** efficacy factors, pre-induction preparation, mifepristone.

## Сведения об авторе

**Кравченко Елена Викторовна** – ВГУЗ Украины «Буковинский медицинский государственный университет», 58002, г. Черновцы, Театральная площадь, 2; тел.: (03722) 4-44-01. E-mail: akusherstvo2@bsmu.edu.ua

## СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Баев О.Б. Прогностические факторы эффективности мифепристона в подготовке к родам / О.Б. Баев [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2011. – № 8. – С. 91–94.
2. Баев О.Р. Мифепристон в преиндукции и индукции родов / О.Р. Баев, В.П. Румянцев // Фарматека. – 2011. – № 13. – С. 75–79.
3. Гаспарян Н.Д. Мифепристон в подготовке и индукции родов / Н.Д. Гаспарян, Е.Н. Караева // Акуш. и гин. – 2008. – № 3. – С. 50–53.
4. Гаспарян Н.Д. Подготовка к родам мифепристомом и его влияние на состояние детей грудного возраста, лактационную и менструальную функцию женщин после родов / Н.Д. Гаспарян // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2001. – № 4. – С. 34–37.
5. Краснополянский В.И. Медицинская технология «Подготовка шейки матки к программным родам» / В.И. Краснополянский, В.Е. Радзинский, Н.Д. Гаспарян. – М., 2010.
6. Опыт применения мифепристона с целью медикаментозной подготовки шейки матки к родам / В.А. Петрухин, Т.С. Коваленко, К.Н. Ахведиани [и др.] // Медицинский совет. – 2013. – № 8. – С. 44–47.
7. Elective induction of labor: failure to follow guidelines and risk of cesarean delivery / Le Ray C., Carayol M., Breat G., Goffinet F. // Acta Obstet. Gynecol. Scand. – 2007. – Vol. 86, № 6. – P. 657–665.
8. Guidelines for the management of postterm pregnancy / Mandruzzato G., Alfrevic Z., Chervenak F. [et al.] // J. Perinat. Med. – 2010. – Vol. 38, № 2. – P. 111–119.
9. Talaulikar V.S. Failed induction of labor: strategies to improve the success rates / V.S. Talaulikar, S. Arulkumaran // Obstet. Gynecol. Surv. – 2011. – Vol. 66, 11. – P. 717–728.

Статья поступила в редакцию 21.02.2018