

**ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ
ЦЕНТРАКУШЕРСТВА, ГИНЕКОЛОГИИ И ПЕРИНАТОЛОГИИ
ИМЕНИ АКАДЕМИКА В. И. КУЛАКОВА» МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

На правах рукописи

БРЕГА ЕВГЕНИЙ СЕРГЕЕВИЧ

**СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЭФФЕКТИВНОСТИ МЕТОДОВ
ПРЕИНДУКЦИОННОЙ ПОДГОТОВКИ
ШЕЙКИ МАТКИ К РОДАМ**

3.1.4.- «Акушерство и гинекология»

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

Научные руководители:

д.м.н., профессор Пекарев О.Г.

д.м.н., профессор Гус А.И.

Москва – 2021

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	5-12
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	13-32
1.1. Оценка степени зрелости шейки матки.....	14-17
1.1.1. Мануальное влагалищное исследование.....	14-16
1.1.2. Трансвагинальное ультразвуковое исследование	16-17
1.2. Методы преиндукции родов.....	17-27
1.2.1. Механические методы.....	17-18
1.2.1. 1. Пальцевое отслоение оболочек плодного пузыря...18-19	
1.2.1. 2. Осмотические расширители.....	19-20
1.2.1. 3. Баллонный катетер	20-21
1.2.2. Фармакологические методы.....	21-22
1.2.2.1. Применение простагландинов	22-23
1.2.2.2. Применение антигестагенов	23-24
1.2.2.3. Применение окситоцина	24-25
1.2.3. Применение комбинированных методов подготовки шейки матки к родам.....	25-27
1.3. Сравнение эффективности и безопасности различных методов под- готовки шейки матки к родам	27-32

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ.....	33-56
2.1. Характеристика обследованных групп	33-34
2.2. Дизайн исследования.....	34-32
2.3. Клинико-anamнестическая характеристика пациенток.....	35-48
2.4. Методы исследования.....	49-56
2.4.1. Специальные методы исследования	49-51
2.4.2. Общеклинические методы исследования.....	51-54
2.4.3. Инструментальные методы исследования.....	54
2.4.3.1. Ультразвуковое исследование.....	54
2.4.3.2. Допплерометрическое исследование.....	54
2.4.3.3. Антенатальная кардиотокография	55
2.4.4. Дополнительные лабораторные методы исследования	55-56
2.5. Методы статистической обработки данных.....	56
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	57-86
3.1. Сравнение эффективности методов подготовки шейки матки к родам	57-78
3.2. Характеристика родоразрешения и особенности течения родовой дея- тельности.....	78-81
3.3. Характеристика новорожденных и перинатальные исходы.....	81-86
Резюме.....	87-88
ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ.....	89-101

Выводы.....	102-104
Практические рекомендации.....	105
Список литературы.....	106-119

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Преиндукция родов (подготовка шейки матки к родам) используется для достижения родовой деятельности с целью самопроизвольного родоразрешения в случае, если шейка матки недостаточно зрелая. Частота преиндукции родов неуклонно возрастает с каждым годом и может достигать 20% [1–6], что отражает распространение неготовности шейки матки к родам и повышение частоты сопутствующей патологии. Данное состояние может возникнуть вследствие эндокринных заболеваний у беременной, нарушения обмена веществ, психологических и психических факторов.

Подготовка шейки матки к родам должна быть рекомендована женщине, если риск значительного пролонгирования беременности перевешивает риск, связанный с проведением данной процедуры [6]. Необходимость подготовки шейки матки к родам наиболее часто бывает связана с такими состояниями как перенашивание беременности, преэклампсия, изосенсибилизация по резус-фактору или системе АВ0, тенденцией к макросомии и рождению крупного плода, преждевременным излитием околоплодных вод в доношенном сроке беременности, а также рядом экстрагенитальных и онкологических заболеваний матери, требующих досрочного родоразрешения [7, 8].

В настоящее время все методы подготовки шейки матки к родам можно разделить на механические: пальцевое отслоение оболочек плодного пузыря, амниотомия, интрацервикальное введение натуральных осмотических расширителей – ламинарий, синтетических осмотических расширителей, одно- и двухбаллонных катетеров, а также фармакологические: интравагинальное или интрацервикальное введение простагландина E₂, интравагинальное введение или пероральный прием простагландина E₁, пероральный прием стероидных антигестагенов или применение окситоцина [9].

Тактики подготовки шейки матки к родам, которая была бы однозначной и подходила бы всем пациенткам, на сегодняшний день не существует. Каждый из методов обладает своими преимуществами и недостатками. При назначении механических или фармакологических способов подготовки шейки матки к родам необходимо учитывать целый ряд факторов, таких как переносимость и безопасность метода, его эффективность, доступность и стоимость. В данной связи актуальным представляется как изучение существующих методов подготовки шейки матки у пациенток разных групп, так и разработка новых способов и/или комбинаций.

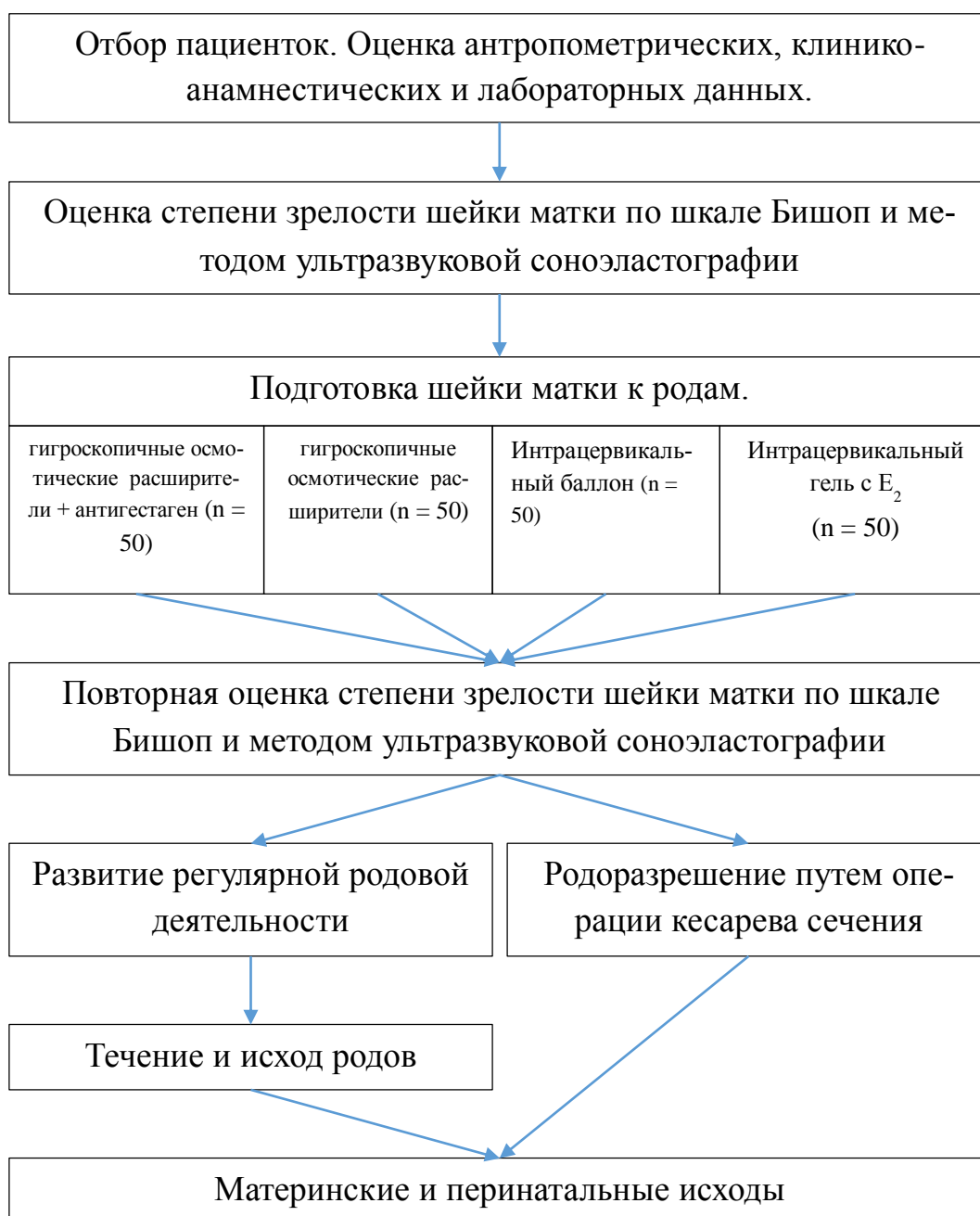
Цель исследования: улучшение материнских и перинатальных исходов у пациенток с незрелой шейкой матки за счет оптимизации комбинированного использования гигроскопичных осмотических расширителей.

Задачи исследования:

1. Провести оценку антропометрических и клинико-anamнестических данных пациенток, требующих проведения подготовки шейки матки к родам.
2. Изучить цветовой эластотип и коэффициент жесткости шейки матки с использованием соноэластографии для объективизации контроля у пациенток в зависимости от метода преиндукции.
3. Определить особенности родовой деятельности у пациенток после преиндукции из групп сравнения.
4. Оценить акушерские и неонатальные аспекты родоразрешения после применения осмотических расширителей.
5. Разработать алгоритм преиндукции в зависимости от степени зрелости шейки матки.

Дизайн исследования

Проспективное когортное исследование



Материал исследования

Отбор пациентов осуществлялся на базе 2-го родильного отделения ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России среди пациенток, обратившихся для обследования и подготовки к родоразрешению.

У пациенток группы 1 (50 женщин) для подготовки шейки матки к родам использован осмотический расширитель – 4 расширителя, которые вводились на срок до 12 ч, в сочетании с пероральным приемом антигестагена – 200 мг, 2 раза, с интервалом 24 ч. Установка осмотического расширителя осуществлена одномоментно с приемом второй таблетки антигестагена. У пациенток группы 2 (50 женщин) подготовка шейки матки проведена при помощи введения 4 расширителей. У пациенток группы 3 (50 женщин) – путем введения баллона для ускорения созревания шейки матки на срок до 12 ч. У пациенток группы 4 (50 женщин) – путем интрацервикального введения геля, содержащего простагландин E₂, в дозе 0,5 мг, двукратно, с интервалом 6 часов.

Критерии включения в исследование:

- подписанное информированное согласие на участие в исследовании;
- возраст женщины 18-45 лет;
- одноплодная беременность;
- срок гестации 37 недель и более;
- головное предлежание плода;
- неготовность шейки матки к родам (0 – 5 баллов по шкале Бишоп);
- наличие показаний к преиндукции родов.

Критерии исключения из исследования:

- отсутствия возможности продолжить проведение всех мероприятий, запланированных в исследовании со стороны пациента;
- желания пациентки добровольно прекратить участие в исследовании;
- нарушения пациенткой требований, сформулированных согласно протоколу исследования.

Объем выборки. Объем выборки составлял 200 беременных женщин.

Методы исследования

Стандартные методы исследования

Полное клинико-лабораторное обследование проведено в соответствии с приказом Минздрава России № 572н «Об утверждении Порядка оказания

медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)».

Специальные методы исследования

Оценка зрелости шейки матки проведена с использованием шкалы Бишоп и методом ультразвуковой соноэластографии с определением цветового эластотипа и расчетом коэффициента жесткости.

Научная новизна

Изучена эффективность и безопасность комбинированного метода подготовки шейки матки к родам при помощи осмотических расширителей в сочетании с пероральным приемом антигестагенов. Проведен сравнительный анализ мануальной оценки степени зрелости шейки матки по шкале Бишоп и инструментальной оценки плотности шейки матки методом ультразвуковой соноэластографии до и после подготовки шейки матки к родам в зависимости от способа подготовки.

Практическая значимость

На основании проведенного исследования внедрен в клиническую практику новый комбинированный метод подготовки шейки матки к родам. Разработаны рекомендации по практическому применению нового комбинированного метода подготовки шейки матки к родам.

Внедрение полученных результатов

По материалам диссертационной работы планируется написание методических рекомендаций.

Патентно-информационный поиск

Тема не охраноспособна

Положения, выносимые на защиту

1. Первородящие с компенсированным гипотиреозом, избыточной массой тела и ожирением, беременность которых осложнилась угрозой прерывания, анемией и гестационным сахарным диабетом с тенденцией к макросомии следует относить в группу риска по перенашиванию и проведению преиндукции родов.
2. Пациенткам, нуждающимся в преиндукции, показано комбинированное введение гигроскопических осмотических расширителей и прием антигестагенов. При этом у беременных в диапазоне зрелости шейки матки 3-4 балла достаточно ограничиться только использованием гигроскопических осмотических расширителей с допустимой экономией антипрогестина. Осмотическая дилатация цервикального канала более эффективна как по сравнению с цервикальным баллоном, так и по сравнению с интрацервикальным введением геля, содержащего простагландин E₂ у беременных с изначальной степенью зрелости шейки матки не превышающей 2 балла.
3. Применение комбинированной преиндукции позволяет избежать проведения амниотомии или использования окситоцина. В этой связи частота кесарева сечения у пациенток, которым применялись гигроскопические осмотические расширители в сочетании с антигестагеном составила 6%, что в 5 раз меньше чем у беременных после введения простагландина E₂, в 4,5 раза меньше чем у пациенток с интрацервикальным баллоном и в 4 раза меньше по сравнению с применением гигроскопических осмотических расширителем в монотерапии. При этом комбинированная преиндукция не оказывает неблагоприятного воздействия на перинатальные исходы и частоту госпитализации в отделение реанимации и интенсивной терапии новорожденных.

Личный вклад автора

Автор принимал непосредственное участие в определении и постановке цели и задач, разработке дизайна, систематизация данных литературы по теме диссертации и анализе клинико-анамнестических данных. Автор лично провел все наблюдения за этапами подготовки шейки матки к родам и родоразрешения. Диссертантом проведен анализ медицинской документации, статистическая обработка данных и научное обобщение полученных результатов.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Научные положения диссертации соответствуют формуле специальности 3.1.4 – «Акушерство и гинекология». Результаты проведенного исследования соответствуют области исследования специальности, конкретно пунктам 1,2,4 и 5 паспорта акушерства и гинекологии.

Апробация работы

Обсуждение диссертации состоялось на межклинической конференции сотрудников (7 декабря 2020 года) и заседании апробационной комиссии ФГБУ «НЦАГиП им. В.И. Кулакова» Минздрава России (21 декабря 2020 года, протокол №36). На XII международном конгрессе по репродуктивной медицине 2018 г., XXIV Всероссийском конгрессе с международным участием «Амбулаторно-поликлиническая помощь в эпицентре женского здоровья». 2018 г., XXXI Международном конгрессе с курсом эндоскопии «Новые технологии в диагностике и лечении гинекологических заболеваний» 2018 г., XIII международного конгресса по репродуктивной медицине 2019 г., XXVII Всероссийском конгрессе с международным участием и специализированной выставочной экспозицией «Амбулаторно-поликлиническая помощь в эпицентре женского здоровья от менархе до менопаузы» 2021 г..

Внедрение результатов исследования в практику

Разработанная на основании полученных результатов тактика ведения беременности у женщин группы риска по развитию запоздалых родов используется в практической деятельности отделений ФГБУ «НЦАГиП им. В.И. Кулакова» Минздрава России и ГБУЗ Новосибирской области «Новосибирский городской перинатальный центр».

По теме диссертации опубликовано 15 печатных работ, из них 4 статей в рецензируемых научных журналах, рекомендованных ВАК.

Структура и объем диссертации

Диссертация состоит из введения, обзора литературы, изложения материалов и методов исследования, клинической характеристики обследованных пациентов, разделов, освещающих результаты собственных исследований. Завершается работа обсуждением полученных результатов, выводами, практическими рекомендациями и указателем литературы.

Работа изложена на 119 страницах машинописного текста, содержит 25 таблиц, иллюстрирована 33 рисунками. Указатель литературы включает 101 источников, 9- на русском языке и 92 на иностранных

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

В современном акушерстве до сих пор остро стоит вопрос о рациональном методе подготовки шейки матки к родам. Данная проблема остается наиболее актуальной в практике врача акушера-гинеколога, поскольку от ее решения во многом зависит как акушерская тактика, так благоприятный прогноз для роженицы и плода.

Для оценки степени «зрелости шейки матки» давно и с успехом используют модифицированную шкалу Бишопа. При данной методике при влагалищном исследовании определяют консистенцию шейки матки, ее длину, расположение ее по отношению к проводной оси таза и проходимость цервикального канала, а так же местонахождение предлежащей части. Оценка параметров ведется в бальной системе - от 0 до 3 баллов за признак. Так, «незрелой» считается шейка матки при оценке от 0 до 5 баллов, «недостаточно зрелая» 6-7 баллов и «зрелая» от 8 до 13 баллов [1, 2, 4].

Причины неготовности шейки матки разнообразны. Данное патологическое состояние может возникнуть как вследствие эндокринных заболеваний у беременной, так и нарушения обмена веществ и психических травм. Частой причиной может являться психологическая неготовность будущей мамы к родам - это может быть связано с боязнью родовой боли. Такие пациентки начинают вести себя максимально осторожно, чтобы сохранить беременность. Иногда схватки-предвестники воспринимаются как угроза преждевременных родов, что в свою очередь ведет к психологической блокаде естественного процесса подготовки шейки матки [1, 2, 3].

С одной стороны подготовка шейки матки может потребоваться при наличии экстрагенитальной патологии у беременной с целью снижения риска декомпенсации состояния пациентки или же негативного влияния на плод (преэклампсия, гестационная и хроническая артериальная гипертензия онкологические заболевания, требующие досрочного родоразрешения). С другой стороны немаловажную роль играют и показания со стороны плода, к кото-

рым можно отнести как явления сенсibilизации по системе АВО, так и маловодие и антенатальная гибель плода. В то же время, как правило, в виду повышенного риска возникновений осложнений подготовка шейки матки при тазовых предлежаниях плода не проводится. Однако, согласно рекомендация Королевского общества акушеров-гинекологов Великобритании (RCOG) – в некоторых ситуациях допустимо проведение подготовки шейки и при вышеуказанном предлежании плода, но только после определения рисков и согласия пациентки на данную процедуру.

Тенденция к перенашиванию беременности является одним из основных показаний к подготовке шейки матки. При сроке гестации более 41 недели возникает риск увеличения осложнений у плода таких как мекониальной аспирации, асфиксии в родах и дистоции плечиков. Кроме того, возрастает риск повышения перинатальной заболеваемости, смертности и мертворождения. Так, дети рожденные в период от 41 недели 0 дней до 42 недель 6 дней имели более высокий риск неонатальной смертности (OR: 1.34, 95% CI, 1.08-1.65) по сравнению с детьми рожденными до 41 недели. [13] Со стороны матери так же возрастают риск акушерского травматизма и влагалищных оперативных родоразрешений. В этой связи подготовка шейки матки у таких пациенток применяется как метод профилактики данных осложнений. На основании того ряд ведущих мировых обществ акушеров-гинекологов разработали руководства с рекомендациями по подготовке шейки матки с последующей индукцией родов при достижении срока 41 неделя (ACOG, 2004; RCOG, 2008; SOGC, 2008).

1.1. Оценка степени зрелости шейки матки

1.1.1. Мануальное влагалищное исследование

Прежде чем приступить у индукции родовой деятельности, врач должен оценить готовность мягких родовых путей [6]. Степень зрелости шейки матки

наиболее часто оценивается по шкале Бишоп (Bishop). Данная шкала была разработана в 1964 году и её модифицированная версия до сих пор успешно используется для прогнозирования исхода индукции родов [10–12], а также для выбора способа преиндукции и индукции родовой деятельности (табл. 1).

Таблица 1.1.1. Оценка степени зрелости шейки матки по шкале Бишоп.

Баллы	Раскрытие шейки матки	Длина шейки матки	Расположение предлежащей части относительно седалищных остей	Консистенция шейки матки	Положение шейки матки относительно проводной оси таза
0	Закрыта	Более 4 см	На 3 см выше (над входом малого таза)	Плотная	Кзади
1	1-2 см (1 палец)	2-4 см	На 2 см выше (прижата ко входу малого таза)	Частично размягчена	Кпереди или по проводной оси таза
2	3-4 см (2 пальца)	1-2 см	На 1 см выше или на уровне (малым или большим сегментом в полости малого таза)	Мягкая	-
3	5+ см (больше 2 пальцев)	Менее 1 см	На 1-2 см ниже (головка в широкой или узкой части полости малого таза)	-	-

Зрелой считается шейка матки с оценкой по шкале Бишоп 8-12 баллов, что свидетельствует в пользу вероятного самопроизвольного начала родовой деятельности. В этом случае частота успешных родов через естественные родовые пути сопоставима с таковой при самопроизвольных родах [13]. При оценке по шкале Бишоп от 0 до 5 баллов шейка матки считается незрелой, что повышает вероятность неудачи индукции родовой деятельности [6]. Ряд

исследователей оценивает шейку матки как незрелую при оценке от 0 до 6 баллов, включительно [13].

В определенной мере в качестве прогнозирования продолжительности и успешности подготовки шейки матки к родам может служить оценка уровня фетального фибронектина цервикагинальной жидкости. Уровень фетального фибронектина повышается в цервикагинальной жидкости при нарушении целостности или повышении проницаемости плодных оболочек (например, при воспалении), и позволяет предсказывать начало родовой деятельности [6]. С другой стороны, по данным ряда исследований, уровень фетального фибронектина не ассоциирован с успешным родоразрешением через естественные родовые пути [25, 26]. Существенным недостатком теста определения фетального фибронектина является высокая стоимость, что ограничивает его рутинное применение в клинической практике.

1.1.2. Трансвагинальное ультразвуковое исследование

Ультразвуковая оценка длины шейки матки является одним из методов объективной оценки её зрелости. Тем не менее, данные литературы могут быть подчас противоречивы. Так, согласно метаанализу, проведенному A.S.Natfield, сонографически определенная длина шейки матки не связана с исходом индукции родов [14]. В то же время в метаанализе I.U.Ezebialu, ультразвуковая оценка длины шейки матки сопоставима с оценкой по шкале Бишоп по таким параметрам как частота родов через естественные родовые пути (OR = 1,07, 95% ДИ = 0,92 – 1,25), частота родоразрешения путем операции кесарева сечения (OR = 0,81, 95% ДИ = 0,49 – 1,34), необходимость пребывания новорожденного в отделении интенсивной терапии (OR = 1,67, 95% ДИ = 0,41 – 6,71).

При этом, важную роль в оценке степени зрелости шейки матки играет её консистенция (степень размягчения). В этой связи объективная оценка плотности (жесткости) шейки матки методом ультразвуковой эластографии мо-

жет быть полезна при прогнозировании исхода преиндукции и индукции родовой деятельности [15–17]. В настоящее время в арсенале акушеров-гинекологов и ультразвукологов имеются два подхода к эластографии шейки матки для количественного и объективного определения плотности шейки матки: деформационная эластография и эластичность сдвиговой волны. Термин «эластография» впервые предложили в 1991 году врачи исследователи из Хьюстона. Физической основой эластографии является модуль упругости Юнга, который характеризует свойства мягких тканей сопротивляться растяжению/сжатию при упругой деформации. В зависимости от способа расчета модуля упругости Юнга эластографию подразделяют на компрессионную эластографию и эластографию сдвиговой волны. Число исследований, в которых данный метод применяется с целью предикции преждевременных родов и успеха индукции родов увеличивается с каждым годом [18–21]. Что касается подходов к эластографической оценке плотности шейки матки, то при качественной оценке осуществляется визуальная - цветовая кодировка эластичности тканей. Количественная же оценка представляет собой расчет коэффициента жесткости (Strain Ratio, StR – отношение степени плотности измеряемой и референсной ткани) [22–24]. В большинстве исследований используется именно коэффициент жесткости, как более объективный и оператор-независимый показатель [18–21].

1.2. Методы преиндукции родов

1.2.1. Механические методы

На сегодняшний день в арсенале акушера-гинеколога имеется разнообразный спектр приспособлений для механической преиндукции. Все они базируются на том тезисе, что по мере приближении срока родов происходит ремоделирование внеклеточного матрикса и разрушение коллагеновых волокон шейки матки под действием эндокринных факторов, что приводит к её размягчению и постепенному укорочению. Этот же процесс позволяет шейке

матки сглаживаться в ответ на схватки [28–31]. При этом механические методы действуют как за счет растяжения шейки матки, так и за счет стимуляции выброса локальных эндокринных факторов. С позиции доказательной медицины растяжение миометрия повышает продукцию циклооксигеназы второго типа (COX-2) – фермента, участвующего в синтезе простагландинов [31–33]. Кроме того, ремоделирование внеклеточного матрикса шейки матки при использовании механических методов подготовки шейки матки может быть активировано посредством выброса провоспалительных цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-8) и матричных металлопротеиназ [29–31].

Механические методы подготовки шейки матки к родам были разработаны значительно ранее фармакологических. Некоторые из этих методов до сих пор широко используются в акушерской практике. Их основными преимуществами являются невысокая стоимость и меньшая частота побочных эффектов. К недостаткам этих методов можно отнести дискомфорт для пациентки во время проведения процедуры, повышенный риск кровотечения, повышенный риск преждевременного излития околоплодных вод [6].

1.2.1. 1. Пальцевое отслоение оболочек плодного пузыря

Данная методика заключается в проведении пальцем врача в стерильной перчатке по мембранам, которые соединяют амниотический мешок со стенкой нижнего сегмента матки. Отслоение оболочек плодного пузыря вызывает выброс простагландина $F_{2\alpha}$ и фосфолипазы A_2 , которые размягчают шейку матки и способствуют инициации родовой деятельности [34]. Согласно данным мета-анализа, плановое проведение пальцевого отслоения оболочек плодного пузыря после 38 недель беременности не только снижает частоту пролонгирования (ОР = 0,59; 95% ДИ = 0,46 – 0,74) и перенашивания беременности (ОР = 0,28; 95% ДИ = 0,15 – 0,50), но и позволяет избежать необходимости проведения индукции родов у каждой восьмой пациентки. Проведение пальцевого отслоения оболочек плодного пузыря ассоциирована с неко-

торым дискомфортом для пациентки, повышением риска кровотечения (OR = 1,75; 95% ДИ = 1,08 – 2,83) и возникновением нерегулярных схваткообразных тянущих болей внизу живота до начала родовой деятельности (OR = 2,83; 95% ДИ = 2,03 – 3,96), но не повышает риск развития инфекционных осложнений для матери (OR = 1,05; 95% ДИ = 0,68 – 1,65) и плода (OR = 0,92; 95% ДИ = 0,30 – 2,82) [35].

1.2.1. 2. Осмотические расширители

В современных условиях осмотические расширители изготавливаются из гигроскопического материала. При установке в цервикальный канал они постепенно абсорбируют жидкость, увеличиваясь в объеме и тем самым растягивая шейку матки. Осмотические расширители могут быть изготовлены как из морских водорослей (*Laminaria japonica*, *Laminaria digitata*), так и из синтетических гидрофильных материалов. К синтетическим осмотическим расширителям, в свою очередь, относятся Lamicel и Dilapan-S. Осмотические расширители устанавливаются в цервикальный канал при осмотре шейки матки в зеркалах, с соблюдением стерильных условий. Перед установкой расширителей шейка матки должна быть очищена ватным тампоном, смоченным стерильным раствором, для избегания восходящего распространения инфекционных и воспалительных факторов. Расширители устанавливаются в цервикальный канал при помощи окончатых щипцов так, чтобы кончик расширителя достигал внутреннего зева, а нить, расположенная на другом конце расширителя, оставалась во влагалище [36]. Размер осмотических расширителей варьирует от 2 до 10 мм. Обычно производится установка максимального числа осмотических расширителей, установка которых возможна без значительных затруднений [31]. Ламинарии максимально увеличиваются в объеме в течение первых 6 часов, но могут быть использованы в течение 12-24 часов для максимального эффекта [29]. Dilapan-S обладает более выраженным дей-

ствием, состоит из губчатого полиакрилонитрила и увеличивается в объеме в 2-3 раза за 2-4 часа [31]. Lamicel, в свою очередь, состоит из губчатого поливинилацетата и содержит до 500 мг магния, увеличивается в объеме в 3-4 раза за 2-4 часа. Основным применением Lamicel является прерывание беременности в сроке до 23 недель 6 дней. Однако, данный осмотический расширитель не зарегистрирован для подготовки шейки матки к родам ни в США, ни в Российской Федерации [31].

Возможными осложнениями применения осмотических расширителей, описанными в мета-анализе являются инфекционные осложнения послеродового периода [37]. В то же время современные технологии производства и стерилизации позволяют значительно снизить вероятность развития данных осложнений. Другим возможным осложнением является фрагментация осмотических расширителей и задержка их фрагментов в цервикальном канале после извлечения расширителей. Частота данного осложнения также невысока как для естественных, так и для синтетических осмотических расширителей [31].

1.2.1. 3. Цервикальный баллон

Цервикальный баллон также зачастую применяется для подготовки шейки матки к родам. С этой целью может быть использован как классический катетер Фолея (№16 или №18), так и специально разработанный для подготовки шейки матки к родам катетер с двойным баллоном (Cook). Эффективность обоих катетеров сопоставима, при этом низкая стоимость катетера Фолея является явным преимуществом [6, 38]. С другой стороны, стоит учитывать, что только двухбаллонный катетер лицензирован для проведения подготовки шейки матки к родам, тогда как однокатетерный катетер применяется «off-label» [39–41]. Постановка баллонного катетера осуществляется в асептических условиях с обязательным динамическим контролем состояния плода. В

цервикальный баллон, обычно, накачивают от 30 до 80 мл стерильного физиологического раствора. Объем наполнения баллона не влияет на эффективность подготовки шейки матки к родам, материнские или перинатальные исходы [42, 43]. Кроме того, возможно проведение экстраамниотической инфузии теплого физиологического раствора со скоростью от 30 до 40 мл/ч через катетер [6]. Также нет однозначного мнения о том, через какое время стоит удалять баллонный катетер из цервикального канала. Согласно данным Gu N., et al. (2015), удаление цервикального баллона через 24 часа не улучшает результат подготовки шейки матки к родам, материнские и перинатальные исходы, по сравнению с удалением катетера через 12 часов [43]. Согласно данным мета-анализа, проведенного McMaster K., et al. (2015), применение цервикального баллона с целью подготовки шейки матки к родам не повышает частоту развития инфекционных осложнений: хориоамнионита (OR = 0,96; 95% ДИ = 0,66 – 1,38), эндометрита (OR = 1,03; 95% ДИ = 0,66 – 1,6), других инфекционных осложнений для матери (OR = 0,95; 95% ДИ = 0,81 – 1,12) или новорожденного (OR = 0,9; 95% ДИ = 0,58 – 1,39) [44].

1.2.2. Фармакологические методы

Что касается клинической апробации фармакологических методов преиндукции, то первые сообщения появились в начале 1970-х годов. Их внедрение привело к значительному повышению частоты успешной индукции родов. Существует несколько препаратов, которые можно применять для подготовки шейки матки к родам. Основными являются препараты простагландина E₁ и простагландина E₂, а также стероидные антигестагенные препараты. Несмотря на то, что окситоцин считается менее эффективным, он также может использоваться в качестве средства для подготовки шейки матки к родам в определенных клинических ситуациях. Каждый из этих методов имеет свои преимущества и недостатки [6]. При этом применение синтетических проста-

гландинов приводит к естественному созреванию шейки матки, включая растворение коллагеновых волокон и повышение содержания воды в межклеточном пространстве. Шейка матки становится более мягкой и растяжимой, что приводит к облегчению процесса её истончения и раскрытия [45, 46].

1.2.2.1. Применение простагландинов

Простагландин E₁ – Мизопростол применяется для лечения и профилактики язв желудка, связанных с длительным приемом нестероидных противовоспалительных средств (НПВС). Мизопростол не зарегистрирован в США и Российской Федерации как средство для подготовки шейки матки к родам. Тем не менее, американский колледж акушеров-гинекологов – мизопростол является безопасным и эффективным препаратом и может быть использован с этой целью [13, 47]. Мизопростол можно вводить вагинальным, оральным и буккально-сублингвальным путями. При вагинальном введении рекомендуемая доза составляет 25 мг каждые 3-6 часов [48–51], при пероральном – 25 мг каждые 2 часа [51–53]. Буккальный и сублингвальный пути введения не рекомендованы в связи с повышением частоты побочных эффектов [6, 54, 55]. К побочным эффектам всех препаратов простагландинового ряда относятся тахисистолия, лихорадка, озноб, рвота и диарея [6].

Простагландин E₂ – динопростон разрешен для проведения подготовки мягких родовых путей к родам и существует в двух формах. Препидил-гель для цервикального введения содержит 0,5 мг динопростона в 2,5 мл геля (один шприц). Препарат зарегистрирован на территории Российской Федерации. В случае недостаточной эффективности первой дозы, допустимо повторное применение динопростона через 6-12 часов (суммарная дозировка не должна превышать 1,5 мг за 24 часа). Важно помнить, что применение окситоцина должно быть отложено на 6-12 часов после введения последней дозы динопростона, чтобы избежать развития гиперстимуляции матки [6]. Вторая фор-

ма препарата простагландина E₂ (Carvedil) – гидрогелевый пессарий, содержащий 10 мг динопростона, высвобождающегося со скоростью 0,3 мг/час. Обе формы динопростона обладают сопоставимой переносимостью и эффективностью [56], однако, динопростон в форме пессария не зарегистрирован для применения в Российской Федерации.

1.2.2.2. Применение антигестагенов

Одним из наиболее распространённым антигестагенным препаратом для преиндукции родов на сегодняшний день является Мифепристон, который связываясь с рецепторами к прогестерона и подавляя токолитическое действие последнего, сенситизирует матку к действию простагландинов и окситоцина [57]. Кроме того, данный антигестаген индуцирует синтез простагландинов, повышает чувствительность миоцитов к интерлейкинам, повышает синтез цАМФ в ткани шейки матки и снижает синтез цГМФ [58]. В России антигестагены используются для подготовки шейки матки к родам по следующей схеме: первая доза составляет 200 мг per os. В случае недостаточной эффективности, вторая доза (200 мг внутрь) применяется через 24 часа после первой. В случае недостаточно зрелой шейки матки через 24 часа после первой или второй дозы антигестагена (6-7 баллов по шкале Бишоп) и отсутствии родовой деятельности возможно применение простагландина E₂. В случае зрелой шейки матки и отсутствии родовой деятельности целесообразно проведение амниотомии с целью индукции родов [58]. Согласно данным мета-анализа, проведенного Narangama D. и Neilson J.P. (2009), применение антигестагенов для подготовки шейки матки к родам позволяет снизить частоту кесарева сечения в 1,3 раза (ОР = 0,77; 95% ДИ = 0,61 – 0,96), в том числе, частоту кесарева сечения в связи с неэффективностью индукции родов – в 2,3 раза (ОР = 0,43; 95% ДИ = 0,23 – 0,81), потребность в назначении окситоцина – в 1,25 раза (ОР = 0,80; 09% ДИ = 0,66 – 0,97). С другой стороны, частота нарушений состояния плода по данным КТГ возрастает в 1,6 раза (ОР = 1,60; 95% ДИ = 1,12 – 2,29), а частота оперативного влагалищного родоразрешения

– в 1,48 раза (ОР = 1,48; 95% ДИ = 1,07 – 2,05). Частота достижения зрелости шейки матки или успешного родоразрешения через 48, 72 и 96 часов при применении антигестагенов для подготовки шейки матки к родом увеличивалась в 2,14, 1,87 и 3,40 раза, соответственно. При этом, влияния применения антигестагенов на оценку по шкале АПГАР, неврологический статус новорожденного, необходимость пребывания новорожденного в отделении интенсивной терапии выявлено не было [57].

1.2.2.3. Применение окситоцина.

Наряду с простагландинами и антигестагенами окситоцин остается одним из часто используемым препаратом для индукции родовой деятельности. Однако, если говорить о подготовке шейки матки к родам, он уступает другим медикаментозным методам по эффективности, а также значительно повышает частоту перинатальных осложнений, в особенности – послеродовых кровотечений [59, 60]. Тем не менее, применение окситоцина может быть единственным способом подготовки шейки матки к родам у женщин с рубцом на матке при закрытом цервикальном канале, когда применение других медикаментозных средств противопоказано в связи с риском разрыва матки, а применение механических методов подготовки шейки матки к родам невозможно. В этом случае, применение окситоцина может быть предложено для достижения открытия цервикального канала, достаточного для применения механических методов [6], поскольку число беременных с рубцом на матке после кесарева сечения, желающих предпринять попытку родов через естественные родовые пути постоянно возрастает. В связи с этим встает вопрос о том, какой способ подготовки шейки матки к родам может быть использован у пациенток данной группы. Применение препаратов простагландина у пациенток с рубцом на матке не безопасно, так как десятикратно увеличивает риск разрыва матки [61–63]. Данные о рисках применения механических методов подготовки шейки матки к родам у пациенток с рубцом на матке весьма противоречивы [29]. Так, согласно ретроспективному исследованию Hoffman

М.К. et al. (2004), применение катетера Фолея у пациенток с рубцом на матке повышает риск развития разрыва матки в последующих родах с 1,87 до 6,52% (ОР = 3,67; 95% ДИ = 1,46 – 9,23) [64], тогда как в трёх других исследованиях различий выявлено не было [65–67]. На сегодняшний день, ввиду отсутствия убедительных доказательств связи применения катетера Фолея и разрыва матки в родах, АСОГ рекомендует применение катетера Фолея как способ подготовки шейки матки к родам у пациенток с рубцом на матке после операции кесарева сечения [68]. При закрытом цервикальном канале, когда установка катетера Фолея технически затруднена, рекомендовано применение окситоцина с последующей установкой катетера Фолея при достижении достаточной зрелости шейки матки [6].

1.2.3. Применение комбинированных методов подготовки шейки матки к родам

Как механические, так и фармакологические методы подготовки шейки матки к родам имеют разный механизм действия, поэтому логично предположить, что их комбинированное применение будет оказывать более выраженный эффект [6]. Наиболее часто применяется цервикальный баллон в сочетании с препаратами простагландинового ряда или инфузией окситоцина. Согласно ряду исследований, использование цервикального баллона для подготовки шейки матки к родам в сочетании с пероральным или вагинальным применением простагландина Е1 позволяет сократить время от начала подготовки до родоразрешения [69–73]. Данные о совместном применении цервикального баллона и внутривенном введении окситоцина для подготовки шейки матки к родам крайне противоречивы [6]. Так, по данным Pettker С.М. et al. (2008), применение окситоцина не увеличивает эффективность использования цервикального баллона [74], тогда как, согласно работам Connolly К.А. et al. (2016) и Schoen С.Н. et al. (2017), совместное применение данных методов подготовки шейки матки к родам позволяет сократить время до родоразрешения [75, 76]. При этом комбинация цервикального баллона с проста-

гландином E_1 может считаться более эффективной, чем комбинация с окситоцином [73].

Таким образом, в доступной литературе имеются лишь единичные работы о комбинированном применении методов подготовки шейки матки к родам. Дальнейшие исследования представляют не только научный, но и прикладной интерес и должны быть направлены на сравнение эффективности и безопасности различных комбинированных схем преиндукции родов с традиционными и хорошо изученными подходами, доказавшими свою эффективность в ежедневной акушерской практике. При этом следует иметь в виду противопоказания к подготовке шейки матки, которые могут быть как абсолютными: предлежание плаценты, поперечное положение плода, так и относительными, проявляющимися в сочетании акушерской ситуации и наличие соматической патологии у пациентки. В этой связи, применение препаратов простагландинового ряда для подготовки шейки матки к родам не рекомендовано при наличии рубца на матке после кесарева сечения или миомэктомии в связи с повышением риска разрыва матки [27]. Нарушение состояния плода по данным функциональных методов обследования также является противопоказанием для применения простагландинов E_1 и E_2 (кроме пессария, содержащего простагландин E_2 , который может быть быстро извлечен при ухудшении состояния плода), поскольку повышение сократительной активности миометрия может приводить к дальнейшему ухудшению оксигенации пуповинной крови и нарушению состояния плода [6]. При признаках вагинальной инфекции, цервицита или хориоамнионита крайне не рекомендуется применение механических методов подготовки шейки матки из-за риска инфицирования плода. И, наконец, обязательным условием для проведения подготовки шейки матки к родам является получение добровольного информированного письменного согласия пациентки.

1.3. Сравнение эффективности и безопасности различных методов подготовки шейки матки к родам.

При сравнении методов подготовки шейки матки к родам следует прежде всего оценить следующие факторы [6]: эффективность – роды через естественные родовые пути в течение 24 часов после начала подготовки; способ родоразрешения – через естественные родовые пути или путем операции кесарева сечения; побочные эффекты – тахисистолия, изменение состояния плода по данным КТГ. Кроме того, в акушерской практике необходимо учитывать и другие исходы [57]: роды через естественные родовые пути в течение 48, 72, 96 часов после начала подготовки; необходимость проведения родостимуляции окситоцином; потребность в проведении эпидуральной анальгезии; угроза разрыва матки / разрыв матки; родоразрешение путем кесарева сечения в связи с неэффективностью индукции родовой деятельности; абдоминальное родоразрешение в связи с развитием острой гипоксии плода и развитием слабости родовой деятельности, а также по другим причинам; инструментальное влагалищное родоразрешение; мекониальная окраска околоплодных вод; оценка состояния новорожденного по шкале АПГАР менее 7 баллов на 5-ой минуте жизни; асфиксия новорожденного; необходимость пребывания новорожденного в отделении интенсивной терапии; послеродовое кровотечение; побочные эффекты или непереносимость препарата со стороны матери (тошнота, рвота, диарея); серьезная детская и материнская заболеваемость и смертность; неудовлетворенность пациентки и/или врача проведенным лечением и др.

В этой связи Z.Alfirevic в 2016 году провел сравнительное изучение существующих методов преиндукции и индукции родов по сравнению с плацебо [77]. Данные представлены как ОШ (95% ДИ). В метаанализ были включены данные 611 исследований (таблица 1.3.1.). Недостатком исследования следует считать отсутствие отдельного изучения применения данных методов в зависимости от степени зрелости шейки матки. Автор лишь упоминает, что полученные данные были сопоставимы в подгруппах (у женщин с интактными плодными оболочками и преждевременным излитием околоплодных вод;

у женщин разного срока беременности; у женщин с/без рубца на матке после кесарева сечения; у женщин с зрелой (более 6 баллов по шкале Бишоп) и незрелой (6 баллов и менее) шейкой матки). При оценке такого показателя как родоразрешение через естественные родовые пути в течение 24 часов после начала подготовки шейки матки к родам, для большинства методов были получены сопоставимые результаты. Для антигестагенов различия с группой плацебо были статистически не достоверными, что может быть обусловлено совместной оценкой пациенток со зрелой и незрелой шейкой матки. Наиболее эффективными методами оказались: буккально-сублингвальное и вагинальное применение простагландина E₁ и вагинального пессария, содержащий простагландин E₂ [77].

Таблица 1.3.1. Эффективность и безопасность основных методов преиндукции/индукции родов, по сравнению с плацебо

Метод подготовки	Кесарево сечение	Отсутствие родоразрешения через естественные родовые пути через 24 часа	Тахисистолия (гиперстимуляция матки) + нарушения по КТГ	Необходимость пребывания новорожденного в ОРИТН
Антигестаген	0,71 (0,45 – 1,08)	0,76 (0,05 – 1,20)	---	1,71 (0,73 – 3,55)
Простагландин E ₁ , вагинально, < 50 мкг	0,70 (0,57 – 0,85)	0,11 (0,09 – 0,32)	2,75 (1,36 – 5,04)	0,74 (0,49 – 1,06)
Простагландин E ₁ , вагинально, ≥ 50 мкг	0,73 (0,59 – 0,88)	0,09 (0,06 – 0,24)	4,40 (2,22 – 7,94)	0,85 (0,57 – 1,23)
Простагландин E ₁ , буккально-	0,68 (0,51 –	0,11 (0,05 – 0,19)	4,25 (1,71 – 9,02)	0,73 (0,42 – 1,19)

сублинквально	0,89)			
Простагландин E ₁ , внутрь, < 50 мкг	1,11 (0,64 – 1,81)	0,22 (0,07 – 0,39)	1,13 (0,28 – 3,15)	0,79 (0,31 – 1,63)
Простагландин E ₁ , внутрь, ≥ 50 мкг	0,72 (0,58 – 0,88)	0,16 (0,05 – 0,20)	2,85 (1,41 – 5,20)	0,83 (0,55 – 1,20)
Гель, содержащий простагландин E ₂ , вагинально	0,79 (0,65 – 0,94)	0,13 (0,08 – 0,50)	2,33 (1,10 – 4,40)	0,88 (0,59 – 1,26)
Пессарий, содержащий простагландин E ₂ вагинально	0,82 (0,62 – 1,09)	0,11 (0,04 – 0,16)	1,40 (0,37 – 3,68)	0,88 (0,51 – 1,40)
Гель, содержащий простагландин E ₂ , цервикально	0,83 (0,69 – 0,98)	0,18 (0,09 – 0,38)	1,70 (0,87 – 3,05)	0,76 (0,48 – 1,12)
Пальцевое отслоение плодных оболочек	0,74 (0,53 – 0,99)	---	---	0,83 (0,43 – 1,36)
Осмотические расширители	0,80 (0,43 – 1,38)	---	0,52 (0,01 – 2,62)	1,54 (0,40 – 0,82)
Однобаллонный катетер	0,76 (0,61 – 0,95)	0,19 (0,09 – 0,46)	0,92 (0,37 – 1,93)	0,66 (0,44 – 1,00)
Катетер с двойным баллоном	1,11 (0,73 – 1,63)	0,18 (0,01 – 0,16)	0,26 (0,00 – 1,18)	0,60 (0,26 – 1,15)

Что касается родоразрешения путем кесарева сечения, то по сравнению с плацебо, следующие методы оказались эффективны в отношении снижения частоты кесарева сечения: букально-сублингвальное и вагинальное применение простагландина E₁, пероральное применение простагландина E₁ в дози-

ровке 50 мкг и более, гель, содержащий простагландин E₂ при вагинальном и интрацервикальном применении, пальцевое отслоение плодных оболочек и применение цервикального баллона. Наиболее эффективным оказалось применение простагландина E₁ и цервикального баллона. При этом применение катетера с двойным баллоном, осмотических расширителей и антигестагенов не проводило к снижению частоты родоразрешения путем операции кесарева сечения [77]. К развитию гиперстимуляции матки с нарушениями состояния плода по данным КТГ приводило применение всех форм простагландина E₁, за исключением перорального приема простагландина E₁ в дозировке менее 50 мкг. Из препаратов, содержащих динопростон, к гиперстимуляции матки проводило только применение геля для вагинального введения, содержащий простагландин E₂. И наоборот механические методы подготовки шейки матки не приводили к гиперстимуляции матки, поэтому могут считаться более безопасными для пациентки и плода [77]. Ни один из представленных методов не повышал риск необходимости пребывания новорожденного в отделении реанимации и интенсивной терапии. Для цервикального баллона была получена пограничная статистическая значимость в отношении снижения риска необходимости пребывания новорожденного в ОРИТН (ОШ = 0,66; 95% ДИ = 0,44 – 1,00), что является несомненным преимуществом данного метода [77].

Родоразрешение путем наложения акушерских щипцов или вакуум-экстракции плода является одним из нежелательным исходом индуцированных родов. В этой связи два метода оказались эффективными в отношении снижения частоты оперативного влагалищного родоразрешения: вагинальный пессарий с замедленным высвобождением простагландина E₂ (ОШ = 0,72; 95% ДИ = 0,50 – 0,99) и цервикальный баллон (ОШ = 0,68; 95% ДИ = 0,50 – 0,91) [77]. При этом частота рождения новорожденных с оценкой по АПГАР менее 7 баллов снижалась при букально-сублингвальном применении простагландина E₁ и не изменялась при применении других фармакологиче-

ских и механических методов [77]. Однако уровень статистической значимости, близкий к пограничному, в сочетании с крайне высокой частотой гиперстимуляции матки в родах при букально-сублингвальном применении простагландина E_1 не позволяет однозначно трактовать данный результат, диктуя необходимость изучения других показателей. Не смотря на тщательный анализ данных и большое число методов преиндукции/индукции родов, совместный анализ пациенток со зрелой шейкой матки и неготовностью мягких родовых путей к родам при оценке исходов является существенным недостатком данного исследования. Более верным с этой точки зрения является метаанализ, проведенный Chen W. et al. (2015) [8]. В нем авторы ограничились изучением пяти способов подготовки шейки матки к родам: простагландин E_1 (вагинально), простагландин E_1 (перорально), гель, содержащий простагландин E_2 (вагинально), гель, содержащий простагландин E_2 (интрацервикально), цервикальный баллон. В исследование были включены только пациентки с незрелой шейкой матки, одноплодной беременностью плодом в головном предлежании, не имеющие рубца на матке, без преждевременного излития околоплодных вод. В отличие от упомянутого выше анализа, были включены рандомизированные исследования, попарно сравнивающие разные методы преиндукции родов друг с другом, а не с плацебо [8].

Согласно полученным данным, наиболее эффективным методом в отношении достижения **родоразрешения через естественные родовые пути в течение 24 часов после начала подготовки шейки матки к родам** является простагландин E_1 (вагинально). Вторым по эффективности – гель, содержащий простагландин E_2 (вагинально) (OR = 0,62; 95% ДИ = 0,49 – 0,79), третьим – цервикальный баллон (OR = 0,77; 95% ДИ = 0,57 – 1,03) [8]. С точки зрения снижения частоты **родоразрешения путем кесарева сечения**, наиболее предпочтительным является применение простагландина E_1 (перорально), вторым по эффективности является простагландин E_1 (вагинально) (OR = 0,91; 95% = 0,74 – 1,11) [8]. При этом наиболее безопасным (наименьшая ча-

стота гиперстимуляции матки с изменениями состояния плода по данным КТГ) методом подготовки шейки матки к родам является цервикальный баллон. Наибольшая частота данного осложнения отмечена при применении простагландина E₁ (вагинально) (ОР = 0,15; 95% ДИ = 0,07 – 0,29) [8].

Таким образом, наиболее эффективным методом подготовки шейки матки к родам в отношении достижения родоразрешения через естественные родовые пути в кратчайшие сроки можно считать вагинальное применение простагландина E₁, в отношении снижения частоты кесарева сечения – пероральное применение простагландина E₁, который не разрешен к применению на территории Российской Федерации. При этом частота изменений показателей КТГ, вызванных гиперстимуляцией матки при пероральном использовании простагландина E₁ в 3 раза выше, а при вагинальном использовании простагландина E₁ – приблизительно в 7 раз выше, чем при применении цервикального баллона [6, 8]. В этой связи представляется целесообразным проведение дальнейших исследований, направленных на оценку эффективности и безопасности применения других механических методов подготовки шейки матки к родам, а также комбинированного применения механических и фармакологических методов. Это и послужило основанием для проведения данной работы.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

2.1. Характеристика обследованных групп

В исследование включены 200 беременных, обратившихся для обследования и подготовки к родоразрешению в ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России. В зависимости от метода преиндукции пациентки были распределены в 4 группы. У пациенток 1 группы (50 беременных) для подготовки шейки матки к родам использовался комбинированный метод, включающий в себя введение на срок до 12 часов четырех гигроскопичных осмотических расширителей с пероральным двукратным (через 24 часа) приемом 200 мг антигестагена. Установка гигроскопичных осмотических расширителей осуществлялась одновременно с приемом второй таблетки антигестагена. У пациенток второй группы (50 беременных) подготовка шейки матки проводилась при помощи введения гигроскопичных осмотических расширителей. Пациенткам третьей группы (50 беременных) подготовка шейки матки проводилась на основании введения в шейку матки баллона для ускорения созревания шейки матки на срок до 12 часов. Пациенткам четвертой группы (50 беременных) преиндукция осуществлялась интрацервикальным введением геля, содержащего простагландин E₂, в дозе 0,5 мг, двукратно, с интервалом 6 часов.

Критерии включения в исследование предусматривали подписание информированного согласие на участие в исследовании; возраст женщины 18-45 лет; наличие одноплодной беременности; срок гестации 37 недель и более; головное предлежание плода; неготовность шейки матки к родам (0 – 4 баллов по шкале Бишоп); наличие показаний к преиндукции родов. Критериями невключения в исследование послужили наличие противопоказаний к проведению подготовки шейки матки к родам; наличие показаний к абдоминальному родоразрешению; категорический отказ женщины от родов через естественные родовые пути. К критериям исключения из исследования были от-

несены отсутствие возможности продолжить проведение всех мероприятий, запланированных в исследовании со стороны пациента; желания пациентки добровольно прекратить участие в исследовании.

2.2. Дизайн исследования

Было проведено проспективное когортное исследование. Дизайн исследования представлен на рисунке 2.2.1.



Рисунок 2.2.1. Дизайн исследования.

На первом этапе исследования были тщательно изучены данные соматического, акушерско-гинекологического и семейного анамнеза. Кроме того, анализировались клинико-антропометрические характеристики, особенности течения беременности пациенток, требующих проведения подготовки шейки матки к родам, а также данные их лабораторного обследования. В ходе второго этапа исследования проведен сравнительный анализ эффективности комбинированного метода с другими существующими методами в зависимости от изначальной степени зрелости шейки матки. Оценивались в динамике изменения степени зрелости шейки матки до и после проведения подготовки, частота развития регулярной родовой деятельности через 24 и 48 часов после начала подготовки шейки матки. На заключительном этапе исследования были проанализированы особенности течения родовой деятельности, материнские и перинатальные исходы во всех группах пациенток. Особое внимание уделяли частоте абдоминального родоразрешения, вакуум-экстракции плода, наложения акушерских щипцов и показаниям к оперативному родоразрешению.

2.3. Клиническая характеристика пациенток

Клинико-антропометрические данные пациенток представлены в таблице

2.3.1. Как следует из полученных данных, средний возраст пациенток составил $29,6 \pm 3,4$ лет и достоверно не различался в группах сравнения ($p = 0,145$).

Подобная картина прослеживалась и при анализе среднего возраста супругов, обследованных беременных - $34,0 \pm 6,0$ лет ($p = 0,770$). Пациентки, включенные в исследование, не различались по антропометрическим показателям.

Так средний рост беременных составлял $167,2 \pm 6,8$ см ($p = 0,978$), вес $74,5 \pm 12,3$ кг ($p = 0,928$), индекс массы тела (ИМТ) – $26,7 \pm 4,0$ кг/м² ($p = 0,962$).

Анамнестический анализ не выявил достоверных отличий в группах сравнения и по среднему числу беременностей и родов ($p = 0,071$; $p = 0,357$). В исследование было включено 103 (51,5%) первобеременных и 97 (48,5%) повторнобеременных пациенток. Было отмечено несколько более высокое чис-

ло первобеременных в первой группе по сравнению со второй и третьей группами ($p = 0,006$). При этом, число первородящих пациенток было сопоставимо во всех группах и составило 80%, 72%, 86% и 82% в группах 1 – 4, соответственно. Всего в исследование было включено 160 (80%) первородящих и 40 (20%) – повторнородящих пациенток. Срок родоразрешения был несколько ниже в 1 и 2 группах, однако различия не достигли уровня статистической достоверности ($p = 0,685$).

Таблица 2.3.1. Клинико-антропометрические данные пациенток.

Параметр	Группа 1 (n = 50)	Группа 2 (n = 50)	Группа 3 (n = 50)	Группа 4 (n = 50)	p-value
Возраст, лет	28,7±3,2	30,1±3,8	29,7±3,4	30,0±3,0	0,145
Возраст супруга, лет	34,0±5,8	34,5±5,6	35,6±5,0	33,5±6,5	0,770
Рост, см	166,8±8,3	167,1±7,5	167,8±5,4	167,3±5,8	0,978
Вес, кг	73,5±11,2	74,3±11,3	76,3±11,7	74,7±16,7	0,928
Индекс массы тела, кг/м ²	26,4±3,5	26,6±3,8	27,2±4,6	26,7±4,4	0,962
Число беременностей в анамнезе	0 (0 – 1)	1 (0 – 1)	1 (0 – 1)	0,5 (0 – 1)	0,071
Первобеременная	34 (68%)	22 (44%)¹	22 (44%)¹	25 (50%)	0,002
Повторнобеременная	16 (32%)	38 (56%)	38 (56%)	25 (50%)	
Число родов в анамнезе	0 (0 – 0)	0 (0 – 1)	0 (0 – 0)	0 (0 – 0)	0,357
Первородящая	40 (80%)	36 (72%)	43 (86%)	41 (82%)	0,408

Повторнородящая	10 (20%)	14 (28%)	7 (14%)	9 (18%)	
Срок родоразрешения, дней	281 (272 – 284)	281 (275 – 285)	286 (280 – 288)	284 (278 – 287)	0,685

Примечание: ¹ – статистически значимые различия, по сравнению с первой группой.

Не было выявлено значимых различий между группами сравнения по параметрам менструального цикла (табл. 2.3.2). Средний возраст менархе составил 13 лет ($p = 0,946$), при этом средняя длительность менструального цикла не превышала 30 дней ($p = 0,389$), а длительность десквамации не более недели ($p = 0,493$). Жалобы на опсо- и дисменорею предъявляли 23 (11,5%, $p = 0,961$) и 33 женщины (16,5%, $p = 1,000$) соответственно.

Таблица 2.3.2. Характеристика менструального цикла.

Параметр	Группа 1 (n = 50)	Группа 2 (n = 50)	Группа 3 (n = 50)	Группа 4 (n = 50)	p-value
Менархе/лет	13 (12 – 14)	13 (13 – 14)	13 (13 – 14)	13 (13 – 14)	0,946
Длительность цикла/дней	28 (26 – 30)	28 (26 – 30)	28 (25 – 30)	28 (28 – 30)	0,389
Длительность десквамации/дней	5 (5 – 5,25)	5 (5 – 5,75)	5 (5 – 6)	5 (5 – 7)	0,493
Нерегулярные менструации	5 (10%)	5 (10%)	6 (12%)	7 (14%)	0,961
Болезненные	9	8	8	8	1,000

менструации	(18%)	(16%)	(16%)	(16%)	
-------------	-------	-------	-------	-------	--

Заболеваемость детскими инфекциями и частота наличия в анамнезе патологии ЛОР-органов представлены в таблице 2.3.3

Таблица 2.3.3. Заболеваемость детскими инфекциями и органов дыхания

Параметр	Группа 1 (n = 50)	Группа 2 (n = 50)	Группа 3 (n = 50)	Группа 4 (n = 50)	p-value
Ветряная оспа	39 (78%)	39 (78%)	38 (76%)	39 (78%)	1,000
Краснуха	21 (42%)	17 (34%)	15 (30%)	19 (38%)	0,647
Ангина	8 (16%)	10 (20%)	12 (24%)	14 (28%)	0,376
Хронический тонзиллит и/или фарингит	6 (12%)	7 (14%)	7 (14%)	10 (20%)	0,785
Хронический синусит и/или гайморит	0	0	0	3 (6%)	0,060
Хронический бронхит	1 (2%)	0	0	2 (4%)	0,619

При анализе полученных данных, обращала на себя внимание высокая частота заболеваемости ветряной оспой в детском возрасте (155 пациенток –

77,5%, $p = 1,000$), краснухой (72 пациенток – 36%, $p = 0,647$) и ангиной (44 пациенток – 22%, $p = 0,376$). Хронический тонзиллит и/или фарингит был отмечен у 29 (14,5%) пациенток ($p = 0,785$), хронический синусит и/или гайморит – у 3 (1,5%) пациенток группы 4 ($p = 0,060$), хронический бронхит – у 3 (1,5%) пациенток ($p = 0,619$). На момент обследования все хронические заболевания были в стадии ремиссии и не имели клинической симптоматики. Статистически значимых различий между группами сравнения выявлено не было.

При анализе патологии органов мочевыделительной системы была отмечена заболеваемость хроническим циститом, хроническим пиелонефритом и мочекаменной болезнью (таблица 2.3.4).

Таблица 2.3.4. Заболевания органов мочевыделительной системы

Параметр	Группа 1 (n = 50)	Группа 2 (n = 50)	Группа 3 (n = 50)	Группа 4 (n = 50)	p-value
Хронический цистит	5 (10%)	4 (8%)	4 (8%)	4 (8%)	1,000
Хронический пиелонефрит	5 (10%)	4 (8%)	4 (8%)	3 (6%)	0,983
Мочекаменная болезнь	1 (2%)	0	1 (2%)	3 (6%)	0,403
Нефроптоз	0	0	2 (4%)	0	0,246

Хронический цистит был отмечен в анамнезе у 17 (8,5%) пациенток ($p = 1,000$), хронический пиелонефрит – у 16 (8%) пациенток ($p = 0,983$), мочекаменная болезнь – у 5 (2,5%) пациенток ($p = 0,403$). Кроме того у 2 (1,0%) па-

циенток группы 3 ($p = 0,246$) на этапе предгравидарного обследования диагностировался нефроптоз. На момент включения пациенток в исследование все хронические заболевания мочевыделительной системы были в стадии ремиссии и, также как и заболевания ЛОР-органов, не имели клинической симптоматики. Статистически значимых различий между группами сравнения выявлено не было. При анализе экстрагенитальной патологии представляла безусловный интерес заболеваемость органов эндокринной системы (таблица 2.3.5).

Таблица 2.3.5. Экстрагенитальные заболевания

Параметр	Группа 1 (n = 50)	Группа 2 (n = 50)	Группа 3 (n = 50)	Группа 4 (n = 50)	p-value
Патология щитовидной железы	8 (16%)	10 (20%)	13 (26%)	16 (32%)	0,260
Ожирение	10 (20%)	10 (20%)	11 (22%)	10 (20%)	1,000
Хронический гастрит	7 (14%)	6 (12%)	6 (12%)	4 (8%)	0,863
Хроническая венозная недостаточность	3 (6%)	2 (4%)	2 (4%)	7 (14%)	0,212
Пороки развития сердца	4 (8%)	4 (8%)	3 (6%)	2 (4%)	0,922
Хроническая мигрень	3	2	3	1	0,877

	(6%)	(4%)	(6%)	(2%)	
ВСД	3 (6%)	2 (4%)	1 (2%)	1 (2%)	0,839
ЧМТ в анамнезе	0	1 (2%)	2 (4%)	1 (2%)	0,903
Хронический холецистит	1 (2%)	0	0	0	1,000
Хронический панкреатит	1 (2%)	0	0	0	1,000
Хронический дуоденит	1 (2%)	0	0	0	1,000
Фиброзно- кистозная масто- патия	0	1 (2%)	2 (4%)	1 (2%)	0,903
Гипертоническая болезнь	0	0	2 (4%)	0	0,246

Наиболее часто встречались патология щитовидной железы (преимущественно – компенсированный гипотиреоз), которая была диагностирована у 47 (23,5%) пациенток ($p = 0,260$). Практически у каждой пятой было выявлено ожирение - 41 беременная (20,5%), включенная в исследование ($p = 1,000$). Фиброзно-кистозная мастопатия была отмечена у 4 (2%) пациенток ($p = 0,903$). На момент обследования данные заболевания не требовали медикаментозной коррекции и активного патронажа эндокринолога. Что касается миопии, то она была выявлена у 78 (39%) пациенток ($p = 0,368$). При этом,

согласно заключению офтальмолога, ни у одной из пациенток миопия не послужила показанием для оперативного родоразрешения. Аллергические реакции в анамнезе присутствовали у 53 (26,5%) пациенток ($p = 0,827$). Хроническая мигрень была отмечена у 9 (4,5%) пациенток ($p = 0,877$), вегетососудистая дистония (ВСД, преимущественно, по гипотоническому типу) – у 7 (3,5%) пациенток ($p = 0,839$), черепно-мозговая травма (ЧМТ) легкой или средней степени тяжести в анамнезе имела место у 4 (2,0%) пациенток ($p = 0,903$). Из заболеваний желудочно-кишечного тракта встречался хронический гастрит – у 23 (11,5%) пациенток ($p = 0,863$). Хронический холецистит, хронический панкреатит и хронический дуоденит имели место только у 1 пациентки группы 1 ($p = 1,000$). При анализе кардиологической патологии обращала на себя внимание хроническая венозная недостаточность (варикозное расширение вен, преимущественно – нижних конечностей), которая была диагностирована у 14 (7%) пациенток ($p = 0,212$). Пороки (особенности) развития сердца (преимущественно, пролапс митрального клапана) имели место у 13 (6,5%) пациенток ($p = 0,922$), гипертоническая болезнь – у 2 (1,0%) пациенток группы 3 ($p = 0,246$). На момент обследования все заболевания были в стадии ремиссии и не имели клинической симптоматики. Статистически значимых различий между группами сравнения выявлено не было. При сборе анамнеза, касающегося перенесенных травм и/или хирургических операций аппендэктомия была проведена у 15 (7,5%) пациенток ($p = 0,547$), тонзиллэктомия – у 10 (5,0%) пациенток ($p = 1,000$) и герниопластика – у 4 (2,0%) пациенток ($p = 0,903$).

Структура гинекологической патологии пациенток, включенных в исследование, представлена в таблице 2.3.6. Наиболее часто встречались эктопия шейки матки, хронический сальпингоофорит, полип эндометрия и наружный генитальный эндометриоз.

Таблица 2.3.6. Гинекологические заболевания

Параметр	Группа 1 (n = 50)	Группа 2 (n = 50)	Группа 3 (n = 50)	Группа 4 (n = 50)	p-value
Эктопия шейки матки	15 (30%)	14 (28%)	15 (30%)	16 (32%)	0,369
Хронический сальпингоофорит	10 (20%)	7 (14%)	3 (6%)	3 (6%)	0,095
Полип эндометрия в анамнезе	6 (12%)	5 (10%)	5 (10%)	6 (12%)	1,000
Эндометриоз	4 (8%)	5 (10%)	7 (14%)	5 (10%)	0,849
СПКЯ	1 (2%)	3 (6%)	5 (10%)	6 (12%)	0,217
Миома матки	1 (2%)	1 (2%)	1 (2%)	4 (8%)	0,369

Эктопия шейки матки была отмечена в анамнезе практически у каждой третьей беременной из групп сравнения - 60 (30%, $p = 0,369$), хронический сальпингоофорит и полип эндометрия – у каждой десятой - 23 (11,5%) и 22 (11%) пациенток соответственно ($p = 0,095$). Также практически у каждой десятой обследованной анамнестически диагностировался наружный генитальный эндометриоз различной локализации – 21 (10,5%, $p = 1,000$). Беременность наступила на фоне синдрома поликистозных яичников (СПКЯ) у 15 (7,5%) пациенток ($p = 0,217$), на фоне миомы матки (небольших размеров) – у 7 (3,5%) пациенток ($p = 0,369$). Из инфекций, преимущественно передающихся

половым путем наиболее часто отмечалась уреоплазменная инфекция в анамнезе – у 16 (8,0%) пациенток ($p = 1,000$). Хламидийная инфекция была отмечена у 5 (2,5%) пациенток ($p = 0,403$), и гарднереллез как основной возбудитель бактериального вагиноза – у 5 (2,5%) пациенток ($p = 0,403$). Все вышеуказанные возбудители были санированы еще до наступления беременности. В процессе проведенного анализа течения первого триместра беременности у пациенток, включенных в исследование, было обращено внимание на развитие токсикоза и угрозы прерывания беременности. Результаты представлены в таблице 2.3.7.

Таблица 2.3.7. Осложнения течения беременности

Параметр	Группа 1 (n = 50)	Группа 2 (n = 50)	Группа 3 (n = 50)	Группа 4 (n = 50)	p-value
	I триместр беременности				
Токсикоз беременных	17 (34%)	14 (28%)	11 (22%)	17 (34%)	0,521
Угрожающий выкидыш	16 (32%)	15 (30%)	14 (28%)	10 (20%)	0,569
ОРЗ без подъема температуры	6 (12%)	5 (10%)	5 (10%)	7 (14%)	0,961
Параметр	II триместр беременности				
ОРЗ без подъема температуры	6 (12%)	5 (10%)	6 (12%)	11 (22%)	0,327
Угроза позднего	5	4	2	5	0,666

выкидыша	(10%)	(8%)	(4%)	(10%)	
Анемия	3 (6%)	2 (4%)	2 (4%)	7 (14%)	0,212
ГСД	2 (4%)	3 (6%)	3 (6%)	2 (4%)	1,000
ГАГ	2 (4%)	1 (2%)	0	0	0,619
Параметр	III триместр беременности				
Анемия	11 (22%)	15 (30%)	20 (40%)	20 (40%)	0,164
Отеки	16 (32%)	11 (22%)	8 (16%)	8 (16%)	0,192
ГСД	6 (12%)	6 (12%)	7 (14%)	10 (20%)	0,658
ГАГ	6 (12%)	4 (8%)	2 (4%)	4 (8%)	0,576
Многоводие	3 (6%)	4 (8%)	5 (10%)	6 (12%)	0,842

Ранний токсикоз беременных (преимущественно, легкой и средней степени тяжести) имел место практически у каждой четвертой - 56 (28%) пациентки ($p = 0,521$), угроза прерывания беременности – у каждой пятой - 45 (22,5%, p

= 0,569). Несколько реже – фактически у каждой десятой течение первого триместра осложнялось проявлениями острого респираторного заболевания (ОРЗ, без подъема температуры) – у 23 (11,5%) пациенток ($p = 0,961$). Что касается анемии и отеков нижних конечностей, то эти проявления были выявлены только у одной женщины 1 группы ($p = 1,000$). Во втором триместре присоединение ОРЗ нарушало качество жизни каждой седьмой беременной – 28 (14%) пациенток ($p = 0,327$). В этой связи, частота угрожающего позднего выкидыша у пациенток по сравнению с I триместром снижалась более чем в три раза – у 16 (8,0%).

Усугублялась ситуация с анемией, которая имела место уже у каждой четырнадцатой беременной – 7%, $p = 0,212$). У каждой двадцатой – 10 (5,0%) течение второго триместра осложнилось развитием гестационного сахарного диабета (ГСД, $p = 1,000$). В единичных случаях присоединялась гестационная артериальная гипертензия – 1,5%, $p = 0,619$ и ранняя преэклампсия – 0,5%. Статистически значимых различий между группами сравнения выявлено не было. К особенностям течения третьего триместра беременности закономерно следует отнести четырехкратное повышение частоты анемии беременных уже у 66 (33%) пациенток ($p = 0,164$), трехкратный рост гестационного сахарного диабета – у 29 (14,5%) пациенток ($p = 0,658$), развитием клинической картины отеков нижних конечностей у каждой пятой – у 43 (21,5%, $p = 0,192$) и гестационной артериальной гипертензии – у 16 (8,0%) пациенток ($p = 0,576$), т.е у каждой двенадцатой. Фактически у каждой десятой беременной – 18 (9%, $p = 0,842$) по данным ультразвукового обследования было диагностировано многоводие и только у 2 беременных (1,0%, $p = 0,001$) течение беременности осложнилось развитием умеренной преэклампсии. Общая прибавка веса за беременность в среднем составила $13,7 \pm 5,1$ кг ($p = 0,347$). Статистически значимых различий между группами сравнения выявлено не было.

В группах сравнения не выявлено статистически значимых отличий и они были сопоставимы по структуре показаний к проведению преиндукции родов (таблица 2.3.8).

Таблица 2.3.8. Показания к проведению преиндукции родов.

Параметр	Группа 1 (n = 50)	Группа 2 (n = 50)	Группа 3 (n = 50)	Группа 4 (n = 50)	p-value
Срок беременности	39 (78%)	31 (62%)	41 (82%)	42 (84%)	0,053
Соматические и иные заболевания матери	7 (14%)	11 (22%)	4 (8%)	3 (6%)	0,085
Крупные размеры плода	5 (10%)	4 (8%)	4 (8%)	4 (8%)	1,000
Гипертензивные расстройства беременности	5 (10%)	2 (4%)	2 (4%)	2 (4%)	0,558

Среди показаний к преиндукции преобладала тенденция к перенашиванию беременности. В среднем данное состояние встречалось у трех четвертей – 76,5%. Оно имела место у 78% беременных первой группы, которым для подготовки шейки матки к родам использовался комбинированный метод, включающий в себя введение гигроскопичных осмотических расширителей с пероральным приемом антигестагенов; у 62% пациенток второй группе, которым подготовка шейки матки проводилась при помощи введения гигроскопичных осмотических расширителей; в 82% обследованных третьей груп-

пы, которым вводился цервикальный баллон и 84% женщин четвертой группы, которым для преиндукции применялся простагландин E₂.

Вторым по частоте показанием для преиндукции было наличие у пациентки соматических или иных заболеваний, отягощающих её общее состояние или течение беременности. К ним относились сахарный диабет (12%), гестационный сахарный диабет (3%), холестаза беременных (2%), резус-конфликт (1%) и онкологические заболевания (0,5%). Крупные размеры плода (тенденция к макросомии) послужили показанием к преиндукции родов у 8,5% пациенток, преэклампсия – у 2,5% пациенток, гестационная артериальная гипертензия – у 2% пациенток.

Оценка степени зрелости шейки матки пациенток до начала преиндукции родов была проведена с использованием шкалы Бишоп и методом ультразвуковой соноэластографии с определением цветового эластотипа и расчетом коэффициента жесткости (Strain Ratio) (табл. 2.3.9).

Таблица 2.3.9. Оценка степени зрелости шейки матки

Параметр	Группа 1 (n = 50)	Группа 2 (n = 50)	Группа 3 (n = 50)	Группа 4 (n = 50)	p-value
Шкала Бишоп, баллы	3 (2 – 3)	3 (2 – 4)	3 (2 – 4)	3 (2 – 4)	0,865
Strain Ratio	3,9±1,8	3,8±2,0	3,9±1,9	3,9±1,8	0,998

Оценка зрелости шейки матки не различалась в группах сравнения и составила 3 (2 – 3), 3 (2 – 4), 3 (2 – 4) и 3 (2 – 4) балла в группах 1 – 4, соответственно (p = 0,865). Коэффициент жесткости шейки матки при ультразвуковой соноэластографии также не различался и составил 3,9±1,8, 3,8±2,0, 3,9±1,9 и 3,8±1,9, соответственно (p = 0,998).

2.4. Методы исследования. Полное клинико-лабораторное обследование проведено в соответствии с приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации № 572н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)».

2.4.1. Специальные методы исследования

Оценка зрелости шейки матки проводилась при помощи ультразвуковой соноэластографии с определением цветового эластотипа и расчетом коэффициента жесткости (Strain Ratio). Техничко-экономические обоснования показали надежность разработанных подходов эластографии для количественного определения физических свойств беременной шейки матки (деформационная эластография и эластичность сдвиговой волны) для прогнозирования преждевременных родов и успешной индукции родов. Термин «эластография» впервые предложили в 1991 году врачи исследователи из Хьюстона. Физической основой эластографии является модуль упругости Юнга, который характеризует свойства мягких тканей сопротивляться растяжению/сжатию при упругой деформации. В зависимости от способа расчета модуля упругости Юнга эластографию подразделяют на компрессионную эластографию и эластографию сдвиговой волны. Компрессионная эластография (real-time elastigraphy – RTE) – метод количественной оценки упругих свойств тканей, основанный на уравнении

$E = \sigma/\epsilon$, где E – модуль упругости Юнга, σ – величина компрессии,

ϵ – относительная деформация столбика ткани (стрейн – напряжение).

Данный метод используется для исследования относительно поверхностно расположенных органов (молочной железы, щитовидной железы, предста-

тельной железы, матки, мочевого пузыря). Соноэластография используется для обозначения методов дифференциации тканей по их жесткости путем механического воздействия на них и анализа деформаций, получаемых с помощью УЗИ сканера. Информативность обусловлена тем, что патологические и нормальные ткани могут отличаться между собой по жесткости и это свойство может учитываться и использоваться при диагностике, происходит оценка локальной деформации при дозированной компрессии или вибрации. Эластичность ткани оценивается по смещению и деформации структуры в ответ на нагрузку или же в результате анализа появляющихся при этом сдвиговых волн. Из-за неодинаковой эластичности ткани испытывают различную степень деформации. В результате сдавливания тканей, в зависимости от степени их эластичности, в получаемом изображении более эластичные (мягкие) ткани деформируются в более сильной степени, жесткие (плотные) – в меньшей степени.

Исследование проводят линейным датчиком с применением компрессии, способствующей деформации тканей. Более упругий, твердый объект уменьшается в объеме меньше, чем менее упругий. Компрессионная эластография дает нам возможность сравнить упругости различных участков ткани. Отношение показателей упругости называется относительным показателем StR (strain ratio)

В зависимости от того, каким цветом или цветами картируется исследуемый участок ткани, его относят к определенному эластотипу согласно классификации.

- 1-й эластотип имеет однотонное окрашивание, картируется зеленым цветом, характеризует картируемый участок эластичным.
- 2-й эластотип имеет мозаичное окрашивание, картируется зеленым и синим цветами, характеризует картируемый участок эластичным.

- 3-й эластотип имеет двойное окрашивание, картируется синим цветом в центральной части и зеленым цветом по периферии, характеризует картируемый участок эластичным с локальными зонами уплотнения.
- 4-й эластотип имеет однородное окрашивание, картируется синим цветом, характеризует картируемый участок как плотный.

На сегодняшний день существуют две системы оценки жесткости: качественная оценка (цветовая кодировка эластичности тканей), которая осуществляется визуально, и количественная оценка – расчет коэффициента жесткости Strain-Ratio (StR – отношение степени жесткости образования и референтной ткани).

Многие авторы на основании своих исследований сделали вывод, что количественный показатель StR превосходит качественную интерпретацию эластограмм и ультразвукового В-режима.

Для определения порогового значения показателя StR была рассчитана чувствительность и специфичность количественной оценки жесткости тканей. При увеличении показателя StR, жесткость (плотность) ткани повышается и наоборот, при уменьшении данного показателя ткань характеризуется меньшей жесткостью (плотностью).

2.4.2. Общеклинические методы исследования

Все беременные, включенные в диссертационную работу, прошли детальное обследование, которое включало клинические, инструментальные и комплекс дополнительных лабораторных методов исследования. Клиническая часть включала подробный сбор анамнеза, общий и акушерско-гинекологический осмотр.

При сборе анамнеза особое внимание уделяли уточнению срока беременности, при котором были рождены сами родители, особенностям менструального цикла (регулярность и продолжительность цикла, наличие и характер нарушений, дата последней менструации), течению предшествующих беременностей, срок на момент родов при предыдущих беременностях, их исход. Помимо этого, уточняли особенности течения данной беременности, ее осложнения, выясняли даты предшествующих ультразвуковых исследований и соответствие размеров плода сроку беременности.

Повышенное внимание уделяли расчету срока беременности и предполагаемой даты родов, производимого с учетом данных даты последней менструации, результатов ультразвуковых исследований в соответствии с рекомендациями Канадского общества акушеров-гинекологов.

При расчете срока родов определяющим явилось использование результатов ультразвуковых исследований, проводимых при сроке беременности 11-14 недель, при отсутствии этих данных – не ранее 7-8 недель беременности и не более 24 недель. Таким образом, предполагаемая дата родов был рассчитана на основании комплексной оценки данных.

В процессе обследования проводили анализ результатов акушерско-гинекологического осмотра, важное внимание, уделяя оценке состояния шейки матки с помощью балльной шкалы E.H. Bishop (1964) в модификации принятой Королевским обществом акушеров-гинекологов (таблица 2.2.1) [78].

Таблица 2.4.1. Балльная шкала Bishop

Параметр	Баллы			
	0	1	2	3
Открытие шейки матки /см,	< 1 зев закрыт, кончик пальца	1-2 1 палец	2-4 2 пальца	> 4 больше 2-х пальцев
Длина шейки матки, см	>4	2-4	1-2	< 1
Положение головки	-3 над входом	-2 прижата ко входу	-1/0 малый/ большой сегмент	+1/+2 широкая/ узкая часть полости таза
Консистенция шейки матки	Плотная	Умеренно размягчена	Мягкая	-
Положение шейки матки	Кзади	Кпереди/ Центрирова- на	-	-
Оценка степени зрелости шейки матки				
Незрелая шейка до 5 баллов включительно		Недостаточно зрелая 6-7 баллов		Зрелая 8 и более.

Определение степени зрелости шейки матки явилось ключевым фактором, определяющим выбор метода подготовки к родам. В диссертационном исследовании подготовку шейки матки к родам проводили с использованием клинических рекомендаций «Подготовки шейки матки к родам и родовозбуждения» ФГБУ «НЦАГиП им. В.И. Кулакова» Минздрава России (ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России).

2.4.3. Инструментальные методы исследования

Инструментальные методы исследования включали проведение ультразвукового, доплерометрического и кардиотокографического исследований, что позволило осуществить объективную оценку состояния плода.

2.4.3.1. Ультразвуковое исследование

Беременным, включенным в исследование, проводили ультразвуковое исследование приборами «General Electric Voluson e6». При проведении ультразвукового исследования оценивали такие показатели, как предполагаемая масса, зрелость плаценты, количество околоплодных вод и длина шейки матки. А также эластографическое исследование проводили на аппарате ультразвукового исследования Hitachi Preirus трансвагинально, датчиком с частотой 6 МГц.

2.4.3.2 Допплерометрическое исследование

Всем беременным женщинам при помощи ультразвуковых сканеров «Aloka SSD-2000» и «ALOKA ProSound Alpha 6» было проведено доплерометрическое исследование параметров скорости фето-плацентарного и маточно-плацентарного кровотоков в режиме пульсовой доплеровской волны.

2.4.3.3. Антенатальная кардиотокография

Всем пациенткам, вошедшим в исследование, проводили оценку внутриутробного состояния плода методом кардиотокографии. Исследование проводили на аппаратах «УНИКОС-01» и «Sonicaid Team» (Великобритания), дополненных математическим обеспечением анализа кардиотокограмм в реальном режиме времени. В результате кардиотокографии определяли характер базального ритма, вариабельность базального ритма, количество акцелераций и их амплитуду, количество децелераций, их характер и амплитуду, характер сократительной активности матки. В родах кардиотокографию проводили в непрерывном или прерывистом режиме.

2.4.4. Дополнительные лабораторные методы исследования

Всем пациенткам было проведено клинико-лабораторное обследование в объеме: клинический анализ крови, биохимический анализ крови, гемостазиограмма, анализ крови на антитела к сифилису, ВИЧ, гепатиту В и С, при отрицательном резус-факторе у матери и положительном у отца проводили исследование крови на наличие антирезусных антител. Также производили исследование общего анализа мочи, мазка на флору из влагалища и бактериологическое исследование посева из цервикального канала с определением чувствительности к антибиотикам. Чтобы исключить влияние инфекционного фактора особое внимание уделяли результатам клинического анализа крови (отсутствие лейкоцитоза), общего анализа мочи (отсутствие лейкоцитурии и бактериурии), а также мазка на флору из влагалища и микробиологического посева из цервикального канала. При изучении новорожденных были оценены массо-ростовые показатели, состояние по шкале Апгар на 1-ой и 5-ой

минутах, наличие осложнений, диагностированных в раннем неонатальном периоде. Оценку признаков переносимости новорожденного (синдрома Бейтмана-Рунге) производили врачи неонатологи, что служило основанием для постановки диагноза запоздалых родов.

2.5. Методы статистической обработки данных

Для статистической обработки данных использовали электронные таблицы «Microsoft Excel» и пакет программ «GraphPad Prism 6» (GraphPad Software, USA). Для построения графиков использовали электронные таблицы «Microsoft Excel» и язык статистического программирования «R» в оболочке «RStudio 1.1.463» (USA). Для определения нормальности распределения использовали обобщённый тест Д'Агостино-Пирсона. При анализе параметрических данных рассчитывали среднее значение и среднее квадратичное отклонение, использовали парный t-test (для связанных данных). При анализе непараметрических данных – медиану и интерквартильных размах, использовали тест Вилкоксона (для связанных данных). Для множественного сравнения использовали ANOVA (для параметрических данных), тест Крускала-Уоллиса (для непараметрических данных). В группах использовали пост-тест множественного сравнения средних, в подгруппах – пост-тест линейного тренда средних. При анализе качественных данных использовали точный тест Фишера, при множественном сравнении применяли поправку Бонферрони. Для выявления корреляции между признаками определяли коэффициент корреляции Спирмена. При модуле коэффициента корреляции от 0 до 0,29 связь расценивали как слабую, от 0,3 до 0,69 – как среднюю, от 0,7 до 1 – как сильную. Различия считали значимыми при $p < 0,05$.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1. Сравнение эффективности методов подготовки шейки матки к родам

За последние годы произошло значительное повышение частоты индукции и преиндукции родов [1–4]. Необходимость подготовки шейки матки к родам, как правило, связана с такими состояниями как перенашивание беременности, преэклампсия, изосенсибилизация по резус-фактору или системе АВ0, тенденцией к макросомии и рождению крупного плода, преждевременным излитием околоплодных вод в доношенном сроке беременности, а также рядом экстрагенитальных и онкологических заболеваний матери, требующих досрочного родоразрешения [5, 6].

Степень зрелости шейки матки в клинической практике оценивается по модифицированной шкале Бишоп (Bishop), которая используется для прогнозирования успешной индукции родов [7–9]. Зрелой считается шейка матки с оценкой по шкале Бишоп более 10 баллов, что является одним из критериев для проведения плановой амниотомии, а также предиктором самопроизвольного начала родовой деятельности (табл.3.1.1). При оценке по шкале Бишопа от 0 до 6 баллов шейка матки считается незрелой.

Важную роль в оценке степени зрелости шейки матки играет её консистенция (степень размягчения), поэтому объективная оценка плотности (жесткости) шейки матки методом ультразвуковой эластографии может быть полезна при прогнозировании исхода преиндукции и индукции родовой деятельности [10–12]. Согласно метаанализу, проведенному Hatfield AS et al. в 2007 году, сонографически определенная длина шейки матки не связана с исходом индукции родов [13]. В данной связи разработаны два подхода к эластографии шейки матки для количественного и объективного определения плотности шейки матки: деформационная эластография и эластичность сдвиговой волны.

Оценка степени зрелости шейки матки по шкале Бишоп.

Табл.3.1.1.

Раскрытие шейки матки	Длина шейки матки	Расположение предлежащей части относительно седалищных остей	Консистенция шейки матки	Положение относительно проводной оси
0 баллов				
Закрыта	> 4 см	над входом в малый таз	Плотная	сакрально
1 балл				
1-2 см (1 палец)	2-4 см	прижата ко входу малого таза	Частично размягчена	по проводной оси таза
2 балла				
3-4 см (2 пальца)	1-2 см	малым или большим сегментом в полости малого таза	Мягкая	-
3 балла				
5 + см > 2 пальцев	< 1 см	в широкой или узкой части полости малого таза	-	-

Число исследований, в которых данный метод применяется с целью предикции преждевременных родов и успеха индукции родов увеличивается с каждым годом [14–17].

На сегодняшний день существует два подхода к эластографической оценке плотности шейки матки: качественная оценка (цветовая кодировка эластичности тканей), которая осуществляется визуально, и количественная оценка – расчет коэффициента жесткости (Strain Ratio, StR – отношение степени плотности измеряемой и референсной ткани) [18–20]. В данной диссертационной работе использован именно коэффициент жесткости как более объективный и оператор-независимый показатель [14–17].

В проспективное когортное исследование вошли 200 беременных женщин в возрасте от 23 до 38 лет (средний возраст $29,6 \pm 3,4$ года и сроком беременности от 259 до 284 дней (средний срок $276,4 \pm 6,2$ дня). Критериями включения в исследование были одноплодная беременность, головное предлежание плода, срок гестации 37 недель и более, неготовность мягких родовых путей к родам (оценка по шкале Бишоп от 0 до 6 баллов). Показаниями к преиндукции родов были тенденция к перенашиванию или рождению крупного плода, соматические заболевания, осложняющие течение беременности (хроническая артериальная гипертензия, заболевания почек, хронические заболевания легких, АФС, сахарный диабет), и онкологические заболевания, требующие досрочного родоразрешения, а также длительно текущая умеренная преэклампсия, не поддающаяся медикаментозной коррекции, явления изосенсибилизации по резус-фактору или системе АВО (с учетом клинико-лабораторных данных).

В I группу (основную) были включены 50 беременных, которым с целью подготовки шейки матки к родам использовали 4 гигроскопичных осмотических расширителя. Осмодилятаторы вводили на срок до 12 часов в сочетании с двукратным пероральным приемом 200 мг антигестагена с интервалом 24 ч. При этом установку осмотических расширителей осуществляли одновременно с приемом второй таблетки антигестагена. Во

вторую группу (контрольную) вошли 50 беременных, подготовку шейки матки которым осуществляли только при помощи введения 4 осмотических расширителей. У 50 пациенток 3 группы (контрольной), подготовку к родам осуществляли введением в шейку матки цервикального баллона на срок до 12 ч. И 50 пациенткам 4 группы (контрольной) подготовка мягких родовых путей осуществлялась двукратным интрацервикальным введением геля, содержащего простагландин E₂, в дозе 0,5 мг с интервалом 6 часов.

Оценку зрелости шейки матки проводили с использованием шкалы Бишоп (табл.3.1.3) и методом ультразвуковой соноэластографии (табл.3.1.3). В ходе исследования пациентки всех групп были разделены на три подгруппы в зависимости от степени зрелости шейки матки (по шкале Бишоп) до начала преиндукции родов. В первую подгруппу (подгруппа А) были включены пациентки с оценкой зрелости шейки матки от 0 до 2 баллов; во вторую подгруппу (подгруппа Б) – 3-4 балла; в третью (подгруппа В) – от 5 до 6 баллов. Из каждой подгруппы на предмет оценки плотности шейки матки до- и после преиндукции методом случайной выборки при помощи соноэластографии были проанализированы по 10 пациенток (табл.3.1.4, рис. 3.1.1).

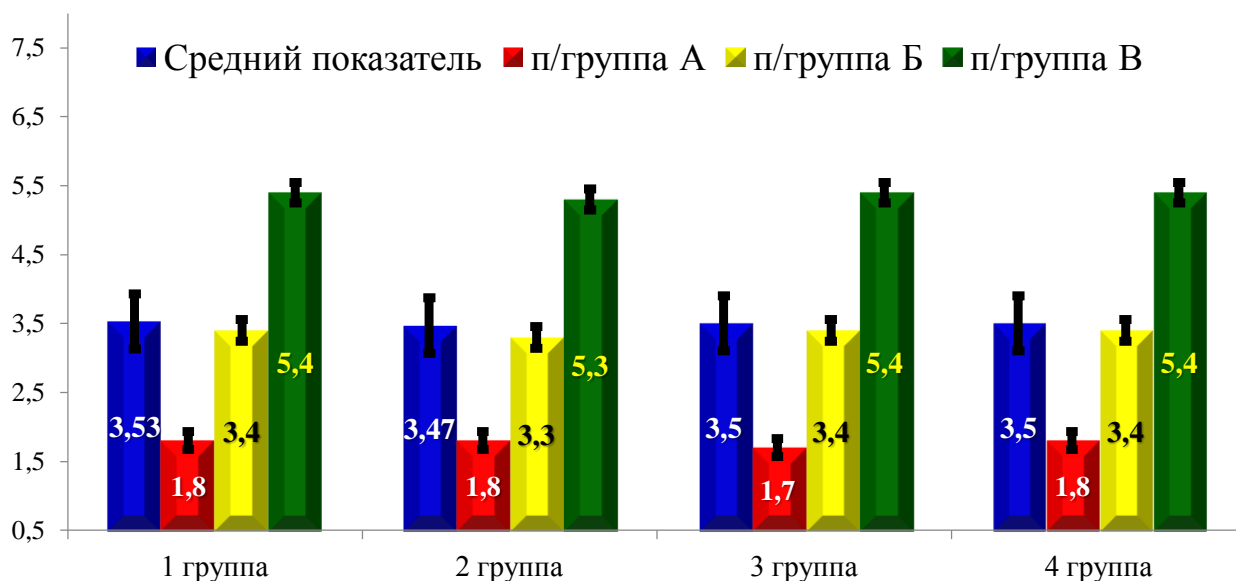


Рис.3.1.1.Зрелость шейки матки (в баллах) по шкале Бишоп у беременных в группах сравнения до преиндукции (M ± m)

Возраст беременных (лет) в группах сравнения (M ± m)

Табл.3.1.2.

Группы		Группа 1 (n=50)	Группа 2 (n=50)	Группа 3 (n=50)	Группа 4 (n=50)	p-value (1-4)
		1	2	3	4	
		29,4 ± 0,61	29,9 ± 0,73	29,9 ± 0,6	30,2 ± 0,54	P ₁₋₂ > 0,05; P ₁₋₃ > 0,05; P ₁₋₄ > 0,05; P ₂₋₃ > 0,05; P ₂₋₄ > 0,05; P ₃₋₄ > 0,05;
Подгруппа А (n=66)	5	29,0 ± 0,78	28,4 ± 1,07	31,1 ± 0,94	30,9 ± 0,74	P ₁₋₂ > 0,05; P ₁₋₃ > 0,05; P ₁₋₄ > 0,05; P ₂₋₃ > 0,05; P ₂₋₄ > 0,05; P ₃₋₄ > 0,05;
Подгруппа Б (n=69)	6	28,9 ± 1,12	31,3 ± 1,65	30,6 ± 0,93	30,7 ± 1,05	P ₁₋₂ > 0,05; P ₁₋₃ > 0,05; P ₁₋₄ > 0,05; P ₂₋₃ > 0,05; P ₂₋₄ > 0,05; P ₃₋₄ > 0,05;
Подгруппа В (n=65)	7	30,3 ± 1,26	30,0 ± 0,91	28,1 ± 1,04	29,0 ± 0,97	P ₁₋₂ > 0,05; P ₁₋₃ > 0,05; P ₁₋₄ > 0,05; P ₂₋₃ > 0,05; P ₂₋₄ > 0,05; P ₃₋₄ > 0,05;
p-value (5-7)		P ₅₋₆ > 0,05 P ₅₋₇ > 0,05 P ₆₋₇ > 0,05	P ₅₋₆ > 0,05 P ₅₋₇ > 0,05 P ₆₋₇ > 0,05	P ₅₋₆ > 0,05 P ₅₋₇ > 0,05 P ₆₋₇ > 0,05	P ₅₋₆ > 0,05 P ₅₋₇ > 0,05 P ₆₋₇ > 0,05	

Оценка зрелости шейки матки у беременных (в баллах) в группах сравнения до преиндукции по шкале Бишоп ($M \pm m$)

Табл. 3.1.3.

Группы		Группа 1 (n=50)	Группа 2 (n=50)	Группа 3 (n=50)	Группа 4 (n=50)	p-value (1-4)
		1	2	3	4	
		$3,53 \pm 0,28$	$3,47 \pm 0,28$	$3,5 \pm 0,29$	$3,5 \pm 0,28$	$P_{1-2} > 0,05; P_{1-3} > 0,05;$ $P_{1-4} > 0,05; P_{2-3} > 0,05;$ $P_{2-4} > 0,05; P_{3-4} > 0,05;$
Подгруппа А (n=66)	5	$1,8 \pm 0,13$	$1,8 \pm 0,13$	$1,7 \pm 0,15$	$1,8 \pm 0,13$	$P_{1-2} > 0,05; P_{1-3} > 0,05;$ $P_{1-4} > 0,05; P_{2-3} > 0,05;$ $P_{2-4} > 0,05; P_{3-4} > 0,05;$
Подгруппа Б (n=69)	6	$3,4 \pm 0,16$	$3,3 \pm 0,15$	$3,4 \pm 0,16$	$3,4 \pm 0,16$	$P_{1-2} > 0,05; P_{1-3} > 0,05;$ $P_{1-4} > 0,05; P_{2-3} > 0,05;$ $P_{2-4} > 0,05; P_{3-4} > 0,05;$
Подгруппа В (n=65)	7	$5,4 \pm 0,16$	$5,3 \pm 0,15$	$5,4 \pm 0,16$	$5,4 \pm 0,16$	$P_{1-2} > 0,05; P_{1-3} > 0,05;$ $P_{1-4} > 0,05; P_{2-3} > 0,05;$ $P_{2-4} > 0,05; P_{3-4} > 0,05;$
p-value (5-7)		$P_{5-6} < 0,05$ $P_{5-7} < 0,05$ $P_{6-7} < 0,05$	$P_{5-6} < 0,05$ $P_{5-7} < 0,05$ $P_{6-7} < 0,05$	$P_{5-6} < 0,05$ $P_{5-7} < 0,05$ $P_{6-7} < 0,05$	$P_{5-6} < 0,05$ $P_{5-7} < 0,05$ $P_{6-7} < 0,05$	

Оценка эластичности шейки матки у беременных (Strain Ratio) в группах сравнения до преиндукции

(M ± m)

Табл. 3.1.4.

Группы		Группа 1 (n=50)	Группа 2 (n=50)	Группа 3 (n=50)	Группа 4 (n=50)	p-value (1-4)
		1	2	3	4	
		3,85 ± 0,33	3,81 ± 0,36	3,81 ± 0,35	3,71 ± 0,34	P ₁₋₂ > 0,05; P ₁₋₃ > 0,05; P ₁₋₄ > 0,05; P ₂₋₃ > 0,05; P ₂₋₄ > 0,05; P ₃₋₄ > 0,05;
Подгруппа А (n=66)	5	6,10 ± 0,33	6,37 ± 0,28	6,14 ± 0,5	6,18 ± 0,35	P ₁₋₂ > 0,05; P ₁₋₃ > 0,05; P ₁₋₄ > 0,05; P ₂₋₃ > 0,05; P ₂₋₄ > 0,05; P ₃₋₄ > 0,05;
Подгруппа Б (n=69)	6	3,24 ± 0,26	2,87 ± 0,23	3,24 ± 0,12	3,07 ± 0,2	P ₁₋₂ > 0,05; P ₁₋₃ > 0,05; P ₁₋₄ > 0,05; P ₂₋₃ > 0,05; P ₂₋₄ > 0,05; P ₃₋₄ > 0,05;
Подгруппа В (n=65)	7	2,22 ± 0,09	2,21 ± 0,12	2,32 ± 0,09	2,19 ± 0,13	P ₁₋₂ > 0,05; P ₁₋₃ > 0,05; P ₁₋₄ > 0,05; P ₂₋₃ > 0,05; P ₂₋₄ > 0,05; P ₃₋₄ > 0,05;
p-value (5-7)		P ₅₋₆ < 0,05 P ₅₋₇ < 0,05 P ₆₋₇ < 0,05	P ₅₋₆ < 0,05 P ₅₋₇ < 0,05 P ₆₋₇ < 0,05	P ₅₋₆ < 0,05 P ₅₋₇ < 0,05 P ₆₋₇ < 0,05	P ₅₋₆ < 0,05 P ₅₋₇ < 0,05 P ₆₋₇ < 0,05	

Эластографическое исследование проводили на аппарате ультразвукового исследования Hitachi Preirus трансвагинально, датчиком с частотой 6 МГц. Рассчитывали коэффициент жесткости, а также проводили качественную оценку согласно следующей классификации [12, 21–23]:

1 эластотип – имеет однотонное окрашивание, картируется зеленым цветом, характеризуя участок ткани как «эластичный»;

2 эластотип – имеет мозаичное окрашивание зеленым и синим цветами, также характеризуя картируемый участок как «эластичный»;

3 эластотип – имеет двойное окрашивание, картируется синим цветом в центральной части и зеленым цветом по периферии, характеризуя анализируемую ткань как «эластичную с локальными зонами уплотнения»;

4 эластотип – имеет однородное окрашивание, картируется синим цветом, характеризуя участок шейки матки как «плотный».

Средний возраст пациенток составил $29,6 \pm 3,38$ лет и не различался в группах сравнения (табл. 3.1.2). Также не было выявлено достоверных отличий в паритете родов, степени зрелости шейки матки по Бишоп (табл.3.1.3) и оценке эластичности шейки матки у беременных (Strain Ratio, табл.3.1.4) в группах сравнения до преиндукции.

Из данных таблицы 3.1.5 и рисунков 3.1.2 и 3.1.3..видно, что лучшую эффективность после преиндукции показал комбинированный метод - осмодилататор с антигестагеном (1 группа) - $11,4 \pm 0,21$ баллов как по сравнению с применением осмодилататора (2 группа) - $10,2 \pm 0,2$ балла ($P_{1-2} < 0,05$), так и введением цервикального баллона (3 группа) - $9,4 \pm 0,3$ балла ($P_{1-3} < 0,05$) и интрацервикального введения простагландина E2 (4 группа) - $9,67 \pm 0,25$ баллов ($P_{1-4} < 0,05$). При этом введение осмодилататора в сочетании с антигестагеном (1Б подгруппа) не выявило преимуществ по сравнению с монотерапией осмодилататором (2Б подгруппа) – ($P_{16-26} > 0,05$). Это указывает на допустимость экономии антигестагенов у беременных с изначальной степенью зрелости шейки матки 3-4 балла. Введение осмодилататора в монотерапии (2 группа) более эффективно для подготовки

шейки матки к родам по сравнению с цервикальным баллоном (3 группа) – ($P_{2-3} < 0,05$).

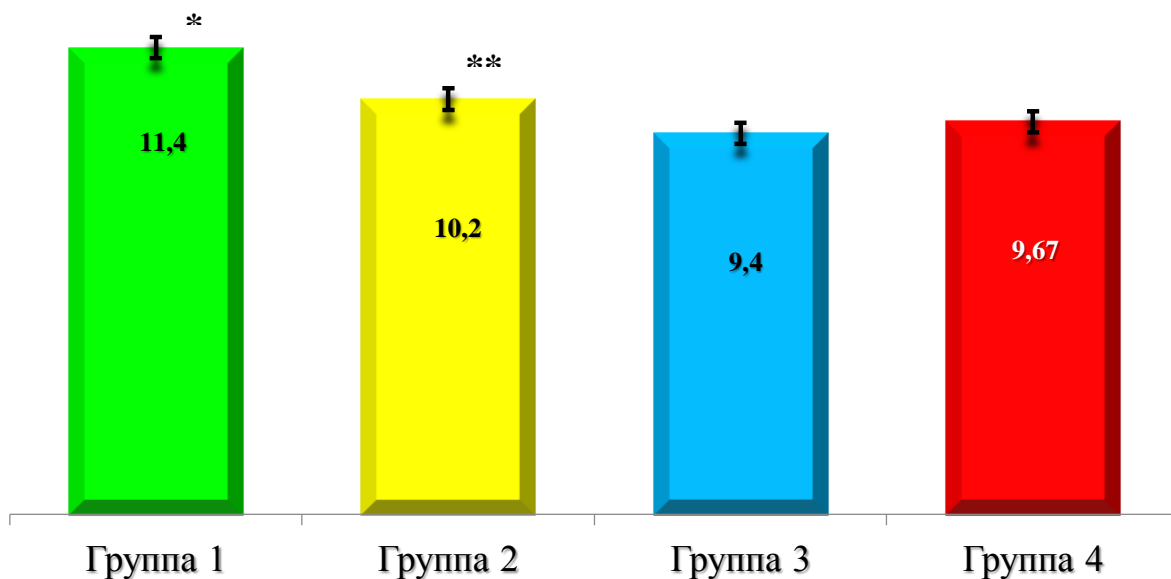


Рис.3.1.2 Зрелость шейки матки (по Бишоп) в баллах после преиндукции
 *- достоверность различий ($p < 0,05$) 1 группы по сравнению с 2-4 группами
 ** - достоверность различий ($p < 0,05$) 2 группы по сравнению с 3 группой

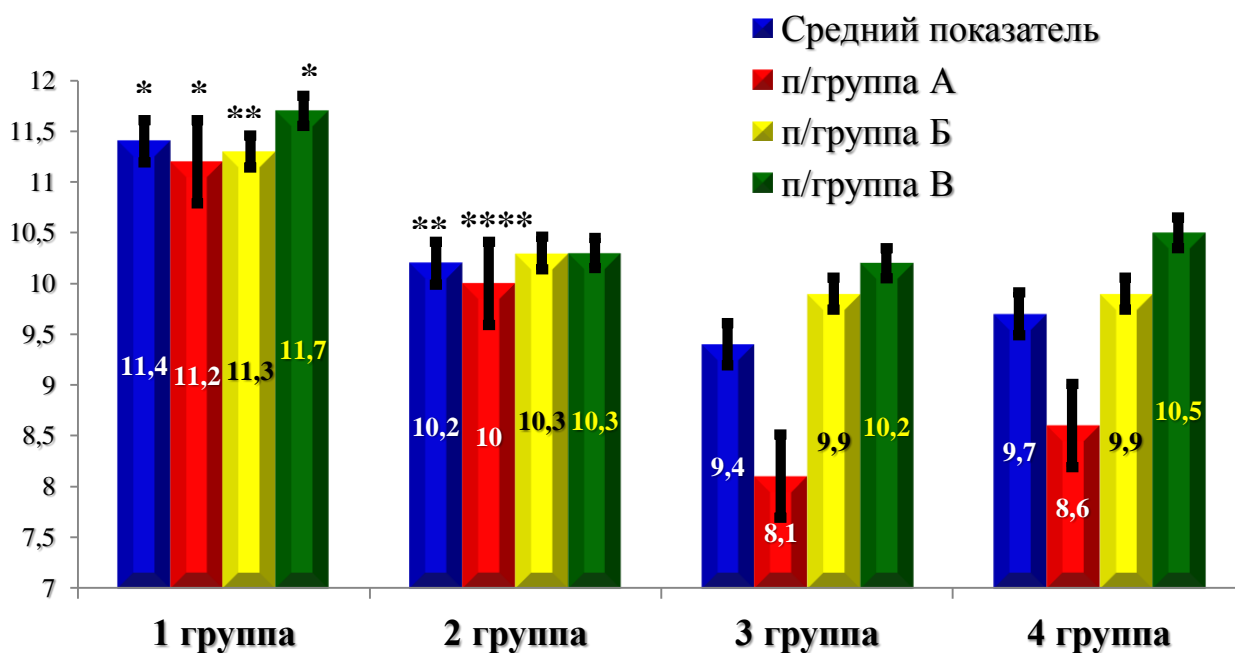


Рис.3.1.3 Зрелость шейки матки в подгруппах а-в после преиндукции
 *- достоверность различий ($p < 0,05$) между 1-й группой и 2-4 группами
 ** - достоверность различий ($p < 0,05$) между 1-й и 3-4 группами
 *** - достоверность различий ($p < 0,05$) между 2-й и 3-й группами
 **** - достоверность различий ($p < 0,05$) между 2-й и 3-4 группами

Оценка зрелости шейки матки у беременных (в баллах) в группах сравнения после преиндукции
по шкале Бишоп ($M \pm m$)

Табл. 3.1.5

Группы		Группа 1 (n=50)	Группа 2 (n=50)	Группа 3 (n=50)	Группа 4 (n=50)	p-value (1-4)
		1	2	3	4	
		11,4 ± 0,21	10,2 ± 0,2	9,4 ± 0,3	9,67 ± 0,25	P₁₋₂ < 0,05; P₁₋₃ < 0,05; P₁₋₄ < 0,05; P₂₋₃ < 0,05; P₂₋₄ > 0,05; P₃₋₄ > 0,05;
Подгруппа А (n=66)	5	11,2 ± 0,41	10,0 ± 0,33	8,1 ± 0,72	8,6 ± 0,52	P₁₋₂ < 0,05; P₁₋₃ < 0,05; P₁₋₄ < 0,05 P₂₋₃ < 0,05; P₂₋₄ < 0,05; P₃₋₄ > 0,05;
Подгруппа Б (n=69)	6	11,3 ± 0,42	10,3 ± 0,26	9,9 ± 0,23	9,9 ± 0,23	P₁₋₂ > 0,05; P₁₋₃ < 0,05; P₁₋₄ < 0,05 P₂₋₃ > 0,05; P₂₋₄ > 0,05; P₃₋₄ > 0,05;
Подгруппа В (n=65)	7	11,7 ± 0,21	10,3 ± 0,45	10,2 ± 0,2	10,5 ± 0,26	P₁₋₂ < 0,05; P₁₋₃ < 0,05; P₁₋₄ < 0,05 P₂₋₃ > 0,05; P₂₋₄ > 0,05; P₃₋₄ > 0,05;
p-value (5-7)		P ₅₋₆ > 0,05 P ₅₋₇ > 0,05 P ₆₋₇ > 0,05	P ₅₋₆ > 0,05 P ₅₋₇ > 0,05 P ₆₋₇ > 0,05	P₅₋₆ < 0,05 P₅₋₇ < 0,05 P ₆₋₇ > 0,05	P₅₋₆ < 0,05 P₅₋₇ < 0,05 P₆₋₇ > 0,05	

Оценка эластичности шейки матки у беременных (Strain Ratio) в группах сравнения после преиндукции
(M ± m)

Табл.3.1.6

Группы		Группа 1 (n=50)	Группа 2 (n=50)	Группа 3 (n=50)	Группа 4 (n=50)	p-value (1-4)
		1	2	3	4	
		1,23 ± 0,04	1,63 ± 0,07	1,7 ± 0,08	1,83 ± 0,1	P ₁₋₂ < 0,05; P ₁₋₃ < 0,05; P ₁₋₄ < 0,05 P ₂₋₃ > 0,05; P ₂₋₄ > 0,05; P ₃₋₄ > 0,05;
Подгруппа А (n=66)	5	1,42 ± 0,07	1,88 ± 0,1	2,13 ± 0,1	2,47 ± 0,14	P ₁₋₂ < 0,05; P ₁₋₃ < 0,05; P ₁₋₄ < 0,05 P ₂₋₃ > 0,05; P ₂₋₄ < 0,05; P ₃₋₄ > 0,05;
Подгруппа Б (n=69)	6	1,21 ± 0,05	1,64 ± 0,09	1,58 ± 0,09	1,60 ± 0,1	P ₁₋₂ < 0,05; P ₁₋₃ < 0,05; P ₁₋₄ < 0,05 P ₂₋₃ > 0,05; P ₂₋₄ > 0,05; P ₃₋₄ > 0,05;
Подгруппа В (n=65)	7	1,03 ± 0,04	1,37 ± 0,09	1,39 ± 0,1	1,42 ± 0,04	P ₁₋₂ < 0,05; P ₁₋₃ < 0,05; P ₁₋₄ < 0,05 P ₂₋₃ > 0,05; P ₂₋₄ > 0,05; P ₃₋₄ > 0,05;
p-value (5-7)		P ₅₋₆ < 0,05	P ₅₋₆ > 0,05	P ₅₋₆ < 0,05	P ₅₋₆ < 0,05	
		P ₅₋₇ < 0,05	P ₅₋₇ < 0,05	P ₅₋₇ < 0,05	P ₅₋₇ < 0,05	
		P ₆₋₇ < 0,05	P ₆₋₇ > 0,05	P ₆₋₇ > 0,05	P ₆₋₇ > 0,05	

Также монотерапия осморасширителей не показала преимуществ по сравнению с введением геля, содержащего простагландин E_2 (4 группа) - ($P_{2-4} > 0,05$). В то же время проведенные исследования не выявили достоверных отличий в плане эффективности цервикального баллона по сравнению с введением геля простагландином E_2 - ($P_{3-4} > 0,05$, табл.3.1.5). Принимая во внимание, что оценка зрелости шейки матки не лишена субъективизма со стороны врача, было дополнительно проведено изучение соноэластограмм шейки матки беременных из групп сравнения для повышения степени объективности исследования (табл.3.1.6).

При соноэластографии шейки матки пациенток 1А подгруппы до преиндукции на протяжении всей длины ткань окрашивалась преимущественно синим цветом, что характеризовало ее как плотную (Strain Ratio $6,10 \pm 0,33$). После подготовки к родам на протяжении всей длины шейка матки окрашивалась почти зеленым цветом, что характеризовало ее как «эластичную» (Strain Ratio $1,42 \pm 0,07$, $p < 0,001$, рис.3.1.4).

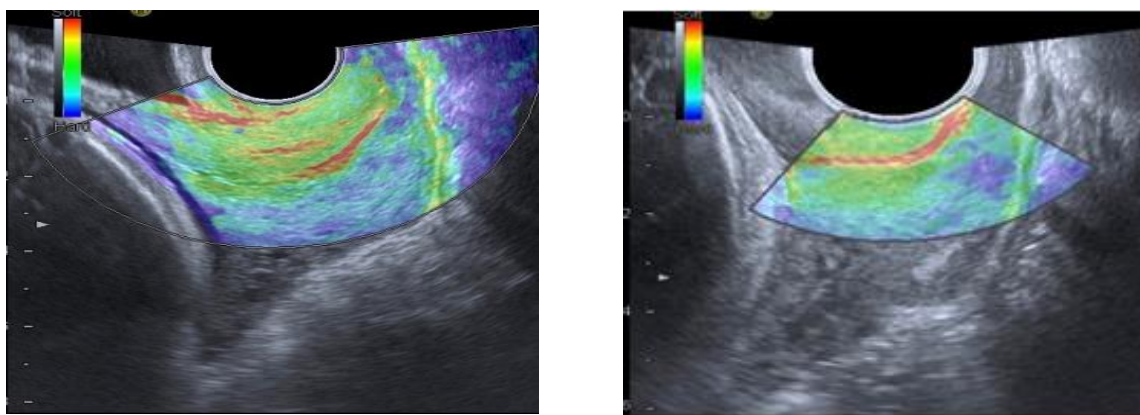


Рис.3.1.4. Соноэластограмма шейки матки пациенток 1А подгруппы Strain Ratio $6,1 \pm 0,33$ до (слева) и $1,42 \pm 0,07$ после (справа) преиндукции родов.

В подгруппе 1Б при соноэластографии шейка матки окрашивалась с преобладанием зеленого и голубого цветов и лишь к области наружного зева – с участками синего цвета, что свидетельствовало о локальном уплотнении ткани в области наружного зева. На остальном протяжении шейка матки имела среднюю плотность (Strain Ratio $3,24 \pm 0,26$). После подготовки к родам на протяжении всей длины шейки матки, включая область

внутреннего и наружного зева, преобладал зеленый цвет, что характеризовало ткань как мягкую и эластичную (Strain Ratio $1,21 \pm 0,05$, $p < 0,001$, рис.3.1.5).

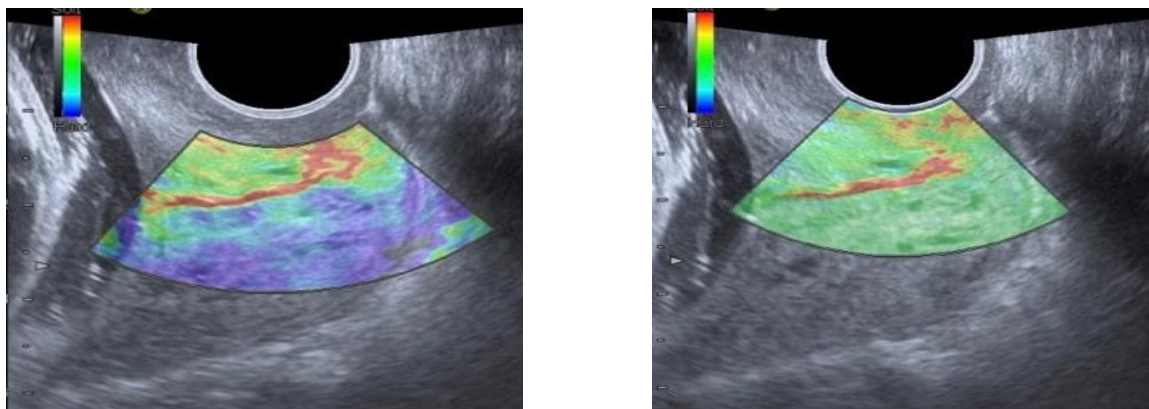


Рис.3.1.5. Соноэластограмма шейки матки пациенток 1В подгруппы Strain Ratio $3,24 \pm 0,26$ до (слева) и $1,21 \pm 0,05$ после (справа) преиндукции.

При соноэластографии у пациенток 1В подгруппы, в виду первоначально высокой балльной оценки зрелости шейки матки, определялась мягкая структура и смешанная окраска, с преобладанием зеленого и красного цветов. Цветовая палитра характеризовала ее как «эластичную» (Strain Ratio $2,22 \pm 0,09$). После подготовки к родам ткань имела смешанную окраску на протяжении всей длины шейки матки, включая область внутреннего зева, что указывало на ее мягкость и эластичность (Strain Ratio $1,03 \pm 0,04$, $p < 0,001$, рис.3.1.6).

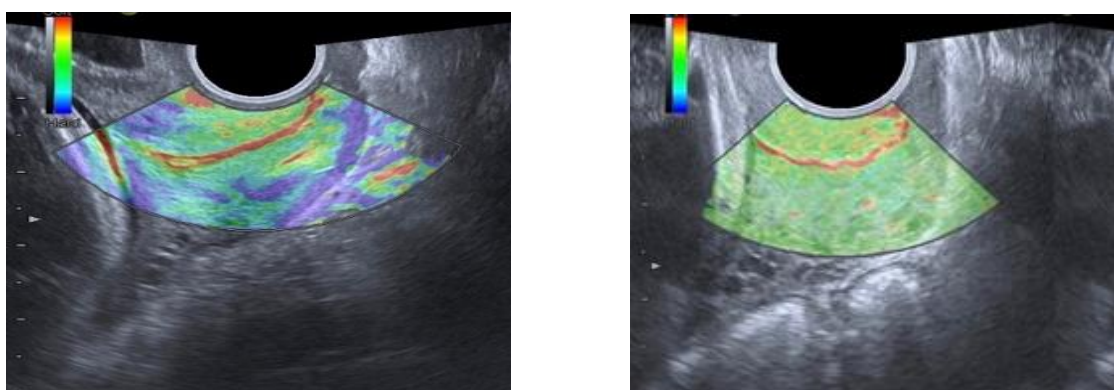


Рис.3.1.6. Соноэластограмма шейки матки пациенток 1В подгруппы Strain Ratio $2,22 \pm 0,09$ до (слева) и $1,03 \pm 0,04$ после (справа) преиндукции.

Проведенное сравнительное изучение у беременных, которым с целью преиндукции проводилась интрацервикальная осмотическая дилатация показало, что в подгруппе 2А картина тканей характеризовалась плотной структурой. Имело место преобладание синего цвета на протяжении всей шейки матки. Цветовая палитра расценивала ее как плотную (Strain Ratio $6,37 \pm 0,28$). После подготовки вся шейка матки окрашивалась преимущественно зеленым цветом, с небольшими включениями синего цвета, что указывало на динамику в ее созревании. Однако элементы синего окрашивания все же свидетельствовали о наличии в структуре мышечных волокон плотных элементов (Strain Ratio $1,88 \pm 0,1$, $p < 0,001$, рис.3.1.7).

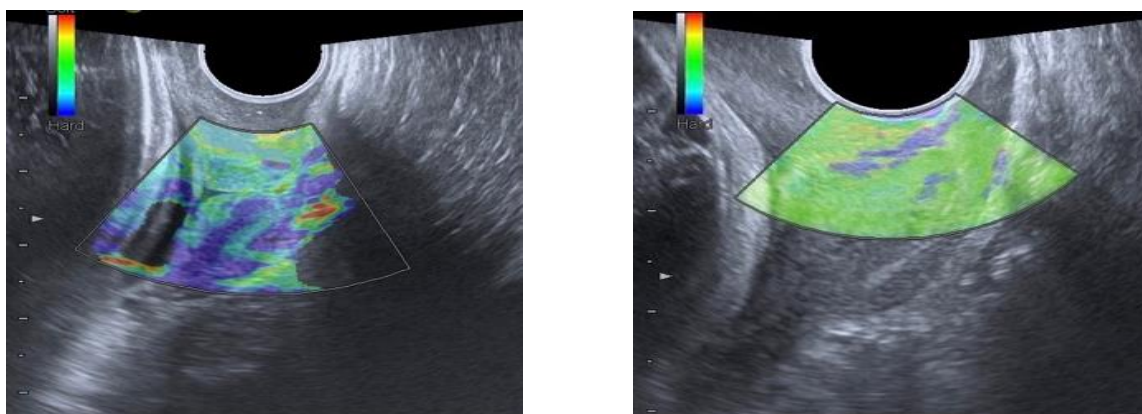


Рис.3.1.7. Соноэластограмма шейки матки пациенток 2А подгруппы Strain Ratio $6,37 \pm 0,28$ до (слева) и $1,88 \pm 0,1$ после (справа) преиндукции.

При соноэластографии пациенток из 2Б подгруппы было выявлено преобладание зеленого и голубого окрашивания шейки матки. Только в области наружного зева имелись участки синего цвета. Цветовая палитра указывала на более плотную структуру наружного зева. (Strain Ratio $2,87 \pm 0,23$). После подготовки к родам происходило изменение окраски тканей на зеленый цвет, что характеризовало шейку матки как эластичную (Strain Ratio $1,64 \pm 0,09$, рис.3.1.8). У пациенток подгруппы 2В на протяжении всей длины шейка матки окрашивалась с преобладанием зеленого и красного цветов, что

указывало на её мягкую структуру (Strain Ratio $2,21 \pm 0,12$) и только область внутреннего зева имела голубую окраску, что говорило о повышенной плотности тканей в этой зоне. При повторном осмотре на протяжении всей длины шейки матки и область внутреннего зева имели смешанную окраску, которая характеризовала ее как мягкую и эластичную. (Strain Ratio $1,37 \pm 0,09$, $p < 0,001$, рис.3.1.9.).

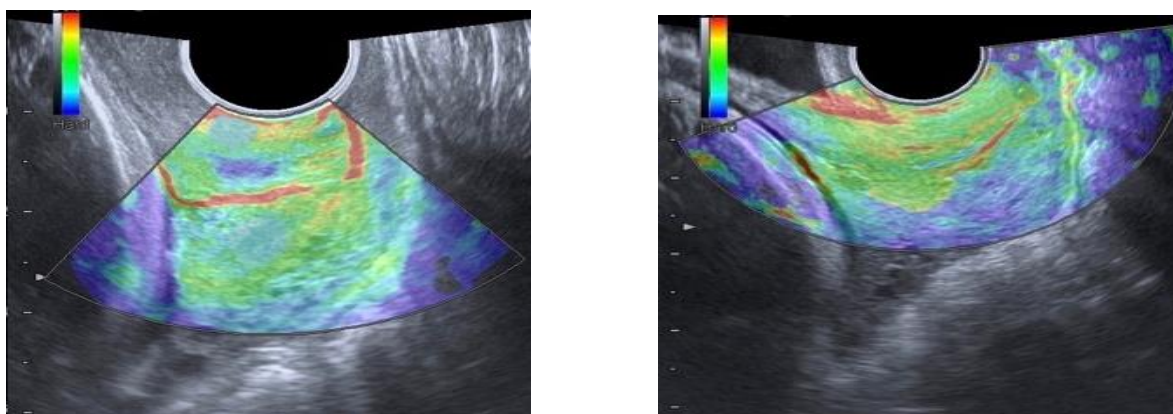


Рис.3.1.8. Соноэластограмма шейки матки пациенток 2Б подгруппы Strain Ratio $2,87 \pm 0,23$ до (слева) и $1,64 \pm 0,09$ после (справа) преиндукции.

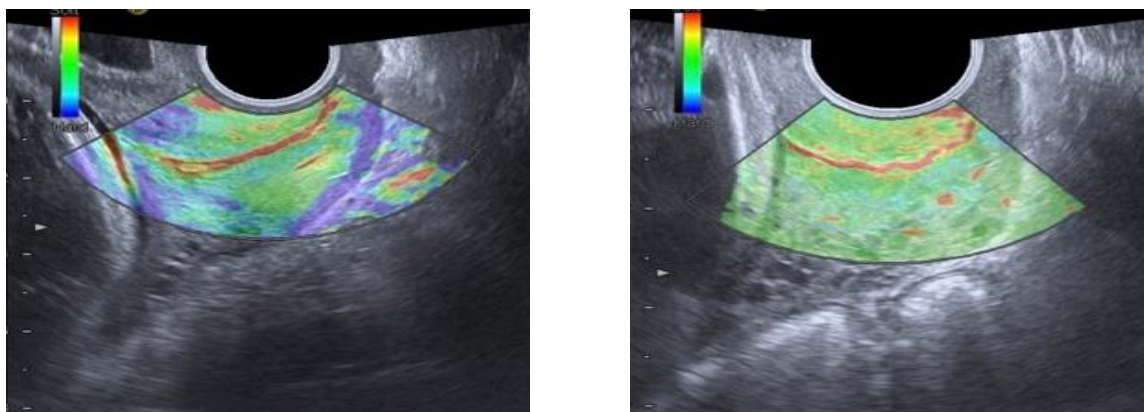


Рис.3.1.9. Соноэластограмма шейки матки пациенток 2В подгруппы Strain Ratio $2,21 \pm 0,12$ до и $1,37 \pm 0,09$ после преиндукции ($p < 0,001$).

При проведении анализа подгрупп 2-й группы, повышение изначальной оценки по шкале Бишоп (табл.4) ожидаемо сопровождалось снижением Strain Ratio с $6,37 \pm 0,28$ (2А) до $2,21 \pm 0,12$ (2В), $p < 0,001$, табл. 3.1.6). Оценка зрелости шейки матки по шкале Бишоп у пациенток 2-й

группы после преиндукции родов значимо не различалась и составляла $10,0 \pm 0,33$ (2А) и $10,3 \pm 0,45$ (2В), ($p > 0,05$). Таким образом, полученные данные свидетельствуют о достаточно высокой эффективности использования осмодилататоров для подготовки шейки матки к родам вне зависимости от изначальной зрелости шейки матки. При этом Strain Ratio после преиндукции родов было тем ниже, чем выше была зрелость шейки матки до проведения преиндукции.

У пациенток 3А подгруппы ткани имели сонографическую характеристику плотных и малоэластичных структур и, в этой связи, цветовая палитра характеризовала ее как плотную (Strain Ratio $6,14 \pm 0,5$, рис.3.1.10).

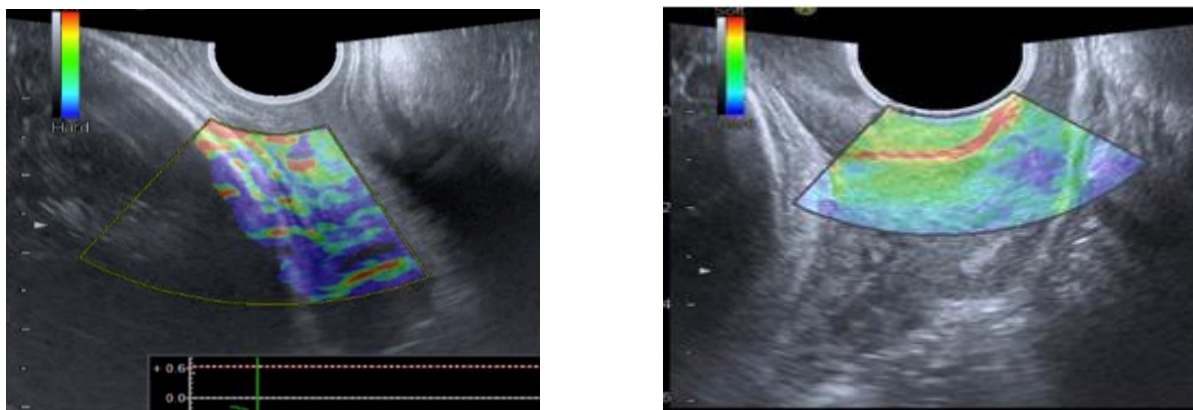


Рис.3.1.10. Соноэластограмма шейки матки пациенток 3А подгруппы Strain Ratio $6,14 \pm 0,5$ до и $2,13 \pm 0,1$ после преиндукции ($p < 0,001$).

При повторном осмотре у пациенток, которым с целью преиндукции проводилось применение цервикального баллона шейка матки на протяжении $2/3$ своей длины окрашивалась уже преимущественно зеленым цветом (Strain Ratio $2,13 \pm 0,1$).

При соноэластографии шейки матки пациенток 3Б подгруппы наблюдалось окрашивание в зеленый цвет с сочетанием включений голубого и отдельных элементов синего оттенка. Только область внутреннего зева имела голубую окраску, указывающую на повышенную плотность. (Strain

Ratio $3,24 \pm 0,12$). При повторном осмотре определялось смещение окрашивания в область зеленого цвета и исчезновение синего и голубого оттенков (Strain Ratio $1,58 \pm 0,09$, рис.3.1.11).

В 3В подгруппе определялось окрашивание шейки матки в зеленый цвет с включением красного оттенка (Strain Ratio $2,32 \pm 0,09$). При повторном осмотре окрашивание приобретало более равномерное распределение красного цвета среди участков, окрашенных в зеленые тона, что указывало на повышение эластичностей тканей (Strain Ratio $1,39 \pm 0,1$, рис.3.1.12).

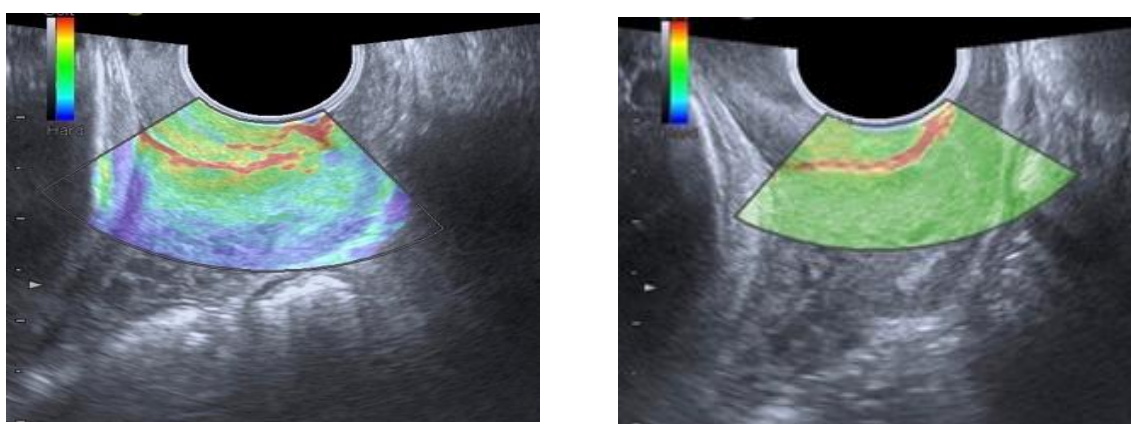


Рис.3.1.11. Соноэластограмма шейки матки пациенток 3В подгруппы Strain Ratio $3,24 \pm 0,12$ до и $1,58 \pm 0,09$ после преиндукции ($p < 0,001$).

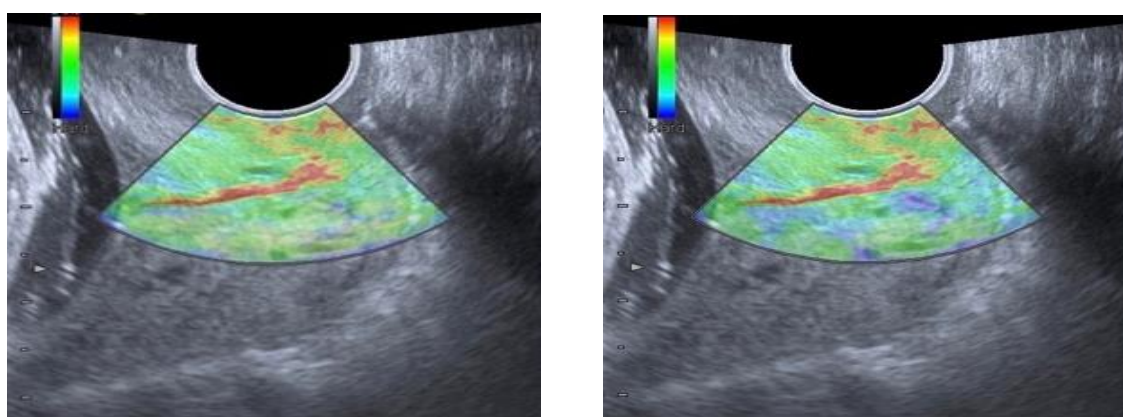


Рис.3.1.12. Соноэластограмма шейки матки пациенток 3В подгруппы Strain Ratio $2,32 \pm 0,09$ до и $1,39 \pm 0,1$ после преиндукции ($p < 0,001$).

При проведении анализа подгрупп 3-й группы, повышение изначальной оценки по шкале Бишоп ожидаемо сопровождалось снижением Strain Ratio с $6,14 \pm 0,5$ до $2,32 \pm 0,09$ ($p < 0,001$, табл.3.1.6). Оценка зрелости шейки матки по шкале Бишоп у пациенток 3-й группы после преиндукции родов была ниже в подгруппе А - $8,1 \pm 0,72$ по сравнению с подгруппой Б - $9,9 \pm 0,23$ ($p < 0,05$) и подгруппой В - $10,2 \pm 0,2$ ($p < 0,05$). При этом не было получено статистически значимой разницы между подгруппами Б и В ($p > 0,05$). Это дает основания утверждать о достаточно высокой эффективности цервикального баллона при оценке зрелости шейки матки от 3 до 6 баллов и неудовлетворительной эффективности при оценке до 2 баллов по шкале Бишоп. При этом Strain Ratio после преиндукции родов было тем ниже, чем выше была зрелость шейки матки до проведения преиндукции (рис.3.1.13).

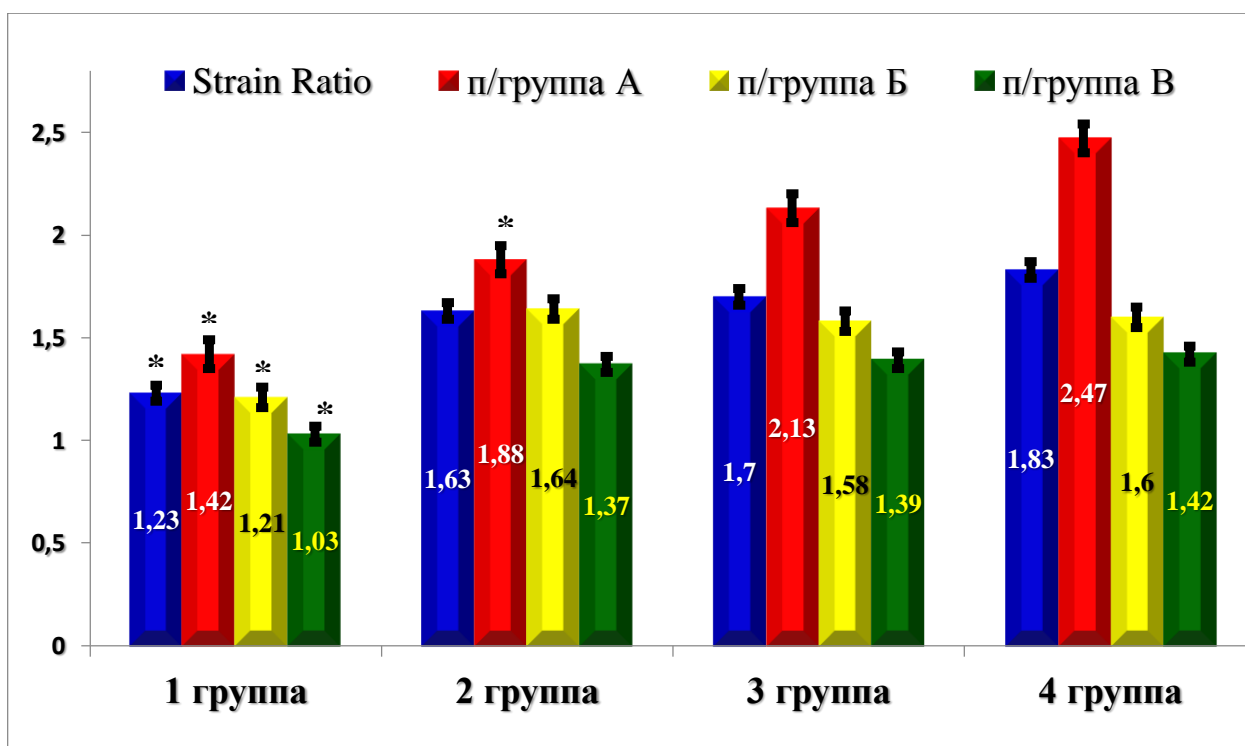


Рис.3.1.13 Оценка эластичности шейки матки у беременных в группах сравнения после преиндукции ($M \pm m$)

*- достоверность различий ($p < 0,05$) 1 группы по сравнению с 2-4 группами

** - достоверность различий ($p < 0,05$) 2А подгруппы по сравнению с 4А

При соноэластографии у пациенток 4А подгруппы определялась характерная картина для тканей, имеющих плотную структуру (рис.3.1.14).

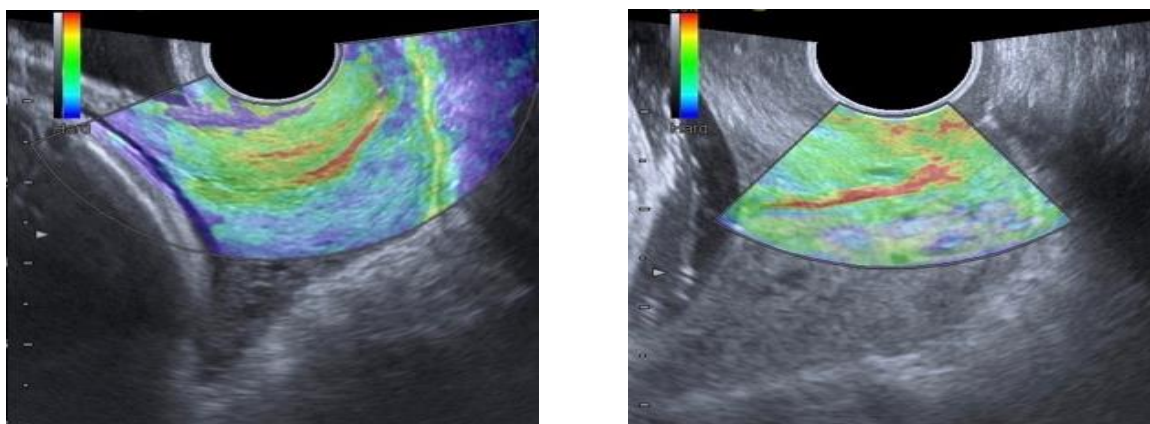


Рис.3.1.14. Соноэластограмма шейки матки пациенток 4А подгруппы Strain Ratio $6,18 \pm 0,35$ до и $2,47 \pm 0,14$ после преиндукции ($p < 0,001$).

Шейка матки окрашивалась преимущественно синим цветом (Strain Ratio $6,18 \pm 0,35$). После преиндукции гелем, содержащим простагландин E_2 происходило «позеленение» окраски тканей, однако синее окрашивание по-прежнему присутствовало, что характеризовало шейку матки как тугоэластическую (Strain Ratio $2,47 \pm 0,14$). Изменение индекса эластичности, по сравнению с остальными подгруппами было наименьшим (табл.3.1.6), что указывало на неудовлетворительный эффект от подготовки гелем, содержащим простагландин E_2 шейки матки зрелостью до 2 баллов. В ходе проведения соноэластографии у беременных 4Б подгруппы определялась картина характерная для тканей, имеющих плотную структуру. Цветовая палитра свидетельствовала о наличии в шейке матки локальных уплотнений (Strain Ratio $3,07 \pm 0,62$). После преиндукции гелем, содержащим простагландин E_2 происходило изменение окраски на зеленый цвет, что характеризовало шейку матки как эластичную (Strain Ratio $1,6 \pm 0,1$, рис.3.1.15). Тем не менее, изменение индекса эластичности, по сравнению со всеми другими подгруппами, также было наименьшим.

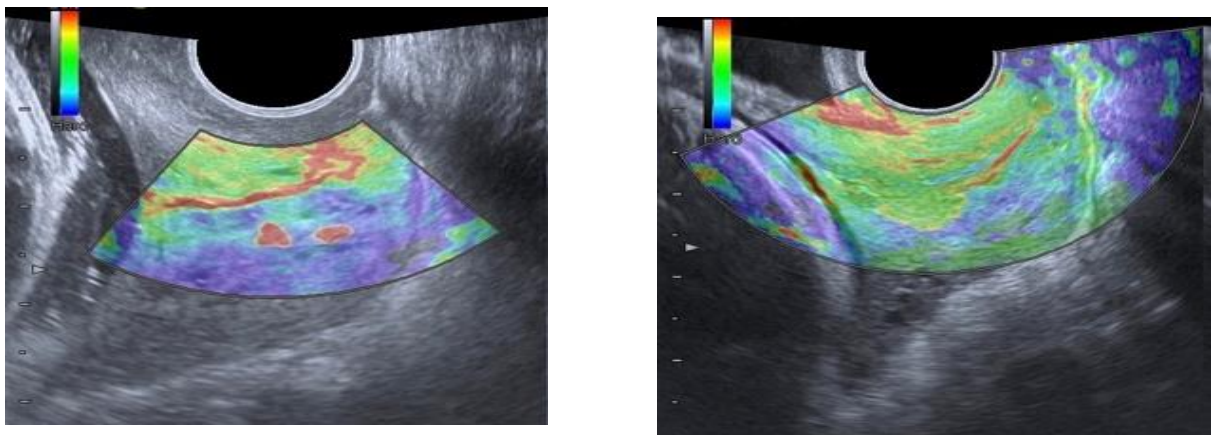


Рис.3.1.15. Соноэластограмма шейки матки пациенток 4Б подгруппы Strain Ratio $3,07 \pm 0,2$ до и $1,6 \pm 0,1$ после преиндукции ($p < 0,001$).

При интерпретации визуального ряда соноэластограмм у пациенток 4В подгруппы обращало на себя внимание, что шейка матки имела смешанную окраску на всём протяжении с преобладанием зеленого и красного цветов (Strain Ratio $2,19 \pm 0,13$). После преиндукции гелем, содержащим простагландин E_2 у шейки матки сохранялась смешанные оттенки на протяжении всей длины, включая область внутреннего зева, что свидетельствовало об увеличении ее эластичности (Strain Ratio $1,42 \pm 0,04$ рис.3.1.16).

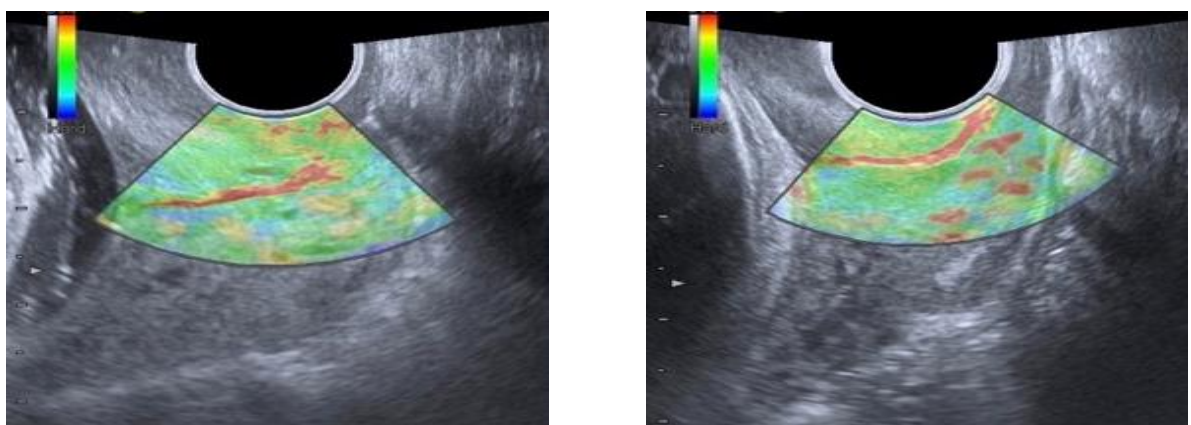


Рис.3.1.16 Соноэластограмма шейки матки пациенток 4В подгруппы Strain Ratio $2,19 \pm 0,13$ до и $1,42 \pm 0,04$ после преиндукции ($p < 0,001$).

Таким образом, на основании эластографии только у беременных 1 группы были достоверно значимые изменения шейки матки в категориях «мягкость» и «эластичность» (рис. 3.1.17). После подготовки шейки матки наименьшие показатели эластораммы были отмечены и в подгруппах А-В 1 группы. Хороший результат по повышению эластичности шейки матки также был зафиксирован и во 2А подгруппе.

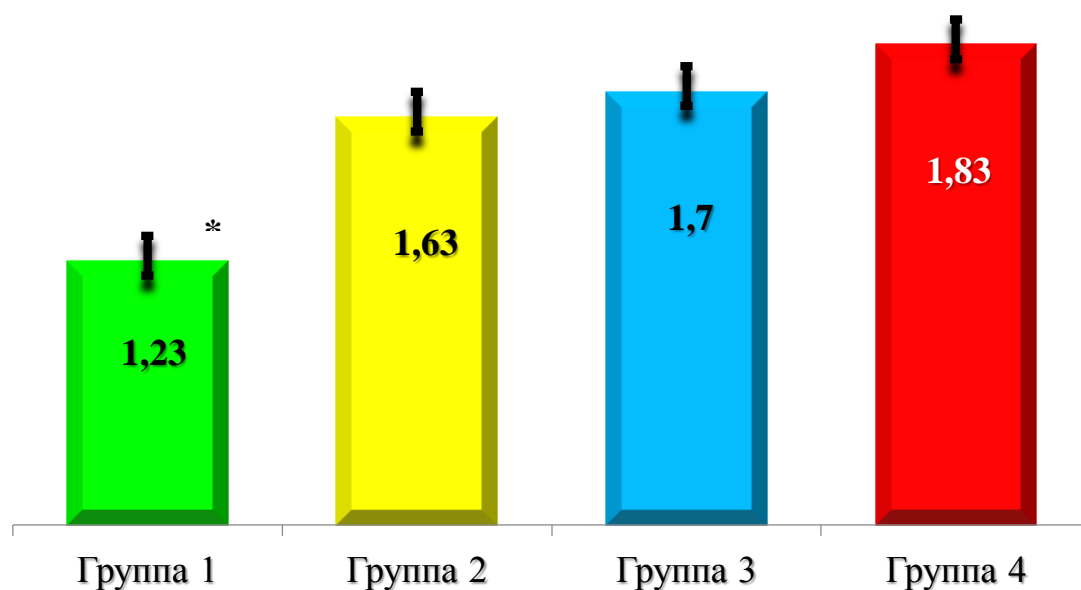


Рис.3.1.17 Оценка эластичности шейки матки у беременных в группах сравнения после преиндукции

*- достоверность различий ($p < 0,05$) 1 группы по сравнению с 2-4 группами

Происходило достоверно значимое снижение Strain Ratio 2А по отношению к 4А подгруппе, что указывало на эффективность гигроскопичных осмотических расширителей в монотерапии по сравнению с гелем, содержащим простагландин E_2 , у пациенток со зрелостью шейки матки не более 2 баллов. При определении корреляции между оценкой по шкале Бишоп и Strain Ratio до проведения подготовки шейки матки к родам коэффициент корреляции составил $-0,882$ ($p < 0,001$), что характеризовало

корреляцию как сильную отрицательную. После преиндукции родов коэффициент корреляции составил уже -0,443, что оценивало корреляцию как среднюю отрицательную. Таким образом, не смотря на высокую сходность данных показателей до проведения подготовки шейки матки к родам, выявленные после преиндукции различия, уже не противоречили возможности совместного применения данных критериев в клинической практике.

3.2. Характеристика родоразрешения и особенности течения родовой деятельности.

В ряде случаев помимо выше описанной схемы подготовки мягких родовых путей с целью индукции родов применялись амниотомия или окситоцин (табл. 3.2.1). Применение амниотомии потребовалось 81 (40,5%) пациентки, применение окситоцина – 12 (6%) пациенткам, при этом следует особенно подчеркнуть, что в первой группе дополнительное проведение индукции родов не потребовалось ни одной пациентке.

Применение индукции родовой деятельности (n/%)

Таблица 3.2.1.

Методы индукции родовой деятельности	Группа 1 (n = 50)		Группа 2 (n = 50)		Группа 3 (n = 50)		Группа 4 (n = 50)		p-value
	n	%	n	%	n	%	n	%	
Амниотомия	0	-	7 ¹	14	37 ^{1,2}	74	37 ^{1,2}	74	< 0,001
Окситоцин	0	-	1	2	6 ¹	12	5 ¹	10	0,020

¹ – статистическая значимость при сравнении с группой 1.

² – статистическая значимость при сравнении с группой 2.

Во второй группе у 7 (14%) пациенток была проведена амниотомия и 1 (2%) с целью индукции применялся окситоцин. В третьей группе амниотомия была проведена у 37 (74%) пациенток, индукция окситоцином – у 6 (12%) пациенток. В четвертой группе амниотомия была проведена у 37 (74%) пациенток, индукция окситоцином – у 5 (10%) пациенток. Таким образом, применение амниотомии во второй группе было необходимо чаще, чем в группе 1 ($p = 0,008$), а в группах 3 и 4 – чаще, чем в группах 1 и 2 ($p < 0,001$). Подобная тенденция прослеживалась и при применении окситоцина - в группах 3 и 4 ($p = 0,019$; $p = 0,043$, соответственно). У подавляющего большинства беременных 1 группы, которым применялся комбинированный метод подготовки (осморасширитель в сочетании с антигестагеном) – 47 (94%) произошли самопроизвольные своевременные роды, в то время как у пациенток 2 (осморасширитель в монотерапии) и 3 групп (цервикального баллона) уже в двух третях – 38 (76%) и 36 (72%) соответственно. При этом только у 34 (68%) беременных 4 группы (преиндукция гелем, содержащим простагландин E₂) роды закончились *per vias naturalis* ($p = 0,005$, рис. 3.2.1).

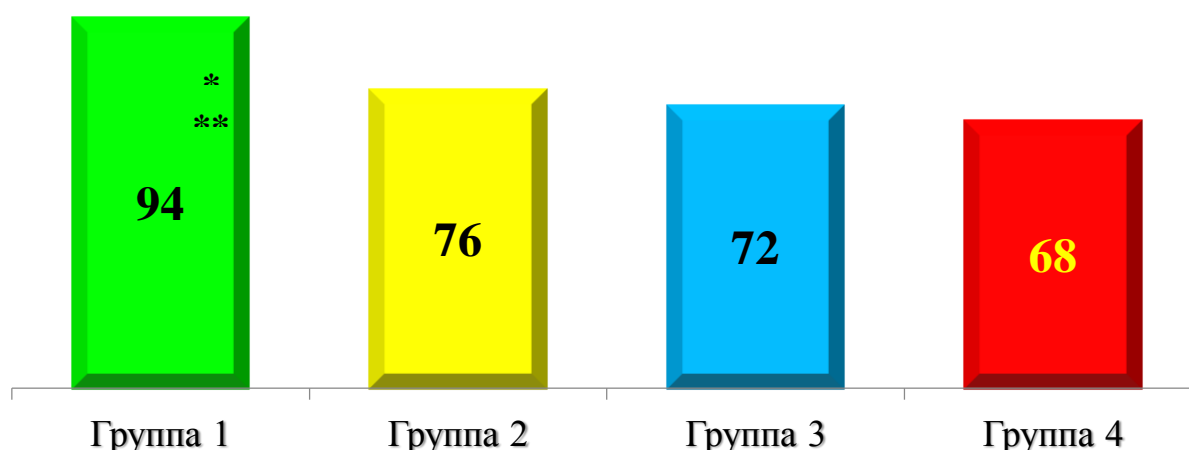


Рис.3.2.1 Самопроизвольное родоразрешение у пациенток в группах сравнения (%)

*- достоверность различий 1 группы по сравнению 3 группой

** - достоверность различий 1 группы по сравнению с 4 группой

Таким образом, в первой группе частота родов через естественные пути была достоверно выше, чем в третьей ($p = 0,015$) и четвертой ($p = 0,003$). Что касается абдоминального родоразрешения, то частота экстренного кесарева сечения не различалась в группах сравнения ($p = 0,118$). Показания для проведения экстренного кесарева сечения представлены в таблице 3.2.2. В ходе анализа структуры было выявлено отсутствие эффекта от преиндукции, формирование клинически узкого таза, присоединение острой внутриутробной гипоксии плода и слабости родовой деятельности, неподдающейся медикаментозной коррекции.

Показания для абдоминального родоразрешения (n/%)

Таблица 3.2.2.

СТРУКТУРА ПОКАЗАНИЙ	Группа 1 (n = 50)		Группа 2 (n = 50)		Группа 3 (n = 50)		Группа 4 (n = 50)		P- value
	n	%	n	%	n	%	n	%	
Отсутствие эффекта от преиндукции	-	-	1	2	7	14	9	18	0,016
Клинически узкий таз	3	6	7	14	1	2	1	2	0,417
Слабость родовой деятельности	-	-	2	4	-	-	2	4	0,335
Острая гипоксия плода	-	-	2	4	6	12 ¹	4	8 ¹	0,047
Экстренное КС	3	6	11	22	7	14	9	18	0,118
ВСЕГО	3	6	12	24	14	28	16	32	

¹ – статистическая значимость при сравнении с 1 группой.

Клинически узкий таз как показание к экстренному кесареву сечению имел место у 3 (6%) и 7 (14%) рожениц 1-2 групп и по одному случаю (2%) фиксировалось в 3 и 4 группах соответственно ($p = 0,417$). По поводу острой внутриутробной гипоксии плода, которая осложнила течение I периода родов, были прооперированы 2 (4%) пациентки второй группы, 6 (12%) и 4 (8%) рожениц 3-4 групп ($p = 0,047$). Упорная вторичная слабость послужила показанием для абдоминального родоразрешения у 2 (4%) пациенток второй и четвертой групп ($p = 0,335$). Хотя острая гипоксия плода чаще служила причиной родоразрешения путем операции кесарева сечения в группах 3 и 4 ($p = 0,003$; $p = 0,017$, соответственно), общая частота развития острой гипоксии плода не различалась в группах сравнения ($p = 0,285$), поскольку по одному ребенку 1 и 2 группе (2%) были рождены путем вакуум-экстракции. Кроме того, во второй группе одни роды (2%) осложнились развитием дистоции плечиков плода с благоприятным исходом. Проведение эпизиотомии потребовалось 8 (16%) роженицам 1-2 групп и 23 (46%) пациенток 3-4, соответственно ($p = 0,005$). При этом частота выполнения данной акушерской манипуляции в 3 и 4 группах была практически в 3 раза выше ($p = 0,048$).

3.3. Характеристика новорожденных и перинатальные исходы

В ходе анализа некоторых параметров новорожденных, рожденных от матерей с преиндукцией, было выявлено, что их росто-весовые показатели, а также оценка по шкале Апгар не различалась в группах сравнения (таблица 3.3.1). Так средняя масса новорожденных составила 3517 ± 350 г (рис.3.3.1, $p = 0,141$), длина их тела $52,8 \pm 2,1$ см ($p = 0,493$), оценка по шкале Апгар на первой минуте жизни у подавляющего большинства (82-88%) была не менее 8 баллов ($p = 0,764$), а на пятой минуте жизни у 96-98% детей достигала 9 баллов ($p = 0,910$).

Характеристика новорожденных детей.

Таблица 3.3.1.

Параметры	Группа 1 (n = 50)	Группа 2 (n = 50)	Группа 3 (n = 50)	Группа 4 (n = 50)	p-value
Масса новорожденного (гр)	3418±376	3563±375	3542±320	3547±316	0,141
Длина тела (см)	52,1±2,0	52,4±2,0	53,2±2,2	53,3±2,0	0,493
Оценка по шкале Апгар на 1-ой минуте	8 (8 – 8)	8 (8 – 8)	8 (8 – 8)	8 (8 – 8)	0,764
Оценка по шкале Апгар на 5-ой минуте	9 (9 – 9)	9 (8 – 9)	9 (8 – 9)	9 (9 – 9)	0,910

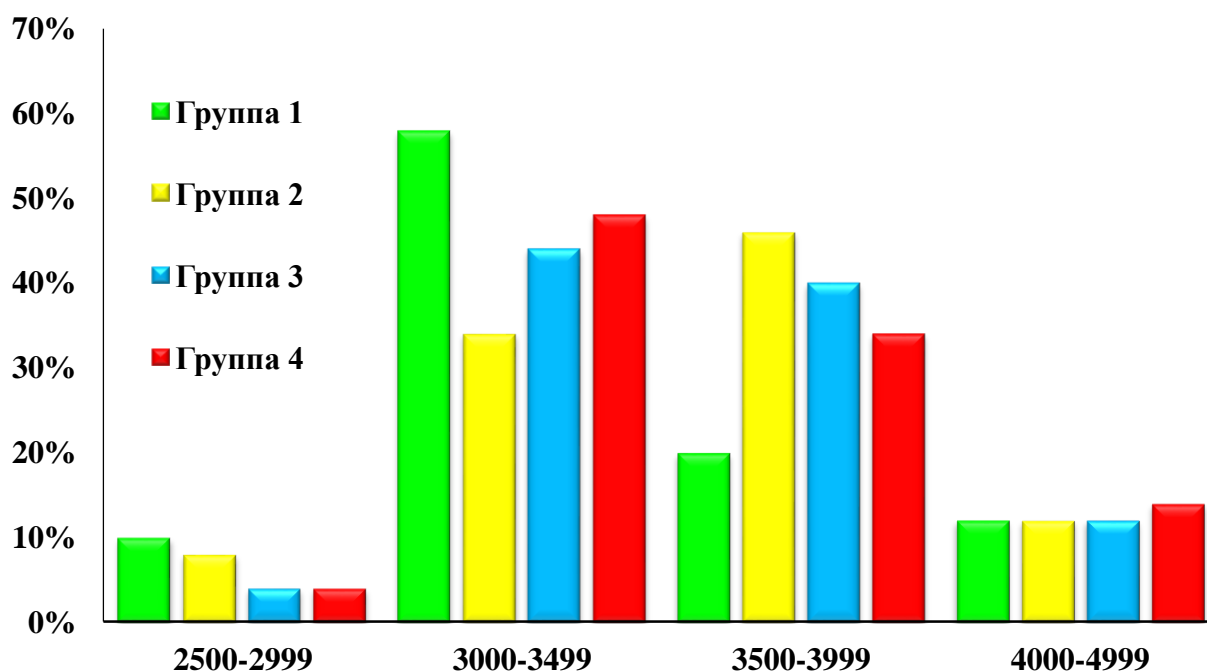


Рисунок 3.3.1. Масса тела новорожденных (в %).

Более подробное распределение новорожденных по массе и шкале Апгар на 1 и 5 минутах представлено на рисунке 3.3.1 и 3.3.2.

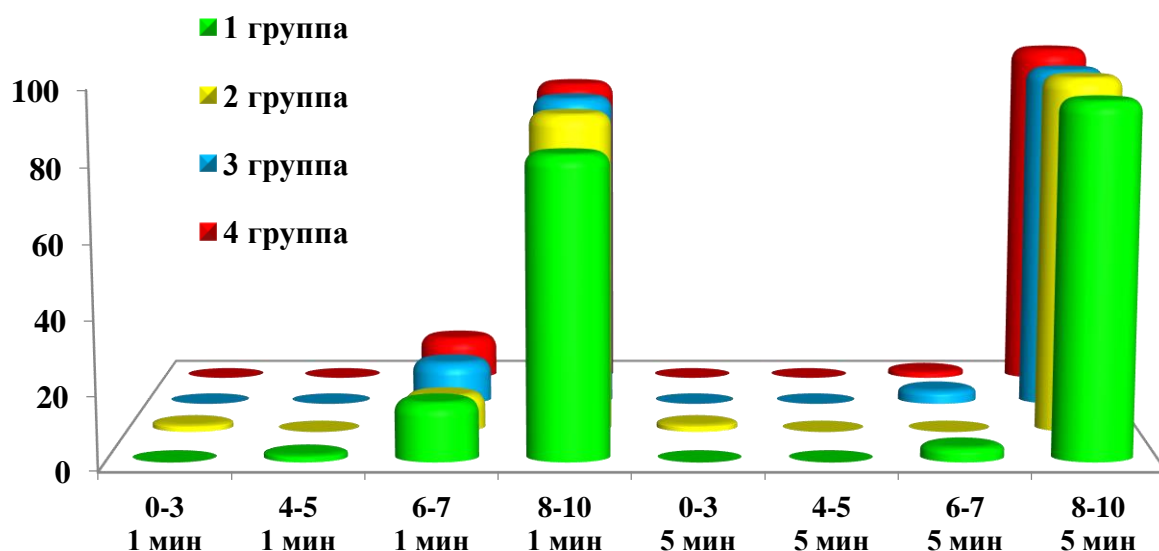


Рисунок 3.3.2. Оценка по шкале Апгар на 1 и 5 минутах жизни (в %)

При этом частота госпитализации в отделения реанимации и интенсивной терапии новорожденных не превышала 5% ($p = 0,184$) и достоверно не отличалась в зависимости от способа подготовки шейки матки к родам (табл.3.3.2). Остальные дети после рождения находились в физиологических отделениях, и их срок пребывания в акушерском стационаре не превышал 5 суток ($p = 0,506$). В этой связи, необходимо особо подчеркнуть, что частота респираторной поддержки была сопоставима во всех группах сравнения. Так, потребность в СРАР (режим неинвазивной искусственной вентиляции лёгких с постоянным положительным давлением) составила 3,5%, частота проведения ИВЛ – 2,5%, частота вентиляции высокопоточными канюлями не более 0,5%.

Профиль отделений новорожденных и их респираторная поддержка.

Таблица 3.3.2.

Пребывание новорожденных	1 группа (n = 50)		2 группа (n = 50)		3 группа (n = 50)		4 группа (n = 50)		p-value
	n	%	n	%	n	%	n	%	
Отделение физиологии	46	92	47	94	48	96	49	98	0,703
Отделение реанимации и интенсивной терапии	4	8	3	6	2	4	1	2	0,703
СИПАП (CPAP)	3	6	2	4	1	2	1	2	0,839
ИВЛ (A/C)	2	4	2	4	1	2	-	-	0,758
ВПК	1	2	-	-	-	-	-	-	1,000
Срок пребывания в стационаре (сут)	3 (3 – 5)		3 (3 – 5)		3 (3 – 5)		3 (3 – 4)		0,506

ИВЛ А/С – искусственная вентиляция легких с контролируемой поддержкой (англ. – Assist Controlled Ventilation); СИПАП – режим неинвазивной искусственной вентиляции лёгких постоянным положительным давлением (англ. – Constant Positive Airway Pressure); ВПК – высокопоточные канюли.

При детальном анализе состояния новорожденных были выявлены некоторые синдромальные нарушения (табл. 3.3.3, рис. 3.3.3).

Проявлениями нарушения системы гемостаза у новорожденных были кровоизлияния в кожу и ретинальное кровоизлияние. В то время как ДВС-синдром и ретинальное кровоизлияние были диагностированы у 2 (1,0%, p = 1,000), кровоизлияния в кожу - у 5 (2,5%, p = 0,758).

Синдромальные нарушения новорожденных, рожденных от матерей с преиндукцией.

Таблица 3.3.3.

Синдромальные нарушения	1 группа (n = 50)		2 группа (n = 50)		3 группа (n = 50)		4 группа (n = 50)		p-value
	n	%	n	%	n	%	n	%	
Гипербилирубинемия	8	16	8	16	4	8	2	4	0,125
Дефект межжелудочковой перегородки	6	12	4	8	4	8	1	2	0,280
Межпредсердное сообщение	5	10	4	8	4	8	3	6	0,983
Кефалогематома	4	8	3	6	2	4	5	10	0,792
Кожные кровоизлияния	2	4	2	4	1	2	-	-	0,758
Асфиксия в родах	2	4	2	4	1	2	-	-	0,758
Пневмония	2	4	2	4	1	2	-	-	0,758
Анемия	1	2	2	4	3	6	5	10	0,418
Ретинальное кровоизлияние	1	2	-	-	-	-	-	-	1,000
ДВС-синдром	1	2	-	-	-	-	-	-	1,000
Недостаточность кровообращения	1	2	-	-	-	-	-	-	1,000
Транзиторное тахипноэ	-	-	1	2	2	4	1	2	0,903
Срок пребывания в стационаре (сут)	3 (3 – 5)		3 (3 – 5)		3 (3 – 5)		3 (3 – 4)		0,506

Единственными признаками нарушения кроветворения были анемия – у 11 новорожденных (5,5%, $p = 0,418$) и гипербилирубинемия – у 22 (11%, $p = 0,125$). Среди заболеваний дыхательной системы преобладали пневмонии – у 7 (3,5%, $p = 0,758$) новорожденных, чаще после перенесенной в родах асфиксии, которая произошла у 5 (2,5%, $p = 0,758$) детей и транзиторное тахипноэ – 4 (2%, $p = 0,903$). Структура заболеваемости сердечно-сосудистой системы новорожденных была представлена наличием межпредсердного сообщения практически у каждого десятого ребенка - 16 (8%, $p = 0,983$), дефектом меж-

желудочковой перегородки у 15 детей (7,5%, $p = 0,280$), приведшей к недостаточности кровообращения у одного новорожденного пациента. Кроме того, у 14 (7%) детей были отмечены кефалогематомы, которые не потребовали хирургической коррекции ($p = 0,792$), а у одного (0,5%) ребенка первой группы и двух (1%) детей третьей группы – внутрижелудочковое кровоизлияние первой степени ($p = 0,619$).

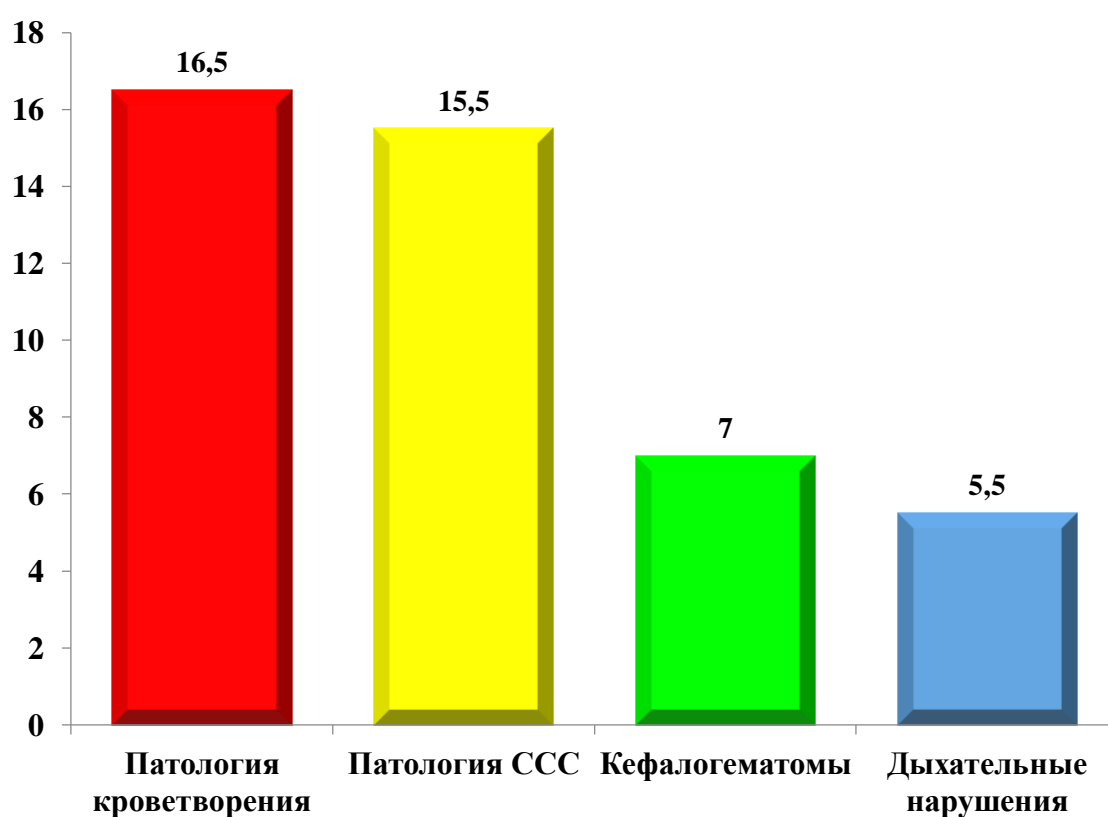


Рис.3.1.3 Синдромальная патология новорожденных (%)
ССС – сердечно-сосудистая система

Резюме.

Таким образом, среди пациенток групп сравнения наибольшую эффективность показала комбинированная преиндукция осмотическими дилататорами с антигестагеном (1 группа) по сравнению с применением осмодилаторов в монотерапии (2 группа), введением цервикального баллона (3 группа) и интрацервикального введения геля, содержащего простагландин E₂. При этом введение гигроскопичных осмотических расширителей в сочетании с антигестагенами беременным с изначальной зрелостью шейки матки 3-4 балла не выявило преимуществ по сравнению с монотерапией осмодилаторов, что указывает на допустимость экономии антигестагенов у данного контингента. Также не выявлено достоверных отличий между введением осмодилаторов в монотерапии по сравнению с интрацервикальным введением геля, содержащего простагландин E₂, но осмодилатор показал большую эффективность по сравнению с цервикальным баллоном. Что касается эффективности цервикального баллона и интрацервикального введения геля, содержащего простагландин E₂ – то она была одинакова. В то же время осмодилаторы в монотерапии по сравнению с гелем, содержащим простагландин E₂ у беременных с изначальной степенью зрелости шейки не превышающей 2 балла показал большую эффективность. Несмотря на то, что в первой группе было достоверно больше первобеременных (68% по сравнению с 56% во второй-третьей и 50% в четвертой) им не потребовалась индукция амниотомией или окситоцином, в то время как эти методы были применены 81 (40,5%) и 12 (6%) беременным соответственно в группах контроля. При этом частота кесарева сечения у пациенток, которым применялся осмодилатор в сочетании с антигестагенами составила 6% и была в 5,3 раза меньше по сравнению с беременными, которым проводилась преиндукция гелем, содержащим простагландин E₂, в 4,6 раза меньше по сравнению с беременными, которым вво-

дился цервикальный баллон и в 4 раза меньше по сравнению с применением осмодилататора в монотерапии. Ни в одном случае у пациенток с комбинированной преиндукцией кесарево сечение не проводилось по поводу острой внутриутробной гипоксии плода, которая осложнила течение I периода родов у 4% рожениц второй, 12% третьей и 8% четвертой группы соответственно. Частота же госпитализации в отделения реанимации и интенсивной терапии новорожденных не превышала 4% ($p = 0,184$) и достоверно не отличалась в зависимости от способа подготовки шейки матки к родам. Хотя максимальное количество детей с кефалогематомой наблюдалось у пациенток в группе с преиндукцией гелем, содержащий простагландин E_2 , - 10% (против 8% в первой, 6% во второй и 4% в третьей), данный показатель достоверно не отличался в группах сравнения и все дети были выписаны домой в удовлетворительном состоянии без хирургической коррекции на 3-5 сутки.

ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Выбор темы диссертационного исследования не случаен, поскольку на рубеже XX- XXI веков произошла смена парадигмы классического акушерства. До распада СССР в стране отмечался высокий коэффициент фертильности, молодой возраст первородящих и доля абдоминального родоразрешения, не превышающая 12%.

С момента новейшей истории Россия столкнулась с демографическими вызовами - снижением числа женщин фертильного возраста, появлением такого понятия как «отсроченное материнство» и, как результат, ростом груза экстрагенитальной и гинекологической патологии и частоты кесарева сечения до 30%.

Все это ознаменовало начало концепции «перинатального акушерства», предложенной еще в 1991 году Президентом Российского общества акушеров-гинекологов академиком РАН В.Н.Серовым и предусматривающей высокую медико-социальную значимость проблемы подготовки шейки матки и тактику ведения родов у беременных из групп риска, которая во многом зависит от эффективности того или иного метода преиндукции. Вот почему цель диссертации заключалась в улучшении материнских и перинатальных исходов у пациенток с незрелой шейкой матки за счет комбинированного использования гигроскопичных осмотических расширителей.

На основании этой цели были сформулированы 5 задач: провести оценку антропометрических и клиничко-anamнестических данных пациенток, требующих проведения подготовки шейки матки к родам; изучить цветовой эластотип и коэффициент жесткости шейки матки с использованием соноэластографии для объективизации контроля у пациенток в зависимости от метода преиндукции; определить особенности течения родовой деятельности у па-

циенток после преиндукции из групп сравнения; оценить акушерские и неонатальные аспекты родоразрешения после применения осмотических расширителей и разработать алгоритм преиндукции в зависимости от степени зрелости шейки матки, предусматривающий комбинированное применение осмотических расширителей и антигестагенов.

В исследование были включены 200 беременных, обратившихся для обследования и подготовки к родоразрешению в ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России (директор – академик РАН Г.Т.Сухих) и предусматривало проведение 2 этапов. В ходе первого были тщательно изучены данные соматического, акушерско-гинекологического, семейного анамнеза и клинико-антропометрические характеристики. Кроме того анализировались особенности течения беременности пациенток, требующих проведения подготовки шейки матки к родам, а также данные их лабораторного обследования. В зависимости от метода преиндукции пациентки были распределены в 4 группы. У пациенток 1 группы (основной) для подготовки шейки матки к родам использовался комбинированный метод, включающий в себя введение на срок до 12 часов четырех гигроскопичных осмотических расширителей с пероральным двукратным (через 24 часа) приемом 200 мг антигестагенов. Установка гигроскопичных осмотических расширителей осуществлялась одномоментно с приемом второй таблетки антигестагенов. У беременных второй группы (группа сравнения) подготовка шейки матки проводилась при помощи введения четырех гигроскопичных осмотических расширителей. Пациенткам третьей группы (группа сравнения) преиндукция проводилась на основании интрацервикального введения в баллона для ускорения созревания шейки матки на срок до 12 часов и, наконец, беременным четвертой группы (группа сравнения) преиндукция осуществлялась интрацервикальным введе-

нием геля, содержащего простагландин E₂, в дозе 0,5 мг, двукратно, с интервалом 6 часов.

Пациентки всех групп были сопоставимы как по антропометрическим, так и клинико-anamнестическим данным. Средний возраст беременных составил $29,6 \pm 3,4$ лет а индекс массы тела $26,6 \pm 4,0$ кг/м², что указывало на избыточную массу тела и было отнесено к фактору риска, поскольку в мета-анализе J.A.Ellis, опубликованном в 2019 четко определено, что и избыточная масса тела и, тем более ожирение, связано с более длительным временем от начала преиндукции родов до родоразрешения, более высокими дозами простагландинов, низкой частотой успеха преиндукции родов и более высокой дозой окситоцина при родоразрешении, а также с более длительным временем до рождения после применения окситоцина. В исследование было включено 103 (51,5%) первобеременных пациентки и 97 (48,5%) повторнобеременных. При анализе паритета родов обращало на себя внимание, что подавляющее большинство обследованных - 160 (80%) были первородящими. В этой связи важно отметить, что группы были сопоставимы и по этому показателю, поскольку эффективность индукции родов во многом зависит от наличия родов в анамнезе. Так, в исследовании Narsin S. et al. (2015), эффективность индукции у повторнородящих достигала 93%, в то время как у первородящих, только в 47,5% [79]. Это напрямую относится и к преиндукции родов. Отсутствие эффекта от преиндукции было отмечено в 2%, 14% и 18% пациенток 2-4 групп сравнения, соответственно, что повлияло на смену тактики родоразрешения в пользу кесарева сечения и согласуется с данными Somirathne D. et al. (2017), согласно которым при применении баллона для ускорения созревания шейки матки частота развития родовой деятельности не превышала 9% - 16% для первородящих и повторнородящих женщин, соответственно.

Что касается соматической патологии, то у пациенток с преиндукцией из групп сравнения не было обнаружено достоверных отличий. Практически у каждой десятой беременной с незрелой шейкой матки (от 6% до 10%) выявлялся хронический пиелонефрит, каждая четвертая страдала ангиной (от 16% до 28%), у каждой пятой выявлялся хронический тонзиллит (от 12% до 20%) и хронический бронхит (от 14% до 20%). Все это указывало на наличие неблагоприятного инфекционного фона, что отчасти подтверждает инфекционную причину задержки созревания шейки матки. Пациентки и основной группы и групп сравнения были сопоставимы и по гинекологическому анамнезу. Эктопия шейки матки была отмечена практически у каждой третьей беременной из групп сравнения - 60 (30%, $p = 0,369$), хронический сальпингоофорит и полип эндометрия – у каждой десятой - 23 (11,5%) и 22 (11%) пациенток соответственно ($p = 0,095$). Также практически у каждой десятой обследованной анамнестически диагностировался наружный генитальный эндометриоз различной локализации – 21 (10,5%, $p = 1,000$). Беременность наступила на фоне синдрома поликистозных яичников (СПКЯ) у 15 (7,5%) пациенток ($p = 0,217$), на фоне миомы матки (небольших размеров) – у 7 (3,5%) пациенток ($p = 0,369$). Выше указанные гинекологические заболевания, безусловно, неблагоприятно влияют на процесс созревания шейки матки, что подтверждается данными.

Что касается течения беременности, то ранний токсикоз беременных (преимущественно, легкой и средней степени тяжести) имел место практически у каждой четвертой - 56 (28%) пациентки, угроза прерывания беременности – у каждой пятой - 45 (22,5%). Несколько реже – фактически у каждой десятой течение первого триместра осложнялось проявлениями острого респираторного заболевания. Во втором триместре присоединение ОРЗ нарушало качество жизни каждой седьмой беременной - 28 (14%) пациенток. В этой связи,

частота угрожающего позднего выкидыша у пациенток по сравнению с I триместром снижалась более чем в три раза – у 16 (8,0%). Усугублялась ситуация с анемией, которая имела место уже у каждой четырнадцатой беременной – 7%. У каждой двадцатой - 10 (5,0%) течение второго триместра осложнилось развитием гестационного сахарного диабета. К особенностям течения третьего триместра беременности закономерно следует отнести четырехкратное повышение частоты анемии беременных уже у 66 (33%) пациенток, трехкратный рост гестационного сахарного диабета – у 29 (14,5%) пациенток и гестационной артериальной гипертензии – у 16 (8,0%) пациенток. Фактически у каждой десятой беременной - 18 (9%) по данным ультразвукового обследования было диагностировано многоводие. Полученные результаты практически полностью соответствуют работам и по данным неблагоприятно влияют на процесс созревания шейки матки.

Наиболее частым посылком к проведению преиндукции родов был срок беременности, а именно тенденция к перенашиванию. Данное показание имело место практически у трех четвертей беременных - 76,5%, что не противоречит исследованиям. Вторым по частоте показанием было наличие у пациентки сахарного и гестационного диабета, которые отягощали общее состояние и/или течение беременности у 15% обследованных. Крупные размеры плода и/или тенденция к макросомии послужили показанием к преиндукции родов у практически у каждой двенадцатой (8,5%) пациентки. Менее частыми показаниями были преэклампсия (2,5%), гестационная артериальная гипертензия (2%), холестаза (2%), резус-конфликт (1%) и онкологические заболевания (0,5%). В этой связи нельзя не согласиться с коллективом авторов под руководством L.Hiersch (2017), что хотя сами по себе показания к проведению преиндукции родов не влияют на частоту успеха преиндукции, их анализ и интерпретация крайне важны с клинической точки зрения.

Подтверждение того положения, что оценка степени зрелости шейки матки по Бишоп может быть сопоставима с методом ультразвуковой соноэластографии, позволило перейти ко второму этапу работы.

В ходе этого этапа исследования беременные всех групп были разделены на три подгруппы в зависимости от степени зрелости шейки матки (по шкале Бишоп) до начала преиндукции родов. В первую подгруппу (подгруппа А) были включены пациентки с оценкой зрелости шейки матки от 0 до 2 баллов; во вторую подгруппу (подгруппа Б) – 3-4 балла; в третью (подгруппа В) – от 5 до 6 баллов. Затем мы провели сравнительный анализ эффективности эффективности изучаемого метода подготовки шейки матки к родам с другими существующими методами в зависимости от изначальной степени зрелости шейки матки.

Уже в 2017 году директор Национального медицинского исследовательского центра акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И.Кулакова академик РАН Г.Т.Сухих и руководитель родильного отделения №1 совершенно справедливо указали, что использование шкалы Бишопа при оценке зрелости шейки матки позволяет с большой вероятностью прогнозировать исход индукции родов (Baev O.R., Rummyantseva V.P., Tussyachnyu O. V, Kozlova O.A., Sukhikh G.T. Outcomes of mifepristone usage for cervical ripening and induction of labour in full-term pregnancy. Randomized controlled trial. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol [Internet]. 2017; 217:144–9). Именно эта оценка по Бишоп наряду с началом родовой деятельности и исходом родов является критерием успешной преиндукции родов. Эта позиция поддержана A.P.Londero (2016) и M.Vital (2018). Тем не менее, метод очень субъективен, что диктует необходимость поиска более точных критериев оценки готовности мягких родовых путей к родам, на чем настаивал M. Swiatkowska-Freund

(2017) и О.Г.Пекарев (2017). В этом контексте эластографическая оценка шейки матки представляется весьма перспективным методом. Более того, в исследовании Kehila M. et al. (2015), УЗИ-цервикометрия показала большую предиктивную способность в отношении успешной преиндукции родов и родоразрешения через естественные родовые пути, чем оценка степени зрелости шейки матки по шкале Бишоп. С другой стороны, Кохрановское исследование, проведенное I.U. Ezebialu (2015), не выявило преимуществ использования ультразвукового исследования перед оценкой по Бишоп, а в исследовании S.Esin (2017) не было выявлено никакой корреляции между временем до начала родов и преиндукции, а также такими параметрами как как объем шейки матки при транслабиальной ультразвуковой оценке, длина шейки матки при транслабиальной ультразвуковой оценке и индексами васкуляризации и кровотока.

Исследования, посвященные применению соноэластографии в акушерской практике крайне немногочисленны. Именно поэтому, учитывая рекомендации К.Кöbbing (2014), D.Kaouther (2014) и A.Fruscalzo (2016), в диссертационном исследовании была проанализирована связь между степенью зрелости шейки матки по шкале Бишоп и при эластографической оценке до и после преиндукции родов. И уже первые результаты диссертационного исследования были опубликованы в журнале «Акушерство и гинекология» в 2017 году и нашли широкий отклик среди практикующих врачей. В этой связи была выявлена сильная отрицательная корреляция степени зрелости шейки матки по шкале Бишоп и коэффициента Strain Ratio до проведения подготовки шейки матки к родам и средняя отрицательная – после подготовки. Таким образом, несмотря на высокую сходность данных показателей до преиндукции, после нее появлялись некоторые различия, обуславливающие возможность совместного применения данных критериев в клинической практике.

Сходные данные были получены коллективом авторов из Франции под руководством D.Kaouther в 2014 году и исследователями из Индии, возглавляемыми A.Agarwal в 2018. При этом в 2017 году G.Meyberg-Solomayer продемонстрировал корреляцию между оценкой по шкале Бишоп и соноэластографической плотностью некоторых (но далеко не всех) областей шейки матки и показав связь соноэластографической плотности с возрастом, весом и паритетом пациентки, а также – со сроком гестации.

Именно эти, подчас противоречивые данные, инициировали проведение собственных изысканий. Результаты убедительно показали, что вне зависимости от степени зрелости шейки матки до преиндукции, наиболее эффективным оказалось применение гигроскопичных осмотических расширителей (4 расширителя) в сочетании с пероральным приемом антигестагенов (200 мг, 2 раза, с интервалом 24 ч). Оценка степени зрелости шейки матки после преиндукции в первой группе была выше, а эластографическая плотность – ниже, чем в группах сравнения (2, 3 и 4 соответственно), причем изначальная степень зрелости шейки матки не имела значения. При этом не было выявлено различий между эффективностью подготовки шейки матки к родам гигроскопичными осмотическими расширителями, интрацервикальным введением баллона для ускорения созревания шейки матки и интрацервикальным введением геля, содержащего простагландин E₂. В отличии от Z.Alfirevic, E.Keeney и T.Dowswell (2016) в ходе второго этапа диссертационного исследования была проанализирована эффективность различных способов преиндукции отдельно в зависимости от исходной оценки степени зрелости шейки матки по шкале Бишоп. Стоит особо отметить, что эта оценка после преиндукции родов была одинаково высокой в подгруппах А-В первой и второй групп (гигроскопические осмотические расширители + антигестагены и гигроскопические осмотические расширители в виде монотерапии), что позволило

сделать вывод о эффективности данных методов при зрелости шейки матки от 0 до 4 баллов по шкале Бишоп, но только у беременных 1 группы были достоверно значимые изменения шейки матки в категориях «мягкость» и «эластичность». После подготовки шейки матки наименьшие показатели элластограммы были отмечены и в подгруппах А-В 1 группы. Справедливости ради следует отметить, что хороший результат по повышению эластичности шейки матки также был зафиксирован и во 2А подгруппе. Происходило достоверно значимое снижение Strain Ratio 2А по отношению к 4А подгруппе, что указывало на эффективность гигроскопичного осмотического расширителя в монотерапии по сравнению с гелем, содержащим простагландин E₂ у пациенток со зрелостью шейки матки не более 2 баллов. В то же время в третьей и четвертой группах (баллон для ускорения созревания шейки матки и простагландин E₂) оценка по шкале Бишоп после преиндукции достоверно не изменялась, что указывало на меньшую эффективность данных методов при незрелой шейке матки – у каждой четвертой оценка шейки матки после преиндукции была ниже 5 баллов в подгруппе 3А и ниже 8 баллов в подгруппе 4А. В противовес выше сказанному, количественная оценка коэффициента жесткости показала, что Strain Ratio, в отличие от оценки по шкале Бишоп, после подготовки шейки матки претерпевал значимые изменения. Таким образом, вне зависимости от способа преиндукции родовой деятельности, плотность шейки матки до преиндукции непосредственно зависела от степени её зрелости.

При определении корреляции между оценкой по шкале Бишоп и Strain Ratio до проведения подготовки шейки матки к родам коэффициент корреляции составил -0,882 ($p < 0,001$), что характеризовало корреляцию как сильную отрицательную. После преиндукции родов коэффициент корреляции составил уже -0,443, что оценивало корреляцию как среднюю отрицательную и позво-

ляло сделать заключение о возможности совместного применения данных критериев в клинической практике.

При анализе результатов подготовки шейки матки была зафиксирована необходимость дополнительного использования индукции 93 (46,5%) беременным 2-4 групп. В 81 случае (87,1%) с этой целью проводилась амниотомия, 12 (12,9%) пациенткам потребовалась инфузия окситоцина. Во второй группе у (14%) пациенток была проведена амниотомия и (2%) с целью индукции применялся окситоцин. В третьей и четвертой группах амниотомия была проведена у (74%) пациенток, а индукция окситоцином – 12% и 10% соответственно. В этом плане проведенные исследования подтверждали работы, которые также указывали на недостаточную эффективность традиционных методов преиндукции. Беременным, которым применялся комбинированный метод преиндукции, включающий в себя гигроскопические осмотические расширители + антигестагены ни амниотомия, ни родовозбуждение окситоцином не потребовалось.

Второй этап исследования предусматривал не только анализ эффективности, которая оказалась максимальной при комбинированном методе, но и оценку безопасности данного метода в плане течения родовой деятельности, а также материнских и перинатальных исходов. Особое внимание уделялось частоте оперативного родоразрешения и показаниям к кесареву сечению. У подавляющего большинства беременных 1 группы (94%) произошли самопроизвольные своевременные роды, в то время как у пациенток 2 (гигроскопические осмотические расширители в монотерапии) и 3 групп (использование цервикального баллона) уже в двух третях – 76% и 72% соответственно. При этом только у 34 (68%) беременных 4 группы (преиндукция гелем, содержащим простагландином E₂) роды закончились *per vias naturalis*, что также сочетает-

ся с данными. Таким образом, в первой группе частота родов через естественные пути была достоверно выше, чем в третьей ($p = 0,015$) и четвертой ($p = 0,003$). В этой связи не было выявлено влияния способа преиндукции на частоту развития острой гипоксии плода, формирования клинически узкого таза и упорной вторичной слабости родовой деятельности, что согласуется с работами. Только две (4,4%) прооперированные пациентки были повторнородящими, ОР_{КС} составил 5,4 (95% ДИ = 1,4 – 21,3). Таким образом, отсутствие родов в анамнезе и ИМТ выше 26,9 кг/м² ассоциированы с высоким риском неудачи преиндукции родов. Сходные данные были получены в исследовании K.S. Laughon (2012), показавшем различную эффективность преиндукции, которая у повторнородящих достигала 97%, в то время как у первородящих не превышала 76,2%. Но, хотя данные метаанализа H.Lajusticia (2018) и работа J.Agah, R. Baghani, M.Nazarzadeh, S.Borna (2018) свидетельствуют о различной эффективности преиндукции родов у первородящих и повторнородящих пациенток, в данной диссертационной работе отсутствие родов в анамнезе было независимым предиктором абдоминального родоразрешения.

Стоит отметить, что проведение эпизиотомии в третьей и четвертой группах была значительно выше. Лишь отчасти это может быть объяснено различиями продолжительности родовой деятельности в группах сравнения, которая составила 6 ч. 41 мин. ± 3 ч. 32 мин., 8 ч. 1 мин. ± 2 ч. 20 мин., 9 ч. 12 мин. ± 1 ч. 56 мин. и 7 ч. 47 мин. ± 1 ч. 57 мин. в 1-4 группах, соответственно. При множественном сравнении анализируемых групп средняя продолжительность I периода была ниже у рожениц с комбинированным методом преиндукции чем у пациенток с преиндукцией цервикальным баллоном, других различий выявлено не было. У подавляющего большинства новорожденных оценка по шкале Апгар на первой минуте жизни была не ниже 8 баллов, на

пятой 9 баллов. Связи способа преиндукции родовой деятельности с оценкой по шкале Апгар выявлено не было. Это свидетельствует о сопоставимой безопасности изучаемого метода подготовки шейки матки к родам (гигроскопические осмотические расширители + антигестагены) с другими методами, используемыми в рутинной клинической практике (гигроскопические осмотические расширители, цервикальным баллоном, гель, содержащий простагландин E₂) и не противоречит исследованиям Z.Alfirevic, E.Keeneу, T.Dowswell, N.Welton, N.Medley, S.Dias, et al. (2016). Частота же госпитализации в отделения реанимации и интенсивной терапии новорожденных не превышала 4% и достоверно не отличалась в зависимости от способа подготовки шейки матки к родам. Хотя максимальное количество детей с кефалогематомой наблюдалось у пациенток в группе с преиндукцией гелем, содержащим простагландин E₂, - 10% (против 8% в первой, 6% во второй и 4% в третьей группах, соответственно), данный показатель достоверно не отличался в группах сравнения и все дети были выписаны домой в удовлетворительном состоянии без хирургической коррекции на 3-5 сутки.

Таким образом, проведенные исследования показали принципиальную возможность комбинированного метода преиндукции родов, предусматривающего сочетанное введение гигроскопических осмотических расширителей с применением антигестагенов. Наряду с высокой эффективностью, подтвержденной данными эластографии и безопасностью для рожениц и их новорожденных частота кесарева сечения у пациенток, которым применялись гигроскопические осмотические расширители в сочетании с антигестагенами была в 5,3 раза меньше по сравнению с беременными, которым проводилась преиндукция гелем, содержащим простагландин E₂, в 4,6 раза меньше по сравнению с беременными, которым вводился цервикальный баллон и в 4 ра-

за меньше по сравнению с применением гигроскопичных осмотических расширителей в монотерапии.

Все эти положения позволяют с уверенностью смотреть в завтрашний день и открыть новую страницу преиндукции первородящих с тенденцией к перенашиванию и избыточной массой тела, позволяющей значительно повысить долю самопроизвольного родоразрешения

Выводы

1. Среди пациенток групп сравнения наибольшую эффективность показала комбинированная преиндукция с антигестагенами (1 группа) - $11,4 \pm 0,21$ балла по шкале Бишоп по сравнению с применением осмотических расширителей в монотерапии (2 группа) - $10,2 \pm 0,2$ ($P_{1-2} < 0,05$), введением цервикального баллона (3 группа) - $9,4 \pm 0,3$ ($P_{1-3} < 0,05$) и интрацервикального введения геля, содержащего простагландин E_2 (4 группа) - $9,67 \pm 0,25$ ($P_{1-4} < 0,05$).

2. Введение осмотических расширителей в сочетании с антигестагенами (1Б подгруппа) - $11,3 \pm 0,42$ балла по шкале Бишоп не выявило преимуществ по сравнению с монотерапией осмотическими расширителями (2Б подгруппа) - $10,3 \pm 0,26$ ($P_{16-26} > 0,05$), что указывает на допустимость экономии антигестагенов у беременных с изначальной степенью зрелости шейки матки 3-4 балла.

3. Введение осмотических расширителей в монотерапии - $10,2 \pm 0,2$ балла по шкале Бишоп более эффективно для подготовки шейки матки к родам по сравнению с введением цервикального баллона - $9,4 \pm 0,3$ ($P_{2-3} < 0,05$), при этом не выявлено достоверных отличий по сравнению с интрацервикальным введением геля, содержащего простагландин E_2 - $9,67 \pm 0,25$ ($P_{2-4} > 0,05$).

4. Проведенные исследования не выявили достоверных отличий в плане эффективности цервикального баллона - $9,4 \pm 0,3$ балла по шкале Бишоп по сравнению с интрацервикальным введением простагландин E_2 - $9,67 \pm 0,25$ ($P_{3-4} > 0,05$).

5. После подготовки шейки матки наименьшие показатели коэффициента эластичности (Strain Ratio, StR) достигнуты у пациенток с комбинированной преиндукцией - $1,23 \pm 0,04$ по сравнению с беременными 2 группы - $1,63 \pm 0,07$ ($P_{1-2} < 0,05$), введением цервикального баллона - $1,7 \pm 0,08$ ($P_{1-3} < 0,05$) и

интрацервикальным введением геля, содержащего простагландин E_2 - $1,83 \pm 0,1$ ($P_{1-4} < 0,05$).

6. Достоверно значимое снижение StR у беременных с применением осмотических расширителей в монотерапии (2А подгруппа) – $1,88 \pm 0,1$ по отношению к интрацервикальному введению геля, содержащего простагландин E_2 (4А подгруппа) - $2,47 \pm 0,14$ ($P_{2a-4a} < 0,05$) указывает на эффективность осмотических расширителей в монотерапии по сравнению с введением геля, содержащего простагландин E_2 у беременных с изначальной степенью зрелости шейки матки 0-2 балла.

7. Оптимизация преиндукции за счет комбинированного использования осмотических расширителей в сочетании с антигестагенами позволяет избежать дополнительного применения амниотомии и/или окситоцина, в то время как 14% пациенткам второй и 74% беременным третьей и четвертой групп соответственно требовалась амниотомия для индукции родовой деятельности. Также в указанных группах проводилось родовозбуждение/родоусиление у 2%, 12% и 10% рожениц соответственно.

8. Комбинированный метод преиндукции благоприятно влияет на исход родов и позволяет снизить частоту кесарева сечения в 5,3 раза по сравнению с беременными, которым проводилась преиндукция простагландином E_2 , в 4,6 раза меньше по сравнению с беременными, которым вводился цервикальный баллон и в 4 раза меньше по сравнению с применением осмотических расширителей в монотерапии.

9. Сочетанное использование осмотических дилататоров с антигестагенами не оказывает неблагоприятного интранатального воздействия на плод, поскольку ни в одном случае не зафиксировано эпизодов острой внутриутробной гипоксии плода, которая осложнила течение I периода родов у 4%

роженниц второй, 12% третьей и 8% четвертой группы, соответственно. Частота же госпитализации в отделения реанимации и интенсивной терапии новорожденных не превышала 4% ($p = 0,184$) и достоверно не отличалась в зависимости от способа подготовки шейки матки к родам.

Практические рекомендации

1. Учитывая наименьшие показатели коэффициента эластичности у пациенток 1 группы по сравнению с применением осмотическими расширителями монотерапии, введением цервикального баллона и интрацервикальным введением геля, содержащего простагландин E_2 , рекомендовать в качестве стартовой схемы комбинированный метод преиндукции.

2. Беременным с изначальной степенью зрелости шейки матки 3-4 балла рекомендовать введение осмотических расширителей без сопутствующей поддержки антигестагенами. Данный метод не уступает по своей эффективности комбинированному, но повышает степень зрелости шейки матки по сравнению с применением цервикального баллона.

3. Беременным с изначальной степенью зрелости шейки матки 3-4 балла допустимо использовать интрацервикальное введение геля, содержащего простагландин E_2 , поскольку данный метод преиндукции не уступает по своей эффективности монотерапии осмотического расширителя, но повышает степень зрелости шейки матки по сравнению с применением цервикального баллона.

4. Беременным с изначальной степенью зрелости шейки матки 0-2 балла считать нецелесообразным как использование интрацервикального введения геля, содержащего простагландин E_2 , так и цервикального баллона.

5. Поскольку не выявлено достоверных отличий в эффективности цервикального баллона по сравнению с интрацервикальным введением геля, содержащего простагландин E_2 допустимо предпочтительное использование данного механического способа преиндукции при прочих равных условиях.

Список литературы

1. Vogel J.P., Betrán A.P., Vindevoghel N., Souza J.P., Torloni M.R., Zhang J., et al. Use of the Robson classification to assess caesarean section trends in 21 countries: a secondary analysis of two WHO multicountry surveys. *Lancet Glob Heal* [Internet]. 2015; 3(5):e260–70.
2. Брега Е.С., Сахарова Г.В., Пекарев О.Г. Результаты применения комбинированного метода подготовки шейки матки к родам. *Акушерство и гинекология*. 2017; (11):37–43.
3. Брега Е.С., Пекарев О.Г. Варианты подготовки шейки матки к родам. *Акушерство и гинекология*. 2017; (7):136–9.
4. Baev O.R., Romyantseva V.P., Tsyachnyu O. V, Kozlova O.A., Sukhikh G.T. Outcomes of mifepristone usage for cervical ripening and induction of labour in full-term pregnancy. Randomized controlled trial. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* [Internet]. 2017; 217:144–9.
5. Bonsack C.F., Lathrop A., Blackburn M. Induction of Labor: Update and Review. *J Midwifery Womens Health* [Internet]. 2014 [cited 2019 May 12]; 59(6):606–15.
6. Penfield C.A., Wing D.A. Labor Induction Techniques: Which Is the Best? *Obstet Gynecol Clin North Am* [Internet]. 2017; 44(4):567–82.
7. Баев О.Р., Румянцева В.П., Кан Н.Е., Тетруашвили Н.К., Тютюнник В.Л., Ходжаева З.С., et al. Подготовка шейки матки к родам и родовозбуждение. Клинический протокол. *Акушерство и гинекология*. 2012; 4.

8. Chen W., Xue J., Peprah M.K., Wen S.W., Walker M., Gao Y., et al. A systematic review and network meta-analysis comparing the use of Foley catheters, misoprostol, and dinoprostone for cervical ripening in the induction of labour. *BJOG An Int J Obstet Gynaecol* [Internet]. 2016; 123(3):346–54.
9. Sanchez-Ramos L. Induction of labor. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2005; 32(2):181–200.
10. Bishop E.H. Pelvic scoring for elective induction. *Obstet Gynecol* [Internet]. 1964; 24:266–8.
11. Wormer K.C., Williford A.E. Bishop Score [Internet]. StatPearls. 2018.
12. Induction of labour. Evidence-based Clinical Guideline. 2nd ed. London: RCOG Press; 2008.
13. ACOG Practice Bulletin No. 107: Induction of Labor. *Obstet Gynecol* [Internet]. 2009; 114(2, Part 1):386–97.
14. Hatfield A.S., Sanchez-Ramos L., Kaunitz A.M. Sonographic cervical assessment to predict the success of labor induction: a systematic review with metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. 2007; 197(2):186–92.
15. Londero A.P., Schmitz R., Bertozzi S., Driul L., Fruscalzo A. Diagnostic accuracy of cervical elastography in predicting labor induction success: a systematic review and meta-analysis. *J Perinat Med* [Internet]. 2016; 44(2):167–78.
16. Fruscalzo A., Mazza E., Feltovich H., Schmitz R. Cervical elastography during pregnancy: a critical review of current approaches with a focus on controversies and limitations. *J Med Ultrason (2001)* [Internet]. 2016;

- 43(4):493–504.
17. Зыкин Б.И., Постнова Н.А., Медведев М.Е. Ультразвуковая эластография. Медицинский алфавит. 2013; 1–2(10):14–9.
 18. Hernandez-Andrade E., Romero R., Korzeniewski S.J., Ahn H., Auriolles-Garibay A., Garcia M., et al. Cervical strain determined by ultrasound elastography and its association with spontaneous preterm delivery. *J Perinat Med* [Internet]. 2014; 42(2):159–69.
 19. Sabiani L., Haumonte J.-B., Loundou A., Caro A.-S., Brunet J., Cocallemen J.-F., et al. Cervical HI-RTE elastography and pregnancy outcome: a prospective study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* [Internet]. 2015; 186:80–4.
 20. Fruscalzo A., Londero A.P., Fröhlich C., Meyer-Wittkopf M., Schmitz R. Quantitative elastography of the cervix for predicting labor induction success. *Ultraschall Med* [Internet]. 2015; 36(1):65–73.
 21. Hee L., Rasmussen C.K., Schlütter J.M., Sandager P., Ulbjerg N. Quantitative sonoelastography of the uterine cervix prior to induction of labor as a predictor of cervical dilation time. *Acta Obstet Gynecol Scand* [Internet]. 2014; 93(7):684–90.
 22. Осипов Л.В. Ультразвуковые диагностические приборы: режимы, методы и технологии. М.: Изомед; 2011. 316 р.
 23. Doyley M.M., Meaney P.M., Bamber J.C. Evaluation of an iterative reconstruction method for quantitative elastography. *Phys Med Biol* [Internet]. 2000; 45(6):1521–40.
 24. Doherty J.R., Trahey G.E., Nightingale K.R., Palmeri M.L. Acoustic

- radiation force elasticity imaging in diagnostic ultrasound. *IEEE Trans Ultrason Ferroelectr Freq Control* [Internet]. 2013; 60(4):685–701.
25. Sciscione A., Hoffman M.K., DeLuca S., O’Shea A., Benson J., Pollock M., et al. Fetal fibronectin as a predictor of vaginal birth in nulliparas undergoing preinduction cervical ripening. *Obstet Gynecol* [Internet]. 2005; 106(5 Pt 1):980–5.
 26. Reis F.M., Gervasi M.T., Florio P., Bracalente G., Fadalti M., Severi F.M., et al. Prediction of successful induction of labor at term: role of clinical history, digital examination, ultrasound assessment of the cervix, and fetal fibronectin assay. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. 2003; 189(5):1361–7.
 27. Lydon-Rochelle M., Holt V.L., Easterling T.R., Martin D.P. Risk of uterine rupture during labor among women with a prior cesarean delivery. *N Engl J Med* [Internet]. 2001; 345(1):3–8.
 28. Rayburn W.F. Preinduction cervical ripening: basis and methods of current practice. *Obstet Gynecol Surv.* 2002; 57(10):683–92.
 29. Sciscione A.C. Methods of cervical ripening and labor induction: mechanical. *Clin Obstet Gynecol.* 2014; 57(2):369–76.
 30. Maul H., Mackay L., Garfield R.E. Cervical ripening: biochemical, molecular, and clinical considerations. *Clin Obstet Gynecol.* 2006; 49(3):551–63.
 31. Durie D., Lawal A., Zegelbone P. Other mechanical methods for pre-induction cervical ripening. *Semin Perinatol.* 2015; 39(6):444–9.
 32. Sooranna S.R., Lee Y., Kim L.U., Mohan A.R., Bennett P.R., Johnson M.R. Mechanical stretch activates type 2 cyclooxygenase via activator protein-1

- transcription factor in human myometrial cells. *Mol Hum Reprod*. 2004; 10(2):109–13.
33. Mohan A.R., Sooranna S.R., Lindstrom T.M., Johnson M.R., Bennett P.R. The effect of mechanical stretch on cyclooxygenase type 2 expression and activator protein-1 and nuclear factor-kappaB activity in human amnion cells. *Endocrinology*. 2007; 148(4):1850–7.
 34. McColgin S.W., Bennett W.A., Roach H., Cowan B.D., Martin J.N., Morrison J.C. Parturitional factors associated with membrane stripping. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. 1993; 169(1):71–7.
 35. Boulvain M., Stan C., Irion O. Membrane sweeping for induction of labour. *Cochrane database Syst Rev* [Internet]. 2005; (1):CD000451.
 36. Johnson N. Intracervical tents: usage and mode of action. *Obstet Gynecol Surv*. 1989; 44(6):410–20.
 37. Heinemann J., Gillen G., Sanchez-Ramos L., Kaunitz A.M. Do mechanical methods of cervical ripening increase infectious morbidity? A systematic review. *Am J Obstet Gynecol*. 2008; 199(2):177–87; discussion 187-8.
 38. Moleti C.A. Trends and controversies in labor induction. *MCN Am J Matern Child Nurs* [Internet]. 2009; 34(1):40-7;
 39. Salim R., Zafran N., Nachum Z., Garmi G., Kraiem N., Shalev E. Single-balloon compared with double-balloon catheters for induction of labor: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* [Internet]. 2011; 118(1):79–86.
 40. Mei-Dan E., Walfisch A., Suarez-Easton S., Hallak M. Comparison of two mechanical devices for cervical ripening: a prospective quasi-randomized trial. *J Matern Fetal Neonatal Med* [Internet]. 2012; 25(6):723–7.

41. Бабич Д.А., Баев О.Р., Шмаков Р.Г. Применение баллонных катетеров для подготовки шейки матки к родам. Медицинский оппонент. 2018; 1(2):24–31.
42. Delaney S., Shaffer B.L., Cheng Y.W., Vargas J., Sparks T.N., Paul K., et al. Labor Induction With a Foley Balloon Inflated to 30 mL Compared With 60 mL. *Obstet Gynecol* [Internet]. 2010; 115(6):1239–45.
43. Gu N., Ru T., Wang Z., Dai Y., Zheng M., Xu B., et al. Foley Catheter for Induction of Labor at Term: An Open-Label, Randomized Controlled Trial. *PLoS One* [Internet]. 2015; 10(8):e0136856.
44. McMaster K., Sanchez-Ramos L., Kaunitz A.M. Evaluation of a Transcervical Foley Catheter as a Source of Infection: A Systematic Review and Meta-analysis. *Obstet Gynecol* [Internet]. 2015; 126(3):539–51.
45. Khoury A.N., Zhou Q.P., Gorenberg D.M., Nies B.M., Manley G.E., Mecklenburg F.E. A comparison of intermittent vaginal administration of two different doses of misoprostol suppositories with continuous dinoprostone for cervical ripening and labor induction. *J Matern Fetal Med* [Internet]. 2001; 10(3):186–92.
46. Keirse M.J.N.C. Natural prostaglandins for induction of labor and preinduction cervical ripening. *Clin Obstet Gynecol* [Internet]. 2006; 49(3):609–26.
47. Leduc D., Biringer A., Lee L., Dy J., CLINICAL PRACTICE OBSTETRICS COMMITTEE, SPECIAL CONTRIBUTORS. Induction of labour. *J Obstet Gynaecol Can* [Internet]. 2013; 35(9):840–57.
48. Hofmeyr G.J., Gülmezoglu A.M., Pileggi C. Vaginal misoprostol for cervical

- ripening and induction of labour. *Cochrane database Syst Rev* [Internet]. 2010; (10):CD000941.
49. Calder A.A., Loughney A.D., Weir C.J., Barber J.W. Induction of labour in nulliparous and multiparous women: a UK, multicentre, open-label study of intravaginal misoprostol in comparison with dinoprostone. *BJOG* [Internet]. 2008; 115(10):1279–88.
 50. Tan T.-C., Yan S.Y., Chua T.M., Biswas A., Chong Y.-S. A randomised controlled trial of low-dose misoprostol and dinoprostone vaginal pessaries for cervical priming. *BJOG* [Internet]. 2010; 117(10):1270–7.
 51. Tang J., Kapp N., Dragoman M., de Souza J.P. WHO recommendations for misoprostol use for obstetric and gynecologic indications. *Int J Gynaecol Obstet* [Internet]. 2013; 121(2):186–9.
 52. Kundodyiwa T.W., Alfirevic Z., Weeks A.D. Low-dose oral misoprostol for induction of labor: a systematic review. *Obstet Gynecol* [Internet]. 2009; 113(2 Pt 1):374–83.
 53. Alfirevic Z., Aflaifel N., Weeks A. Oral misoprostol for induction of labour. *Cochrane database Syst Rev* [Internet]. 2014; (6):CD001338.
 54. Wolf S.B., Sanchez-Ramos L., Kaunitz A.M. Sublingual misoprostol for labor induction: a randomized clinical trial. *Obstet Gynecol* [Internet]. 2005; 105(2):365–71.
 55. Elhassan E.M., Nasr A.M., Adam I. Sublingual compared with oral and vaginal misoprostol for labor induction. *Int J Gynaecol Obstet* [Internet]. 2007; 97(2):153–4.
 56. Thomas J., Fairclough A., Kavanagh J., Kelly A.J. Vaginal prostaglandin

- (PGE2 and PGF2a) for induction of labour at term. Cochrane database Syst Rev [Internet]. 2014; (6):CD003101.
57. Нарангана Д., Нейлсон J.P. Mifepristone for induction of labour. Cochrane Database Syst Rev. 2009; .
58. Баев О.Р., Тысячный О.В., Румянцева В.П., Усова Е.А. Эффективность подготовки шейки матки и родовозбуждения в сфере с использованием антипрогестина мифепристон. Медицинский совет. 2015; (9):72–7.
59. Alfirevic Z., Kelly A.J., Dowswell T. Intravenous oxytocin alone for cervical ripening and induction of labour. Cochrane database Syst Rev [Internet]. 2009; (4):CD003246.
60. Grotegut C.A., Paglia M.J., Johnson L.N.C., Thames B., James A.H. Oxytocin exposure during labor among women with postpartum hemorrhage secondary to uterine atony. Am J Obstet Gynecol [Internet]. 2011; 204(1):56.e1-6.
61. Taylor D.R., Doughty A.S., Kaufman H., Yang L., Iannucci T.A. Uterine rupture with the use of PGE2 vaginal inserts for labor induction in women with previous cesarean sections. J Reprod Med. 2002; 47(7):549–54.
62. Wing D.A., Lovett K., Paul R.H. Disruption of prior uterine incision following misoprostol for labor induction in women with previous cesarean delivery. Obstet Gynecol. 1998; 91(5 Pt 2):828–30.
63. Sciscione A.C., Nguyen L., Manley J., Pollock M., Maas B., Colmorgen G. A randomized comparison of transcervical Foley catheter to intravaginal misoprostol for preinduction cervical ripening. Obstet Gynecol. 2001; 97(4):603–7.

64. Hoffman M.K., Sciscione A., Srinivasana M., Shackelford D.P., Ekbladh L. Uterine rupture in patients with a prior cesarean delivery: the impact of cervical ripening. *Am J Perinatol.* 2004; 21(4):217–22.
65. Bujold E., Blackwell S.C., Gauthier R.J. Cervical ripening with transcervical foley catheter and the risk of uterine rupture. *Obstet Gynecol.* 2004; 103(1):18–23.
66. Ben-Aroya Z., Hallak M., Segal D., Friger M., Katz M., Mazor M. Ripening of the uterine cervix in a post-cesarean parturient: prostaglandin E2 versus Foley catheter. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2002; 12(1):42–5.
67. Ravasia D.J., Wood S.L., Pollard J.K. Uterine rupture during induced trial of labor among women with previous cesarean delivery. *Am J Obstet Gynecol.* 2000; 183(5):1176–9.
68. American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Practice bulletin no. 115: Vaginal birth after previous cesarean delivery. *Obstet Gynecol.* 2010; 116(2 Pt 1):450–63.
69. Carbone J.F., Tuuli M.G., Fogertey P.J., Roehl K.A., Macones G.A. Combination of Foley bulb and vaginal misoprostol compared with vaginal misoprostol alone for cervical ripening and labor induction: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol [Internet].* 2013; 121(2 Pt 1):247–52.
70. Visser L., de Graaf I.M., Mol B.W.J. Combination of foley bulb and vaginal misoprostol compared with vaginal misoprostol alone for cervical ripening and labor induction: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol [Internet].* 2013; 122(1):156.
71. Al-Ibraheemi Z., Brustman L., Bimson B.E., Porat N., Rosenn B.

- Misoprostol With Foley Bulb Compared With Misoprostol Alone for Cervical Ripening: A Randomized Controlled Trial. *Obstet Gynecol* [Internet]. 2018; 131(1):23–9.
72. Hill J.B., Thigpen B.D., Bofill J.A., Magann E., Moore L.E., Martin J.N. A randomized clinical trial comparing vaginal misoprostol versus cervical Foley plus oral misoprostol for cervical ripening and labor induction. *Am J Perinatol* [Internet]. 2009; 26(1):33–8.
 73. Levine L.D., Downes K.L., Elovitz M.A., Parry S., Sammel M.D., Srinivas S.K. Mechanical and Pharmacologic Methods of Labor Induction: A Randomized Controlled Trial. *Obstet Gynecol* [Internet]. 2016; 128(6):1357–64.
 74. Pettker C.M., Pocock S.B., Smok D.P., Lee S.M., Devine P.C. Transcervical Foley catheter with and without oxytocin for cervical ripening: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* [Internet]. 2008; 111(6):1320–6.
 75. Connolly K.A., Kohari K.S., Rekawek P., Smilen B.S., Miller M.R., Moshier E., et al. A randomized trial of Foley balloon induction of labor trial in nulliparas (FIAT-N). *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. 2016; 215(3):392.e1-6.
 76. Schoen C.N., Grant G., Berghella V., Hoffman M.K., Sciscione A. Intracervical Foley Catheter With and Without Oxytocin for Labor Induction: A Randomized Controlled Trial. *Obstet Gynecol* [Internet]. 2017; 129(6):1046–53.
 77. Alfirevic Z., Keeney E., Dowswell T., Welton N., Medley N., Dias S., et al. Methods to induce labour: a systematic review, network meta-analysis and cost-effectiveness analysis. *BJOG An Int J Obstet Gynaecol* [Internet]. 2016; 123(9):1462–70.

78. Sutton M., Steer P. Induction of labour. *British medical journal*. 2008. 1–124 p.
79. Nasrin S., Islam S., Shahida S.M., Begum R.A., Haque N. Outcome of Induction of Labour in Prolonged Pregnancy. *Mymensingh Med J [Internet]*. 2015; 24(4):825–31.
80. Somirathne D., Goonewardene M., Dasanayake L. Three doses of oral misoprostol versus an intra-cervical Foley catheter for 24 hours for pre-induction cervical ripening in post- dated pregnancies: a randomized controlled trial. *Ceylon Med J [Internet]*. 2017; 62(2):77–82.
81. Hirsch L., Borovich A., Gabbay-Benziv R., Maimon-Cohen M., Aviram A., Yogev Y., et al. Can we predict successful cervical ripening with prostaglandin E2 vaginal inserts? *Arch Gynecol Obstet [Internet]*. 2017; 295(2):343–9.
82. Grange J., Dimet J., Vital M., Le Thuaut A., Ducarme G. [Double-balloon catheter compared to vaginal dinoprostone for cervical ripening in obese women at term]. *Gynecol Obstet Fertil Senol [Internet]*. 2017; 45(10):521–7.
83. Kehila M., Abouda H.S., Hmid R. Ben, Touhami O., Miled C. Ben, Godcha I., et al. [The opening of the internal cervical os predicts cervical ripening better than Bishop's score in nulliparous women at 41 weeks gestation]. *Pan Afr Med J [Internet]*. 2016; 25:203.
84. Vital M., Grange J., Le Thuaut A., Dimet J., Ducarme G. Predictive factors for successful cervical ripening using a double-balloon catheter after previous cesarean delivery. *Int J Gynaecol Obstet [Internet]*. 2018; 142(3):288–94.

85. Swiatkowska-Freund M., Preis K. Cervical elastography during pregnancy: clinical perspectives. *Int J Womens Health* [Internet]. 2017; 9:245–54.
86. Fruscalzo A., Steinhard J., Londero A. Pietro, Fröhlich C., Bijmens B., Klockenbusch W., et al. Reliability of quantitative elastography of the uterine cervix in at-term pregnancies. *J Perinat Med* [Internet]. 2013; 41(4):421–7.
87. Hwang H.S., Sohn I.S., Kwon H.S. Imaging analysis of cervical elastography for prediction of successful induction of labor at term. *J Ultrasound Med* [Internet]. 2013; 32(6):937–46.
88. Preis K., Swiatkowska-Freund M., Pankrac Z. [Elastography in the examination of the uterine cervix before labor induction]. *Ginekol Pol* [Internet]. 2010; 81(10):757–61.
89. Kehila M., Bougmiza I., Ben Hmid R., Abdelfatteh W., Mahjoub S., Channoufi M.B. Bishop Score vs. ultrasound cervical length in the prediction of cervical ripening success and vaginal delivery in nulliparous women. *Minerva Ginecol* [Internet]. 2015; 67(6):499–505.
90. Ezebialu I.U., Eke A.C., Eleje G.U., Nwachukwu C.E. Methods for assessing pre-induction cervical ripening. *Cochrane database Syst Rev* [Internet]. 2015; (6):CD010762.
91. Esin S., Yirci B., Yalvac S., Kandemir O. Use of translabial three-dimensional power Doppler ultrasound for cervical assessment before labor induction. *J Perinat Med* [Internet]. 2017; 45(5):559–64.
92. Köbbing K., Fruscalzo A., Hammer K., Möllers M., Falkenberg M., Kwiecien R., et al. Quantitative elastography of the uterine cervix as a predictor of preterm delivery. *J Perinatol* [Internet]. 2014; 34(10):774–80.

93. Kaouther D., Olivier A. [Elastography assessment of the cervix during cervical maturation]. *Tunis Med* [Internet]. 2014; 92(7):448–51.
94. Agarwal A., Agarwal S., Chandak S. Role of acoustic radiation force impulse and shear wave velocity in prediction of preterm birth: a prospective study. *Acta Radiol* [Internet]. 2018; 59(6):755–62.
95. Meyberg-Solomayer G., Gerlinger C., Hamza A., Schlaegel F., Takacs Z., Solomayer E.F. Cervical Strain Elastography in Pregnancy and Association with Maternal Factors. *Ultraschall Med* [Internet]. 2017; 38(1):71–7.
96. Ellis J.A., Brown C.M., Barger B., Carlson N.S. Influence of Maternal Obesity on Labor Induction: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Midwifery Womens Health* [Internet]. 2019; 64(1):55–67.
97. Agah J., Baghani R., Nazarzadeh M., Borna S. Comparison of effacement curve with dilatation curve for prediction of labor progression. *J Obstet Gynaecol Res* [Internet]. 2018; 44(1):102–8.
98. Lajusticia H., Martínez-Domínguez S.J., Pérez-Roncero G.R., Chedraui P., Pérez-López F.R., Health Outcomes and Systematic Analyses (HOUSSAY) Project. Single versus double-balloon catheters for the induction of labor of singleton pregnancies: a meta-analysis of randomized and quasi-randomized controlled trials. *Arch Gynecol Obstet* [Internet]. 2018; 297(5):1089–100.
99. Laughon S.K., Zhang J., Grewal J., Sundaram R., Beaver J., Reddy U.M. Induction of labor in a contemporary obstetric cohort. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. 2012; 206(6):486.e1-9.
100. Männistö T., Mendola P., Grewal J., Xie Y., Chen Z., Laughon S.K. Thyroid diseases and adverse pregnancy outcomes in a contemporary US cohort. *J*

Clin Endocrinol Metab [Internet]. 2013; 98(7):2725–33.

101. Bunch K., Roberts N., Knight M., Nair M. Systematic review to investigate the safety of induction and augmentation of labour among pregnant women with iron-deficiency anaemia. BMJ Open [Internet]. 2018; 8(12):e021793.