

*На правах рукописи*



**ГАЙДАРОВА**

Асият Руслановна

**ОПТИМИЗАЦИЯ ТАКТИКИ ПРЕИНДУКЦИИ РОДОВ С УЧЕТОМ  
ЭКСПРЕССИИ СИГНАЛЬНЫХ МОЛЕКУЛ ИНИЦИАЦИИ РОДОВОЙ  
ДЕЯТЕЛЬНОСТИ**

3.1.4. Акушерство и гинекология

**Автореферат**

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва 2024

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Научный руководитель:**

Доктор медицинских наук, профессор

**Баев Олег Радомирович**

**Официальные оппоненты:**

**Спиридонова Наталья Владимировна** – доктор медицинских наук, профессор, ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии Института профессионального образования.

**Цахилова Светлана Григорьевна** - доктор медицинских наук, профессор, ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России, профессор кафедры акушерства, гинекологии и репродуктивной медицины Научно-образовательного института клинической медицины имени Н.А. Семашко.

**Ведущая организация:**

ФГБУ «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии имени Д.О. Отта» Минобрнауки России.

Защита состоится «19» марта 2024 г. в 13.00 часов на заседании диссертационного совета 21.1.022.01 на базе ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова» Минздрава России по адресу: 117997, г. Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова» Минздрава России

<https://science.ncagp.ru/upfiles/pdf/Gaydarova%20AR-disser.pdf?1443468462>

Автореферат разослан «\_\_» \_\_\_\_\_ 2024 г.

Ученый секретарь  
диссертационного совета,  
доктор медицинских наук,  
профессор



Калинина Елена Анатольевна

# ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

## Актуальность темы исследования

В акушерской практике нередко возникает необходимость досрочного родоразрешения, с целью предупреждения ухудшения состояния матери и/или плода при сахарном диабете, внутривенном холестазае, артериальной гипертензии, инфекционных заболеваниях и осложнениях беременности (преэклампсия, перенашивание беременности, плацентарная недостаточность, резус-инсенсбилизация, преждевременное излитие околоплодных вод и др.) (Цахилова С.Г., 2021; Шапошникова Е.В., Дикке Г.Б., 2020; Papalia N. et al., 2021). В связи с этим, для обеспечения безопасного материнства, рождения живого, здорового ребенка нередко приходится решать вопрос о необходимости досрочного родоразрешения (Пулатова А.В. и др. 2022). По данным Глобального обзора ВОЗ по материнскому и перинатальному здоровью, в который были включены 373 лечебных учреждения 24 стран и почти 300 тыс. родов, показано, что индукция родов производится в 9,6% случаев. По данным Центра по контролю и профилактике заболеваний (CDC) частота индукции родов в США возросла более чем в 3 раза с 9,5% до 33% за период 1990-2023 гг.

Известно, что в успешном родоразрешении через естественные родовые пути важное значение имеет состояние («готовность») мягких тканей родового канала, в частности степень «зрелости» шейки матки (Беспалова О.Н., 2020). Наибольшее количество осложнений индукции родов наблюдается при «незрелой» и «недостаточно зрелой» шейке матки. Оценка зрелости шейки матки по шкале Бишоп в настоящее время является методом, наиболее часто используемым для принятия решения о готовности к родам. В то же время, высокая степень зрелости шейки матки не всегда гарантирует успех индукции родов. В настоящее время отсутствуют исследования, в которых была бы подтверждена взаимосвязь клинических признаков готовности к родам (оценка степени зрелости родовых путей по шкале Бишоп) и структурно-функциональных изменений миометрия на молекулярном уровне.

Отсутствие готовности к родам, неэффективное использование методов родовозбуждения может повышать риск осложнений, таких как кровотечение, гиперстимуляция матки, а также кесарева сечения и других нежелательных исходов (Nina K. et al., 2022). Нарушение сократительной деятельности матки вследствие неэффективного родовозбуждения может осложняться нарушением функционального состояния плода, а у каждого третьего новорожденного от матери с дискоординированной родовой деятельностью наблюдается гипоксическое и ишемическое поражение ЦНС. Эти данные подтверждают актуальность и важность своевременной и адекватной подготовки организма женщины к родам.

Разная степень зрелости шейки матки отражает различия в готовности организма беременной к родам. Однако в настоящее время остается неизученным вопрос об обосновании выбора того или иного метода или схемы индукции родов. Учитывая разные механизмы действия фармакологических и механических агентов, применяемых для родовозбуждения, для определения их эффективности необходимо использовать сопоставимые критерии. Такой подход обеспечит объективную оценку фармакоэкономической эффективности и безопасности этих агентов, что позволит оптимизировать тактику с учетом клинических характеристик пациенток. Однако в настоящее время нам не удалось обнаружить исследований, учитывающих данное положение.

Известно, что поддержание покоя миометрия и инициация его сократимости представляет тонко настроенный баланс между гормональными, воспалительными и физическими факторами, которые регулируют пути передачи сигналов между матерью и плодом (Каганова М. А, Спиридонова Н.В., 2022; Цахилова С.Г., 2021; Mendelson, et al., 2009; Shynlova, et al., 2013,). Анализ транскриптома миометрия выявил 932 РНК, которые имели положительную и 153 - отрицательную корреляцию с продолжительностью родов (Chen L et al., 2022). Эти РНК вовлечены в процессы белкового метаболизма, транспорта и функции цитоскелета. МикроРНК (мкРНК) рассматривают в качестве ключевых игроков в молекулярных событиях, лежащих в основе перехода рефрактерного миометрия в состояние

сократимости. Эти малые некодирующие молекулы являются эпигенетическими модуляторами значительного числа биологических процессов, и, что особенно важно, могут циркулировать во внеклеточных жидкостях в составе микровезикул, апоптотических телец и экзосом, выступая в роли медиаторов межклеточных взаимодействий и терапевтических мишеней (Jian Zhang et. al., 2015). В ряде работ была показана роль мкРНК в гормональном контроле состояния покоя и сократимости миометрия во время беременности и родов посредством регуляции соответствующих генов (Nora E. Renthal et. al., 2013). Предполагается, что mir-145, mir-223, mir-let-7a и mir-132 задействованы в цепи регуляторных изменений, обеспечивающих формирование эстроген-чувствительного фенотипа миометрия, который предшествует инициации родов (Tyagi S et. al., 2022).

Учитывая вышеизложенное, актуальной задачей современного акушерства является разработка научно обоснованного подхода к выбору оптимальной схемы родовозбуждения на основе определения предикторов успеха с учетом клинических данных, особенностей используемого метода и молекулярных механизмов инициации родовой деятельности.

### **Степень разработанности темы исследования**

Исследования по исходам и предикторам успешной преиндукции родов основаны на использовании разных методов, потому они часто не сопоставимы. Недостатками имеющихся данных являются их противоречивость, низкая прогностическая ценность, необходимость привлечения смежных специалистов, поэтому по-прежнему существует потребность в разработке новых инструментов прогнозирования для облегчения принятия обоснованных решений, оптимизации ресурсов и минимизации потенциальных рисков неудачи. В России широко распространена преиндукция мифепристоном, но относительно него нет научных работ, в которых изучались бы предикторы успеха преиндукции, а также ее влияние на акушерские и неонатальные исходы. Переход миометрия из рефрактерного состояния в активное требует скоординированной регуляции экспрессии генов, влияющих на структуру, сократительную способность миометрия и передачу сигналов. МикроРНК играет ключевую роль в модуляции

воспалительных факторов, участвующих в инициации родовой деятельности. В связи с этим изучение их экспрессии объективизирует оценку «готовности» женского организма к родам, а также поможет оптимизировать тактику преиндукции родов.

### **Цель исследования**

Оптимизация тактики преиндукции/индукции родов на основе комплекса клинических данных и паттернов экспрессии тканевых и экзосомальных микроРНК матери и плода.

### **Задачи исследования**

1. Провести ретроспективный анализ особенностей течения и исходов родов после проведения преиндукции/индукции;
2. Выявить предикторы успешной преиндукции родов и критерии выбора ее схемы;
3. Изучить профиль экспрессии экзосомальных мкРНК в плазме крови матери и пуповинной крови плода в зависимости от успеха преиндукции родов;
4. Оценить профиль экспрессии тканевых мкРНК, выделенных из плодных оболочек и миометрия родильницы в зависимости от успеха преиндукции родов;
5. На основе полученных результатов оптимизировать тактику преиндукции родов для повышения ее эффективности и безопасности.

### **Научная новизна исследования**

Проведена комплексная оценка экспрессии мкРНК в крови матери до и после индукции родов, а также в пуповинной крови, миометрии и плодных оболочках.

Показано, что динамика оценки зрелости шейки матки по шкале Бишоп клинически отражает изменения паттерна экспрессии мкРНК, регулирующих воспалительный и гормональный механизм инициации родовой деятельности. Выявлены различия экспрессии экзосомальной miR-181a-5p в крови беременной в зависимости от исхода индукции родов.

Установлено, что успешная индукция родов сочетается с повышением экспрессии let-7b-5p и снижением экспрессии miR-146a-5p в плодных оболочках, что отражает роль данных молекул в гормональной регуляции родового акта.

Выявленные изменения в уровне экспрессии экзосомальных мкРНК в плазме материнской крови расширяют представления о воспалительном и гормональном механизме развития спонтанной и индуцированной родовой деятельности.

### **Теоретическая и практическая значимость**

Результаты работы свидетельствуют, что применение по показаниям современных методов преиндукции/индукции родов, обеспечивая профилактику акушерских и неонатальных осложнений, также способствует уменьшению частоты дистресса плода и оперативного родоразрешения.

Показано, клинические факторы не обладают достаточной чувствительностью и специфичностью в прогнозировании исхода индукции родов (по критерию: «самопроизвольные роды или кесарево сечение»), что обусловлено вмешивающимся влиянием родового акта.

В то же время, паритет родов и степень зрелости шейки матки по шкале Бишоп являются наиболее значимыми предикторами эффективности преиндукции родов по критериям «полное созревание шейки матки и начало родовой деятельности».

Показана необходимость дифференцированного выбора схемы и продолжительности процедуры преиндукции родов (короткая, длинная или комбинированная). При этом определяющим порогом является оценка по шкале Бишоп 4 балла и паритет родов. Для прогнозирования успешного влагалищного родоразрешения после индукции родов разработана модель на основе комплекса факторов.

### **Положения, выносимые на защиту:**

1. Первые предстоящие роды, рост беременной менее 167 см, многоводие и оценка зрелости шейки матки по шкале Бишоп менее 3 баллов являются факторами риска родоразрешения путем кесарева сечения при **индукции** родов. Однако они не обладают достаточным прогностическим значением из-за вмешивающегося

влияния особенностей течения и ведения родов (клинически узкий таз, острая гипоксия плода).

2. Повторные роды, многоводие, предполагаемая масса тела плода менее 3820 граммов и оценка степени зрелости шейки матки по шкале Бишоп 4 балла и более являются предикторами высокой эффективности **преиндукции** родов мифепристоном, что необходимо учитывать при выборе ее схемы (короткая, длинная или комбинированная).
3. Дифференцированное применение современных методов преиндукции родов с учетом выявленных прогностических предикторов, обеспечивая профилактику акушерских и неонатальных осложнений, способствует уменьшению частоты дистресса плода на 28-54% и оперативного родоразрешения на 45-59%.
4. Инициированный преиндукцией родов паттерн экспрессии материнских и плодовых экзосомальных miR-181a-5p, miR-92a-3p и тканевых let-7b-5p, miR-146a-5p коррелирует с клиническими характеристиками эффективности преиндукции родов (изменение оценки по шкале Бишоп, продолжительность до достижения эффекта), что отражает скоординированную передачу провоспалительных и гормонально модулируемых сигналов между компартментами матери и плода.

#### **Личный вклад автора**

Автор принимал непосредственное участие в выборе темы диссертации, постановке цели и задач, разработке дизайна исследования, отборе и систематизации данных научной отечественной и зарубежной литературы по теме диссертации и анализе клиничко-анамнестических данных. Автор участвовал в подборе и обследовании пациенток, ведении их беременности, преиндукции родов, родоразрешении части пациенток, а также заборе биологического материала (забор крови матери, пуповинной крови, плодных оболочек и миометрия) с последующим его исследованием. Диссертантом проведен анализ медицинской документации, статистическая обработка и научное обобщение полученных результатов с изложением в форме диссертации.



### **Соответствие диссертации паспорту научной специальности**

Научные положения диссертации соответствуют паспорту специальности 3.1.4. – «акушерство и гинекология». Результаты проведенного исследования соответствуют области исследования указанной специальности, и конкретно пунктам №1, №4, №5 паспорта «акушерства и гинекологии».

### **Апробация результатов**

Основные результаты данной диссертационной работы представлены на XVI-ом Международном конгрессе по репродуктивной медицине (Москва, 2022), XVII-ом Международном конгрессе по репродуктивной медицине (Москва, 2023), XVI-ом Региональном научно-образовательном форуме «Мать и Дитя» (Санкт-Петербург, 2023), XXIV-ом Всероссийском научно-образовательном форуме «Мать и Дитя» (Москва, 2023), XVIII-ом Международном конгрессе по репродуктивной медицине (Москва, 2024). Обсуждение диссертации состоялось на межклинической конференции сотрудников родильного отделения (26 июля 2023 года) и заседании апробационной комиссии ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России (20 ноября 2023 года, протокол №13).

### **Внедрение результатов исследования в практику**

Результаты исследования внедрены в практическую деятельность родильных отделений ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России (директор - академик РАН Сухих Г.Т.). Результаты исследования используются в учебном процессе кафедры акушерства, гинекологии, перинатологии и репродуктологии ИПО ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет) на базе ФГБУ «НМИЦАГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России. По результатам исследования опубликовано 7 научных работ, 3 тезиса и 4 статьи в ведущих рецензируемых научных журналах, определенных ВАК.

### **Структура и объем диссертации**

Диссертация изложена на 170 страницах и состоит из введения, пяти глав, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и литературы. Работа иллюстрирована 54 таблицами и 23 рисунками. Список литературы включает 238 источника, из них 25 работ отечественных и 213 – зарубежных авторов.

## Благодарности

Автор выражает особую благодарность старшему научному сотруднику лаборатории прикладной транскриптомики отдела системной биологии в репродукции Центра, к.м.н., Гусар Владиславе Анатольевне за помощь, оказанную на всех этапах работы над диссертацией.

## СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

### Материалы и методы исследования

В период с 2020 по 2023 г. на базе Центра проведено исследование, в которое вошли данные 736 беременных. С целью анализа течения и исхода родов после преиндукции/индукции родов, проведено ретроспективное исследование историй родов 200 первородящих пациенток, из которых 100 женщин со спонтанно начавшейся родовой деятельностью (СРД) и 100 женщин, которым проведена преиндукция и последующая индукция родов (ПИ). Проспективную часть исследования составили 536 женщин, из них 285 без преиндукции родов (контрольная группа) и 251 с преиндукцией (основная группа).

Поиск предикторов успеха **преиндукции** и **индукции** родов проведен в проспективной части, включавшей 239 беременных из основной группы.

Предикторы успеха **индукции** оценивали по критерию «самопроизвольные роды или кесарево сечение». С этой целью были выделены группы: (ЕР) - женщины, родоразрешенные через естественные родовые пути (n=205), и (КС) – родоразрешенные путем операции кесарева сечения (n = 34).

Предикторы успеха **преиндукции** родов оценивали по критериям «полное созревание шейки матки» и/или «самопроизвольное начало родовой деятельности». Подготовку к родам начинали при «незрелой» шейке матки (от 0 до 5 баллов по шкале Бишоп) с приема одной дозы мифепристона 200 мг. В случае «ответа» на первую таблетку в виде достижения полной степени зрелости шейки матки (8 баллов и выше по шкале Бишоп), либо появления регулярной родовой деятельности, данную категорию женщин относили к первой группе (n=116). 2-ая группа – беременные женщины, которым потребовалось продолжение подготовки к родам второй дозой мифепристона и/или применением дополнительных методов

преиндукции родов (n=123), которые в зависимости от клинической ситуации включали интрацервикальную установку механических расширителей, интрацервикальное введение Динопростона 0,5 мг. При достижении полной зрелости шейки матки с целью родовозбуждения проводили амниотомию.

Для выявления различий, которые имеют значение для **выбора схемы** преиндукции родов, после родоразрешения 239 пациенток были разделены на группы: (1Миф) – преиндукция 1-й дозой мифепристона 200 мг per os (n=117); (1М+Д) – 1 доза мифепристона с введением геля с динопростомом интрацервикально через сутки (n=29); (2Миф) – кому потребовалась вторая доза мифепристона через сутки (n=34); (2М+Д)– мифепристон в первые и вторые сутки с последующем введением интрацервикально геля с динопростомом (n=16); (Миф+Комб) – мифепристон, затем интрацервикальный баллонный расширитель, затем гель с динопростомом (n=43).

Общая оценка материнских и перинатальных исходов преиндукции родов в проспективном исследовании проведена в сравнении контрольной группы – 275 беременных со спонтанно начавшейся родовой деятельностью (СРД), группой из 239 беременных, из группы преиндукции родов (ПИ).

В 22 наблюдениях проспективного исследования проведено сравнение уровня экспрессии мкРНК (let-7a-5p, let-7b-5p, miR-9-5p, miR-26b-5p, miR-92a-3p, miR-146a-5p, miR-181a-5p, miR-301b-3p, miR-454-3p, miR-548g-5p), которое осуществляли попарно между когортами «роды без индукции» (когорта I, n=10) и «индукция родов» (когорта II n=12). Когорта I включала беременных со спонтанными родами (группа **Ia**, характеризующая физиологическую готовность к родам, n=5) и беременных, которым проводили плановое кесарево сечение до начала родовой деятельности (группа **Ib**, отсутствие готовности к родам, n=5). В когорту II вошли беременные с положительным эффектом от индукции (группа **IIa** n=5) и беременные, у которых эффект не был достигнут (группа **IIb** n=7). Забор венозной материнской крови на определение экзосомальных микроРНК производили в контрольной группе – при госпитализации, в основной группе – перед преиндукцией родов и после индукции родов. Забор крови из артерии

пуповины, миометрия и плодных оболочек производили во время операции кесарева сечения и после родоразрешения.

**Критерии включения:** возраст пациенток от 18 до 45 лет, одноплодная беременность, срок беременности 37 недель и более, подписанное информированное согласие, показания к индукции родов (кроме группы самопроизвольных родов и планового кесарева сечения).

**Критерии невключения:** аутоиммунные и онкологические заболевания, трансплантация органов, инфекционные заболевания (острые и хронические в стадии обострения), преждевременный разрыв плодных оболочек, анатомически узкий таз II-III степени или неправильное положение плода (для групп с преиндукцией родов и самопроизвольными родами), аномалии расположения и прикрепления плаценты, многоплодие, рубец на матке, опухоли матки, патология шейки матки (конизация, рубцовая деформация), соматические заболевания матери в стадии декомпенсации, хориоамнионит, тяжелая преэклампсия/эклампсия, декомпенсированная плацентарная недостаточность, в том числе острая гипоксия плода по данным КТГ (до преиндукции родов), пороки развития плода, родовозбуждение окситоцином, отказ от участия в исследовании.

Данные, полученные в результате сбора анамнеза и обследования вносили в индивидуальную карту пациента, а затем дублировали в электронную таблицу «Microsoft Excel». Статистическая обработка проведена при помощи программ «Stattech» (Россия).

### **Результаты собственных исследований и их обсуждение**

Для выявления особенностей течения и исхода родов после преиндукции/индукции родов, нами было проведено ретроспективное исследование, включавшее беременных женщин со спонтанным развитием родовой деятельности и преиндукцией родов. Группы были сопоставимы по антропометрическим данным и частоте экстрагенитальных заболеваний.

Медиана срока беременности, при которой приступали в преиндукции родов составила 281 день (273; 285) - 40 недель 1 день (39,6; 40,5). В группе спонтанного начала родовой деятельности срок беременности составил - 278 дней (275; 282) –

39 недель 5 дней (39,2; 40,4), что явилось статистически значимым ( $p=0,026$ ). Обращает внимание отсутствие различий в степени зрелости шейки матки по шкале Бишоп, несмотря на различия методов и схем преиндукции родов (Табл.1).

**Таблица 1 Оценка степени зрелости по шкале Бишоп в зависимости от метода и схемы преиндукции родов**

		Оценка по шкале Бишоп до ПИ			p-value
		Me	Q <sub>1</sub> – Q <sub>3</sub>	n	
<b>Методы и схемы ПИ</b>	<b>1 Миф</b>	2	2 – 3	21	p = 0,121
	<b>1 Баллон</b>	3	3 – 4	19	
	<b>1 Динопростон</b>	3	3 – 3	10	
	<b>Миф + Д</b>	2	2 – 3	36	
	<b>Баллон + Д</b>	3	2 – 4	14	

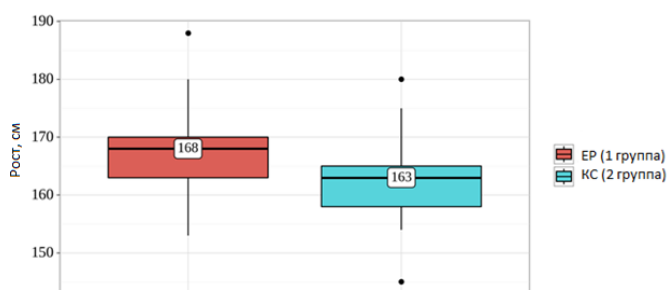
Были выявлены отличия между группой спонтанных родов и преиндукции по частоте слабости родовой деятельности (2/100 (2%) и 10/100 (10%),  $p=0,033$ ) и абдоминальному родоразрешению (18/100 (18%) и 36/100 (36%),  $p=0,004$ ). Среди показаний к кесареву сечению (дистресс плода, слабость родовой деятельности, клинически узкий таз, выпадение петель пуповины) имелись различия по дистрессу плода – 6/100 (6%) и 17/100 (17%),  $p=0,015$ . Также обнаружены различия в оценке по шкале Апгар на 1-й минуте - 8 (8; 8) баллов и 8 (7; 8),  $p = 0,025$ , соответственно.

Таким образом, в ретроспективном исследовании обнаружена высокая частота слабости родовой деятельности, дистресса плода и абдоминального родоразрешения в группе преиндукции родов, что, вероятно, обусловлено отсутствием учета степени готовности организма к родам, шаблонным применением методов преиндукции ввиду отсутствия четких критериев выбора схемы подготовки к родам. В связи с этим нами проведено проспективное исследование для разработки дифференцированного подхода к выбору метода и схемы преиндукции родов с целью снижения частоты данных осложнений.

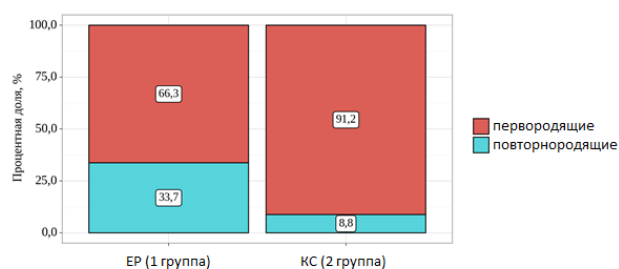
Учитывая, что целью родовозбуждения является родоразрешение через естественные родовые пути нами был проведен проспективный анализ с целью

выявления факторов, оказывающих влияние на метод родоразрешения при проведении **индукции** родов путем определения предикторов ее успеха/неуспеха.

Беременные пациентки с индукцией родов, родоразрешенные через естественные родовые пути и путем операции кесарева сечения были сопоставимы по возрасту и ИМТ. Однако, роды через естественные родовые пути чаще встречались у более высоких женщин: в первой группе медиана **роста** составила 168 см (163; 170), тогда как у родоразрешенных путем операции кесарева сечения - 163 см (158; 165),  $p < 0,001$  (Рис. 1). Различия между двумя группами были выявлены по **паритету родов**, в группе ЕР медиана составила 1 (1; 2), повторнородящих 33,7%, против 1 (1; 1) – 8,8%, в группе КС,  $p = 0,003$  (Рис. 2).



**Рис.1** Распределение пациенток по росту



**Рис.2** Распределение перво- и повторнородящих

Беременные пациентки групп ЕР и КС были сопоставимы по соматическому и гинекологическому анамнезу, а также исходам предыдущих беременностей. Однако были выявлены различия по частоте многоводия: для группы ЕР 7,8% наблюдений, для группы КС 23,5%,  $p = 0,005$ .

Обнаружена взаимосвязь между **большим** значением оценки по шкале Бишоп перед индукцией родов и их завершением через естественные родовые пути: для группы ЕР оценка по Бишоп составила 3 (2; 4), для группы КС – 2 (2; 3), ( $p = 0,017$ ).

На основе полученных данных методом логистической регрессии была построена модель прогноза вероятности родоразрешения через естественные родовые пути после индукции родов (Рис. 3).

Наблюдаемая зависимость описывается уравнением:

$$P = 1 / (1 + e^{-z}) \times 100\%$$

$$z = -18,098 + 0,112X_1 + 1,556X_2 - 1,372X_3 + 0,404X_4$$

где P – вероятность родов через ЕР,

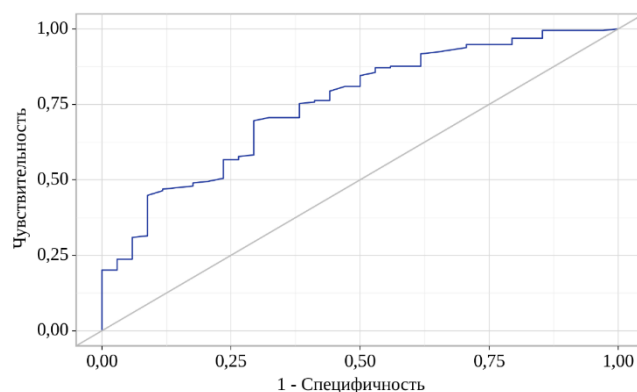
X<sub>1</sub> – Рост беременной (см),

X<sub>2</sub> – (0 – первые роды, 1 – повторные роды),

X<sub>3</sub> – количество околоплодных вод

(0 – нормальное количество вод, 1 – многоводие),

X<sub>4</sub> – оценка по шкале Бишоп до ПИ



**Рис. 3. ROC-кривая, характеризующая вероятность родов через естественные родовые пути после индукции родов**

Площадь под ROC-кривой  $0,752 \pm 0,039$  с 95% ДИ: 0,675 – 0,828, ( $p < 0,001$ ). Чувствительность и специфичность модели 69,6% и 70,6%, соответственно.

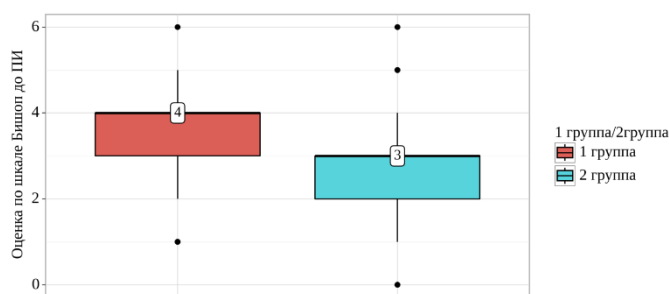
Таким образом, прогностическая модель успеха **индукции** родов на основе выявленных клинических факторов обладает только умеренным прогностическим значением, что, вероятно, обусловлено вмешивающимся влиянием особенностей течения и ведения родов (клинически узкий таз, острая гипоксия плода).

В связи с этим с целью выявления предикторов успешной **преиндукции** родов были проанализированы критерии: достижение полной зрелости шейки матки или развитие регулярной родовой деятельности в течение первых 24 часов после однократной дозы мифепристона 200 мг per os (успешная преиндукция).

Группы с успешной преиндукцией (n=116) и отсутствием эффекта от преиндукции (n=123) были сопоставимы по антропометрическим данным (вес, рост, ИМТ), частоте экстрагенитальных, гинекологических заболеваний. Также не различались сроки и показания к преиндукции/индукции. Вместе с тем, в группе успешной преиндукции чаще встречались повторнородящие: медиана 0 (0;1) против 0 (0;0), ( $p=0,029$ ), с многоводием: 17/116 (14,7%) против 6/123 (4,9%),  $p=0,016$ . Из неонатальных данных имелись различия по массе тела плода 3490 г

(422) и 3596 г (375),  $p=0,041$ . При этом ROC-анализ показал, что успех преиндукции прогнозируется при массе тела плода ниже cut-off =3820 г ( $p=0,044$ ).

Оценка шейки матки по шкале Бишоп перед началом преиндукции в первой группе составила 4 (3; 4), во второй – 3 (2; 3),  $p<0,001$  (Рис.4). С целью выяснения прогностической значимости исходной оценки по шкале Бишоп в отношении успеха преиндукции родов, нами был выполнен ROC-анализ. Пороговое значение показателя в точке cut-off, составило 4,0 ( $p<0,001$ ).



**Рис.4. Исходная оценка зрелости шейки матки по шкале Бишоп до преиндукции родов (1группа-успешная индукция, 2группа-отсутствие эффекта)**

Таким образом, в группе женщин, у которых преиндукция родов мифепристоном оказалась высокоэффективной, значительно чаще встречались повторнородящие женщины, с многоводием, оценкой зрелости шейки матки по шкале Бишоп 4 балла и более и массой плода до 3820 г.

На основе полученных данных методом логистической регрессии была построена прогностическая модель успешной преиндукции родов (Рис. 5). Путем пошагового включения из вышеперечисленных предикторов в прогностическую модель вошли 2 основных: паритет родов и исходная оценка степени зрелости по шкале Бишоп до преиндукции родов. Наблюдаемая зависимость успешной преиндукции родов от указанных предикторов описывается уравнением:

$$P = 1 / (1 + e^{-z}) \times 100\%$$

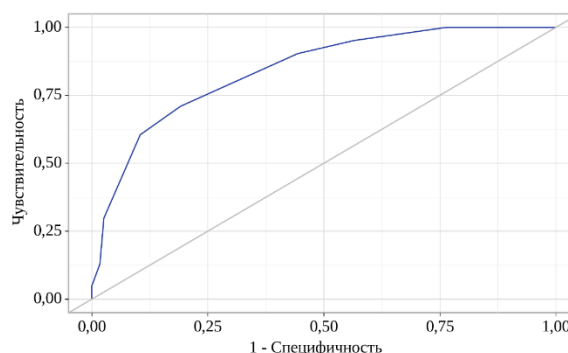
$$z = -4,733 + 0,760x_{\text{паритет родов}} + 1,517x_{\text{Бишоп до ПИ}}$$

где P – успех преиндукции родов,

$X_{\text{паритет родов}}$  – Паритет родов

(0–первые роды, 1–повторные роды),

$X_{\text{Бишоп до ПИ}}$  – исходная оценка по Бишоп до ПИ



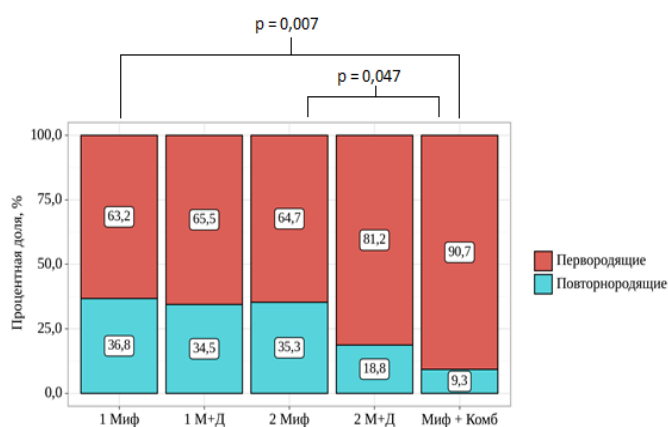
**Рис. 5. ROC-кривая вероятности успеха преиндукции родов**



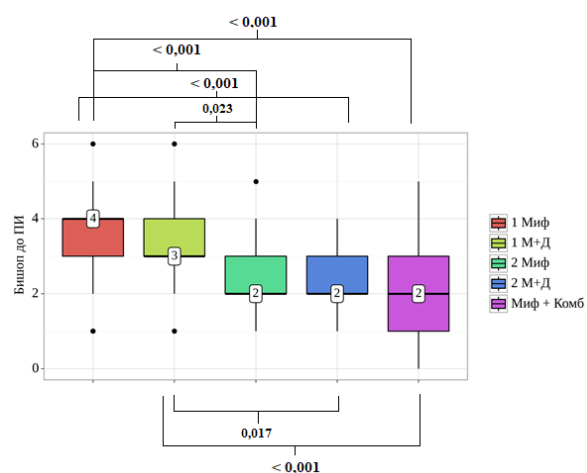
Площадь под ROC-кривой  $0,842 \pm 0,026$  с 95% ДИ: 0,792 – 0,892, ( $p < 0,001$ ).  
Чувствительность и специфичность модели 71,0% и 81,0%, соответственно.

С целью выявления различий, которые имеют значение для **выбора схемы преиндукции родов** (короткая-одна доза фармагента, длинная – две дозы или комбинация фармагентов или комбинированная -фармагент+механический метод) проведен анализ в пяти группах, отличающихся методом преиндукции. Между группами не было различий по антропометрическим данным, соматическому и гинекологическому анамнезу. Несомненным отличием явился паритет родов. Так, повторнородящих в группах с короткой схемой преиндукции родов было в 2-4 раза больше, чем в длинной или комбинированной (**Рис.6**).

Представляет интерес корреляция между исходной оценкой по шкале Бишоп до инициации преиндукции и методами преиндукции, требующимися для подготовки родовых путей к родам (**Рис.7**).



**Рис. 6. Соотношение перво- и повторнородящих**



**Рис. 7. Распределение баллов по шкале Бишоп**

Как видно из представленных данных, наиболее высокая медиана оценки по шкале Бишоп (4 балла) наблюдается в группе 1Миф, т.е. у тех женщин, которые «ответили» однократную дозу мифепристона. Медиана в 3 балла по шкале Бишоп наблюдалась в группе 1М+Д, где для достижения зрелых родовых путей потребовалась интрацервикальное введение динопростона на следующие сутки от приема мифепристона. В более длительных схемах преиндукции нуждались

беременные женщины при меньших баллах по шкале Бишоп: 2М+Д (дважды мифепристон, затем динопростон) и Миф+Комб (после мифепристона дополнительные методы, в т.ч. механические) ( $p < 0,001$ ).

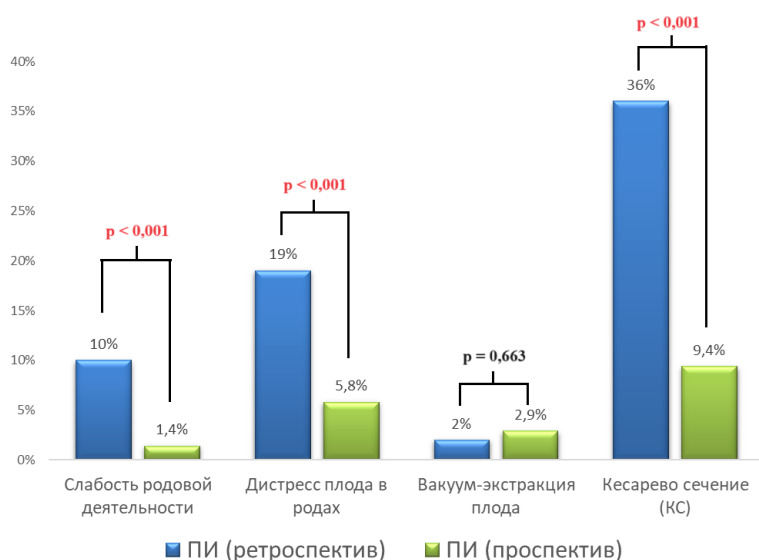
В тоже время, при таком дифференцированном подходе хорошие результаты были достигнуты во всех примененных схемах, что отражает высокий процент влагалищных родов (79-89%) (Табл.2), отсутствие значимых материнских и перинатальных осложнений. Таким образом, для достижения одинаково хороших исходов потребовалось применение разных схем преиндукции родов. При этом, главными различиями, определяющими выбор той или иной схемы, явились паритет родов и оценка степени зрелости шейки матки по шкале Бишоп.

**Таблица 2 - Частота кесарева сечения**

	Группы					p-value
	1 Миф n=117 абс. (%)	1 М+Д n=29 абс. (%)	2 Миф n=34 абс. (%)	2 М+Д n=16 абс. (%)	Миф + Комб n=43 абс. (%)	
<b>Роды</b>	104 (88,9)	26 (89,7)	28 (82,4)	13 (81,2)	34 (79,1)	0,483
<b>КС</b>	13 (11,1)	3 (10,3)	6 (17,6)	3 (18,8)	9 (20,9)	

С учетом полученных данных об эффективности дифференцированного подхода в подборе схем и методов преиндукции проведен анализ акушерских и неонатальных исходов в группах женщин со спонтанной родовой деятельностью (n=275) и преиндукцией родов (n=239) проспективной части исследования. Проведенная оценка показала значимое снижение частоты слабости родовой деятельности, дистресса плода в родах и кесарева сечения по сравнению с ретроспективной частью исследования (Рис. 8).

Большинство детей наблюдались в отделении физиологии новорожденных, по 97,1% в каждой группе. Госпитализация в отделение реанимации и интенсивной терапии новорожденных потребовалась 9 новорожденным из группы ПИ (9/239=3,8%) и 7 - из группы СРД (7/275=2,5%), ( $p > 0,05$ ).



**Рис. 8. Сравнение исходов в ретроспективном и проспективном этапах исследования**

Анализ неонатальных осложнений не выявил различий между группами со спонтанной родовой деятельностью и преиндукцией родов (Табл. 3).

**Таблица 3 - Характеристика осложнений в неонатальном периоде**

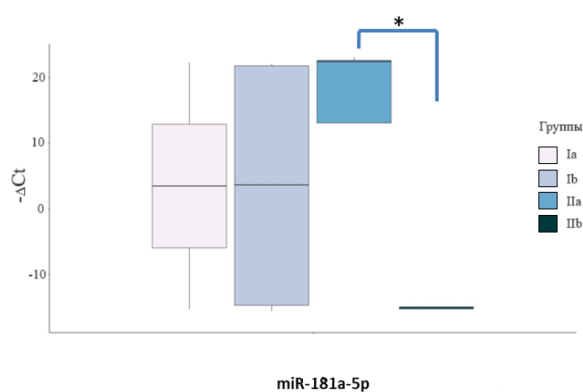
Осложнения у новорожденных	СРД	ПИ	p-value
	абс. (%)	абс. (%)	
Заболевания кожи	14 (5,1)	9 (3,8)	0,469
Органы дыхания	5 (1,8)	7 (2,9)	0,560
ЖКТ	2 (0,7)	2 (0,8)	1,000
ЦНС	7 (2,5)	8 (3,3)	0,610
Система крови	34 (12,4)	23 (9,6)	0,324
Сердечно-сосудистая система	13 (4,7)	18 (7,5)	0,183
Инфекционно-воспалительные заболевания	12 (4,4)	9 (3,8)	0,733

Таким образом, полученные данные показали, что рационально проведенная преиндукция родов в доношенном сроке беременности не увеличивает частоту осложнений родов и послеродового периода, не ухудшает исходы для новорожденных, но способствует снижению частоты дистресса плода и оперативного абдоминального родоразрешения.

Исходя из участия в развитии родовой деятельности ряда ключевых генов, в частности, транскрипционного фактора NFkB1, белка сурфактанта легких SFTPA1, простагландин синтазы (циклооксигеназы) PTGS2, прогестеронового рецептора PGR, с целью оценки циркулирующих и тканевых сигнальных молекул

инициации родов при преиндукции родов нами проведен анализ экспрессии 10 мкРНК, из которых значимую экспрессию показали 6: **miR-92a-3p**, **miR-146a-5p**, **miR-181a-5p**, **miR-454-3p**, **miR-548g-5**, **let-7b-5p**, let-7a-5p, miR-9-5p, miR-26b-5p, miR-301b-3p. Затем был проведен корреляционный поиск связи с клиническими показателями методом непараметрической ранговой корреляции Спирмена.

Уровень экспрессии miR-181a-5p в крови матери до преиндукции был значимо выше в группе **IIa** (Успех ПИ), чем в группе **IIb** (Неуспех ПИ) (**p=0,03**) (**Рис.9**). При этом представленность экзосомальной miR-181a-5p в крови беременных до индукции была ассоциирована с увеличением балльной оценки по шкале Бишоп через 24 часа после индукции (**r = - 0,7; p=0,01**).



**Рис. 9. Профиль экспрессии miR-181a-5p в крови матери**

**Таблица 4 - Сравнительный анализ экспрессии экзосомальных мкРНК при положительном эффекте от индукции и отсутствии эффекта**

мкРНК ( $\Delta C_t$ )	Кровь матери	Пуповинная кровь	p-value
<b>IIa (эффект +)</b>			
miR-92a-3p	7,2 (7,2; 7,5)	5,67 (5,1; 6,3)	<b>0,009</b>
<b>IIb (эффект -)</b>			
miR-92a-3p	8,5 (7,4; 8,77)	6,7 (5,4; 7,2)	<b>0,03</b>
miR-181a-5p	15,09 (14,9; 15,3)	13,4 (-22,4; 13,9)	<b>0,01</b>

Данные представлены в формате Me (Q1; Q3), где Me – медиана, Q1, Q3 – квантили. p \*\* - статистическая значимость. Значения экспрессии представлены в формате  $\Delta C_t$ . Чем меньше значение  $\Delta C_t$ , тем выше уровень экспрессии.

Уровень экспрессии экзосомальной miR-92a-3p в пуповинной крови был выше, чем в крови беременных, взятой до индукции, как в группе **IIa** (**p=0,009**), так и **IIb** (**p=0,03**). Данная мкРНК опосредует секрецию провоспалительных факторов через сигнальный путь NF $\kappa$ B. Следовательно, в этом случае сигналинг

осуществляется плодом. При этом, отмечен более высокий уровень экспрессии miR-181a-5p в экзосомах пуповинной крови относительно крови беременных, полученной до индукции в группе **IIb** ( $p=0,01$ ) (Табл. 4).

Следует отметить, что miR-454-3p и miR-548g-5p, которые регулируют экспрессию белка сурфактанта легких SFTPA1, были обнаружены только в образцах пуповинной крови, что указывает на их плодовое происхождение.

Выявлен более высокий уровень экспрессии let-7b-5p, связанной с модуляцией продукции эстрогенов, в плодных оболочках в группе **IIa** относительно группы **IIb** (спонтанные роды) ( $p=0,02$ ) и группы **IIb** (плановое кесарево сечение) ( $p=0,01$ ) (рисунок 10). При этом, в миометрии экспрессия let-7b-5p также значимо выше в группе **IIa** по сравнению с группой **IIb** ( $p=0,05$ )

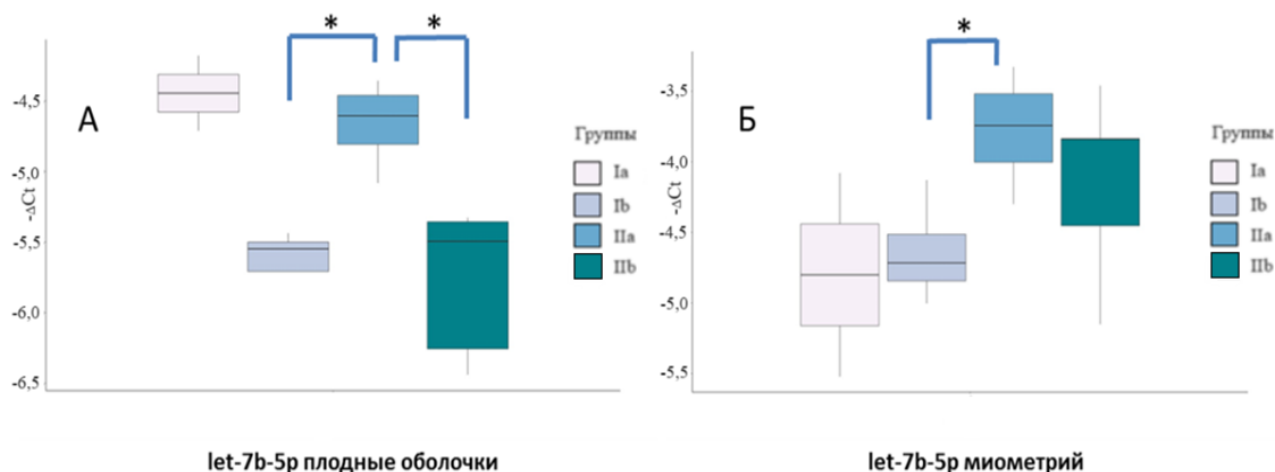


Рисунок 10 - Экспрессия let-7b-5p в плодных оболочках и образцах миометрия у беременных со спонтанными родами (Ia), кесаревым сечением (Ib), положительным эффектом преиндукции (IIa), отсутствием эффекта (IIb).

Повышенная экспрессия let-7b-5p в плодных оболочках обратно коррелировала с исходной оценкой по шкале Бишоп ( $r = -0,8$ ;  $p=0,003$ ), увеличением баллов оценки ( $r = -0,8$ ;  $p=0,005$ ) и интервалом до достижения эффекта преиндукции (созревания шейки матки или начала родов) ( $r = 0,9$ ;  $p = 0,05$ ).

Экспрессия miR-146a-5p (модуляция продукции окситоцина) в плодных оболочках у беременных группы **IIa** была значимо ниже, чем в группе **IIb** ( $p=0,01$ )

Таким образом, выявленный паттерн экзосомальных и тканевых мкРНК коррелирует с клиническими данными, что указывает на координированное взаимодействие сигнальных путей, инициирующих родовую деятельность на фоне преиндукции родов.

## ВЫВОДЫ

1. Первый роды, рост менее 167 см, многоводие и степень зрелости родовых путей менее 3 баллов являются факторами риска оперативного родоразрешения после индукции родов.
2. Факторами, связанными с высокой эффективностью преиндукции родов мифепристоном являются паритет, многоводие и зрелость шейки матки по шкале Бишоп 4 балла и более.
3. Критериями выбора схемы преиндукции родов (короткая, длинная или комбинированная) являются паритет родов и исходная оценка шейки матки по шкале Бишоп.
4. Дифференцированный подход к выбору преиндукции родов в доношенном сроке беременности способствуют снижению частоты дистресса плода на 28-54% и кесарева сечения на 45-59%.
5. Исходный уровень экзосомальной miR-181a-5p в крови перед индукцией родов отличается у беременных с хорошим ответом (созревание шейки матки и начало родовой деятельности) и отсутствием ответа, соответственно, 22.48 (22.68; 13.11) и -15.09 (-14.98; -15.3),  $p=0,03$ .
6. Уровень экзосомальной miR-92a-3p в пуповинной крови выше, чем в крови матери перед индукцией родов ( $p=0,009$ ). Экспрессия miR-454-3p и miR-548g-5p обнаружена только в образцах пуповинной крови, что свидетельствует о их плодовом происхождении.
7. Высокий уровень экспрессии let-7b-5p в плодных оболочках и миометрии и низкий уровень экспрессии miR-146a-5p в плодных оболочках у женщин группы успешной индукции родов отражает роль данных молекул в регуляции гормонального сопровождения родового акта с модуляцией продукции эстрогенов (let-7b-5p) и окситоцина (miR-146a-5p).

8. Оценка зрелости шейки матки по шкале Бишоп прямо пропорциональна уровню miR-181a-5p в экзосомах крови и let-7b-5p в плодных оболочках, обратно пропорциональна экспрессии miR-146a-5p, что подтверждает их регулирующее влияние на инициацию родов.

## **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

1. Для достижения высокой эффективности и безопасности индукции родов рекомендовано использовать дифференцированный подход к выбору схемы преиндукции родов. При этом следует учитывать предполагаемую продолжительность и набор используемых методов (фармакологический, механический или комбинированный).
2. При планировании индукции родов следует учитывать факторы, повышающие риск оперативного родоразрешения путём кесарева сечения: предстоящие первые роды, рост беременной менее 167 см, многоводие, оценка зрелости шейки матки по шкале Бишоп менее 3 баллов.
3. Критериями выбора схемы преиндукции родов (короткая, длинная или комбинированная) являются паритет родов и исходная оценка шейки матки по шкале Бишоп. У первородящих при оценке по шкале Бишоп 3 и менее балла рекомендуется использовать длинную или комбинированную схему преиндукции родов, тогда как при у повторнородящих и при оценке по Бишоп 4 балла и более можно рассчитывать на успех короткой схемы.
4. Короткая схема рассчитана на достижение результата – полное созревание шейки матки (8 баллов по шкале Бишоп) или развитие родовой деятельности без дополнительных индукторов в течение 24 часов. При длинной схеме эффект достигается путем повторного назначения мифепристона, использования дополнительного фармагента (динопростон), применения комбинации с механическим методом (баллонный расширитель) и занимает до 48-72-96 часов.

## СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Инициация родовой деятельности как многофакторный механизм коммуникации компарментов матери и плода / Гайдарова А.Р., Гусар В.А., Баев О.Р.  
// **Акушерство и гинекология**. - 2022; №2. – Стр. 20-26
2. Применение вагинальной терапевтической системы с простагландином для индукции родов / Баев О.Р., Гусар В.А., Гайдарова А.Р., Эдильберг И.В. // **Медицинский Совет**. - 2022; №16. – Стр. 84-91.
3. Значение угловых параметров шейки матки в прогнозировании исхода индукции родов / Бабич Д.А., Баев О.Р., Гайдарова А.Р. и соавт. // **Медицинский оппонент**. - 2023; №2. – Стр. 31-36
4. Предикторы успешной преиндукции родов мифепристоном / Гайдарова А.Р., Баев О.Р., Гусар В.А., Эдильберг И.В., Тысячный О.В., Алексеев А.А. // **Акушерство и гинекология**. - 2023; №11. – Стр. 104-114
5. Влияние преиндукции родов на частоту дистресса плода в родах и перинатальные исходы / Гайдарова А.Р., Эдильберг И.В., Баев О.Р. // В сборнике: XVI Международный конгресс по репродуктивной медицине – Москва, 2023.
6. Динамика концентрации кортизола в ответ на преиндукцию родов / Эдильберг И.В., Гайдарова А.Р., Баев О.Р., Иванец Т.Ю., Ведихина И.А. // В сборнике: XXIV Всероссийский научно-образовательный форум «Мать и Дитя» - Москва, 2023.
7. Клинические факторы успешной преиндукции родов / Эдильберг И.В., Гайдарова А.Р., Баев О.Р. // В сборнике: XVIII Международный конгресс по репродуктивной медицине – Москва, 2024.



# Приложение

## АЛГОРИТМ ПРЕИНДУКЦИИ РОДОВ

