

**КЫРГЫЗСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ
ПЕРЕПОДГОТОВКИ И ПОВЫШЕНИЯ КВАЛИФИКАЦИИ
имени С. Б. ДАНИЯРОВА**

На правах рукописи
УДК 618.3:616.8-009.24:618.5-08(575.2)

Бектемир кызы Зарема

**ОПТИМИЗАЦИЯ ВЕДЕНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ И РОДОВ ПРИ
ПРЕЭКЛАМПСИИ ТЯЖЕЛОЙ СТЕПЕНИ У ЖЕНЩИН
КЫРГЫЗСКОЙ РЕСПУБЛИКИ**

14.01.01 – акушерство и гинекология

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор
Рыскельдиева Виктория Турарбековна

Бишкек – 2021

ОГЛАВЛЕНИЕ

	Стр.
ПЕРЕЧЕНЬ УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ	4
ВВЕДЕНИЕ	5-10
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	11-40
1.1. Преэклампсия тяжелой степени – уравнение с множеством неизвестных	11-22
1.2. Родоразрешение при преэклампсии тяжелой степени: современный взгляд на возможности	22-27
1.3. Методы индукции родов в современном акушерстве и возможности их применения при преэклампсии	27-41
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	42-57
2.1. Объект исследования	42-46
2.2. Предмет исследования	47-57
2.2.1. Клинические методы обследования	48-50
2.2.2. Лабораторные методы обследования	50-54
2.2.3. Функциональные методы исследования	54-55
2.2.4. Методы статистической обработки	55-57
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ	58- 121
3.1. Частота и факторы риска кесарева сечения при попытке вагинального родоразрешения у беременных с преэклампсией тяжелой степени.	58-73
3.2. Влияние различных методов индукции на течение родов и послеродового периода женщин, доношенная	73-104

беременность которых осложнилась преэклампсией тяжелой степени (37 недель – 41 неделя ^{+6 дней})	
3.2.1. Социально-демографические и клинико-лабораторные характеристики обследуемых женщин	73-82
3.2.2. Влияние различных методов индукции на течение родов и послеродовый период исследуемых женщин	82-103
3.3. Влияние различных методов индукции на перинатальные исходы женщин, беременность которых осложнилась преэклампсией тяжелой степени в доношенном сроке (37 недель – 41 неделя ^{+6 дней})	103-117
3.4. Экономическая эффективность и основные значимые характеристики изучаемых препаратов для индукции родов у женщин с преэклампсией тяжелой степени при доношенной беременности (37 недель – 41 неделя ^{+6 дней}).	117-120
ВЫВОДЫ	121-122
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	123-124
СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ	125-145

ПЕРЕЧЕНЬ УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

А/Д – артериальное давление

АЛТ – аланинаминотрансфераза

АСТ – аспартатаминотрансфераза

ВОЗ – всемирная организация здравоохранения

ДАД – диастолическое артериальное давление

ДВС – синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови

МКБ-Х – международная классификация болезней X пересмотра

МС – материнская смертность

ПИН – палата интенсивного наблюдения

ПЛС – преэклампсия легкой степени

ПОН – полиорганная недостаточность

ПОНРП – преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты

ПТС – преэклампсия тяжелой степени

ПЭ – преэклампсия

РДСН– респираторный дистресс синдром новорожденных

РИТ – реанимация и интенсивная терапия

САД – систолическое артериальное давление

СДР – синдром дыхательных расстройств

УЗИ – ультразвуковое исследование

ЧБНЛ– число больных, которых необходимо лечить

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы диссертации. Растущий уровень кесаревых сечений признан важной проблемой как в мире, так и в Кыргызской республике, т.к. он «уже не ведет к улучшению материнских и перинатальных исходов из-за преобладания негативных краткосрочных и долгосрочных последствий самого оперативного вмешательства» [WHO recommendations non-clinical interventions to reduce unnecessary caesarean sections, Geneva, 2018]. По мнению Американских и Японских авторов, одну из целевых групп риска по снижению частоты необоснованных кесаревых сечений составляют беременные с преэклампсией, т.к., особенно при тяжелых ее формах, в большинстве случаев, врачи стараются закончить беременность кесаревым сечением, всего лишь опасаясь возможных осложнений [DOI <https://doi.org/10.1055/s-0039-1681057>]. Ученые считают, что при оптимальной оценке состояния пациентки при попытке родов через естественные родовые пути можно снизить частоту кесаревых сечений при этой патологии. К сожалению, на сегодняшний день, ввиду отсутствия окончательных данных об этиопатогенезе, единых критериев диагностики и классификации преэклампсии, борьба с ней остается на уровне профилактики и необходимости скорейшего родоразрешения. В этих условиях сохраняет актуальность вопрос, какой метод родов более благоприятен для матери и плода? Кесарево сечение или вагинальные роды? До недавнего времени тактика врачей была однозначной – срочное кесарево сечение! В настоящее время уровень оперативного родоразрешения при тяжелой преэклампсии в нашей стране преобладает и достигает 70,0%, несмотря на то, что в мире в акушерскую практику внедряется медикаментозная индукция родов. В последнем глобальном руководстве ВОЗ по индукции родов (2014) указано, что до сих пор не имеется четких рекомендаций о возможности применения простагландинов для индукции родов при преэклампсии

тяжелой степени, их дозировке и путях введения и подчеркнута, что этот вопрос требует дальнейшего изучения. В Кыргызской республике проблеме преэклампсии посвящено некоторое количество работ [Н. Р. Керимова, 1991; К. О. Чорчоева, 1992; Б. К. Барыктабасова, 2000; А. К. Шаршенов, 2001; Ж. С. Алайдарова, 2006], но вопрос вагинальных родов при тяжелой преэклампсии не изучался. В последнее десятилетие в акушерскую практику для индукции родов активно внедряются препараты простагландинов. Среди них наибольшей популярностью пользуется простагландин E1 (мизопростол), который согласно инструкции, применяется для лечения язвенной болезни желудка, но, как оказалось, обладает выраженным утеротоническим действием. Он экономически более эффективен при сравнении с общеизвестным препаратом из группы простагландинов E2 (динопростон -Препидил-гель) и уже широко применяется в гинекологии для прерывания беременности в различные сроки. С недавнего времени, мизопростол рекомендован к применению для индукции родов, но большинство акушеров с опасением относятся к его использованию, особенно при преэклампсии тяжелой степени, и предпочитают применять динопростон. В клинических протоколах КР (2016) указано на возможность индукции родов простагландинами при тяжелой преэклампсии, но эта рекомендация основана на единичных данных мировой литературы, а не на мультицентровых исследованиях.

Локальных исследований в КР о возможности вагинального родоразрешения путем индукции родов при тяжелой преэклампсии не проводилось. Таким образом, получение научных данных о наиболее оптимальных методиках индукции родов у женщин, беременность которых осложнилась преэклампсией тяжелой степени позволит снизить частоту кесаревых сечений, не ухудшая при этом показатели материнской и перинатальной заболеваемости и смертности.

Связь темы диссертации с крупными научными программами, основными научно-исследовательскими работами, проводимыми научными

учреждениями. Диссертация выполнена в рамках научно-исследовательского проекта «Инновации в репродуктологии КР» (№ государственной регистрации 0007353) .

Цель исследования. Снизить частоту осложнений у матери и плода / новорожденного путем усовершенствования методики родоразрешения женщин с тяжелой преэклампсией при доношенной беременности

Задачи исследования:

1. Определить частоту успешных вагинальных родов и факторы риска завершения родов путем операции кесарева сечения при попытке вагинальных родов у женщин с доношенной беременностью при тяжелой преэклампсии.
2. Изучить влияние различных методов индукции на течение родов и послеродового периода у женщин с доношенной беременностью, осложненной преэклампсией тяжелой степени.
3. Изучить экономическую эффективность предложенной технологии оказания помощи при тяжелой преэклампсии в случае доношенной беременности.
4. Проанализировать перинатальные исходы у женщин с преэклампсией тяжелой степени при попытке вагинальных родов.

Научная новизна полученных результатов:

1. Впервые дана количественная оценка частоты кесарева сечения (21,0%) у женщин с тяжелой формой преэклампсии с доношенной беременностью при попытке вагинального родоразрешения и определены факторы, повышающие риск оперативного родоразрешения путем кесарева сечения: медикаментозная индукция мизопростолом: ОШ= 2,0 (95% ДИ 1,0 – 4,2), $p=0,049$ и динопростеном: ОШ=7,2 (95% ДИ 3,6 – 14,6), $p<0,001$, отсутствие дородового врачебного наблюдения ОШ = 1,92 (95% ДИ 1,08–3,33), $p=0,03$ и хронический пиелонефрит ОШ= 2,4 (95% ДИ 1,2 – 4,6), $p=0,01$.

2. Впервые в КР, проведенный комплексный сопоставительный анализ медикаментозной индукции родов у женщин с тяжелой преэклампсией, показал возможность родоразрешения через естественные родовые пути в 79,0% случаев, при использовании простагландинов для индукции родов и доказать преимущества использования мизопростола по сравнению с динопростонем, учитывая меньшую вероятность кесарева сечения, меньшую потерю крови в родах и меньшую стоимость препарата.
3. Впервые в сравнительном аспекте уточнены возможные реакции плода и новорожденного в условиях медикаментозной индукции родов при доношенной беременности, осложненной тяжелой преэклампсией, в частности, использование мизопростола потенцирует кратковременную асфиксию при рождении ребенка, а динопростон может быть причиной развития состояний, требующих госпитализации в палату интенсивной терапии.

Практическая значимость полученных результатов:

- Полученные в диссертационной работе сведения о частоте и факторах риска оперативного родоразрешения путем кесарева сечения в родах при попытке вагинального родоразрешения у беременных с тяжелой преэклампсией при доношенной беременности следует использовать для совершенствования работы службы антенатального контроля за беременными.
- Практическому здравоохранению третичного уровня для родоразрешения беременных с преэклампсией тяжелой степени при доношенной беременности рекомендован метод индукции родов мизопростолом, что позволит снизить число осложнений у матери и плода и материальные затраты при оказании помощи при данной патологии.

-Для неонатологов обозначены вероятные нарушения состояния доношенных новорожденных после медикаментозной индукции родов у беременных с тяжелой преэклампсией, что позволит своевременно проводить соответствующие превентивные или лечебные мероприятия для улучшения перинатальных исходов.

Экономическая значимость полученных результатов

В результате оценки эффективности препаратов с использованием показателя ЧБНЛ (число больных, которых необходимо лечить) установлено, что экономический эффект применения мизопростола по сравнению с использованием динопростона составляет $3078 - 50,45 = 3027,55$ сома на каждого вылеченного пациента.

Основные положения диссертации, выносимые на защиту:

1. Частота успешных вагинальных родов при доношенной беременности, осложнившейся тяжелой преэклампсией составляет 79%. В группу риска родоразрешения путем кесарева сечения в родах при попытке вагинального родоразрешения входят женщины, не находившиеся под антенатальным контролем ОШ= 1,92; хроническим пиелонефритом ОШ = 2,4 и получившие индукцию родов простагландинами E2 ОШ =7,2.
2. Индукция родов простагландинами не может проводиться без медицинских показаний, т.к. является фактором риска кесарева сечения, но при тяжелой преэклампсии имеет относительную безопасность и значительную эффективность (97,0%-99,0%).
3. Из простагландинов предпочтение следует отдавать мизопростолу per os в дозе 25 мкг через 2 часа ввиду статистически значимо низкой частоты кесарева сечения, объема кровопотери, утяжеления симптомов преэклампсии в родах, раннего прикладывания ребенка к груди в сравнении

с группой, применивших динопростон ($p < 0,05$), а также выраженной экономической эффективности.

Личный вклад соискателя. Соискателем лично проведен набор материала для проспективного исследования, выкопировка данных из первичной медицинской документации, их ввод в компьютерную базу данных. Кроме того, автором лично проведено наблюдение и лечение 110 беременных, роды которых были индуцированы мизопростолом. Лабораторные и функциональные методы исследования выполнены совместно с сотрудниками лечебных учреждений третичного уровня оказания медицинской помощи.

Апробации результатов диссертации. Результаты работы доложены: на Международном научном форуме «Дни науки КГМА-2019» (Бишкек, 2019); Научно практической конференции молодых ученых «Актуальные вопросы здравоохранения» (Бишкек, 2019).

Полнота отражения результатов диссертации в публикациях. По теме диссертации опубликовано 9 печатных работ, 4 – в изданиях, рекомендованных ВАК КР, 2 - в изданиях, индексируемых системой РИНЦ, 2 - методические рекомендации.

Структура и объем диссертации. Диссертация состоит из введения, обзора литературы, главы материалов и методов исследования, результатов собственных исследований, выводов, практических рекомендаций и списка использованной литературы. Текст диссертации изложен на 145 страницах машинописного текста, содержит 31 таблиц и 9 рисунков. Библиографический указатель составлен в алфавитном порядке и содержит 139 источников, состоит из 69 англо- и 70 русскоязычных источников.

ГЛАВА 1

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Преэклампсия тяжелой степени – уравнение с множеством неизвестных

Проблема преэклампсии (нефропатии или гестоза) вот уже на протяжении многих лет продолжает занимать умы ученых прошлого и нынешнего столетий. Частота гипертензивных нарушений беременности, в число которых входит и преэклампсия тяжелой степени по данным авторов различается и составляет от 5 до 8% [19, 32, 83], 6-12,0% [40] и до 30,0% [112]. Несмотря на то, что в последние десятилетия достигнуты определенные успехи в профилактике и лечении преэклампсии, уровень осложнений, обусловленных ею, высокий и не имеет тенденции к снижению. По данным Росстата (2013 год) [19] при преэклампсии частота развития полиорганной недостаточности достигает 59,2%, материнской смертности – 25-30‰, преждевременных родов – 20-30%, перинатальной смертности – 75,0‰. По данным ВОЗ в странах Азии и Африки одна десятая всех материнских смертей связана с гипертензивными нарушениями [49] и ежегодно 50000 женщин умирают от эклампсии. В Кыргызской республике в структуре материнской смертности за 2016-2018 гг. уровень гипертензивных нарушений по официальным данным колеблется от 22,9% до 19,2% [55]. В структуру гипертензивных нарушений включаются состояния, классифицированные в МКБ 10 [39] как: O.13 Вызванная беременностью гипертензия без значительной протеинурии; O 14.0 Преэклампсия средней степени; O 14.1 Тяжелая преэклампсия.

Таким образом, статистические данные по преэклампсии и эклампсии показывают, что эти виды патологии продолжают быть значимыми в структуре акушерской и перинатальной патологии и влиять на исходы беременностей.

Хорошо известны факторы риска и осложнения гипертензивных нарушений, но, несмотря на прорывы в понимании этиопатогенеза, до настоящего времени остаются невыясненными до конца их причины, патофизиология, нет единой классификации, стандартного подхода к критериям диагноза преэклампсии и, учитывая все это, крайне затруднительны научные разработки прогноза, профилактики и лечения данного осложнения. Многие авторы призывают к разработке единых методов ранней диагностики преэклампсии и внедрению четкого алгоритма ее ведения и лечения [18, 21, 103].

Безусловно, нельзя не согласиться с мнением ВОЗ о том, что в условиях большого количества нерешенных вопросов для предотвращения заболеваемости и смертности необходимо сосредоточить усилия на антенатальном уходе, благодаря которому станет возможным раннее распознавание, предотвращение утяжеления степени преэклампсии и, конечно, бережное родоразрешение [49] до того, как будут уточнены причины, патогенез и будет стандартизован подход к критериям диагноза. Всего этого можно добиться с помощью семейных врачей.

Теорий возникновения преэклампсии во время беременности множество. В числе основных причин преэклампсии ученые в последние годы отмечают тромбофилию, так как считается, что нарушение ранних этапов имплантации и плацентации ведет к неправильной перестройке спиральных маточных артерий и нарушению маточно-плацентарной перфузии [40, 76]. Имеются также сведения о причинной значимости снижения в крови беременных женщин в раннем сроке белка апелина (дисфункция апелиновой системы), приводящее впоследствии к преэклампсии [86]. Некоторые авторы поддерживают генетическую теорию развития гипертензии во время беременности, согласно которой дочери от

матерей с преэклампсией имеют риск преэклампсии в 2 раза больше, чем от матерей с нормальным артериальным давлением во время беременности [64, 65].

Одни авторы считают, что в основе патогенеза преэклампсии лежит повышение уровня кардиотонических стероидов, в основном маринобуфагенина, который синтезируется в плаценте. Все эти процессы ведут к плацентарному фиброзу [24]. Другие полагают, что в основе патогенеза преэклампсии находится синдром эндогенной интоксикации, системного воспалительного ответа, ДВС-синдром, и все они способствуют стремительному переходу преэклампсии или гнойно-септических осложнений из одной стадии в другую, более тяжелую. Риск возникновения преэклампсии или септических осложнений возрастает в разы при наличии соматических заболеваний у матери, в частности, заболеваний мочевыделительной системы [17, 69, 70]. Третьи предлагают гомоцистеиновую теорию развития гипертензии. Повышенный уровень гомоцистеина приводит к повреждению сосудистых структур организма за счет непосредственного цитотоксического влияния на эндотелий, вызывая повреждение сосудистой стенки, усиливает потребление оксида азота и вызывает гиперкоагуляцию [68]. Недавние исследования заключили, что самым главным этиопатогенетическим фактором преэклампсии является присутствие плаценты. Авторы поддерживают иммунную теорию развития преэклампсии, согласно которой аномальная первичная инвазия трофобласта у предрасположенных женщин приводит к гипоксии плаценты и стимулирует выработку факторов, вторично вызывающих все тот же системный воспалительный ответ. Моноциты самопроизвольно начинают синтезировать провоспалительные цитокины и системный воспалительный ответ [42, 83, 91].

Попытки изучения патогенеза преэклампсии проводились и нашей соотечественницей Н. Р. Керимовой [31]. Автор установила роль колебаний интрамембранного содержания лизоформ за счет активизации процесса

перекисидации липидов, которые тесно коррелировали с однонаправленными сдвигами проницаемости мембран эритроцитов, что по мнению ученого является предрасполагающим патогенетическим фактором на микроуровне нарушений метаболической адаптации организма на макроуровне. Таким образом, в патогенезе преэклампсии, по мнению Н. Р. Керимовой лежит феномен структурообразования.

Некоторые авторы утверждают о наличии этнических особенностей течения преэклампсии. Так, Н. В. Протопопова, Л. И. Колесникова и Б. Б. Тудупова отметили особенности течения преэклампсии у женщин-буряток, проживающих в Российской Федерации, которыми названы более тяжелое течение, ранние проявления и нарушения в сосудисто-тромбоцитарном звене [45].

Подтверждается неясность этиологии и патогенеза преэклампсии и исследованиями авторов из Литвы [41], которые отмечают, что предрасположенность к ПЭ может быть наследственной, на нее могут влиять мутации V фактора Лейдена, T235-генный вариант ангиотензина, HLA-DR4 антиген уменьшенное количество фракции C4 комплемента. По мнению авторов, в основе патогенеза преэклампсии находится ишемия органов и тканей, вызванная спазмом кровеносных сосудов, а также повышенная проницаемость сосудов (поражение эндотелия), что проявляется протеинурией, повышением уровня ферментов печени.

Все эти сведения суммированы в рекомендациях ВОЗ, где указано, что «патогенез преэклампсии на настоящий момент еще не до конца изучен; его связывают с нарушениями процессов плацентации на ранних сроках беременности, за которыми следуют общие воспалительные процессы и прогрессирующая эндотелиальная дисфункция» [49].

К факторам риска ПЭ по данным многочисленных исследований относят:

- дефицит витамина D [24];

- острый и рецидивирующий метроэндометрит в анамнезе [17, 20, 44, 58];
- сахарный диабет [6, 17, 52, 61, 95, 119];
- ожирение [6, 44, 61, 95, 102, 118];
- многоплодную беременность [6, 95, 119];
- хроническая артериальная гипертензия у родственников [17, 19, 95, 119];
- заболевания почек и сосудов [17, 33, 34, 52, 61, 119];
- эндокринопатии [20, 44, 95, 119];
- заболевания сердечно-сосудистой системы [17, 20, 51, 58, 61, 75];
- отягощенный акушерский анамнез [20, 60, 63, 64, 65];
- ассоциации между присутствием в генотипе низкофункциональных аллелей в генах рецепторов 1-го и 2-го типов и эндотелиальной синтазы окиси азота (NOS3) [6, 29];
- анемию [44, 52, 61];
- возраст более 31 года [33, 58, 102];
- возраст старше 40 лет или младше 18 лет [16, 58, 61, 95, 119];
- первую беременность [6, 33, 58, 61, 110, 103];
- среднее образование или отсутствие образования [33, 102];
- интервал между родами более 10 лет [6,33,58];
- ПЭ в анамнезе для повторнородящих [6, 33, 61, 44, 95, 119];
- низкий уровень в сыворотке эмбриоспецифического белка PAPP-A до 13 недель беременности [18, 79];
- низкий уровень в сыворотке крови на ранних сроках беременности фактора роста плаценты [18];
- патологические изменения кривых скоростей кровотока в маточных артериях в 11-13 недель беременности [33];
- увеличение уровня марганца (Mn) в крови беременных на ранних сроках коррелирует с повышением артериального давления на поздних сроках [41,

134];

- недостаток уровня МІНА антигена связан с тяжестью ПЭ, а G/G генотип МІНА rs4857304 варианта может изменять риск ПТС среди преэклампсии [71];
- фактором риска преэклампсии может быть и национальность [34];
- генитальная инфекция во время первого триместра беременности [45];
- угроза невынашивания во втором триместре беременности [45];
- климатические условия (низкогорье). Весенне-зимняя сезонность в этих климатических условиях, связанная с возрастающей частотой в эти периоды года спастического, гипоксического и гипотензивного типов погоды [112];
- а также жизнь в сельской местности или маленьком городе [102].

ВОЗ в числе факторов риска отмечает ожирение, хроническую гипертензию и диабет, а также отсутствие в анамнезе успешных беременностей и родов, подростковые беременности и многоплодные беременности [49].

Исходя из представленного многообразия факторов риска, по результатам работ последних лет, в том числе и кыргызских исследователей, становится очевидным, что каждая женщина, так или иначе, попадает в группу риска развития преэклампсии.

В советской литературе гипертензивные нарушения беременных описаны как «поздний токсикоз беременных», который характеризовали по формам – «водянка беременных», «нефропатия» и «эклампсия», затем этот термин эволюционировал в термин «поздний гестоз» с теми же формами. Термин «гестоз», иногда использовали с приставкой «ОПГ-гестоз».

До настоящего времени в Российских публикациях можно встретить диагноз «нефропатия беременных», хотя от этого термина уже давно отошли почти все страны. В соответствии с международной классификацией болезней X пересмотра в 1992 году [39] вместо нефропатии был введен термин преэклампсия. Деление

преэклампсии проведено на средне тяжелую и тяжелую. В Федеральных клинических рекомендациях России [60] классификация дана именно в соответствии с МКБ-Х.

В некоторых литературных источниках можно встретить даже собственные классификации гипертензивных нарушений. Например, классификация Р. Н. Степановой [57]. Встречается даже деление на раннюю и позднюю преэклампсию. Прошло уже 20 с лишним лет со дня опубликования МКБ-Х, но далеко не все страны придерживаются принятой классификации, скорее всего потому, что она не совсем совершенна и удобна.

В последнем руководстве ВОЗ [49] рекомендовано преэклампсию делить на легкую и тяжелую, а осложнениями преэклампсии считать эклампсию и HELLP-синдром. Этому же мнению придерживаются Европейские и Американские авторы [130, 131]. Но все же существует множество альтернативных мнений и единой классификации гипертензивных нарушений и, в частности, преэклампсии на сегодняшний день не существует, что также затрудняет поиски прогноза, профилактики и лечения.

В Кыргызской республике используется классификация, рекомендованная ВОЗ, которая подразделяет преэклампсию на две степени – легкую и тяжелую и уровень протеинурии 0,3 г в суточной моче считается значительным.

Безусловно, когда нет единого мнения о классификации, нет его и в критериях диагноза. На сегодняшний день, все авторы сходятся во мнении, что преэклампсия – заболевание, присущее только беременным и возникающее не ранее, чем в 20 недель. А далее можно встретить множество разногласий. По поводу уровня протеинурии – 3 грамма белка в моче или 5 грамм [94], по поводу артериального давления [92], по поводу тактики ведения – сколько времени можно выждать или сразу же родоразрешать и т.д.?

В качестве метода ранней диагностики преэклампсии некоторые авторы предлагают использовать определение поверхностного натяжения сыворотки крови, которое, по мнению авторов, отражает реологические свойства крови [67].

В определении степени тяжести ПЭ предлагают использовать особенности ангиогенного дисбаланса – уровень проангиогенного и антиангиогенных факторов сыворотки крови [25].

Критерии оценки тяжести ПЭ пытались разрабатывать и Кыргызские ученые. Так, Н. Р. Керимовой [30] разработана шкала оценки прегестоза по ранжированию структурообразования с определением индекса структурной альтерации. По мнению автора, она позволяет повысить точность диагностики тяжести гестоза. Из всего вышеперечисленного можно заключить, что и в критериях степени тяжести, и в диагностике самой преэклампсии также нет единого мнения.

Наиболее частыми осложнениями преэклампсии являются преждевременные роды [7, 94, 122, 126], задержка внутриутробного развития плода [37], эклампсия, HELLP-синдром, преждевременная отслойка плаценты с кровотечением, обусловленным ДВС-синдромом [7, 44, 121], слабость родовой деятельности [22].

По мнению всех авторов, в условиях не установленной причины заболевания, патогенеза и критериев диагностики единственным методом лечения преэклампсии, особенно тяжелой ее формы, на сегодняшний день, является родоразрешение [32, 41, 49, 95, 119]. В наиболее поздней работе Кыргызского автора Д. К. Игликова указано на то, что до родоразрешения возможно ограниченное проведение инфузионно – трансфузионной терапии для введения сульфата магния на фоне гипотензивной терапии [27].

Действительно, на сегодняшний день, сульфат магния, при его внутривенном капельном введении, является общепризнанным симптоматическим

методом лечения тяжелой преэклампсии, имеющим целью профилактику судорожного синдрома (эклампсии) [32, 41, 49, 51]. В период проведения магниальной терапии можно провести профилактику СДР-плода при недоношенном сроке беременности и отсрочить родоразрешение на несколько дней. Нельзя не отметить существующие противоречивые мнения по поводу влияния сульфата магния на сократительную деятельность матки. Так, некоторые авторы считают, что введение сульфата магния существенно снижает сократительную способность матки, а также повышает вероятность госпитализации ребенка после рождения в реанимационное отделение [88, 90, 91], а другие отмечают благотворное влияние сульфата магния на состояние шейки матки при индукции родов. Авторы считают, что именно эффект мышечного расслабления может играть положительную роль в индукции родов при доношенном сроке беременности и преэклампсии тяжелой степени. В этом случае, возможно, простагландины для индукции родов и сульфат магния имеют взаимно потенцирующее действие [89].

Антигипертензивное лечение, по мнению авторов, безусловно показано при гипертензивных нарушениях беременности [32, 41, 49].

Что касается методов профилактики и прогнозирования ПЭ, то мнения ученых крайне многообразны. Первичная профилактика преэклампсии является предметом споров и активных научных исследований.

К методам профилактики авторы относят:

- прием малых доз аспирина (75 мг. в сутки) во время беременности при имеющихся факторах риска [32, 41, 95, 119];
- прием препаратов кальция (1 г. в сутки) может быть методом уменьшения риска ПЭ до 50% [32, 41, 42, 95, 119].

Эти меры профилактики одобрены ВОЗ [49].

- имеются сведения о целесообразности профилактического приема витамина D в дозе 2000 МЕ [24];
- определение в сыворотке крови PAPP-A (связанный с беременностью плазменный протеин А) – снижение в первом триместре <5-й процентиля [49];
- выявление групп риска (первая беременность, ПЭ в анамнезе, ожирение и т.д. [49], возраст беременной [130];
- определение индекса резистентности [49];
- AFP (альфа фетопротеин) – необъяснимое другими причинами повышение во втором триместре [49];
- hCG (хорионический гонадотропин) – повышение во втором триместре > 3 МоМ [49];
- ингибин А – повышение в первом или втором триместре [49];
- sFlt-1 и PlGF. Повышение уровня sFlt-1 фиксируется за 5 недель до клинических проявлений преэклампсии. Этим изменениям в свою очередь предшествует низкая плазменная концентрация свободного PlGF, отмечающаяся на 13-16 неделе беременности [49];
- оценка всех социально-биологических анамнестических характеристик матери, показатели биофизических и биохимических маркеров [33];
- прогностическими маркерами развития ПЭ в поздних сроках беременности являются хронический пиелонефрит, повышение А/Д в первом триместре, прибавка в весе во время беременности [38].

В одной из последних публикаций все же отмечено, что единственно реальным средством профилактики материнской смертности при преэклампсии был и остается антенатальный контроль и своевременные роды. Однако, обнаружение ранних специфических биомаркеров плацентарной дисфункции открывает новые возможности прогнозирования [84].

Попытки выявить критерии прогноза предпринимались и нашими соотечественниками. Так, в работе Е. А. Кибец [32] представлена модель прогноза преэклампсии на основе оценки гемодинамического статуса Г. С. Биялиева [14] предлагала прогнозировать гестоз по активности структурообразования крови. Сохранение твердокристаллического полиморфизма более 24 часов по мнению автора свидетельствует о последующих осложнениях. Н. Р. Керимова [30] прогнозирование и профилактику гестоза строила на основе изучения мембран эритроцитов. В работе В. Е. Плашкевич определено, что беременные с тяжелыми формами гестоза относятся к группе риска по развитию кровотечений и для их прогнозирования во время кесарева сечения необходима оценка состояния гемостаза во время кожного разреза и отделения и выделения последа [44].

Таким образом, учитывая многообразие предлагаемых методов прогноза нельзя не согласиться с мнением авторов из Узбекистана. [38] о том, что «в настоящее время ни один из методов прогнозирования ПЭ не может быть рекомендован в качестве универсального скринингового теста для определения степени риска ПЭ, потому что имеется не менее 40 теорий этиологии и патогенеза ПЭ».

Как видно из представленных материалов, преэклампсия и гипертензивные нарушения беременности в целом являются одной из актуальных проблем современного акушерства.

В Кыргызской республике эта проблема также актуальна. В структуре материнской смертности на протяжении последних десяти лет гибель матерей от гипертензивных нарушений занимает одно из лидирующих мест, то уступая, то опережая септические осложнения и все вопросы, волнующие акушеров стран постсоветского пространства и дальнего зарубежья, также актуальны и для Кыргызского акушерства.

Таким образом, на сегодняшний день дискуссионными и невыясненными являются почти все вопросы, касающиеся преэклампсии. Вот почему нельзя не согласиться с руководством ВОЗ по профилактике и лечению преэклампсии, в котором указывается, что сейчас необходимо сосредоточить свое внимание на раннем распознавании преэклампсии, недопущении ее осложнений, перехода из одной степени тяжести в другую и выборе наиболее бережного метода родоразрешения [47].

1.2. Родоразрешение при преэклампсии тяжелой степени: современный взгляд на возможности

Целесообразность быстрого родоразрешения при преэклампсии не вызывает сомнений авторов, но по поводу его сроков ведутся активные дебаты. Общепринятым на сегодняшний день является лишь мнение о том, что родоразрешение является единственным методом лечения преэклампсии [41,32,73,95,119]. В условиях отсутствия знания этиологии и патогенеза только родоразрешение может остановить развитие заболевания, сохранить жизнь матери и во многих случаях ее ребенка.

Не вызывает сомнений у авторов необходимость досрочного родоразрешения при преэклампсии в сроке 37 полных недель гестации и более [32, 41, 49, 95, 119].

По поводу сроков родоразрешения при недоношенном плоде в последние годы все чаще в литературе можно встретить и альтернативные мнения, которые учитывают интересы ребенка [41, 95, 119]. Авторы из Казахстана [23] отстаивают тактику пролонгирования беременности во избежание осложнений со стороны плода, связанных с его незрелостью (респираторный дистресс синдром, кровоизлияние в мозг, некротический энтероколит). В будущем у новорожденных,

родившихся от матерей с ПЭ, могут быть расстройства нервной системы [77]. По данным недавних исследований в Судане подтверждено, что у женщин с преэклампсией снижение скорости конечного диастолического кровотока в пупочной артерии статистически значимо ассоциировалось с неблагоприятными перинатальными исходами (низкий вес, низкая оценка по шкале Апгар и РДСН) [109].

Имеются интересные сведения, в которых установлено влияние генотипа на перинатальные исходы. Нарушение маточно-плацентарного и фето-плацентарного кровотока II-III степени в когорте беременных с преэклампсией и полиморфизмом гена eNOS встречалось более чем в 2 раза чаще, чем в когорте беременных с преэклампсией и нормальным генотипом [37]. Если учитывать такого рода данные, то не преэклампсия влияет на перинатальные исходы, а генотип женщины, и пролонгирование беременности в интересах плода возможно.

По данным авторов из Кыргызстана [6] установлено, что именно наличие гестоза у беременных обуславливает задержку внутриутробного развития плода и доказана прямая корреляционная зависимость между уровнем ранней неонатальной смертности и степенью тяжести преэклампсии. По результатам обзора доказательных данных D. Churchill, L. Duley, J. G Thornton. [81] установлено, что у женщин с преэклампсией в сроках беременности 24-34 недели выжидательная тактика связана со снижением заболеваемости ребенка и требуется больше данных для более очевидного доказательства этого утверждения. По этому вопросу недостаточно доказательных исследований. По результатам популяционного ретроспективного когортного исследования влияния преэклампсии на массу тела новорожденных в Китае установлено, что до 36 недель гестации вес детей, рожденных от матерей с гипертензивными нарушениями, статистически значимо ниже, чем вес детей от нормотензивных женщин, но в последующем в сроках беременности более 37 недель вес детей не

имеет статистически значимых отличий. Вес доношенных детей от матерей с гипертензивными нарушениями соответствует гестационному возрасту [138]. В другом исследовании отмечено, что вес новорожденных от матерей с преэклампсией в доношенном сроке был статистически значимо ниже, чем от матерей с нормальным артериальным давлением [105]. И снова необходимы дополнительные исследования.

Что касается времени родоразрешения при доношенной беременности, то все исследователи, руководства и протоколы свидетельствуют в пользу родоразрешения во временном промежутке 24-48 часов. В этот период времени врачам необходимо стабилизировать при необходимости состояние больной, выбрать метод родоразрешения и осуществить его. И тут снова возникает вопрос, каким образом провести роды?

Выбор метода родоразрешения при преэклампсии легкой степени менее дискуссионен. Большинство авторов придерживаются мнения о положительном влиянии родов через естественные родовые пути и положительно относятся к индукции родов [49, 75, 95, 123]. Но в отношении преэклампсии тяжелой степени вопрос родоразрешения остается предметом дискуссий.

Некоторые авторы из России придерживаются мнения, что самостоятельные роды являются усугубляющим течением преэклампсии фактором. На фоне длительного родового акта, кровопотери, общей физической нагрузки тяжесть патофизиологических процессов может нарастать [3]. Только абдоминальное родоразрешение и как можно быстрее позволяет бережно прервать патологический процесс у матери. В отношении ребенка имеются мнения о том, что естественное родоразрешение вызывает срыв адаптационных возможностей плода и осложненное течение неонатального периода [54]. Российские авторы констатируют значительно более частое применение кесарева сечения.

И все же в Российских Федеральных клинических рекомендациях (2013) [60] указывается о том, что кесарево сечение не является единственным методом родоразрешения при преэклампсии тяжелой степени. Плановые роды через естественные родовые пути признаны менее стрессорными для гемодинамики матери и снижают частоту респираторных осложнений у ребенка. «Возможность родов через естественные родовые пути должна быть рассмотрена во всех случаях ПЭ (в том числе тяжелой)» [57].

Отсутствие статистически значимых различий в частоте вероятности возникновения асфиксии у детей, родившихся путем кесарева сечения по сравнению с родами через естественные родовые пути от матерей с преэклампсией тяжелой степени подтвердила в своем исследовании соотечественница Б. К. Барыктабасова [6].

Казахские авторы также утверждают, что роды через естественные родовые пути гораздо благоприятнее оперативных [23].

Литовскими акушерами однозначно признано более благоприятным родоразрешение через естественные родовые пути при «зрелой» шейке матки у женщин с тяжелой преэклампсией [41]. В то же время имеются результаты исследований, опубликованные в журнале *Hypertension in pregnancy*, которые свидетельствуют о том, что степень «зрелости шейки матки» не имеет ключевого значения и не является фактором риска кесарева сечения при доношенном сроке беременности и преэклампсии [122]. Кроме этого, Американский колледж акушеров-гинекологов рекомендует рассматривать возможность индукции даже при «незрелой» шейке матки у женщин с преэклампсией [95]. Некоторые авторы указывают на то, что основной причиной оперативного родоразрешения при тяжелых формах преэклампсии обычно бывает страх врача перед внезапным началом осложнений и желание завершить роды до возникновения этих осложнений. Однако, при оптимальной оценке состояния пациентки риск смерти

низкий даже в случае развития осложнений. Кроме того, существуют симптомы и знаки, предшествующие усугублению тяжести преэклампсии, при наличии которых необходимо произвести кесарево сечение. Врачам удалось снизить частоту кесарева сечения при тяжелой преэклампсии с 95% до 41% [124].

В Американских рекомендациях тактика выжидания при доношенном сроке и преэклампсии тяжелой степени не рекомендована. По мнению американских экспертов, после определения акушерской ситуации (гестационного возраста, степени зрелости шейки матки и состояния матери и плода) необходимо стремиться к самостоятельным родам [95].

В рекомендациях Университета Квинсленда также отдается предпочтение вагинальным родам [119].

В рекомендациях ВОЗ [49] указано, что при преэклампсии легкой степени и доношенной беременности предпочтительна индукция родов через естественные родовые пути. Отмечено также, что «у женщин с легкой преэклампсией, в отношении которых применялась индукция родов, наблюдалось снижение риска тяжелой систолической и диастолической гипертензии (≥ 170 мм рт. ст. и ≥ 110 мм рт. ст. соответственно)» и не было статистически значимых различий в частоте ухудшения состояния матери и ребенка [49]. По поводу индукции родов при ПТС имеются и положительные и отрицательные рекомендации.

В последние годы рост частоты оперативного родоразрешения признан проблемой современного акушерства. Мероприятиям по снижению количества кесаревых сечений посвящено множество исследований, самым крупным, из которых является руководство ВОЗ [49]. Одни авторы, в случае тяжелой преэклампсии, считают, что необходим индивидуальный подход – оценка эффективности проводимой терапии, состояния родовых путей, маточно-плацентарного кровотока, внутриутробного плода [1] и не исключают возможность самостоятельных родов. Скорее всего, в клинический протокол

уложить такую ситуацию очень трудно. Другие все же рекомендуют сосредоточиться на отработке более четких критериев пределов безопасности индукции родов, которые позволят снизить частоту кесарева сечения при тяжелой преэклампсии [124, 128]. И все же сегодня, частота кесарева сечения, особенно у первородящих женщин с гипертензивными нарушениями беременности, на 10% выше, чем у женщин с нормальным артериальным давлением. Беременные с гипертензивными нарушениями могут составить целевую группу для снижения частоты кесарева сечения [114, 117].

На сегодняшний день в качестве альтернативы оперативному родоразрешению известна индукция родов [4, 10, 17], которая может служить профилактической мерой для сохранения здоровья матери и/или плода «в тех случаях, в которых, по мнению врача, риски, связанные с ожиданием спонтанного начала родов, превышают риски, связанные с сокращением продолжительности беременности благодаря индукции» [47]. В число таких ситуаций включены и гипертензивные нарушения беременности [50]. В случае преэклампсии тяжелой степени возможность индукции родов тоже должна рассматриваться при условии стабильного состояния матери и внутриутробного плода [49, 95, 125].

Таким образом, метод родоразрешения для тяжелой преэклампсии и преэклампсии в целом на сегодняшний день остается предметом дискуссий: выжидание или активность в зависимости от срока беременности, кесарево сечение или индуцированные роды через естественные родовые пути?

1.3. Методы индукции родов в современном акушерстве и возможности их применения при преэклампсии

Индукция родов – это один из наиболее популярных в современном акушерстве методов, призванный снизить число оперативного родоразрешения

[10,137]. Кесарево сечение, являясь полостной родоразрешающей операцией, ведет к большому количеству осложнений (септические осложнения, кровотечения, негативное влияние анестезиологических препаратов и т.д.). Кроме того, женщина после кесарева сечения остается с рубцом на матке, что осложняет каждое последующее оперативное вмешательство и ограничивает желаемое количество детей [13]. Последние исследования свидетельствуют о том, что индукция родовой деятельности снижает риск кесарева сечения в доношенном сроке беременности [2, 91, 137] и повышает его в недоношенном сроке [111]. В то же время до сих пор существуют альтернативные мнения исследователей, которые утверждают, что индукция родов снижает риск кесарева сечения при родах до 40 недель и повышает его после 40 недель гестации [132, 133, 136].

Все авторы сходятся во мнении о необходимости продолжения исследований по определению рисков и благоприятных исходов индукции для стандартизации показаний, так как до сих пор не разработаны четкие критерии для возможности проведения индукции родов при многих состояниях (при преэклампсии, сахарном диабете, многоплодной беременности, крупном плоде, маловодии, сердечной патологии и заболеваниях печени матери, гастрошизисе ребенка и т.д.) [48, 111].

Дальнейшие исследования необходимы для того, чтобы дать женщинам наиболее достоверную информацию для правильного и осознанного выбора своего родоразрешения [111]. В настоящее время существует даже понятие превентивной (плановой) индукции, определение границ допустимости которой тоже крайне необходимо, т.к. в любой момент проведения индукции могут возникнуть осложнения (гиперстимуляция, отслойка плаценты, изменение сердечной деятельности плода и т.д.). По мнению большинства авторов, индукция по желанию беременной или, тем более, по желанию врача недопустима [5, 22, 26, 48]. Для проведения индукции родов в первую очередь необходимы показания, а

затем уже согласие женщины с предварительным объяснением ей рисков и благоприятных исходов [48].

T. Kawakita, U. M. Reddy, C. C. Huang et.al на основе возраста, расы, роста, веса, осмотра шейки матки, уровня артериального давления, наличия или отсутствия сахарного диабета создали даже онлайн калькулятор и мобильное приложение, которые прогнозируют вероятность вагинальных родов после индукции на основе индивидуальных характеристик [97].

По мнению ряда авторов, показания к проведению индукции должны быть расширены, так как превентивная индукция связана с более благоприятными исходами. Результаты недавних мета-анализов выявили выгоду и благоприятность некоторых типов «непоказанных» индукций родов. Авторы пришли к выводу о необходимости расширения показаний к индукции родов [115].

Частота применения индукции родов растет из года в год и составляет от 10 до 30%, а иногда до 50% от общего числа срочных родов [32, 48, 62].

На сегодняшний день известные методы индукции родов подразделяются на медикаментозные и механические. Кроме них, существуют сведения о способности индуцировать роды путем лечебной физкультуры и физиотерапии [62], но в доказательных литературных источниках не найдено подтверждения такого рода сведений.

К медикаментозным методам индукции можно отнести применение инфузии окситоцина, синтетических и натуральных простагландинов (E1 и E2) и принятого не во всех странах применение антигестагена мифепристона.

К механическим методам относят амниотомию, отслаивание плодных оболочек, дилататоры шейки матки (катетер Фоллея, ламинарии).

Первым синтезированным полипептидным гормоном, применяющимся для индукции родовой деятельности, является окситоцин. Он активизирует фосфолипазу

С и повышает концентрацию кальция в клетках, тем самым вызывая сокращения гладкой мускулатуры.

Исследования по сравнению эффективности окситоцина и амниотомии можно встретить в научных публикациях, начиная с 60-х годов прошлого столетия [131, 132]. До сих пор инфузия окситоцина широко распространена в качестве медикаментозного метода индукции родов и в качестве средства стимуляции родовой деятельности. Режим дозирования начинается с 5 ЕД окситоцина, разведенного в 500 мл изотонического раствора, вводимого с начальной скоростью 6-8 капель в минуту. Затем режим дозирования зависит от клинической ситуации. Инфузию окситоцина следует применять при «зрелой» шейке матки, т.е. степени ее зрелости ≥ 6 баллов по шкале *Bishop*. Безусловно, при применении окситоцина имеются и свои недостатки – дискоординация родовой деятельности, дистресс плода, материнский травматизм. Кроме того, окситоцин требует в основном горизонтального положения женщины во время родов, ограничения ее движений. Хранение самого препарата связано с необходимостью соблюдения условий низкой температуры и темноты. Все вышеперечисленные условия делают применение окситоцина несколько затруднительным в странах с ограниченными ресурсами и диктуют целесообразность поиска более доступных и применимых приемлемых препаратов для индукции родов.

С начала 90-х годов прошлого столетия, со времени открытия простагландинов, эти препараты стали все шире применяться в акушерской практике, как альтернатива окситоцину, благодаря своей способности расслаблять гладкую мускулатуру шейки матки, способствовать ее раскрытию путем увеличения концентрации эластазы, гликозаминогликана и гиалуроновой кислоты в ней. В итоге, увеличивая концентрацию кальция в клетках простагландины способствуют сокращению мышц самой матки. Таким образом, простагландины способствуют созреванию шейки матки и пригодны для индукции родовой

деятельности. Они имеют более приемлемые формы выпуска (таблетки, гель), не нуждаются в особых условиях хранения и имеют более доступные пути введения (влагалищный, пероральный, буккальный, интрацервикальный).

Натуральные простагландины (E2) вводятся во влагалище или интрацервикально в виде таблеток или геля. При необходимости дозу препарата можно повторить.

К **синтетическим прогестагландинам (E1)** относится препарат мизопростол (*Cytotec*), который изначально был синтезирован для лечения язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки, но впоследствии благодаря своему выраженному влиянию на мускулатуру беременной матки он был признан ВОЗ в качестве препарата для индукции родов [48]. Основным преимуществом мизопростола является его низкая цена и простота применения в виде таблеток во влагалище и per os.

В большинстве публикаций из России обнаружены рекомендации к применению в качестве метода подготовки шейки матки к родам и индукции родов прием мифепристона (RU-486). Это синтетический стероидный антипрогестин, который блокирует действие прогестерона за счет конкурентного ингибирования его рецепторов. Активностью простагландинов он не обладает. Активностью простагландинов он не обладает. Повышает сократительную способность миометрия, стимулируя высвобождение интерлейкина-8 в хориодецидуальных клетках и повышая чувствительность миометрия к простагландинам.

Следует отметить, что мифепристон не вошел в качестве метода индукции или преиндукции родов ни в Рекомендации ВОЗ по индукции родов [48], ни в Рекомендации по индукции родов Австралийского университета Квинсленда [120]. В Рекомендациях NICE (2008) [47] отмечено, что мифепристон может быть

предложен в качестве метода индукции только лишь женщинам с антенатальной гибелью плода при доношенной беременности.

Многочисленные русскоязычные источники свидетельствуют о безопасном применении мифепристона при доношенной беременности и живом плоде [5, 26, 60, 67].

Авторы из Таджикистана констатируют, что мифепристон в Таджикистане для индукции родов запрещен, но полученные результаты, опубликованного в 2013 году исследования, свидетельствуют о целесообразности дальнейшего изучения механизмов совместного применения мифепристона и мизопростала в качестве преиндукции и индукции родов и живом плоде [52].

В России, напротив, не рекомендованным методом индукции родов признано применение мизопростала [5], а мифепристон, окситоцин и простагландин E2 (препидил-гель) рекомендованы в качестве методов индукции родов. А авторы указывают на низкую частоту кесаревых сечений при использовании мифепристона (26,0%), низкий уровень родового травматизма (28,0%) (разрывы шейки матки) и удовлетворительное состояние детей при рождении [3].

Единичны исследования, посвященные применению мифепристона при доношенном сроке беременности и живом плоде, вошли в базу доказательных данных. Так, авторами из Индии установлено повышение частоты вагинальных родов и снижение частоты необходимости реанимации новорожденных при использовании мифепристона в дозе 200 мг. в сравнении с плацебо [115].

Мифепристон в качестве метода индукции родов не принят и клиническими протоколами Кыргызстана [56].

Основное количество доказательных исследований посвящено сравнению сроков проведения индукции, режимам дозирования, сочетанию методов в

зависимости от состояния «зрелости» шейки матки в отношении окситоцина, а также натуральных и синтетических простагландинов.

Индийские исследователи представили данные о целесообразности проведения индукции родов в 40 недель +6 дней интрацервикальным введением динопростона. Авторы считают, что такими мероприятиями можно снизить частоту кесаревых сечений и предотвратить различные осложнения со стороны матери и плода [128].

По результатам сравнения влагалищного применения мизопростола и динопростона (простагландин E2) выявлен выраженный экономический эффект мизопростола, статистически значимо короткий интервал преиндукции при его применении и меньшее использование окситоцина для стимуляции родовой деятельности [36].

При сублингвальном применении мизопростола в дозе 25 мкг. через 4 часа отмечен низкий уровень оперативных родов (22%), неэффективной индукции (1,4%), гиперстимуляции матки (1%) и необходимости оказания реанимации новорожденным (1,4%) [85].

В то же время именно такое применение мизопростола связывают с гиперстимуляцией матки результаты обзора доказательных данных, проведенного в 2009 году [85].

При сравнении вагинального введения мизопростола в дозе 50 мкг. и динопростона в дозе 10 мг. выявлен более короткий интервал индукции при применении мизопростола - (8 часов), а при применении динопростона – 12 часов и отсутствие статистически значимой разницы в оценке новорожденных по шкале Апгар, в частоте кесаревых сечений и веса детей [78].

При сравнении материнских и перинатальных исходов родов между применением мизопростола per os и инфузии окситоцина установлено отсутствие статистически значимых различий в интервале до родов, но в группе женщин,

применивших мизопростол, было достоверно меньше детей с оценкой по шкале Апгар на 5-й минуте <7 баллов [53].

В исследовании, сравнивающем эффективность применения инфузии окситоцина, мизопростола *per os* и мизопростола *per vaginum*, получены результаты о том, что кесаревых сечений было больше в группе, применявших окситоцин в сравнении с мизопростолом. В то же время, интервал индукция – роды был короче в группе окситоцина и мизопростола *per os* в сравнении с мизопростолом *per vaginum*. Таким образом, метод индукции родов применением мизопростола признан многообещающим [53, 116].

Сравнение комбинированного применения мизопростола *per vaginum* 25 мкг. каждые 4 часа и катетера Фоллея при «незрелой» и недостаточно зрелой шейке матки с только мизопростолом *per vaginum* 25 мкг каждые 4 часа показало большую эффективность комбинированного применения мизопростола. Время индукции укорачивается на 3 часа [16].

В результате сравнения применения мизопростола *per vaginum* 25 мкг каждые 6 часов и динопростона 0,5 мг *per vaginum* каждые 6 часов при недостаточной «зрелости» шейки матки установлено отсутствие статистически значимых различий в частоте кесаревых сечений между группами и статистически значимо более частую необходимость родостимуляции окситоцином в группе динопростона *per vaginum*. Сравнение мизопростола с динопростоном показало укорочение интервала до на 8 часов [15].

По данным исследований ученых Республики Казахстан сравнение введения окситоцина, мизопростола *per vaginum* и мизопростола *per os* показало худшие перинатальные исходы в виде большего количества асфиксий в группе всех индуцированных родов, хотя влияния методов индукции родов на развитие осложнений родового акта у матери не выявлено. При пероральном введении

мизопростол в отличие от вагинального выявлено более быстрое развитие родовой деятельности [8].

При антенатальной гибели плода по данным исследований рекомендован мизопростол интравагинально 50 мкг каждые 6 часов. Интервал до начала родов в среднем составил 14,68 часов. Отмечено минимальное количество осложнений, таких как озноб и лихорадка (5%), задержка плаценты (2%) и гипотоническое кровотечение (2%) [76]. При сравнении применения мизопростол интравагинально, мизопростол per os, динопростона интравагинально в связи с антенатальной гибелью плода для индукции родов установлено, что интравагинальный мизопростол более эффективен, чем примененный перорально. Он настолько же высоко эффективен как интравагинальный динопростон, но дешевле и проще в хранении [108].

Сравнение перорального введения мизопростол 50 мкг. 3 раза через 3 часа, интравагинального мизопростол 25 мкг. 3 раза через 3 часа и приема хинина гидрохлорида 0,05 г 4 раза через 15 минут с последующим применением окситоцина 0,2 мл внутримышечно 5 инъекций через каждые 30 минут для индукции родов в доношенном сроке беременности показало отсутствие достоверных различий в продолжительности родов, кровопотере и оценке новорожденных по шкале Апгар при рождении. 85% детей были оценены на 8 баллов. Отмечена лишь статистически значимо большая частота дискоординации родовой деятельности в группе приема интравагинального мизопростол [16].

В рекомендациях ВОЗ [49] отмечено положительное влияние перорального применения 25 мкг мизопростол через каждые 2 часа в сравнении с интравагинальным применением 25 мкг через 6 часов на состояние новорожденных. «Пероральное применение мизопростол характеризовалось снижением риска оценки состояния новорожденного по шкале Апгар ниже 7

баллов на 5-й минуте жизни». Также при пероральном введении мизопростола в сравнении с вагинальным, роды чаще заканчиваются в пределах 24 часов.

Что касается механических методов индукции родов, то их можно отнести в разряд вспомогательных, т.к. практически всегда после их применения возникает необходимость в дополнительной стимуляции родовой деятельности.

В рекомендациях ВОЗ [49] амниотомия не рекомендована как самостоятельный метод индукции родов. В качестве метода индукции рекомендован баллонный катетер, но доказательство этого метода низкого качества. В основном хорошие результаты отмечены при комбинированном применении баллонного катетера и инфузии окситоцина [49]. При применении механических методов индукции родов отмечена высокая частота слабости родовых сил (50-76,2% случаев) и инфекционных осложнений в послеродовом периоде (24%), болезненные ощущения при использовании дилататоров шейки матки (28,7%). Достоверно чаще асфиксия новорожденных наблюдается в группах индуцированных родов и особенно при применении простагландинов [43, 46, 62].

Исходя из всего вышесказанного, становится очевидным, что до настоящего времени нет единого взгляда исследователей и врачей на показания к индукции родов, ее методы и режимы, а также наиболее благоприятные комбинации.

Все это касается и такого частого осложнения беременности как преэклампсия и, особенно, тяжелой степени, в отношении которой также нет четких рекомендаций, хотя большинство современных авторов сходятся во мнении, что при преэклампсии тяжелой степени более благоприятны роды через естественные родовые пути и их возможность должна быть рассмотрена в любом случае [49, 88, 95, 103].

Приведенные выше литературные данные, несмотря на свое многообразие, не затрагивают возможности индукции при гипертензивных нарушениях беременности. Анализируя и суммируя изученные литературные источники,

можно сказать, что определенных рекомендаций по индукции родов при преэклампсии можно будет ожидать только лишь при стандартизации классификации гипертензивных нарушений и выработке единого подхода к их лечению.

В последних рекомендациях ВОЗ по индукции родов (2014) [48] указано, что индукция родов и стимуляция родовой деятельности при гипертензивных нарушениях беременности не вошла в перечень вопросов руководства. Этот вопрос будет освещен в отдельном руководстве.

Имеющиеся на сегодняшний день сведения об индукции родов при гипертензии беременных и преэклампсии легкой степени достаточно однозначны – индукция родов приветствуется при этих нозологиях [48, 49, 93, 97, 99]. Вопрос в выборе препарата для индукции и сроках родоразрешения.

Проводимые исследования касаются и экономической стороны вопроса. По мнению одних авторов при гипертензии беременных и преэклампсии легкой степени индукция родов дешевле и эффективнее, чем тактика выжидания (ожидания самостоятельных родов) [87, 101, 104], а другие считают, что не имеется разницы между исходами и стоимостью индукции родов и консервативным ведением преэклампсии легкой степени [80, 107]. Последние исследования выявляют факторы, влияющие на неудачную индукцию при гипертензивных нарушениях беременности. Так, по данным Rossana Mariana Carvalho de Paiva Marques, Alex Sandro Rolland Souza et al. [106] факторами, влияющими на успех вагинальных родов, индуцированных мизопростолом, являются степень зрелости шейки матки ($Bishop \geq 4$) и повторные роды, независимо от того были они с гестационной гипертензией или нет. По мнению Christopher J. Robinson, Elizabeth G. Hill, Mark C. Alanis et al. [88] ожирение беременной с преэклампсией снижает успех индукции родов. Риск кесарева сечения увеличивается даже при небольшом увеличении индекса массы тела.

Интересное исследование опубликовано учеными из Швейцарии [72]. В нем оценен риск преждевременной отслойки плаценты у женщин с преэклампсией, роды которых индуцированы мизопростолом и динопростом. Отслойка плаценты клинически развилась у 1,5% женщин, применявших мизопростол и у 1,3%, применявших динопростон. Затем проведено гистологическое исследование плацент и выявлено, что гистологически отслойка плаценты была в 1,3% случаев мизопростола и в 5,4% случаев динопростона ($p = 0,03$). Таким образом, преждевременная отслойка плаценты выявилась статистически значимо чаще в группе женщин с преэклампсией, применивших динопростон, чем в группе, применивших мизопростол.

Исследованы материнские и перинатальные исходы у женщин с и без преэклампсии, роды которых были индуцированы мизопростолом. Полученные результаты свидетельствуют об отсутствии влияния мизопростола на вышеуказанные исходы у женщин, независимо от того имеется у них преэклампсия или нет [106, 128].

С помощью вопросников авторами Denise Bijlenga , Corine M. Koopmans, Erwin Birnie et al. [93] было определено качество жизни женщин с преэклампсией после индукции родов и после выжидательной тактики. По результатам установлено, что несмотря на видимый клинический успех индукции, долгосрочное качество жизни женщин было одинаковым после применения индукции и после выжидательной тактики при преэклампсии.

Некоторыми авторами рассматривается даже выжидательная тактика при тяжелой преэклампсии в недоношенном сроке беременности. По данным L.A. Magee, P. J. Yong, V. Espinosa et al. [104] необходимы дальнейшие исследования, сравнивающие выжидательную тактику с индукцией родов при недоношенной беременности ,осложнившейся преэклампсией тяжелой степени. Необходимы четкие показания для родов при выжидательной тактике. Рекомендации о

возможности пролонгирования беременности в сроках 34 – 36 недель обнаружены и в руководстве ВОЗ по профилактике и лечению преэклампсии [49].

По поводу преэклампсии тяжелой степени единого мнения нет, хотя наши соотечественники [56] констатируют необходимость внедрения новых методов индукции родов при преэклампсии тяжелой степени. Акушеры Кыргызской республики поддерживают мнение о необходимости увеличения естественного родоразрешения при преэклампсии тяжелой степени [29, 56].

В Российских клинических протоколах по индукции родов отмечено, что при преэклампсии тяжелой степени необходимо родоразрешение путем кесарева сечения [5]. Вопрос о методах индукции родов даже не рассматривается. В то же время в Федеральных Российских клинических рекомендациях, посвященных гипертензивным расстройствам во время беременности, в родах и послеродовом периоде [60] отмечено, что «возможность родов через естественные родовые пути должна быть рассмотрена во всех случаях ПЭ (в том числе тяжелой), при отсутствии абсолютных показаний к кесареву сечению и удовлетворительном состоянии плода». Целесообразность индукции родов должна быть рассмотрена индивидуально в зависимости от состояния матери и внутриутробного плода. Родоразрешение необходимо произвести в течение 24-48 часов от момента постановки диагноза преэклампсии тяжелой степени. Таким образом, отмечается несогласованность рекомендаций даже внутри одной страны, не говоря уже о мире.

В руководстве по гипертензивным нарушениям Университета Квинсленда отмечена возможность самостоятельных родов с применением индукции (отслаивание плодных оболочек при «незрелой» шейке матки, применение простагландинов) при преэклампсии тяжелой степени [119], а в руководстве по индукции родов этого же университета нет четких рекомендаций относительно тяжелой преэклампсии [120].

Определенного мнения о возможности проведения индукции родов при преэклампсии тяжелой степени придерживаются исследователи Республики Казахстан [8]. По результатам исследования, проведенного в перинатальном центре г. Семей, установлено, что тяжелая преэклампсия является основным показанием для проведения индукции родов даже в сроке до 34 недель беременности. Не выявлено отрицательного влияния индукции применением мизопростола или амниотомии с инфузией окситоцина на материнские и перинатальные исходы.

По данным литовских исследователей [41] при недостаточной «зрелости» шейки матки у беременной в доношенном сроке с преэклампсией тяжелой степени можно начать ее подготовку введением простагландина E2 с момента установления диагноза.

В клиническом руководстве NICE «Гипертензия во время беременности: диагностика и ведение» [47] выбор метода родоразрешения при тяжелой преэклампсии необходимо производить в соответствии с клинической ситуацией и предпочтениями женщины.

Американский колледж акушеров-гинекологов рекомендует выбор родоразрешения при доношенном сроке беременности и преэклампсии тяжелой степени основывать на оценке состояния матери и внутриутробного плода. В случае нестабильного состояния рекомендован оперативный путь родоразрешения. При стабильных показателях матери и ребенка – возможна индукция родов [97, 135]. В основном рекомендации посвящены тактике ведения беременности и родов при недоношенной беременности (34 недели и менее). Рассматривается возможность выжидательной тактики при ПТС.

В исследовании, опубликованном в 2018 году в журнале *Hypertension in pregnancy*, отмечено отсутствие существенной разницы между пациентами с гипертензивными нарушениями и без них по результатам индукции родов

динопростоном и мизопростоном. В то же время, как и в большинстве публикаций, отмечен недостаток выборки для оценки результатов влияния индукции на материнские и перинатальные исходы при преэклампсии тяжелой степени [74]. В связи с этим требуются масштабные исследования.

В Кыргызском клиническом протоколе по индукции родов гипертензивные нарушения во время беременности, угрожающие жизни матери, указаны в числе приоритетных показаний для индукции родов. В числе разрешенных методов индукции родов – простагландины синтетические и натуральные, амниотомия с последующей инфузией окситоцина, пальцевая отслойка нижнего полюса плодного пузыря. Не рекомендован к применению антигестаген мифепристон [56].

Исходя из всего вышесказанного можно сделать вывод, что проблема выбора метода родоразрешения и, тем более, метода индукции родов при преэклампсии является актуальной на сегодняшний день. Имеется множество невыясненных вопросов, начиная от этиологии преэклампсии и заканчивая выбором препарата для индукции родов. Какова вероятность успеха вагинальных родов при преэклампсии тяжелой степени? Не будет ли ухудшаться состояние матери и ребенка в родах? Как влияют препараты для индукции на течение родов и плод? Стоит ли вообще проводить роды через естественные родовые пути? На сегодняшний день выбор препарата для индукции родов при преэклампсии тяжелой степени индивидуален, но все же возможен. Он должен зависеть от многих показателей со стороны матери и плода. В условиях современного развития медицинской науки необходимо сравнить имеющиеся в арсенале методы лечения и выбрать наиболее эффективные, безопасные и доступные.

ГЛАВА 2

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Объект исследования

В основу работы положены результаты комплексного обследования и родоразрешения 343 беременных в сроках 37 – 41 неделя^{+6 дней} с преэклампсией тяжелой степени, у которых была предпринята попытка вагинальных родов. Все беременные - жительницы Кыргызской республики. Они были госпитализированы и родоразрешены в стационарах третичного уровня (Кыргызского научного центра репродукции человека, Национального центра охраны материнства и детства КР г. Бишкек и Перинатального центра города Бишкек). Длительность набора когорты составила 2 года (2016 и 2017 гг.).

Критерии включения:

1. Женщины с доношенной беременностью, у которых было диагностировано повышение уровня ДАД ≥ 110 мм рт.ст. и значительная протеинурия ($>0,3$ г/24 ч) и/или 1+ по тест-полоске.
2. Головное предлежание плода.
3. Одноплодная беременность.
4. Целый плодный пузырь.

Критерии исключения:

1. Беременные, у которых на момент поступления в стационар имелись показания к оперативному родоразрешению без возможности попытки вагинальных родов.

Показаниями к оперативному родоразрешению в процессе попытки вагинальных родов явились:

- жизнеугрожающие симптомы преэклампсии: субъективные жалобы беременной, повышение уровня АЛТ и/или АСТ в сыворотке крови, снижение уровня тромбоцитов, признаки отека легких (тихипноэ), олигоурия и/или повышение уровня креатинина сыворотки крови;
- преждевременная отслойка плаценты с кровотечением;
- аномалии родовой деятельности (коррекция не проводилась);
- острая внутриутробная гипоксия плода.

Из исследования также исключены случаи, в которых новорожденные, родились с тугим обвитием пуповиной вокруг шеи.

После обследования, подтверждения диагноза преэклампсии тяжелой степени и проведения консилиума врачей каждой беременной предоставлялось исчерпывающее разъяснение ее ситуации, необходимости завершения беременности с описанием рисков и преимуществ благоприятных исходов в случае того или иного метода родоразрешения.

Беременные, соответствующие критериям включения, подписывали информированное согласие на попытку вагинальных родов и определенный метод индукции.

Данные о ведении беременных, их родов и новорожденных первоначально заносились в первичную учетно-отчетную документацию (индивидуальные карты беременных (форма №111 – У), истории родов (форма №096/у), истории развития новорожденных (форма № 097/У), а затем переносились в созданный в компьютерной программе Excel вопросник, состоящий из 100 вопросов.

В дальнейшем была проведена стратификация беременных на группы согласно выбранному ими методу разрешения:

В группу сравнения 1 (n=155) вошли беременные, у которых родовая деятельность началась спонтанно без применения медикаментозных или

механических средств. В процессе родов при возникновении показаний производилось оперативное родоразрешение.

В **группу сравнения 2 (n=78)** вошли беременные, у которых родовая деятельность была индуцирована путем интрацервикального введения динопростона 0,5 мг. через каждые 8 часов.

Эффективность индукции оценивалась через 24 часа (наличие структурных изменений шейки матки). Индукцию прекращали после начала регулярной родовой деятельности. В случае неэффективности индукции по прошествии 24 часов или при возникновении показаний во время родов производилось кесарево сечение.

В **группу сравнения 3 (n=110)** вошли беременные, у которых родовая деятельность была индуцирована путем приема мизопростола через каждые 2 часа per os в дозе 25 мкг. Для получения необходимой дозировки, 1 таблетку мизопростола (200 мкг.) растворяли в 200 мл воды. Затем, шприцем титровали 25 мл, в которых содержалось 25 мкг препарата. Затем беременная пила каждые 2 часа по 25 мл, не превышая общую суточную дозировку (1 таблетка – 200 мкг.). После каждого приема жидкости с мизопростолом следовало споласкивать ротовую полость чистой водой для исключения сублингвального эффекта.

Эффективность индукции оценивалась через 24 часа (наличие структурных изменений шейки матки). Индукцию прекращали после начала регулярной родовой деятельности. В случае неэффективности индукции по прошествии 24 часов или при возникновении показаний во время родов производилось кесарево сечение.

Анестезиологическое обеспечение оперативного родоразрешения всех вошедших в исследование женщин, было осуществлено с применением регионарной анестезии (спинномозговая).

Всем беременным проводилась гипотензивная и магниевая терапия с целью профилактики эклампсии.

В целом дизайн исследования представлен графически на рисунке 2.1.



Рисунок 2.1. - Дизайн проведенного исследования.

В работе представлены социально-демографическая и клиническая характеристики сравниваемых групп беременных с преэклампсией тяжелой степени. Проанализированы: возраст беременных, место жительства, уровень доходов, группа крови по системе АВО и Rh-фактор, данные акушерско-гинекологического анамнеза, соматические заболевания, наличие или отсутствие антенатального наблюдения и осложненного течения данной беременности, вес новорожденного.

У всех, вошедших в группу попытки вагинальных родов беременных, была проведена оценка степени зрелости шейки матки по шкале Бишоп.

После применения различных методов индукции родов во всех группах сравнения были оценены: время начала родовой деятельности, особенности течения родового акта, его осложнения, неэффективность индукции, осложнения раннего и позднего послеродового периода, а также перинатальные исходы.

Основными критериями оценки состояния новорожденных послужили: оценка новорожденного по шкале Апгар на 1-й и 5-й минутах, степень асфиксии (умеренная или тяжелая неонатальная асфиксия), масса ребенка при рождении, необходимость реанимационных мероприятий непосредственно после родов, приложен к груди сразу после рождения или нет, госпитализация новорожденного в отделение интенсивной терапии или в палату интенсивного наблюдения, необходимость перевода новорожденного на второй этап выхаживания.

Показатель перинатальной смертности высчитывался по формуле:

$$\text{Перинат. смертн. } \% = \frac{\text{Число мертворожд + число детей, умерших в первые 168 часов}}{\text{Число родившихся детей (живыми и мертвыми)}} * 1000$$

2.2. Предмет исследований

В ходе проведенной комплексной работы при обследовании и лечении беременных, рожениц и родильниц всех групп использовали следующие методы исследования: клинические, лабораторные, функциональные и статистический.

Диагноз преэклампсии тяжелой степени, при которой считалась возможной попытка вагинальных родов, устанавливался на основании повышения уровня ДАД ≥ 110 мм рт.ст. и значительной протеинурии ($>0,3$ г/24 ч) без наличия жизнеугрожающих симптомов при стабильном состоянии матери и плода.

Клинико-лабораторные симптомы преэклампсии, при которых было показано оперативное родоразрешение на любом этапе родов - один или более из вышеперечисленных симптомов:

- Упорная, сильная головная боль;
- Мелькание мушек перед глазами или двоение в глазах;
- Упорная тошнота и/или рвота;
- Усиление сухожильных рефлексов;
- Боли в эпигастральной области;
- Генерализованные или быстронарастающие отеки;
- Олигурия <0.5 мл/кг/час;
- Креатинин сыворотки, крови > 110 мкмоль/л;
- Тромбцитопения $<100 \times 10^9$ /л;
- Повышение уровней АСТ и АЛТ
- СЗРП III ст.

Диагноз новорожденного устанавливался согласно клиническому протоколу [46].

2.2.1. Клинические методы обследования

- ✓ Для постановки диагноза беременной использовали жалобы больной, сбор анамнеза, общий осмотр, аускультация сердечной деятельности плода и осмотр родовых путей для оценки степени их готовности к родовому акту.
- ✓ Измерение артериального давления проводилось методом Н.С. Короткова на обеих руках двукратно, через 15 минут для установления диагноза, и через 15 минут в течении 1 часа терапии. потом после стабилизации через 4 часа.
- ✓ Оценка степени зрелости шейки матки проводилась по шкале Бишоп.

Оценка по шкале Бишоп – модифицированный стандарт оценки степени зрелости шейки матки, наиболее часто используемый в клинической практике и основанный на характеристике четырех параметров шейки матки: открытие, длина влагалищной части, консистенция, положение по отношению к оси таза, а также положение головки плода. Если оценка высока, соответственно, высока вероятность вагинальных родов и, наоборот, низкая оценка увеличивает вероятность того, что индукция закончится оперативным родоразрешением [56]. (табл. 2.1.).

- ✓ Оценка новорожденного по шкале Апгар.

Оценка по шкале Апгар это объективный метод количественной оценки общего состояния организма на проводимые реанимационные мероприятия. Оценка по Апгар не используют для определения потребности в реанимации, видов реанимационных мероприятий и времени их проведения.

Оценка проводилась к концу 1 и 5 минуты, если на 5 минуте жизни ребенок получал оценку по шкале Апгар менее 6 баллов, то оценку повторяли на 10 минуте жизни.

Таблица 2.1 - Модифицированная шкала Bishop (Bishop EH 1964, RCOG, 2008)

	Баллы			
	0	1	2	3
Открытие, см	1	1-2	2-4	4
Длина шейки, см	4	2-4	1-2	1
Положение головки	-3	-2	-1/0	+1/+2
Консистенция	Плотная	Умеренно размягчена	Мягкая	Мягкая
Положение	Кзади	Кпереди/По центру	-	-

Интерпретация балльной оценки:

Незрелая: 0 – 5 баллов;

Зрелая: 6 – 13 баллов.

Оценка производилась по общепринятой методике на 1-й и 5-й минутах жизни. Каждый критерий оценивался количеством баллов от 0 до 2.

Оценка по шкале равная или более 7/8 баллов расценивалась как удовлетворительное состояние новорожденного (табл. 2.2).

Таблица 2.2 – Оценка новорожденного по шкале Апгар

Признак	0	1	2
ЧСС	Отсутствует	<100	>=100
Дыхание	Отсутствует	Медленное, Нерегулярное	Хороший Крик
Мышечный тонус	Отсутствует	Некоторое сгибание конечностей	Активный
Рефлекторный ответ наведение катетера в нос	Нет реакции	Гримаса	Кашель
Окраска кожи	Цианотичная или бледная	Тело бледно- розовое, конечности синие	Розовая

Всего в исследовании проведена оценка 415 новорожденных по шкале Апгар.

2.2.2. Лабораторные методы обследования

- ✓ *Общеклинические лабораторные методы включали клинический развернутый анализ крови с подсчетом тромбоцитов и мочи с подсчетом лейкоцитов.*
- ✓ *Определение группы крови по системе АВО и Rh-фактора крови.*

Определение группы крови по системе АВО осуществляли по экспресс-методике с помощью двух моноклональных сывороток: анти-А (розового цвета) и анти-В (бирюзового цвета). Реакцию проводили на фарфоровой пластинке при обычном температурном режиме. Наблюдали при покачивании в течение 3 мин.

Результаты оценивались следующим образом:

- 1) агглютинация не наступила в обеих каплях - кровь 0 (I);
- 2) в капле с сывороткой анти-А наступила агглютинация, с анти-В нет - исследуемая кровь А (II);
- 3) с сывороткой анти-А агглютинации нет, а с анти-В есть - исследуемая кровь В (III);
- 4) агглютинация наступила с обеими сыворотками - исследуемая кровь АВ (IV);

Определение Rh-фактора крови.

Для исследования использовали специальные сыворотки, принадлежащие к той же группе крови по системе АВО, что и у данного больного, и содержащие антирезусантитела. Результаты читались после снятия чашки с водяной бани на белом фоне следующим образом:

1. Образцы эритроцитов, давшие агглютинацию с сывороткой антирезус являются Rh-положительными;

2. Не давшие агглютинации - Rh-отрицательными.
3. В контрольной капле с сывороткой АВ (IV) агглютинации быть не должно.

Всего проведено 343 определения.

- ✓ *Определение уровня АЛТ и АСТ в сыворотке крови.*

В обычные пробирки наливали 0,5 мл субстрата (L – аспарат (L - аланин) 0,1 моль/л, L – кетоглутарат 2 ммоль/л, фосфатный буфер 0,1 моль/л) и 0,1 мл сыворотки крови. Параллельно ставили контрольные пробы, в которые не добавляли сыворотку. Пробы тщательно перемешивали и инкубировали в течение 1 часа – АСТ и 30 минут – АЛТ при 37С на водяной бане. После этого к опытным и контрольным пробам приливали по 0,5 мл раствора 2,4 – ДНФГ. В пробирки с контролем только после добавления 2,4 – ДНФГ приливали 0,1 мл сыворотки крови. Через 20 минут (20-25 оС) в пробирки приливали по 5 мл 0,4 моль/л раствора NaOH, хорошо перемешивали и через 5-10 минут фотометрировали против холостой пробы в интервале длин волн 500-560 нм (opt 537нм) в кюветах толщиной 1см www.intotransport.ru. Расчет активности ферментов в сыворотке крови производили по калибровочному графику. Каталитическую активность АСТ(АЛТ) рассчитывали в мкмоль/(с·л) по формуле: каталитическая концентрация АСТ(АЛТ)= (Епр – Ек) К, где К – коэффициент рассчитанный по калибровочному графику: $K=C/E$, Епр – экстинция пробы, Ек – экстинция контроля. Калибровочный график строили, откладывая на оси ординат значения оптической плотности для каждой пробы, а на оси абсцисс – соответствующие им значения активности АСТ и АЛТ.

Проведено всего 686 определений уровня АЛТ и АСТ в сыворотке крови.

- ✓ *Определение уровня креатинина сыворотки крови*

Необходимые реагенты - набор для определения креатинина в сыворотке крови, контрольная сыворотка.

I-этап

1. Проба КС: дист. Н₂О 1000мкл+ 20% ТХУ 500 мкл+500мкл КС.
2. Проба сыворотки: дист. Н₂О 1000мкл+ 20% ТХУ 500 мкл+ 500 сыворотки.
3. Центрифугировали 10-15мин.

II-этап

1. Проба КС: рабочий реагент 1000мкл+1000мкл центрифугат КС.
2. Проба сыворотки: рабочий реагент 1000мкл+1000мкл центрифугат.
3. Инкубировали полученные пробы 20 минут при комнатной температуре.
4. Производили последовательные измерения.
5. Проверяли полученный результат КС (должен войти в допустимые пределы вариации).

Нормальным считался уровень креатинина 53—97 мкмоль/л.

Всего в исследовании проведено 686 определений уровня креатинина.

✓ *Определение протеинурии тест-полоской.*

Для определения наличия протеинурии использовались тест-полоски Reagent Strips for Urinalysis производства P.R. China. При окрашивании полоски соответствующим на тубусе шкалы цветом степень протеинурии выражалась в крестах.

Всего в исследовании проведено 343 определения протеинурии тест-полоской.

✓ *Определение суточной потери белка с мочой*

Методика. Мочу в пробирках центрифугировали. Затем брали 2-3 мл. мочи и добавляли 6-8 капель 20% сульфосалициловой кислоты, на темном фоне сравнивали контрольную пробирку с опытной. Помутнение в опытной указывало на наличие белка. Далее проводили количественное определение белка – в пробирку 1,25 мл. профильтрованной мочи добавляли 3,75 мл. 3%

сульфосалициловой кислоты, ч/з 5 минут измеряли оптическую плотность на ФЭК; длина волны 590 н.м., кювета – 0,5 см. Полученный результат смотрели по калибровочной шкале.

Всего в исследовании произведено 343 определения суточной протеинурии.

✓ *Определение уровня билирубина в сыворотке крови*

Необходимые реагенты - набор для определения билирубина в сыворотке крови, контрольная сыворотка.

1. Проба КС: в 3 пробирки 750 мкл разбав. КС

- а) в 1- пробирку 1750 мкл кофеинового р-ра +250 мкл рабочего реагента, инкубировать 20 минут при комнатной температуре;
- б) в 2- пробирку 1750мкл физ. р-ра+250мкл рабочего реагента, инкубировать 10минут при комнатной температуре;
- в) в 3- пробирку 1750 мкл кофеинового р-ра +250 мкл физ. р-ра, инкубировать 20 минут при комнатной температуре.

2. Проба сыворотки: в 3 пробирки 750 мкл разбавленной сыворотки

- а) в 1- пробирку 1750мкл кофеинового р-ра +250мкл рабочего реагента, инкубировать 20минут при комнатной температуре;
- б) в 2- пробирку 1750мкл физ. р-ра +250мкл рабочего реагента, инкубировать 10 минут при комнатной температуре;
- в) в 3- пробирку 1750мкл кофеинового р-ра +250мкл физ. р-ра, инкубировать 20 минут при комнатной температуре.

Всего в исследовании проведено 686 определений уровня билирубина в сыворотке крови.

Общее количество проведенных исследований представлено в табл. 2.3.

Таблица 2.3 – Виды и число клинико-лабораторных исследований

	Группа 1	Группа 2	Группа 3
	155	78	110
Оценка степени зрелости шейки матки по Бишоп	155	78	110
УЗИ	155	78	110
Определение группы крови и Rh-фактора	155	78	110
Уровень креатинина в крови	310	156	220
Уровень АЛТ и АСТ крови	310	156	220
Суточная потеря белка	155	78	110
Определение наличия значительной протеинурии с помощью тест-полоски	155	78	110
Развернутый анализ крови	465	234	330
Общий анализ мочи	155	78	110
Уровень билирубина в сыворотке крови	310	156	220
Всего исследований в группе	2325	1170	1650

2.2.3. Функциональные методы исследования

✓ *Ультразвуковое исследование (УЗИ) с доплерометрией*

УЗИ проводилось всем беременным на Японском аппарате Aloka SSD 3500 с доплером фирмы CO. LTD. Оценивалась степень зрелости плода с уточнением срока беременности.

✓ Оценка состояния плода в родах проводилась непрерывным КТГ (кардиотокография плода) мониторингом, на аппарате Bionet FC 1400, производитель Южная Корея. Рашифровка КТГ плода проводилась согласно клиническому протоколу «Затяжные и обструктивные роды», Бишкек - 2014.

✓ Родовая деятельность оценивалась при помощи партограммы. (рисунок 2.2).

Партограмма – способ графического описания родов, в котором отражаются в виде кривой раскрытие шейки матки, продвижение плода и другие показатели общего состояния и течения родов. Используется с 1987 г. для прогнозирования родов, контроля темпа родов и оценки проводимых акушерских мероприятий.

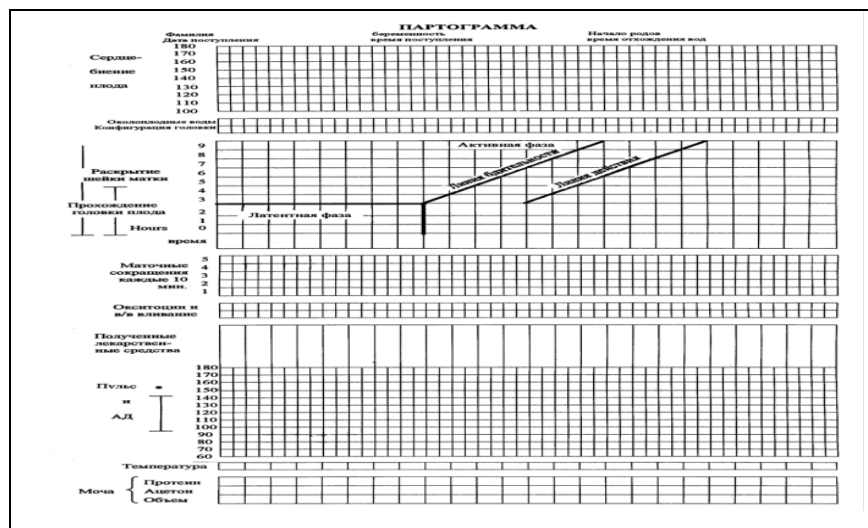


Рисунок 2.2 - Партограмма.

Всего в исследование включено 343 ультразвуковых и 337 КТГ протоколов.

2.2.4. Методы статистической обработки

При проведении анализа результатов исследования использовался пакет EZR v. 1.35 (Saitama Medical Center, Jichi Medical University, Saitama, Japan), который является графическим интерфейсом к R (The R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria).

Для представления качественных признаков рассчитывалась их частота (%). При анализе количественных признаков проводилась проверка их распределения на нормальность, для проведения проверки использовался критерий Шапиро-Уилка. Для представления количественных признаков в случае нормального

закона их распределения рассчитывалось среднее арифметическое значение (\bar{X}) и среднее квадратическое отклонение (SD) показателя, в случае закона распределения, отличного от нормального рассчитывалось медианное значение показателя (Me), значения первого и третьего квартилей ($Q_I - Q_{III}$). При проведении сравнения качественных признаков (более двух групп) использовался критерий хи-квадрат, для парных сравнений использовалась поправка Бонферрони. При сравнении количественных признаков (более двух групп) в случае нормального закона распределения использовался дисперсионный анализ, для парных сравнений использовался критерий множественных сравнений Шеффе либо критерий Стьюдента с учетом поправки Бонферрони; в случае закона распределения, отличного от нормального использовался критерий Крускала-Уоллиса, для парных сравнений использовался критерий множественных сравнений Данна либо критерий Манна-Уитни с учетом поправки Бонферрони.

Исходя из задачи исследования по выявлению факторов, связанных с риском возникновения показаний к кесареву сечению, (степень влияния ОШ=1,5) при 20% ожидаемом риске, при 5% уровне значимости и 80% мощности исследования, минимальный объем выборки составил $n=310$ пациенток. Для оценки объема выборки был использован пакет G*Power 3.1.5 (Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, 1992-2013).

Для выявления влияния факторных признаков, связанных с риском случая, был использован метод построения многофакторных логистических моделей регрессии. Для логистической модели регрессии прогнозируемый признак является бинарным и принимает только два значения: «True» («случай» – 1, рецидив) и «False» («не случай» – 0, отсутствие рецидива).

Для оценки адекватности модели использовался метод анализа кривых операционных характеристик (ROC – Receiver Operating Characteristic curve analysis), при этом рассчитывалась площадь под ROC-кривой (AUC – Area under

the ROC curve) и ее 95% доверительный интервал (95% ДИ). Величина AUC может быть интерпретирована как вероятность того, что при анализе «случая» значение $\text{logit}(P)$ будет выше, чем для «не случая». Модель считается адекватной при статистически значимом отличии величины AUC от величины 0,5. При проведении анализа ROC-кривой выбирается оптимальное значение порога принятия/отвержения модели, для которого определяется ее чувствительность и специфичность (также проводился расчет их 95% ДИ). Для оценки степени связи факторных признаков с результирующим рассчитывается значение показателя отношения шансов (ОШ, 95% ДИ). ОШ (для данного факторного признака) дает отношение $\text{ОШ} = P/(1-P)$ (где P – вероятность «случая») при изменении факторного признака на 1 единицу. При $\text{ОШ} > 1$ риск «случая» увеличивается при увеличении значения факторного признака, при $\text{ОШ} < 1$ риск «случая» снижается при увеличении значения факторного признака (если ОШ статистически значимо не отличается от 1, то нельзя сделать вывод о наличии связи факторного и результирующего признаков).

Значение критического уровня значимости при проведении статистических сравнений принято равным 0,05.

Для расчета экономического эффекта в работе оценена эффективность препаратов с использованием показателя ЧБНЛ (число больных, которых необходимо лечить) с оценкой 95% ДИ [100]. ЧБНЛ показывает среднее число пациентов, которых необходимо лечить, чтобы достичь определенного благоприятного исхода или предотвратить один неблагоприятный исход, в сравнении с контрольной группой. ЧБНЛ находится в обратной зависимости от абсолютного уменьшения риска. Идеальный показатель ЧБНЛ равен 1, когда все больные выздоравливают от лечения, а в контрольной группе никто не выздоравливает. Чем выше ЧБНЛ, тем менее эффективно лечение.

ГЛАВА 3

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

3.1. Частота и факторы риска кесарева сечения при попытке вагинального родоразрешения у беременных с преэклампсией тяжелой степени

В связи с тем, что целесообразность родоразрешения беременных с преэклампсией тяжелой степени через естественные родовые пути до настоящего времени вызывает дискуссии, в данном разделе работы представлены частота неудачных попыток вагинального родоразрешения и факторы риска возникновения необходимости кесарева сечения в родах.

Из 343 женщин с преэклампсией тяжелой степени при доношенной беременности, попытавшихся родить через естественные родовые пути, в 79,0% (n=271) случаев попытка вагинальных родов закончилась успешно, а в 21,0% случае (n=72) в процессе родов возникли показания к экстренному оперативному родоразрешению (рисунок 3.1).

Абсолютными показаниями к оперативному родоразрешению в родах из всех 343 рожениц явились:

1. Клинико-лабораторная симптоматика утяжеления преэклампсии – 12,2 % случаев (n=42).
2. Острая гипоксия плода в 6,4% случаев (n=22).
3. Аномалии родовой деятельности (слабость) в 4,4% случаев (n=15).

4. Преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты в 4,1% случаев (n=14).
5. Неэффективность индукции 0,9% (n=3).

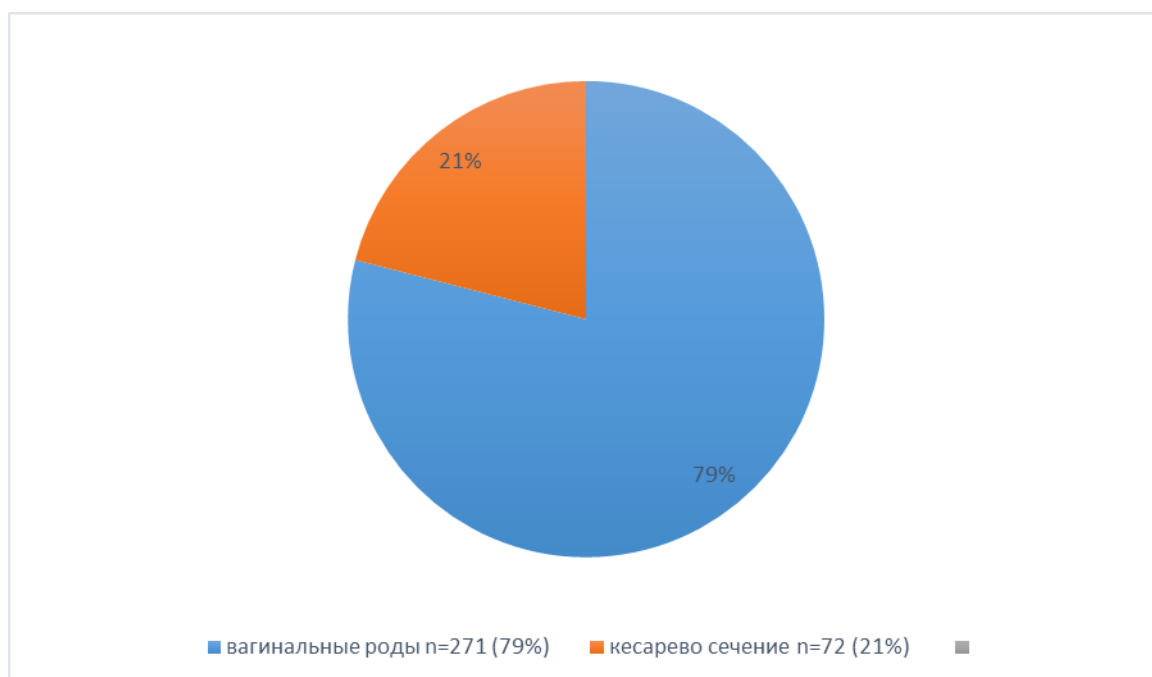


Рисунок 3.1 - Частота оперативного родоразрешения при попытке родов через естественные родовые пути в доношенном сроке беременности.

Таким образом, самым частым показанием к проведению кесарева сечения явилось утяжеление преэклампсии по клинико-лабораторным показателям преэклампсии в 12,2 % случаев. Симптомы именно этой группы показаний могут подлежать пересмотру в последующих исследованиях.

На втором месте наблюдалось в общем распространенное показание – острая гипоксия плода в родах – 6,4%, и лишь третье место в структуре показаний к оперативному родоразрешению заняли аномалии родовой деятельности в виде ее слабости – 4,4%. Такого распространенного эффекта индукции

простагландинами как гиперстимуляция матки, который бы мог повлечь за собой отслойку плаценты и острую гипоксию плода, не наблюдалось.

Медианное значение среднего возраста женщин, вошедших в исследование, составило 27 лет ($Q_I = 23$ года – $Q_{III} = 34$ года) [16 лет; 46 лет].

56,0% женщин проживали в столице и ее пригородах и 44,0% - в отдаленных регионах республики.

У 45,2% ($n=155$) роды начались спонтанно и были диагностированы на момент поступления в стационары, у 22,8% ($n=78$) - после индукции интрацервикальным введением динопростона и у 32,0% ($n=110$) для индукции родов был применен перорально мизопростол.

На дородовом учете состояло всего 60,3% беременных ($n=207$).

Группу крови 0(I) по системе АВО имели 33,8% женщин ($n=116$), А (II) – 26,0% ($n=89$), В(III) – 33,2% ($n=114$) и АВ (IV) – 7,0% ($n=24$).

Самыми частыми осложнениями во время данной беременности были острые респираторные вирусные инфекции 49,0% случаев ($n=167$).

Из заболеваний почек беременные отметили хронический пиелонефрит в 16,0% ($n=55$).

Заболевания печени были отмечены у 2,3% ($n=8$), органов дыхания – у 4,1% ($n=14$).

Анемия легкой и средней степени была диагностирована у 87,5% беременных ($n=300$).

При анализе гинекологического и акушерского анамнеза установлено что, хронические воспалительные заболевания матки отметили 2,9% ($n=10$), эрозию и эктропион шейки матки – 9,0% ($n=31$), гинекологические операции в анамнезе – 5,5% ($n=19$), нарушения менструального цикла – 2,9% ($n=10$), роды были первыми у – 51,3% ($n=176$), повторными у – 48,7% ($n=167$), аборт в анамнезе указали – 2,3% ($n=8$), самопроизвольные выкидыши – 4,9% ($n=17$) беременных.

Преждевременное излитие околоплодных вод имели место 5,5% (n=19) и хориоамнионит был диагностирован у 1,7% (n=6) женщин.

Медианное значение средней массы всех родившихся детей составило 3200 грамм ($Q_I = 2990$; $Q_{III} = 3574$).

Для выявления факторов риска оперативного родоразрешения в случае попытки вагинальных родов при доношенной беременности осложнившейся тяжелой преэклампсией, был использован метод построения и анализа логистических моделей регрессии. [13]. При построении моделей результирующий признак $Y=0$ в случае самостоятельных родов (271 случая), $Y=1$ в случае кесарева сечения (72 случая). Анализ проведен для 20 переменных: возраст, место жительства, метод индукции родов, наличие дородового наблюдения, группа крови по системе АВО, острые респираторные вирусные инфекции во время настоящей беременности, заболевания почек (пиелонефрит), заболевания печени, заболевания органов дыхания, анемия легкой и средней степени, хронические воспалительные заболевания матки, эрозия и эктропион шейки матки, гинекологические операции в анамнезе, нарушения менструального цикла, паритет, исход предыдущих беременностей, предполагаемая масса плода, степень «зрелости» шейки матки по шкале Бишоп, дородовое излитие вод (длительность безводного периода менее 18 часов), хориоамнионит.

На первом этапе анализа факторов риска родоразрешения был использован метод построения однофакторных моделей регрессии – анализ проводился для каждого фактора риска отдельно (табл. 3.1).

Выявлена ассоциация завершения родов путем операции кесарево сечения с индукцией родов. Таким образом, индуцированные простагландинами роды, являются фактором, увеличивающим риск кесарева сечения в случае попытки вагинальных родов у женщин с тяжелой преэклампсией. У пациенток с индуцированными мизопростолом родами риск завершения их оперативным

путем увеличивался в 2 раза (ОШ= 2,2 (95% ДИ 1,1 – 4,5), p= 0.03), тогда как при индукции динопроном в 7 раз (ОШ= 7,2 (95% ДИ 3,6 – 14,5), p <0,001) по сравнению с пациентками, у которых родовая деятельность начиналась спонтанно.

Таблица 3.1 - Коэффициенты однофакторных моделей логистической регрессии прогнозирования риска завершения родов путем операции кесарева сечения при попытке вагинального родоразрешения

Факторный признак		Значение коэффициента модели, $b \pm m$	Уровень значимости отличия коэффициента модели от 0, p	Показатель отношения шансов, ОШ (95% ДИ)
Метод индукции	Спонтанная родовая деятельность	Референтный		
	Динопростон интрацервикально	1,98±0,35	<0,001	7,2 (3,6 – 14,5)
	Мизопростол per os	0,79±0,36	0,03	2,2 (1,1 – 4,5)
Место жительства	г. Бишкек	Референтный		
	Чуйская область	0,04±0,35	0,91	–
	Дж-Абадская область	0,02±0,45	0,96	–

Продолжение таблицы 3.1				
Место жительства	Таласская область	0,10±0,84	0,91	–
	И-Кульская область	–0,07±0,49	0,88	–
	Баткенская область	0,25±0,85	0,77	–
	Нарынская область	–0,19±0,44	0,67	–
Возраст		–0,021±0,021	0,32	–
Состояла на учете в женской консультации		–0,61±0,27	0,03	0,54 (0,32–0,93)
Группа крови	I	Референтный		
	II	–0,25±0,35	0,47	–
	III	–0,01±0,32	0,98	–
	IV	–0,58±0,66	0,38	–
Острые респираторные вирусные инфекции во время настоящей беременности		0,65±0,28	0,02	1,9 (1,1 – 3,3)
Заболевания почек (пиелонефрит)		0,90±0,32	0,006	2,5 (1,3 – 4,6)
Заболевания печени		–0,60±1,07	0,58	–
Заболевания органов дыхания		0,81±0,57	0,16	–
Анемия	Нет	Референтный		

Продолжение таблицы 3.1				
Анемия	Легкой степени	0,08±0,42	0,85	–
	Средней степени	0,41±0,53	0,44	–
Воспалительные заболевания матки		–0,03±0,80	0,97	–
Заболевания шейки матки		–0,59±0,55	0,28	–
Гинекологические операции в анамнезе		0,35±0,54	0,51	–
Нарушения менструального цикла		0,99±0,66	0,13	–
Количество родов в анамнезе		–0,05±0,10	0,62	–
Исход предыдущих беременностей	Роды	Референтный		
	2-а и более м/а в анамнезе	–0,59±1,08	0,59	–
	2-а и более выкидышей в анамнезе	0,16±0,67	0,82	–
Масса плода		–0,04±0,30	0,91	–
Степень «зрелости» шейки матки по шкале Бишоп		0,32±0,38	0,39	–
Хориоамнионит		0,68±0,88	0,44	–

Не выявлено связи риска необходимости проведения кесарева сечения при родоразрешении с местом постоянного проживания женщин исследуемых групп ($p>0,05$), группой крови ($p>0,05$), их возрастом ($p=0,32$) и наличием или отсутствием родов в анамнезе ($p=0,62$).

Выявлена отрицательная ассоциация ($p=0,03$) риска проведения кесарева сечения при родоразрешении с дородовым наблюдением беременных. Так, у пациенток, состоявших на учете в женской консультации, риск кесарева сечения ниже, ОШ = 0,54 (95% ДИ 0,32–0,93) по сравнению с пациентками, не состоявшими на учете в женской консультации.

Выявлено повышение ($p=0,02$) риска оперативного родоразрешения путем кесарева сечения, в случае вирусной инфекции во время настоящей беременности, ОШ= 1,9 (95% ДИ 1,1 – 3,3) по сравнению с пациентками без вирусных инфекций.

Наличие у рожениц хронического пиелонефрита повышало риск кесарева сечения в пробных родах, ОШ= 2,5 (95% ДИ 1,3 – 4,6), $p=0,006$, по сравнению с пациентками без заболевания почек.

Отсутствовала ассоциация необходимости проведения кесарева сечения при попытке вагинальных родов с наличием у роженицы заболеваний печени ($p=0,58$), органов дыхания ($p=0,16$) и анемии ($p>0,05$). Не выявлено связи необходимости проведения кесарева сечения при родоразрешении с наличием у роженицы воспалительных заболеваний матки ($p=0,97$), эрозий и эктопий шейки матки ($p=0,28$), нарушений менструального цикла ($p=0,13$), искусственных абортов, самопроизвольных выкидышей ($p>0,05$), гинекологических операций в анамнезе ($p=0,51$) и хориоамнионита ($p=0,44$).

Не выявлено ассоциации кесарева сечения при родоразрешении со степенью зрелости шейки по шкале Бишоп ($p=0,39$).

Риска оперативного родоразрешения не ассоциировался с массой ребенка ($p=0,91$).

Таким образом, на первом этапе анализа выявлены три фактора, увеличивающие риск проведения оперативного родоразрешения при попытке вагинальных родов у женщин с тяжелой преэклампсией – индукция родов простагландинами, острые респираторные вирусные инфекции во время беременности и хронический пиелонефрит в анамнезе и один фактор, снижающий риск кесарева сечения в родах – дородовое наблюдение беременных.

На втором этапе анализа факторов риска родоразрешения путем операции кесарева сечения при попытке вагинальных родов был использован метод построения многофакторных логистических моделей регрессии. Для отбора совокупности признаков, связанных с риском необходимости проведения кесарева сечения использовался метод пошагового включения/исключения (Stepwise при пороге включения $p \leq 0,05$ и пороге исключения $p \geq 0,2$). В результате проведения отбора выделено 3 фактора риска: метод индукции, наличие дородового наблюдения, заболевания почек (хронический пиелонефрит). Трехфакторная модель, построенная на выделенных признаках адекватна ($\chi^2=45,5$ при 4 степенях свободы, $p < 0,001$). На рисунке 3.2 приведена кривая операционных полученной модели.

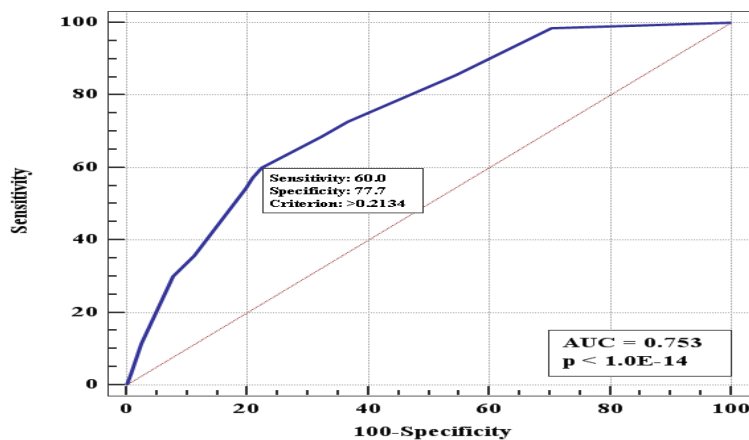


Рисунок 3.2 - ROC-кривая трехфакторной модели прогнозирования риска необходимости проведения кесарева сечения при родоразрешении.

Площадь под кривой операционных характеристик $AUC= 0,75$ (95% ДИ 0,70 – 0,80), что является свидетельством удовлетворительной степени связи трех выделенных признаков с риском необходимости проведения кесарева сечения при родоразрешении.

В таблице 3.2 приведены коэффициенты модели и анализ их связи с риском кесарева сечения.

Таблица 3.2 - Коэффициенты трехфакторной модели логистической регрессии прогнозирования риска родоразрешения путем кесарева сечения при попытке вагинальных родов

Факторный признак		Значение коэффициента модели, $b \pm m$	Уровень значимости отличия коэффициента модели от 0, p	Показатель отношения шансов, ОШ (95% ДИ)
Метод индукции	Спонтанная родовая деятельность	Референтный		
	Дино-простон	$1,98 \pm 0,36$	$<0,001$	7,2 (3,6 – 14,6)
	Мизо-простол	$0,71 \pm 0,37$	0,049	2,0 (1,01 – 4,2)
Наличие родового наблюдения		$-0,64 \pm 0,29$	0,03	0,52 (0,30–0,93)
Заболевания почек (хронический пиелонефрит)		$0,86 \pm 0,35$	0,01	2,4 (1,2 – 4,6)

При проведении анализа в рамках трехфакторной модели выявлена ассоциация риска кесарева сечения при родоразрешении ($p=0,03$) с дородовым наблюдением. Для пациенток, состоявших на учете в женской консультации, риск снижался, ОШ = 0,52 (95% ДИ 0,30–0,93) по сравнению с пациентками, не состоявшими на учете в женской консультации (при стандартизации по другим факторам риска).

Выявлено повышение ($p=0,01$) риска кесарева сечения при наличии у роженицы хронического заболевания почек (пиелонефрит) ОШ= 2,4 (95% ДИ 1,2 – 4,6) по сравнению с роженицами без заболевания почек (при стандартизации по другим факторам риска).

При стандартизации по всем другим факторам риск кесарева сечения при использовании для индукции родов мизопростола увеличивался в 2 раза ($p=0,049$), ОШ = 2,0 (95% ДИ 1,10–4,2) по сравнению с пациентками с самопроизвольно начавшимися родами. Риск возрастал в 7 раз, если для индукция родов использовался динопростон ($p<0,001$), ОШ= 7,2 (95% ДИ 3,6–14,6) по сравнению с пациентками с самопроизвольно начавшимися родами.

Полученная модель может быть использована для оценки риска необходимости проведения кесарева сечения при решении вопроса о методе родоразрешения. При выборе оптимального порога принятия решения чувствительность модели составляет 60% (95% ДИ 47,6%–71,5%), специфичность модели – 77,7% (95% ДИ 72,2%–82,5%), прогностическая ценность положительного результата – 40,8% (95% ДИ 33,9%–48,0%), прогностическая ценность отрицательного результата – 88,3% (95% ДИ 84,9%–91,0%).

Заключение:

Анализ представленных данных позволяет сделать ряд выводов:

- частота успешных вагинальных родов у женщин с преэклампсией тяжелой степени, находящихся в стабильном состоянии, составляет 79,0%, а необходимость кесарева сечения возникает в 21,0% случаев;
- основными показаниями к кесареву сечению являются клиничко-лабораторные симптомы утяжеления преэклампсии (12,2 %) и острая гипоксия плода (6,4%). При использовании простагландинов E1 и E2 не наблюдалось случаев гиперстимуляции матки, а слабость родовой деятельности явилась показанием к оперативному родоразрешению в 0,6% случаев;
- выделено 3 фактора, ассоциированных с риском необходимости завершения родов путем кесарева сечения, – индукция родов простагландинами, отсутствие дородового врачебного наблюдения и хронические воспалительные заболевания почек в анамнезе. Площадь под кривой операционных характеристик AUC= 0,75 (95% ДИ 0,70 – 0,80);
- установлено, что при индукции родов в случае тяжелой преэклампсии самый высокий риск кесарева сечения ассоциируется с индукцией динопростомом ($p < 0,001$), ОШ= 7,2 (95% ДИ 3,6 – 14,6), при использовании мизопростола риск повышается в 2 раза ($p=0,049$), ОШ= 2,0 (95% ДИ 1,01 – 4,2) по сравнению с пациентками с самопроизвольно начавшимися родами.

Риск кесарева сечения снижается при наличии дородового наблюдения беременных ОШ = 0,52 (95% ДИ 0,30–0,93). Другими словами, при отсутствии такового, он повышается в 1,9 раз ОШ = 1,92 (95% ДИ 1.08 – 3.33) и повышается при наличии у рожениц хронических воспалительных заболеваний почек ОШ = 2,4 (95% ДИ 1,2–4,6) (при стандартизации по другим факторам риска).

В целом, результаты исследования свидетельствуют о достаточно высокой частоте успешных попыток родов через естественные родовые пути при преэклампсии тяжелой степени в случае доношенной беременности – 79,0%.

В литературе также имеются сведения об успехе вагинальных родов в 79,0% случаев беременности более 34 недель у повторнородящих с гипертензивными нарушениями [41,99].

Кроме того, полученные в исследовании сведения о том, что в 12,2 % случаев основными показаниями к оперативному родоразрешению явились клиничко-лабораторные симптомы утяжеления преэклампсии свидетельствуют о том, что пересмотром именно этих симптомов возможно снизить частоту кесаревых сечений при тяжелой преэклампсии. Наши заключения перекликаются с мнением авторов из Японии, которые указывают на то, что сегодня требуется стандартизация показаний для экстренного родоразрешения в случае утяжеления преэклампсии. При введении четких критериев, свидетельствующих об утяжелении преэклампсии, частота кесарева сечения снижается в разы [86].

В представленном исследовании не наблюдалось ни одного случая тахисистолии – избыточной активности матки. Вместе с тем, имеющиеся в литературе данные свидетельствуют о том, что у женщин без гипертензивных нарушений в 1.0% случаев наблюдается гиперстимуляция при индукции родов мизопростолом [78]. Все пациентки с тяжелой преэклампсией получали магниальную терапию во время родов, как спонтанных, так и индуцированных. Полученные нами результаты могут свидетельствовать о расслабляющем мышцу матки действии магниальной терапии в поддерживающей дозе на протяжении родов, что совпадает с находками канадских исследователей. [87].

По результатам недавно проведенных исследований, факторы, способствующие благополучному завершению вагинальных родов, возможно одинаковы у женщин с гипертензивными нарушениями беременности и без них [107]. Литературных данных по этому вопросу крайне мало. Кроме того, авторы проводят исследования в разные сроки беременности, в основном, близкие к доношенному (34 недели и более) или при недоношенной беременности (до 34

недель). Мы считаем, что исследования возможности вагинального родоразрешения у женщин с тяжелой преэклампсией должны проводиться строго по срокам гестации, т.е. в очень ранних, ранних, преждевременных и доношенных. Каждому сроку гестации присущи свои особенности.

По результатам нашего исследования не выявлено ассоциации риска завершения родов путем кесарева сечения у женщин с попыткой вагинальных родов в случае осложнения беременности тяжелой преэклампсией с возрастом риска необходимости проведения кесарева сечения при родоразрешении с возрастом ($p=0,32$) и наличием или отсутствием родов в анамнезе ($p=0,62$). Полученные данные подтверждаются некоторыми исследованиями, которые также свидетельствуют об отсутствии связи возраста и наличия родов в анамнезе с риском оперативных родов [124], хотя существуют и противоположные мнения о том, что возраст рожениц старше 35 лет и первые роды [97,123] являются факторами риска родоразрешения путем операции кесарева сечения.

В настоящем исследовании выявлена ассоциация риска завершения родов путем кесарева сечения в случае пробных родов у беременных с тяжелой преэклампсией с индукцией родов. Индуцированные простагландинами роды, являются фактором, увеличивающим риск кесарева сечения. В глобальном руководстве ВОЗ по индукции родов также указано, что эта процедура не безопасна и должна выполняться только в соответствующего уровня медицинских учреждениях [48], т.е. при индукции родов, даже без преэклампсии, риск кесарева сечения повышается.

Нами установлена достоверная ассоциация риска родоразрешения путем кесарева сечения при попытке вагинального родоразрешения ($p=0,03$) с дородовым наблюдением. Для пациенток, состоявших на учете в женской консультации, риск снижается ОШ = 0,52 (95% ДИ 0,30–0,93). Тогда как отсутствие антенатального наблюдения при попытке вагинальных родов

повышает риск экстренного кесарева сечения у рожениц с доношенной беременностью, осложнившейся тяжелой преэклампсией практически в 2 раза, ОШ = 1,92 (95% ДИ 1.08 – 3,33) при стандартизации по другим факторам риска.

По мнению многих авторов, на сегодняшний день, охват и качество дородового наблюдения являются одним из реальных шагов профилактики и своевременной диагностики развития тяжелой преэклампсии, обеспечивая добавки фолиевой кислоты, кальция и аспирина [83]. Большинства осложнений можно избежать, улучшив антенатальный уход, особенно в неблагоприятных социально-экономических условиях при недостаточном образовании женщин. В этом могут существенно помочь семейные врачи [98].

Выявлено также повышение ($p=0,01$) риска родоразрешения путем кесарева сечения при попытке вагинальных родов при наличии у роженицы хронического заболевания почек (пиелонефрит) ОШ= 2,4 (95% ДИ 1,2 – 4,6) (при стандартизации по другим факторам риска). Наши данные согласуются с мнением авторов, которые утверждают, что хронический пиелонефрит является фактором риска развития преэклампсии в 50,7% случаев, не говоря уже о кесаревом сечении [17]. Хронический пиелонефрит, по результатам исследований, выявляется почти у 40,0% беременных [51].

Таким образом, выявленные факторы риска, необходимо принимать во внимание при выборе метода родоразрешения беременных с преэклампсией тяжелой степени.

Принимая во внимание, что индукция родов является вынужденной мерой направленной на снижения частоты кесаревых сечений в случаях, когда ожидание спонтанных родов может оказаться более опасным для матери и плода, выбор средств для индукции должен базироваться на оценке их эффективности и безопасности. По нашим данным, индукция родов мизопростолом реже ассоциируется с завершением их путем кесарева сечения по сравнению с

динопростоном. Требуются исследования, сравнивающие влияния этих препаратов на материнские и перинатальные исходы, для окончательных рекомендаций по выбору метода индукции.

Обобщая полученные в исследовании данные, для оптимизации оказания помощи беременным с преэклампсией тяжелой степени при доношенной беременности и снижения числа кесаревых сечений все усилия следует сконцентрировать на повышении охвата и качества дородового ухода беременных женщин. Для этого целесообразно повышать роль семейных врачей, которые должны выявлять очаги хронической инфекции почек молодых женщин с последующей их санацией, а также при обнаружении определенных симптомов у беременной женщины своевременно перенаправлять ее на более высокий уровень оказания медицинской помощи для исключения или подтверждения диагноза преэклампсии и выработки тактики оказания помощи.

3.2. Влияние различных методов индукции на течение родов и послеродового периода у женщин, доношенная беременность которых осложнилась преэклампсией тяжелой степени (37 недель – 41 неделя)

3.2.1. Социально-демографические и клинико-лабораторные характеристики обследуемых женщин

Известно, что преэклампсия часто развивается на фоне соматических заболеваний или вызывает различные осложнения, которые не дают возможности выбора метода родоразрешения. Почти всегда в таких случаях врачи проводят кесарево сечение, как наиболее быстрый метод родоразрешения, что затрудняет

исследование влияния именно преэклампсии на материнские и перинатальные исходы.

В настоящем подразделе работы представлены некоторые социально-демографические и клиничко-лабораторные характеристики женщин исследуемых групп, предпринявших попытку родить через естественные родовые пути при преэклампсии тяжелой степени.

Учитывая принятый в Кыргызской Республике принцип перенаправления, беременные с преэклампсией тяжелой степени из отдаленных регионов первичного и вторичного уровней направляются для родоразрешения в родовспомогательные учреждения третичного уровня.

В таблице 3.3 представлены данные об участницах исследования в зависимости от места их жительства.

Таблица 3.3 – Сравнительная характеристика исследуемых женщин по месту их жительства

Место жительства	Группа сравнения 1 абс. (%)	Группа сравнения 2 абс. (%)	Группа сравнения 3 абс. (%)	Уровень значимости отличия, р
г. Бишкек	n=155 46 (29,7)	n=78 22 (28,2)	n=110 30 (27,3)	>0,99
Чуйская область	43 (27,7)	21 (26,9)	30 (27,3)	
Джалал-Абадская область	19 (12,3)	12 (15,4)	12 (10,9)	
Таласская область	4 (2,6)	3 (3,8)	2 (1,8)	
Иссык-Кульская область	16 (10,3)	8 (10,3)	12 (10,9)	
Баткенская область	4 (2,6)	2 (2,6)	2 (1,8)	
Ошская область	4 (2,6)	2 (2,6)	4 (3,6)	
Нарынская область	19 (12,3)	8 (10,3)	18 (16,4)	

Примечание: для сравнения использован критерий хи-квадрат.

Как видно из таблицы 3.3, более 50,0% участниц исследования – это жительницы г. Бишкек и Чуйской области. Количество участниц снижалось по мере отдаления места жительства от учреждений третичного уровня и затруднений транспортировки, учитывая географические особенности страны.

В целом статистически значимых различий между сравниваемыми группами по месту постоянного проживания беременных не выявлено ($p > 0,99$).

Средний возраст женщин исследуемых групп статистически значимо не отличался ($p = 0,18$ по критерию Крускала–Уоллиса), при этом медианное значение для группы сравнения 1 составило 27 лет ($Q_I = 23$ года – $Q_{III} = 32$ года) [16 лет; 46 лет], для группы сравнения 2 – 24,5 года ($Q_I = 22$ года – $Q_{III} = 30$ лет) [16 лет; 40 лет], для группы сравнения 3 – 27 лет ($Q_I = 21$ год – $Q_{III} = 34$ года) [16 лет; 45] .

Уточненный срок гестации женщин исследуемых групп статистически значимо также не отличался ($p = 0,63$ по критерию Крускала-Уоллиса), при этом медианное значение для группы сравнения 1 он составил 38 недель ($Q_I = 38$ нед. – $Q_{III} = 39$ нед.) [18 нед; 41 нед.], для группы сравнения 2 – 38 недель ($Q_I = 38$ нед. – $Q_{III} = 39$ нед.) [36 нед; 41 нед.], для группы сравнения 3 – 38 недель ($Q_I = 37$ нед. – $Q_{III} = 39$ нед.) [18 нед; 41 нед.].

В таблице 3.4 представлены некоторые социальные характеристики исследуемых групп женщин. Обращает на себя внимание низкий уровень дородового наблюдения во всех обследуемых группах.

В группе сравнения 1 всего 62,6% ($n = 97$) беременных находились под антенатальным наблюдением, в группе сравнения 2 – 60,3% ($n = 47$) и в группе сравнения 3 – 57,3% ($n = 63$).

Статистически значимых различий между группами в частоте дородового врачебного наблюдения не выявлено ($p = 0,68$).

Таблица 3.4 – Некоторые социальные характеристики исследуемых групп

Признак	Группа сравнения 1	Группа сравнения 2	Группа сравнения 3	Уровень значимости отличия, p
	абс. (%) n=155	абс. (%) n=78	абс. (%) n=110	
Состояла на дородовом учете в женской консультации	97 (62,6)	47 (60,3)	63 (57,3)	0,68
Работает	40 (25,8)	18 (23,1)	30 (27,3)	0,81
Замужем	135 (87,1)	74 (94,9)	102 (92,7)	0,10

Примечание: для сравнения использован критерий хи-квадрат.

Хотя большинство женщин были работающими, достаточно часто среди беременных всех групп встречались. (не работающие женщины, которые называли себя домохозяйками). В первой группе сравнения они составили 25,8% (n=40), во второй группе – 23,1% (n=18) и в третьей группе – 27,3% (n=30). Статистически значимых различий между группами не выявлено (p=0,81).

Почти все, вошедшие в исследование женщины, были замужними (от 87,1% до 94,9%), статистически значимых различий между группами не установлено (p=0,1).

Выявленный низкий уровень дородового наблюдения (60,3%), диктует необходимость оптимизации работы первичного врачебного звена, т.к. раннее выявление преэклампсии, и соответственно выбор метода родоразрешения зависят от наличия и качества дородового ухода.

В табл. 3.5. представлена сравнительная характеристика женщин обследуемых групп по группе крови и Rh фактору.

Женщины исследуемых групп не отличались между собой по группе крови ($p=0,95$) и Rh фактору ($p>0,98$).

Таблица 3.5 – Сравнительная оценка групп крови и Rh фактора женщин обследуемых групп

Признак	Группа сравнения 1	Группа сравнения 2	Группа сравнения 3	Уровень значимости отличия, p
	абс. (%)	абс. (%)	абс. (%)	
	n=155	n=78	n=110	
Группа крови				
0(I)	55 (35,5)	26 (33,3)	35 (33,5)	0,95
A(II)	41 (26,5)	20 (25,6)	28 (25,5)	
B(III)	47 (30,3)	28 (35,9)	39 (35,5)	
AB(IV)	12 (7,7)	4 (5,2)	6 (5,5)	
Rh фактор				
+	150 (96,7)	71 (91,0)	99 (90,0)	>0,98
-	5 (3,2)	7 (9,0)	11(10,0)	

Примечание: для сравнения использован критерий хи-квадрат.

В таблице 3.6 представлена информация об основных осложнениях беременности, указанных женщинами исследуемых групп в процессе сбора анамнеза. В группе сравнения 1, наблюдались острые респираторные вирусные инфекции во время беременности в 45,2% случаев ($n=70$). В группе сравнения 2 острые вирусные инфекции встречались в 51,3% случаев ($n=40$), в группе сравнения 3 – в 51,8% случаев ($n=57$). Статистически значимых различий между группами не выявлено ($p=0,49$).

Таблица 3.6 – Сравнительная оценка часто встречаемых осложнений данной беременности у женщин исследуемых групп

Признак	Группа сравнения 1	Группа сравнения 2	Группа сравнения 3	Уровень значимости отличия, р
	абс. (%)	абс. (%)	абс. (%)	
	n=155	n=78	n=110	
Угроза прерывания в I триместре	10 (6,5)	5 (6,4)	8 (7,3)	0,96
Угроза прерывания во II триместре	12 (7,7)	13 (16,7)	10 (9,1)	0,09
Угроза прерывания в III триместре	5 (3,2)	2 (2,6)	0 (0)	0,17
Острые респираторные вирусные инфекции во время беременности	70 (45,2)	40 (51,3)	57 (51,8)	0,49

Примечание: для сравнения использован критерий хи-квадрат.

Из таблицы 3.7 видно, что самым распространенным гинекологическим заболеванием женщин исследуемых групп были эктопии шейки матки (эктопии). В группе сравнения 1 – 7,1% случаев (n=11), в группе сравнения 2 – 12,8% (n=10) и в группе сравнения 3 – 9,1% (n=10).

Гинекологические операции в анамнезе имели место – 5,8% (n=9) в группе 1, 7,7% (n=6) в группе 2 и 3,6% (n=4) в группе 3.

Воспалительные заболевания придатков матки встречались у – 2,6% (n=4) женщин в группе 1, 1,3% (n=1) в группе 2 и 4,5% (n=5) в группе 3.

Таблица 3.7 – Сравнительная характеристика гинекологического анамнеза у женщин исследуемых групп

Признак	Группа сравнения 1	Группа сравнения 2	Группа сравнения 3	Уровень значимости отличия, p
	абс. (%) n=155	абс. (%) n=78	абс. (%) n=110	
Миома матки	4 (2,6)	2 (2,6)	3 (2,7)	>0,99
Кисты яичников	5 (3,2)	4 (5,1)	4 (3,6)	0,77
Воспалительные заболевания матки	4 (2,6)	1 (1,3)	5 (4,5)	0,40
Нарушения менструального цикла	4 (2,6)	3 (3,8)	3 (2,7)	0,85
Эндометриоз	2 (1,3)	2 (2,6)	3 (2,7)	0,67
Заболевания шейки матки (эктопии)	11 (7,1)	10 (12,8)	10 (9,1)	0,36
Хронические воспалительные заболевания придатков матки	1 (0,6)	2 (2,6)	1 (0,9)	0,42
Гинекологические операции в анамнезе	9 (5,8)	6 (7,7)	4 (3,6)	0,48

Примечание: для сравнения использован критерий хи-квадрат.

В целом, не выявлено статистически значимых различий в частоте гинекологических заболеваний у женщин сравниваемых групп ($p > 0,05$).

Полагаем, что требуются дальнейшие исследования по причинам и факторам риска возникновения преэклампсии в нашем регионе, в том числе и

имеющие инфекционную природу, о чем свидетельствует анамнез исследованных женщин, для которых в качестве контрольной группы необходимы здоровые беременные женщины.

В таблице 3.8 представлены данные о перенесенных или имеющихся хронических заболеваниях женщин сравниваемых групп по системам.

Таблица 3.8 – Сравнительная характеристика соматических заболеваний, выявленных анамнестически, у женщин сравниваемых групп

Признак	Группа сравнения 1	Группа сравнения 2	Группа сравнения 3	Уровень значимости отличия, p
	абс. (%)	абс. (%)	абс. (%)	
	n=155	n=78	n=110	
Заболевания почек	21 (13,5)	15 (19,2)	19 (17,3)	0,49
Заболевания органов дыхания	4 (2,6)	5 (6,4)	5 (4,5)	0,36
Заболевания сердца	9 (5,8)	3 (3,8)	5 (4,5)	0,79
Заболевания печени	4 (2,6)	2 (2,6)	2 (1,8)	0,91
Заболевания органов зрения	1 (0,6)	1 (1,3)	2 (1,8)	0,68
Заболевания крови				
Анемия легкой степени	110 (71,0)	56 (71,8)	91 (82,7)	0,21
Анемия средней степени	23 (14,8)	12 (15,4)	8 (7,3)	

Примечание: для сравнения использован критерий хи-квадрат.

Из таблицы 3.8 видно, что анемия легкой и средней степени чаще всего встречалась у женщин исследуемых групп – 85,8% (n=133) в группе сравнения 1, 87,2% (n=68) в группе сравнения 2 и 90,0% (n=99) в группе сравнения 3.

Заболевания почек, именно пиелонефрит, встречались у 19,2% (n=15) женщин группы сравнения 2, в 17,3% случаев (n=19) группы сравнения 3 и в 13,5% случаев (n=21) группы сравнения 1. Заболевания сердца и органов дыхания встречались с одинаковой частотой у женщин обследованных групп (от 2,6% до 6,4%).

Таким образом, самым распространенным заболеванием у беременных с тяжелой преэклампсией явилась анемия почти в 90,0% случаев у женщин всех исследуемых групп, второй по частоте патологией являются заболевания почек, в основном в виде пиелонефрита в хронической форме от 13,5% до 19,2%.

Наиболее значимые данные акушерского анамнеза представлены в таблице 3.9.

Таблица 3.9 – Сравнительная характеристика некоторых показателей акушерского анамнеза женщин исследуемых групп

Признак	Группа сравнения 1 абс. (%)	Группа сравнения 2 абс. (%)	Группа сравнения 3 абс. (%)	Уровень значимости отличия, р
	n=155	n=78	n=110	0,75
Первые роды	78 (50,3)	37 (47,4)	61 (55,4)	
Повторные роды	77 (49,7)	41 (52,6)	49 (44,6)	
2-а и более м/а в анамнезе	3 (1,9)	3 (3,8)	2 (1,8)	
2-а и более выкидышей в анамнезе	6 (3,9)	4 (5,1)	7 (6,4)	

Примечание: для сравнения использован критерий хи-квадрат.

Показано, что практически с одинаковой частотой женщины исследуемых групп были первородящими и повторнородящими ($p > 0,05$). Роды были первыми у 50,3% женщин первой группы сравнения ($n=78$), 47,4% женщин второй группы ($n=37$) и 55,4% женщин третьей группы сравнения ($n=61$). Роды были повторными у 49,7% женщин первой группы сравнения ($n=77$), 52,6% женщин второй группы ($n=41$) и 44,6% женщин третьей группы сравнения ($n=49$).

Не выявлено статистически значимых различий в паритете у женщин исследуемых групп ($p=0,29$ по критерию Крускала-Уоллиса). Медианное значение для группы 1 составило 1 ($Q_I = 1 - Q_{III} = 3$) [1; 6], для группы 2 – 2 ($Q_I = 1 - Q_{III} = 3$) [1; 6], для группы 3 – 1 ($Q_I = 1 - Q_{III} = 2$) [1; 6].

Не обнаружено статистически значимых различий и в частоте предшествующих аборт и выкидышей у женщин исследуемых групп ($p > 0,05$).

Акушерский анамнез женщин исследуемых групп не отличался ($p=0,75$).

Таким образом, можно утверждать, что группы репрезентативны.

3.2.2. Влияние различных методов индукции на течение родов и послеродовый период исследуемых женщин

Частота оперативного родоразрешения в группе рожениц с самопроизвольно начавшейся родовой деятельностью составила 9,7% ($n=15$), в группе родов, индуцированных динопростомом – 46,1% ($n=36$) и в группе родов, индуцированных мизопростомом - 19,1% ($n=21$) (табл. 3.10). При сравнении частоты кесарева сечения по группам выявлены статистически значимые отличия между группой сравнения 2 и остальными группами ($p < 0,001$).

Таким образом, самый высокий уровень оперативного родоразрешения (46,1%) был зафиксирован в группе женщин, роды которых были индуцированы динопростомом.

Таблица 3.10 – Оперативное родоразрешение у женщин с попыткой вагинальных родов

Родоразрешение	Группа сравнения 1 абс. (%)	Группа сравнения 2 абс. (%)	Группа сравнения 3 абс. (%)	Уровень значимости отличия, p
	n=155	n=78	n=110	
Кесарево сечение	15 (9,7) ²	36 (46,1) ¹	21 (19,1) ²	<0,001

¹ – отличие от группы 1 статистически значимо, p <0,05;

² – отличие от группы 2 статистически значимо, p <0,05;

При изучении структуры показаний к кесареву сечению в родах по группам установлено, что самая высокая частота кесаревых сечений по поводу острой гипоксии плода наблюдалась в группах женщин, роды которых были индуцированы, а именно в группе динопростона – 12,8% (n=10) по сравнению с группой спонтанных родов – 1,2% (n=2). Кесарево сечение по поводу отслойки нормально расположенной плаценты также выполнялось чаще в группе динопростона – 7,7% (n=6) по сравнению с группой спонтанных родов – 1,3% (n=2). И, наконец, симптомы утяжеления преэклампсии являлись показанием к кесареву сечению также чаще в группе динопростона – 21,7% (n=17) процентов случаев по сравнению с группой спонтанных родов – 9,0% (n=14) (табл. 3.11).

Таким образом, статистически значимо чаще в группе сравнения 2 выявлены симптомы утяжеления преэклампсии в качестве показаний к оперативному родоразрешению (p=0,01), острая внутриутробная гипоксия плода (p=0,001) и преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты (p=0,045) по сравнению с группой сравнения 1.

Таблица 3.11 – Сравнительная оценка структуры абсолютных показаний к кесареву сечению в родах у женщин исследуемых групп

Показания	Группа сравнения 1	Группа сравнения 2	Группа сравнения 3	Уровень значимости отличия, р
	абс. (%) n=155	абс. (%) n=78	абс. (%) n=110	
Острая гипоксия плода	2 ^{2,3} (1.2%)	10 ¹ (12.8%)	10 ¹ (9%)	0.001
Преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты	2 ^{2,3} (1.3%)	6 ¹ (7.7%)	6 ¹ (5.5%)	0.045
Слабость родовой деятельности	7 (4.5%)	3 (3.8%)	5 (4.5%)	0.97
Отсутствие эффекта от индукции	-	2 (2.5%)	1 (0.9%)	0.14
Утяжеление симптомов преэклампсии тяжелой степени	14 (9,0%)	17 (21.7%)	11 (10,0 %)	0,01

Примечание: для сравнения использован критерий хи-квадрат, при попарном сравнении использована поправка Бонферрони:

¹ – отличие от группы 1 статистически значимо, $p < 0,05$;

² – отличие от группы 2 статистически значимо, $p < 0,05$;

³ – отличие от группы 3 статистически значимо, $p < 0,05$.

Далее в работе представлены результаты сравнительной оценки таких показателей родов и послеродового периода как степень зрелости шейки матки по шкале Бишоп перед проведением индукции, период от начала индукции до возникновения регулярной родовой деятельности, длительность родового акта в целом, изменение клинко-лабораторных показателей преэклампсии тяжелой степени в течение родов, осложнения собственно родового акта, объем кровопотери в родах, а также изучено влияние разных методов индукции родов на течение позднего послеродового периода. [5, 10].

Учитывая имеющиеся литературные данные, сообщающие о необходимости учета зрелости шейки матки перед проведением индукции родов и рекомендующие индукцию только при достаточной зрелости шейки [5, 10], а также альтернативные мнения [28, 106, 124], в настоящем исследовании проведена оценка степени зрелости шейки матки по шкале Бишоп в трех сравниваемых группах на момент включения в исследование.

В группе рожениц со спонтанным началом родов на момент поступления в отделение в 99,4% случаев была отмечена высокая «зрелость шейки матки» - 6 баллов и более. Статистически значимые отличия обнаружены между группами 2, 3 и группой 1 ($p < 0,001$).

Интерес представляли группы женщин с попыткой индукции родов. Как видно из табл. 3.12, в группе беременных, которым для индукции родов использовался динопростон, шейка матки была не зрелой (0-5 баллов) у 39,7% случаев ($n = 31$), а в группе беременных, которым применяли мизопростол – в 24,4% случаев ($n = 29$).

Таблица 3.12 - Сравнительная оценка степени зрелости шейки матки по шкале Бишоп перед индукцией родов

Баллы по шкале Бишоп	Группа сравнения 1	Группа сравнения 2	Группа сравнения 3	Уровень значимости отличия, p
	абс. (%)	абс. (%)	абс. (%)	
	$n=155$	$n=78$	$n=110$	
0-5 баллов	1 (0,6)	31 (39,7) ¹	29 (26,4) ¹	<0,001
6-13 баллов	154 (99,4)	47 (60,3)	81 (73,6)	

Примечание: для сравнения использован критерий хи-квадрат, при попарном сравнении использована поправка Бонферрони:

¹ – отличие от группы 1 статистически значимо, $p < 0,05$.

И хотя, статистически значимых различий в оценке шейки матки между группами 2 и 3 не выявлено ($p > 0,05$), достоверно чаще у женщин этих групп шейка матки была «незрелой», при сравнении с группой 1.

Средняя степень зрелости шейки матки по шкале Бишоп у беременных, роды которых были индуцированы, составила 6 баллов, средняя степень зрелости шейки матки в группе сравнения 2 составила 5 баллов, а в группе сравнения 3 – 6 баллов.

Таким образом, можно предположить, что сравниваемые группы по степени зрелости шейки матки были статистически однородными и развитие регулярной родовой деятельности не зависило от степени зрелости шейки матки.

Это подтверждается данными о частоте неэффективности индукции родов. Согласно данным табл. 3.13, в группе сравнения 2 неэффективность индукции родов наблюдалась в 2,6% случаев ($n=2$), в группе сравнения 3 – в 0,9% случаев ($n=1$). Статистически значимых различий в частоте неэффективности индукции родов между исследуемыми группами не обнаружено ($p=0,76$).

Таблица 3.13 – Частота неэффективности индукции

Индукция	Группа сравнения 2	Группа сравнения 3	Уровень значимости отличия, p
	абс. (%)	абс. (%)	
	n=78	n=110	
Неэффективность	2 (2,6)	1 (0,9)	0,76

Таким образом, индукция родов простагландинами в группах женщин с преэклампсией тяжелой степени в доношенном сроке беременности вызывала регулярную родовую деятельность в период до 24 часов в 97,4% и 99,1% случаев.

В таблице 3.14 представлены результаты сравнительной оценки периода от первичного применения индукции родов до начала регулярной родовой деятельности. В группе сравнения 2 регулярная родовая деятельность чаще всего регистрировалась в промежутке между 6 и 12 часами после применения динопростона (55,1%), реже в промежутке между 12 и 24 часами после применения простагландина (35,9%) и лишь в 6,4% - в промежутке между 24 и 48 часами.

Таблица 3.14 – Сравнительная оценка периода начала родов после применения различных методов

Время в часах	Группа сравнения 2	Группа сравнения 3	Уровень значимости отличия, p
	абс. (%)	абс. (%)	
	n=78	n=110	
2	-	6 (5,4)	0,002
2-6	2 (2,6)	16 (14,5)	
6-12	43 (55,1)	64 (58,2)	
12-24	31 (39,7)	23 (20,9)	

Примечание: для сравнения использован критерий хи-квадрат.

В группе сравнения 3 после применения мизопростола регулярная родовая деятельность чаще всего регистрировалась также в промежутке между 6 и 12 (58,2%) и в промежутке между 12 и 24 часами в 18,2% случаев). В то же время, следует отметить, что в 19,9% (n=22) случаев начала родовой деятельности после применения мизопростола происходило в очень короткий временной интервал – от 2 до 6 часов, что безусловно важно при наличии тяжелой преэклампсии при доношенной беременности и необходимости родоразрешения в кратчайшие сроки.

Таким образом, при сравнении распределений установлено, что в группе беременных, роды которых были индуцированы мизопростолом роды в среднем

начинались раньше, чем в группе женщин, роды которых были индуцированы динопростомом ($p=0,002$).

В таблице 3.15 представлены результаты сравнения длительности родов по группам. В группе самопроизвольно начавшихся родов в 61,3% ($n=95$) случаев роды продолжались до 6 часов, от 6 до 12 часов роды длились в 26,5% случаев ($n=41$) и в 12,3% случаев ($n=19$) роды продолжались более 12 часов.

Таблица 3.15 – Сравнительная оценка длительности родового акта

Длительность родового акта (часы)	Группа сравнения 1	Группа сравнения 2	Группа сравнения 3	Уровень значимости отличия, p
	абс. (%) n=155	абс. (%) n=78	абс. (%) n=110	
до 6-ти	95 (61,3)	47 (60,3)	78 (70,9)	0,16
6-12	41 (26,5)	26 (33,3)	21 (19,1)	
более 12	19 (12,3)	5 (6,4)	11 (10,0)	

Примечание: для сравнения использован критерий хи-квадрат.

В группе женщин с индуцированными динопростомом родами (группа сравнения 2), роды продолжались до 6 часов в 60,3% случаев ($n=47$), в 33,3% случаев ($n=26$) они длились от 6 до 12 часов и в 6,4% случаев ($n=5$) они затягивались более чем на 12 часов.

В группе женщин с индуцированными мизопростолом родами (группа сравнения 3), роды продолжались до 6 часов в 70,9% случаев ($n=78$), в 19,1% случаев ($n=21$) они длились от 6 до 12 часов и в 10,0% случаев ($n=11$) они затягивались более чем на 12 часов.

Средняя длительность родов без применения индукции у беременных с преэклампсией тяжелой степени (группа сравнения 1) составила 6 часов 45 минут.

Средняя длительность родов при применении динопростона (группа сравнения 2) составила 7 часов 35 минут, а при применении мизопростола (группа сравнения 3) - 6 часов 25 минут.

При сравнении распределений не установлены статистически значимые различия в длительности родового акта между группами ($p=0,16$).

В таблице 3.16 показано, что при индукции родов мизопростолом родоразрешение в 95,5% случаев ($n=105$) происходило в течение 24 часов с момента установления диагноза преэклампсии тяжелой степени, при индукции родов динопростонам - в 92,3% случаев ($n=72$) и при спонтанно начавшихся родах в 70,3% случаев ($n=109$).

Таблица 3.16 – Сравнительная оценка периода от момента поступления в стационар и диагностирования преэклампсии тяжелой степени до родоразрешения

Роды произошли в течение	Группа сравнения 1	Группа сравнения 2	Группа сравнения 3	Уровень значимости отличия, p
	абс. (%)	абс. (%)	абс. (%)	
	n=155	n=78	n=110	
24 часов	109 (70,3)^{2,3}	72 (92,3)¹	105 (95,5)¹	<0,001
24-48 часов	46 (29,7)	6 (7,7)	5 (4,5)	

Примечание: для сравнения использован критерий хи-квадрат, при попарном сравнении использована поправка Бонферрони:

¹ – отличие от группы 1 статистически значимо, $p < 0,05$;

² – отличие от группы 2 статистически значимо, $p < 0,05$;

³ – отличие от группы 3 статистически значимо, $p < 0,05$.

При существующем правиле о том, что роды при преэклампсии тяжелой степени в доношенном сроке должны произойти в период до 24 часов из таблицы 3.16 становится видно, что при индукции родов простагландинами они в 92,3% и

95,5% случаев укладываются в период 24 часов статистически значимо чаще, чем спонтанно начавшиеся роды ($p < 0,001$).

Таким образом, при индуцированных родах статистически значимо чаще родоразрешение происходило в течение 24 часов с момента поступления в стационар в сравнении со спонтанно начавшимися родами.

Далее в работе проведена оценка изменений симптомов тяжелой преэклампсии в течение родов. Ухудшение клинико – лабораторных показателей было основанием для завершения родов путем операции кесарева сечения. Результаты оценки представлены в таблице 3.17. В группе сравнения 1 чаще всего (8,7% случаев) наблюдалось повышение диастолического артериального давления (ДАД) в диапазоне от 90 до 110 мм.рт.ст. ($n=136$), на втором месте – головная боль в 9,0% случаев ($n=14$) и на третьем – еще большее изменение диастолического артериального давления – выше 110 мм.рт. ст. в 7,1% случаев ($n=11$).

В группе сравнения 2 самым часто встречаемым симптомом также было повышение ДАД от 90 до 110 мм.рт.ст. в 88,5% случаев ($n=69$), на втором месте отмечена головная боль в 21,8% случаев ($n=17$) и на третьем месте по частоте возникновения были тошнота и усиление сухожильных рефлексов на фоне проводимой магниальной терапии – 16,7%. Необходимо также отметить довольно высокий процент встречаемости рвоты и болей в эпигастрии в процессе родового акта у женщин, роды которых были индуцированы динопростомом – 15,4%.

В группе сравнения 3, так же, как и в остальных исследуемых группах, самым частым симптомом явилось повышение ДАД от 90 до 110 мм.рт.ст. – 84,5% ($n=93$). На втором месте отмечен симптом болей в эпигастральной области 11,8% ($n=13$) и на третьем – головная боль в родах 10,0% ($n=11$).

При сравнении симптомов между исследуемыми группами не выявлено статистической значимости между повышением ДАД во всех группах женщин ($p=0,75$). ДАД повышалось одинаково часто у женщин всех исследуемых групп.

Таблица 3.17 - Сравнительная оценка утяжеления симптомов преэклампсии в родах

Клинико-лабораторные показатели	Группа сравнения 1 абс. (%)	Группа сравнения 2 абс. (%)	Группа сравнения 3 абс. (%)	Уровень значимости и отличия, р
	n=155	n=78	n=110	
ДАД \geq 110 мм.рт.ст.	11 (7,1)	4 (5,1)	7 (6,4)	0,75
Упорная, сильная головная боль	14 (9,0) ²	17 (21,8) ¹	11 (10,0)	0,01
Зрительные нарушения (мелькание мушек перед глазами)	1 (0,6) ²	10 (12,8) ¹	4 (3,6)	<0,001
Тошнота	0 (0,0) ²	13 (16,7) ^{1,3}	2 (1,8) ²	<0,001
Рвота	0 (0,0) ²	12 (15,4) ¹	5 (4,5)	<0,001
Боли в эпигастральной области	6 (3,9) ^{2,3}	12 (15,4) ¹	13 (11,8) ¹	0,007
Анасарка	5 (3,2)	6 (7,7)	6 (5,5)	0,32
Олигоурия (< 0,5 мл/кг/час)	5 (3,2)	5 (6,4)	2 (1,8)	0,23
Тромбоцитопения < 100 * 10 ⁹	8 (5,2)	0 (0,0)	1 (0,9)	0,03
Уровень креатинина выше нормы (53-97 мкмоль/л)	8 (5,2)	1 (1,3)	0 (0,0)	0,05
Уровень билирубина выше нормы (8.6-20.5 мкмоль/л)	8 (5,2)	2 (2,6)	2 (1,8)	0,30
АЛТ выше нормы (до 31 ЕД/л)	7 (4,5)	0 (0,0)	1 (0,9)	0,48
АСТ выше нормы (до 32 ЕД/л)	9 (5,8)	2 (2,6)	4 (3,6)	0,47

Продолжение таблицы 3.17				
Количество женщин, у которых отмечалось клиническое утяжеление симптомов преэклампсии в родах	14 (9,0) ²	17 (21,8) ¹	13 (11,8)	0,021
Количество женщин, у которых отмечалось лабораторное утяжеление симптомов преэклампсии в родах	9 (5,8)	2 (2,6)	4 (3,6)	0,469
Количество женщин, у которых отмечалось клиническое и лабораторное утяжеление симптомов преэклампсии	10 (6,5)	8 (10,3)	5 (4,5)	0,300

Примечание: для сравнения использован критерий хи-квадрат, при попарном сравнении использована поправка Бонферрони:

¹ – отличие от группы 1 статистически значимо, $p < 0,05$;

² – отличие от группы 2 статистически значимо, $p < 0,05$;

³ – отличие от группы 3 статистически значимо, $p < 0,05$.

При сравнении симптома упорной головной боли выявлена статистическая значимость различий между группами сравнения 1 и 2. В группе 2 наблюдалась самая высокая частота головной боли – 21,8% ($n=17$).

Таким образом, головная боль появлялась чаще у женщин, роды которых были индуцированы динопростом (21,8%) в сравнении с самопроизвольно начавшимися родами (9,0%) ($p=0,01$). Между группами сравнения 2 и 3 статистически значимых различий в частоте возникновения головной боли не выявлено.

При сравнении симптомов зрительных нарушений (мелькание «мушек перед глазами») установлено статистически значимо чаще их появление у женщин второй группы - 12,8% ($n=10$) в сравнении с первой группой – 0,6% ($n=1$) (p

$<0,001$). Между группами сравнения 2 и 3 статистически значимых различий в частоте возникновения зрительных нарушений во время родов не выявлено.

Самая высокая частота такого симптома преэклампсии как тошнота выявлена у женщин группы сравнения 2 (16,7%). В 1,8% ($n=2$) случаев тошнота наблюдалась в группе сравнения 3, а в группе сравнения 1 не наблюдалось ни одного случая тошноты.

Таким образом, статистически значимо чаще тошнота наблюдалась в группе женщин, роды которых были индуцированы динопростом в сравнении со всеми остальными группами ($p < 0,001$).

Самая высокая частота возникновения рвоты наблюдалась также у женщин второй группы сравнения 15,4% ($n=12$). В 4,5% ($n=5$) случаев рвота возникала у женщин 3 группы сравнения, а в первой группе женщин рвоты не наблюдалось вообще, т.е. рвота статистически значимо чаще наблюдалась в группе женщин, роды которых были индуцированы динопростом в сравнении с группой женщин с самопроизвольно начавшимися родами ($p < 0,001$).

Статистически значимых различий в частоте возникновения рвоты между группами индуцированных родов не выявлено.

Усиление сухожильных рефлексов чаще встречалось в группе сравнения 2 – 16,7% ($n=13$). В 0,9% случаев ($n=1$) этот симптом встречался в третьей группе сравнения, а в группе сравнения 1 этот симптом отмечен не был.

Таким образом, установлена статистически значимо более высокая частота усиления сухожильных рефлексов на фоне проводимой магнезиальной терапии у женщин, роды которых индуцированы динопростом, в сравнении с остальными исследуемыми группами ($p < 0,001$).

Самая высокая частота болей в эпигастрии наблюдалась в группе сравнения 2 – 15,4% ($n=12$). В группе 3 данный симптом зафиксирован в 11,8% случаев ($n=13$) и в группе 1 - в 3,9% случаев ($n=6$). Установлена статистически значимо

более высокая частота встречаемости болей в эпигастральной области в группах индуцированных родов в сравнении с группой самопроизвольно начавшихся родов ($p=0,007$).

Олигоурия в родах чаще встречалась у женщин группы сравнения 2 – 6,4% ($n=5$). В группе сравнения 1 этот симптом встречался в 3,2% случаев ($n=5$), а в группе сравнения 3 - в 1,8% случаев ($n=2$). Тромбоцитопения чаще встречалась в родах у женщин группы сравнения 1 – 5,2% случаев ($n=8$). В группе сравнения 3 этот симптом встречался в 0,9% случаев ($n=1$). Быстро распространяющиеся отеки зафиксированы чаще всего в группе сравнения 2 – 7,7% случаев ($n=6$), в 5,5% случаев ($n=6$) - в группе сравнения 3 и в 3,2% случаев ($n=5$) - в группе сравнения 1.

При сравнении частоты возникновения между группами грозных симптомов утяжеления преэклампсии (тромбоцитопения, олигоурия и анасарка) статистически значимых различий не выявлено ($p>0,05$) (табл. 3.16).

Уровень креатинина в сыворотке крови чаще был выше нормы у женщин группы сравнения 1 - в 5,2% случаев ($n=8$), а также наблюдалось его увеличение в группе 2 - в 1,3% случаев ($n=1$). Но статистически значимых различий между сравниваемыми группами в повышении уровня креатинина не выявлено ($p=0,05$).

Уровень билирубина плазмы крови выше нормы чаще наблюдался также в группе сравнения 1 – 5,2% случаев ($n=8$), реже у женщин группы сравнения 2 – 2,6% случаев ($n=2$) и еще реже в группе сравнения 3 – 1,8% ($n=2$). Статистически значимых различий между сравниваемыми группами в повышении уровня билирубина не выявлено ($p=0,3$).

В повышении уровней печеночных ферментов (АЛТ и АСТ) также не выявлено статистически значимых различий между женщинами сравниваемых групп ($p>0,05$), хотя самая высокая частота роста уровней АЛТ и АСТ наблюдалась в группе самопроизвольно начавшихся родов – 4,5% ($n=7$) и 5,8% ($n=9$).

Таким образом, можно утверждать, что утяжеление симптомов преэклампсии в родах происходит достоверно значимо чаще в группе женщин, роды которых были индуцированы динопростоном (группа сравнения 2) в сравнении с группой беременных, родовая деятельность у которых началась спонтанно (группа сравнения 1) ($p=0,021$) за счет присоединения субъективной симптоматики.

В таблице 3.18 представлены сравнительные данные об осложнениях непосредственно родового акта.

Таблица 3.18 - Сравнительная оценка осложнений родового акта

Осложнения родового акта	Группа сравнения 1	Группа сравнения 2	Группа сравнения 3	Уровень значимости отличия, p
	абс. (%) n=155	абс. (%) n=78	абс. (%) n=110	
Дородовое излитие вод (длительность безводного периода менее 18 часов)	9 (5,8)	6 (7,7)	4 (2,7)	0,30
Хориоамнионит в родах	4 (2,6)	1 (1,3)	1 (0,9)	0,55
Острая внутриутробная гипоксия плода	2 (1,3) ^{2,3}	10 (12,8) ¹	10(9) ¹	<0,001
Преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты	2 (1,3) ²	6 (7,7) ¹	6 (5,5)	0,03
Слабость родовой деятельности	7 (4,5)	3 (3,8)	5 (4,5)	0,97
Травмы мягких тканей родовых путей	84 (54,2)	36 (46,2)	57 (51,8)	0,51

Примечания: для проведения сравнения использован критерий хи-квадрат, при попарном сравнении использована поправка Бонферрони:

¹ – отличие от группы 1 статистически значимо, $p < 0,05$;

² – отличие от группы 2 статистически значимо, $p < 0,05$;

³ – отличие от группы 3 статистически значимо, $p < 0,05$.

Из таблицы видно, что самым частым осложнением родов у женщин группы сравнения 1 явились травмы мягких тканей родовых путей – 54,2% (n=84), вторым по частоте осложнением явилось дородовое излитие околоплодных вод с безводным промежутком менее 18 часов – 5,8% (n=9) случаев и третьим – аномалии родовой деятельности в 4,5% случаев (n=7).

У женщин группы сравнения 2 самым частым осложнением родов явились также травмы мягких тканей родовых путей в 46,2% случаев (n=36), на втором месте – острая гипоксия плода в 12,8% случаев (n=10) и на третьем – дородовое излитие околоплодных вод с безводным промежутком менее 18 часов в 7,7% случаев (n=6).

У женщин группы сравнения 3 также как в группах сравнения 1 и 2 самым частым осложнением являлись травмы мягких тканей родовых путей – 51,8% (n=57) случаев, вторым по частоте осложнением была острая гипоксия плода – 13,6% (n=15) и третьим - преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты - в 5,5% случаев (n=6).

В результате проведенного сравнения между группами выявлена статистически значимо большая частота возникновения острой гипоксии плода в группах индуцированных родов в сравнении с группой самопроизвольно начавшихся родов ($p < 0,001$).

Статистической значимой была разница в частоте возникновения преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты в группе 2 – 7,7% (n=2) по сравнению с группой 1-1,3% случаев (n=2); ($p < 0,001$).

Таким образом, у всех исследуемых женщин, попытавшихся родить через естественные родовые пути, наблюдалась высокая частота травм мягких тканей родовых путей (от 46,2% до 54,2%) без статистически значимых различий между группами ($p > 0,05$). В группах беременных, которым для индукции родов использовались простагландины, статистически значимо чаще отмечалась острая

внутриутробная гипоксия плода (10,6 %), в сравнении с группой беременных, роды которых начались самостоятельно без применения средств индукции (1,3%); ($p < 0,001$). В группе индуцированных динопростом родов статистически значимо чаще развивалась преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты (7,7%) в сравнении с группой самопроизвольно начавшихся родов (1,3%) ($p=0,03$).

В таблице 3.19 представлены данные об объеме кровопотери во время родов у женщин сравниваемых групп. Из таблицы видно, что средний объем кровопотери у женщин 1 и 3 групп сравнения был одинаков и составлял 350 мл. У женщин группы сравнения 2 средний объем кровопотери составил 575 мл.

Установлено статистически достоверное различие в объеме теряемой в родах крови между группами сравнения 1 и 3 с группой сравнения 2 ($p < 0,001$).

Таблица 3.19 - Сравнительная оценка объема кровопотери, Me ($Q_I - Q_{III}$)

Показатель	Группа сравнения 1	Группа сравнения 2	Группа сравнения 3	Уровень значимости отличия, p
	n=155	n=78	n=110	
Кровопотеря в родах (мл)	350 ² (300 – 450)	575 ^{1,3} (350 – 650)	350 ² (300 – 500)	<0,001

Примечание: для сравнения использован критерий Крускала–Уоллиса, при постериорном сравнении использован критерий множественных сравнений, Данна:

¹ – отличие от группы 1 статистически значимо, $p < 0,05$;

² – отличие от группы 2 статистически значимо, $p < 0,05$;

³ – отличие от группы 3 статистически значимо, $p < 0,05$.

Естественно, что на показатель кровопотери влияет количество оперативных родоразрешений, которое во второй группе сравнения было статистически значимо выше, чем в остальных группах (см. табл. 3.10).

На рисунке 3.3 наглядно представлено распределение объема кровопотери в родах для 3-х групп исследования.

Таким образом, объем кровопотери у рожениц, роды которых были индуцированы динопростом был статистически значимо больше в сравнении с роженицами, роды которых начались спонтанно или были индуцированы мизопростом ($p < 0,001$).

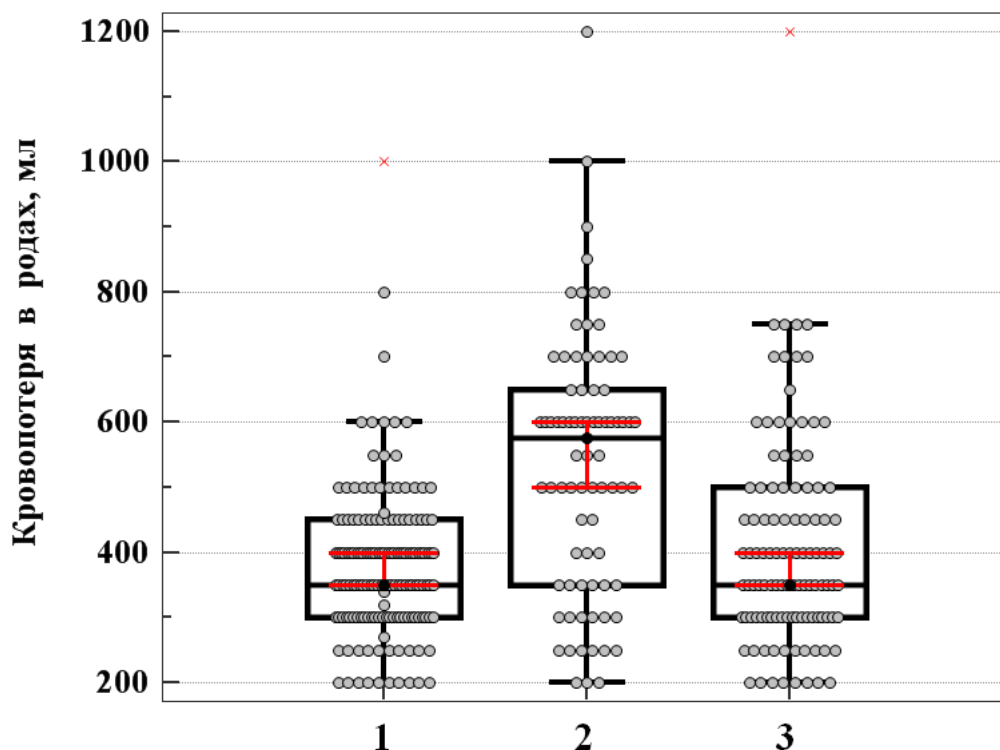


Рисунок 3.3 - Кровопотеря в родах у женщин сравниваемых групп.

В таблице 3.20 представлена сравнительная характеристика осложнений позднего послеродового периода у женщин сравниваемых групп.

В группе сравнения 1 чаще всего наблюдались поздние послеродовые кровотечения – 11,0% случаев ($n=17$). На втором месте по частоте находился послеродовый эндометрит – 2,6% ($n=4$) случаев и на третьем – генерализованные септические осложнения (тяжелый сепсис) -1,9% случаев ($n=3$).

Таблица 3.20 - Сравнительная оценка осложнений позднего послеродового периода

Осложнения позднего послеродового периода	Группа сравнения 1	Группа сравнения 2	Группа сравнения 3	Уровень значимости отличия, p
	абс. (%) n=155	абс. (%) n=78	абс. (%) n=110	
Кровотечение	17 (11,0)	6 (7,7)	8 (7,3)	0,52
Послеродовый эндометрит	4 (2,6)	1 (1,3)	2 (1,8)	0,79
Тяжелый сепсис	3 (1,9)	1 (1,3)	1 (0,9)	0,78

Примечание: для сравнения использован критерий хи-квадрат.

Во второй группе сравнения, аналогично первой группе, на первом месте по частоте встречаемости были кровотечения – 7,7% (n=6), на втором – послеродовые гнойно-септические осложнения – 1,3%.

И в третьей группе сравнения на первом месте зафиксированы также кровотечения – 7,3% случаев (n=8), на втором – послеродовый эндометрит 1,8% (n=2) и на третьем – тяжелый послеродовый сепсис – 0,9% (n=1).

Не выявлено статистически значимых различий в частоте осложнений позднего послеродового периода у женщин сравниваемых групп.

Самым часто встречаемым осложнением у женщин исследуемых групп были поздние послеродовые кровотечения (от 7,3% до 11,0%). Вторым по частоте осложнением были гнойно-септические заболевания (от 0,9% до 2,6%).

Заключение:

Результаты, полученные из данных, приведенных в этой главе, можно представить в виде следующих выводов:

- индукция родов простагландинами у женщин с преэклампсией тяжелой степени при доношенной беременности приводила к развязыванию регулярной родовой деятельности в период до 12 часов в 97,4% и 99,1% случаев в группах 2 и 3 соответственно при степени зрелости шейки матки в среднем 5-6 баллов по шкале Бишоп;
- при индуцированных родов простагландинами статистически значимо чаще родоразрешение происходило в течение 24 часов с момента поступления в стационар в сравнении со спонтанно начавшимися родами ($p < 0,001$), причем в группе беременных, роды которых были индуцированы мизопростолом роды в среднем начинались раньше, чем в группе женщин, роды которых были индуцированы динопростом ($p = 0,002$), но при этом в длительности всего родового акта между группами статистически значимых различий не выявлено ($p = 0,16$);
- такие симптомы утяжеления преэклампсии в родах как головная боль, зрительные нарушения («мелькание мушек перед глазами»), тошнота, рвота, боли в эпигастральной области и усиление сухожильных рефлексов на фоне проводимой магнезиальной терапии появлялись статистически значимо чаще у женщин, роды которых были индуцированы динопростом в сравнении с остальными группами ($p < 0,001$);
- самым частым осложнением в родах у женщин всех исследуемых групп, были травмы мягких тканей родовых путей (от 46,2% до 54,2%). В группах, в которых роды индуцировались простагландинами, статистически значимо чаще отмечалась острая внутриутробная гипоксия плода, диагностируемая с помощью КТГ мониторинга (10.6 %), в сравнении с группой беременных, роды которых начались самостоятельно без применения средств индукции (1,3%); ($p < 0,001$). В группе индуцированных динопростом родов статистически значимо чаще

развивалась преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты (7,7%) в сравнении с группой самопроизвольно начавшихся родов (1,3%) ($p=0,03$);

- объем кровопотери у женщин, роды которых были индуцированы динопростомом был статистически значимо больше в сравнении с остальными исследуемыми группами ($p < 0,001$);
- самым частым осложнением после родов у женщин исследуемых групп были поздние послеродовые кровотечения (от 7,3% до 11,0%). Вторым по частоте осложнением были гнойно-септические заболевания (от 0,9% до 2,6%). В частоте послеродовых осложнений статистически значимых различий между исследуемыми группами не выявлено ($p > 0,05$).

Полученные в исследовании данные, о частоте успеха вагинальных родов у женщин с доношенной беременностью, осложнившейся тяжелой преэклампсией после приема мизопростола перорально в 80,9% случаев и динопростона интрацервикально в 53,9% случаев дискутабельны. Они не согласуются с результатами исследования, проведенного в Индии, в котором при сравнении частоты успешных вагинальных родов после интравагинального назначения мизопростола и динопростона, получены данные о том, что после мизопростола лишь в 64% случаев наблюдались вагинальные роды, а после приема динопростона – только в 31% случаев [112]. Полученные результаты о том, что при индукции родов мизопростолом наблюдается статистически значимое снижение частоты кесарева сечения, не согласуются со сведениями, указанными в обзоре Г. В. Благодарного [15], в котором указывается на отсутствие статистически значимых различий в частоте оперативного родоразрешения при индукции родов мизопростолом и динопростомом.

В целом же, исследований, посвященных оценке влияния индукции на течение родов и послеродового периода у женщин с преэклампсией тяжелой степени крайне мало [103].

Полученные в настоящем исследовании результаты о развитии регулярной родовой деятельности в группах индуцированных родов при «зрелости» шейки матки по шкале Бишоп 5-6 баллов подтверждают данные о том, что простагландины вызывают одновременно «созревание» шейки матки и сокращения ее мышц [122]. Проблема «зрелости» шейки матки не должна касаться доношенных сроков, когда в принципе организм женщины уже готовится к родам [123]. Ни у одной из беременных, роды которых были индуцированы, не было показаний к кесареву сечению со стороны шейки матки, не было дистоции шейки матки.

По результатам проведенного исследования выявлена низкая частота неэффективности индукции простагландинами, в частности неэффективность индукции динопростомом составила 2,6%, а мизопростолом – 0,9%, эффективность индукции оценивалась через 24 часа.

По сведениям литературы, сейчас нет единой рекомендации о том, когда считать индукцию неэффективной, через 12 или 48 часов. Отсутствие четких рекомендаций увеличивает частоту выполнения кесарева сечения без необходимости [106].

В представленном исследовании частота возникновения преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты в группах индуцированных родов статистически значимо не отличается ($p>0,05$). Получены данные лишь о статистически значимо большей частоте отслоек плаценты в группе индукции динопростомом (7,7%) в сравнении со спонтанно начавшимися родами (1,3%) ($p=0,03$). В исследовании Швейцарских авторов [72] оценен риск преждевременной отслойки плаценты у женщин с преэклампсией, роды которых индуцированы мизопростолом и динопростомом. Отслойка плаценты клинически развилась у 1,5% женщин, применявших мизопростол и у 1,3%, применявших динопростон. Затем проведено гистологическое исследование плацент и выявлено,

что гистологически отслойка плаценты была в 1,3% случаев мизопростола и в 5,4% случаев динопростона ($p = 0,03$). Таким образом, преждевременная отслойка плаценты выявилась статистически значимо чаще в группе женщин с преэклампсией, применивших динопростон, чем в группе, применивших мизопростол.

Таким образом, полученные в настоящем исследовании данные о влиянии индукции простагландинами на материнский организм в условиях преэклампсии тяжелой степени помогут в выборе более бережного метода родоразрешения у беременных с данной патологией.

3.3. Влияние различных методов индукции на перинатальные исходы у женщин, доношенная беременность которых осложнилась преэклампсией тяжелой степени (37 недель и более)

За 2 исследуемых года в родовспомогательные учреждения третичного уровня Кыргызской Республики обратились 417 беременных женщин с преэклампсией тяжелой степени, которая была впервые диагностирована при доношенной беременности (37 недель и более). В 3,3% случаев из них ($n=14$) была зарегистрирована многоплодная беременность. Таким образом, у 417 женщин родился 421 доношенный ребенок.

При анализе перинатальных исходов установлено, (рисунок 3.4) что антенатальная гибель плода составила 1,4% ($n=6$) случаев.

Гибель плода в родах (интранатально) отмечена в 0,2% случаев ($n=1$) и только в группе самопроизвольно начавшихся родов.

Гибель плода в раннем неонатальном периоде также отмечена в 0,2% ($n=1$) случаев.

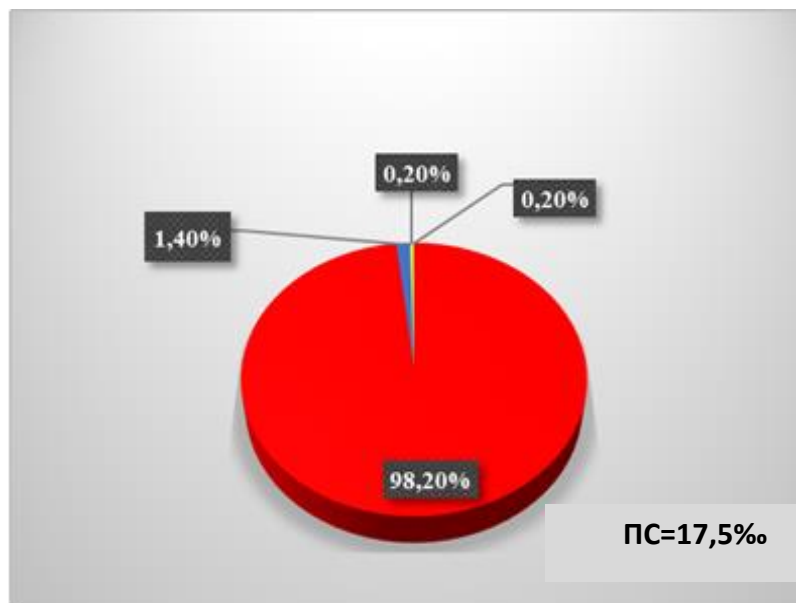


Рисунок 3.4 - Перинатальные исходы у женщин с попыткой вагинальных родов при преэклампсии тяжелой степени при доношенной беременности (n=343).

Таким образом, показатель перинатальной смертности у женщин с преэклампсией тяжелой степени при доношенной беременности составил 19,0%.

Коэффициент перинатальной смертности у женщин, попытавшихся родить через естественные родовые пути (n=343), составил 17,5%.

По оперативным данным АСУ НЦОМиД уровень перинатальной смертности в общей популяции доношенных детей в Кыргызстане в 2016 году составил 40,1%, в 2017 – 35,8% и в 2018 году – 43,0% [55].

Из всех родившихся живыми доношенных детей (n=339) 1 ребенок из группы самопроизвольных родов был переведен на второй этап выхаживания, что составило 0,3%.

Исключив 4-х антенатально погибших плодов, жизнь 339 доношенных детей можно считать условно зависевшей от метода родоразрешения. Из них 2

доношенных ребенка погибли в родах и раннем неонатальном периоде, что составило 0,6%. Оба ребенка из группы самопроизвольных родов с преэклампсией тяжелой степени.

Однако, статистически значимых различий в частоте перинатальных потерь между сравниваемыми группами не выявлено ($p > 0,05$).

В представленном ниже разделе работы описаны результаты сравнительной оценки массы тела новорожденных, их оценки по шкале Апгар на 1-й и 5-й минутах жизни, времени прикладывания к груди после рождения, необходимости оказания реанимационных мероприятий в родильном зале и госпитализации новорожденных в палату интенсивной терапии или реанимационное отделение.

В таблице 3.21 показано, что масса новорожденных группы сравнения 1 колебалась от 2990,0 до 3574,0; группы сравнения 2 – от 2990,0 до 3575,0 и группы сравнения 3 – от 2990,0 до 3574,0.

Таблица 3.21 – Сравнительная оценка массы новорожденных при рождении

Показатель	Группа сравнения 1	Группа сравнения 2	Группа сравнения 3	Уровень значимости и отличия, р
	n=155	n=78	n=110	
Масса при рождении (граммы)	3200 (2990 – 3574)	3200 (2990 – 3575)	3200 (2990 – 3574)	0,96

Примечания: для проведения сравнения использован критерий Крускала–Уоллиса.

На рисунке 3.5 наглядно показано отсутствие статистически значимых различий в массе новорожденных исследуемых групп при рождении.

При проведении сравнения не выявлено статистически значимого отличия показателя ($p=0,96$ по критерию Крускала–Уоллиса), при этом медианное значение для группы 1 составило 3200 грамм ($Q_I = 2990$; $Q_{III} = 3574$), для группы 2 – 3200 ($Q_I = 2990$; $Q_{III} = 3575$), для группы 3 – 3200 ($Q_I = 2990$; $Q_{III} = 3574$), т.е. >50% новорожденных в каждой группе имели вес при рождении 3200 грамм.

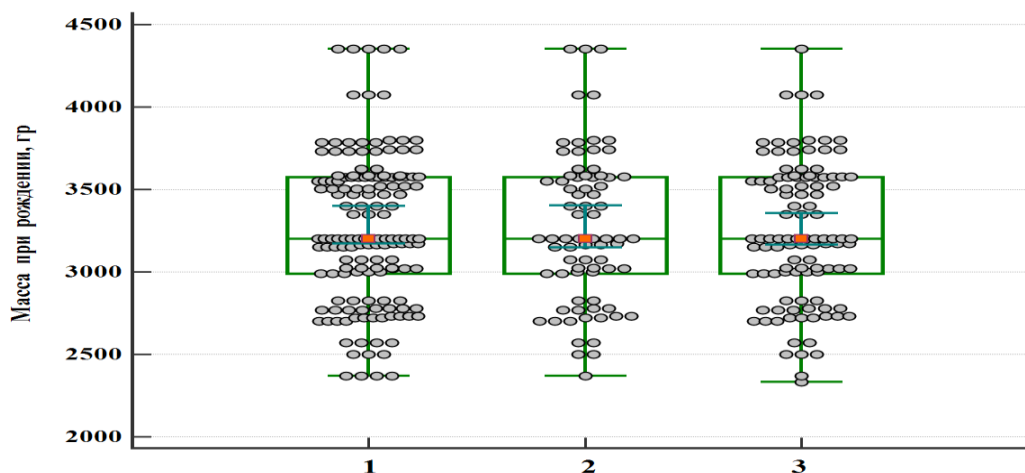


Рисунок 3.5 - Масса новорожденных при рождении по группам (граммы).

В таблице 3.22 представлены результаты оценки по шкале Апгар новорожденных исследуемых групп женщин на 1-й минуте жизни. Из таблицы видно, что более 50% новорожденных во всех исследуемых групп родились с оценкой по шкале Апгар 7 баллов на 1-й минуте жизни.

В таблице 3.23 представлены результаты оценки по шкале Апгар новорожденных исследуемых групп на 5-й минуте жизни. Из таблицы видно, что более 50% новорожденных всех исследуемых групп имели на 5-й минуте оценку по шкале Апгар 8 баллов.

В дальнейшем была проведена сравнительная оценка баллов по шкале Апгар на 1-й и 5-й минутах жизни новорожденных с помощью критерия Крускала–Уоллиса. В таблице 3.24 представлены результаты их оценки.

Таблица 3.22 – Оценка новорожденных по шкале Апгар на 1-й минуте жизни

Балл по шкале Апгар	Группа сравнения 1, n (%)	Группа сравнения 2, n (%)	Группа сравнения 3, n (%)
Всего новорожденных	152	77	109
1	-	-	-
2	-	-	-
3	1(0,6)	1(1,3)	4 (3,7)
4	-	-	-
5	1(0,6)	1(1,3)	3 (2,7)
6	14 (9,2)	14 (18,2)	20 (18,3)
7	100 (65,8)	45 (58,4)	60 (55,0)
8	36 (23,8)	16 (20,8)	22 (20,3)
9	-	-	-

Таблица 3.23 – Оценка новорожденных по шкале Апгар на 5-й минуте жизни

Балл по шкале Апгар	Группа сравнения 1, n (%)	Группа сравнения 2, n(%)	Группа сравнения 3, n (%)
Всего новорожденных	152	77	109
1	-	-	-
2	-	-	-
3	-	-	-
4	-	-	-
5	1 (0,6)	1 (1,3)	4 (3,7)
6	-	-	-
7	10 (6,6)	9 (11,7)	12 (11,0)
8	110 (72,4)	54 (70,1)	71 (65,1)
9	31 (20,4)	13 (16,9)	22 (20,2)

В дальнейшем была проведена сравнительная оценка баллов по шкале Апгар на 1-й и 5-й минутах жизни новорожденных с помощью критерия Крускала-Уоллиса. В таблице 3.24 представлены результаты их оценки.

Таблица 3.24 - Сравнительный анализ оценок по шкале Апгар, Ме ($Q_I - Q_{III}$)

Показатель	Группа сравнения 1	Группа сравнения 2	Группа сравнения 3	Уровень значимости отличия, p
	n=155	n=78	n=110	
Балл по шкале Апгар на 1-й минуте	7 (7 – 7)	7 (7 – 7)	7 (6,5 – 7)	0,10
Балл по шкале Апгар на 5-й минуте	8 (8 – 8)	8 (8 – 8)	8 (8 – 8)	0,24

Примечание: для сравнения использован критерий Крускала–Уоллиса.

Новорожденные всех исследуемых групп на первой минуте жизни были оценены в среднем на 7 баллов по шкале Апгар. Статистически значимых различий между исследуемыми группами не выявлено ($p=0,10$).

Новорожденные всех исследуемых групп на пятой минуте жизни были оценены в среднем на 8 баллов по шкале Апгар. Статистически значимых различий между группами также не выявлено ($p=0,24$).

На рисунке 3.6 представлено распределение оценок новорожденных по шкале Апгар на 1 минуте для 3-х исследуемых групп.

При проведении сравнения не выявлено статистически значимого отличия показателя ($p=0,10$ по критерию Крускала–Уоллиса), при этом медианное значение для группы сравнения 1 составило 7 баллов ($Q_I = 7$ баллов; $Q_{III} = 7$ баллов), для группы сравнения 2 – 7 баллов ($Q_I = 7$ баллов; $Q_{III} = 7$ баллов), для

группы сравнения 3 – 7 баллов ($Q_I = 6,5$ баллов; $Q_{III} = 7$ баллов), т.е. >50% новорожденных в каждой группе имели оценку по шкале Апгар на 1 минуте в 7 баллов.

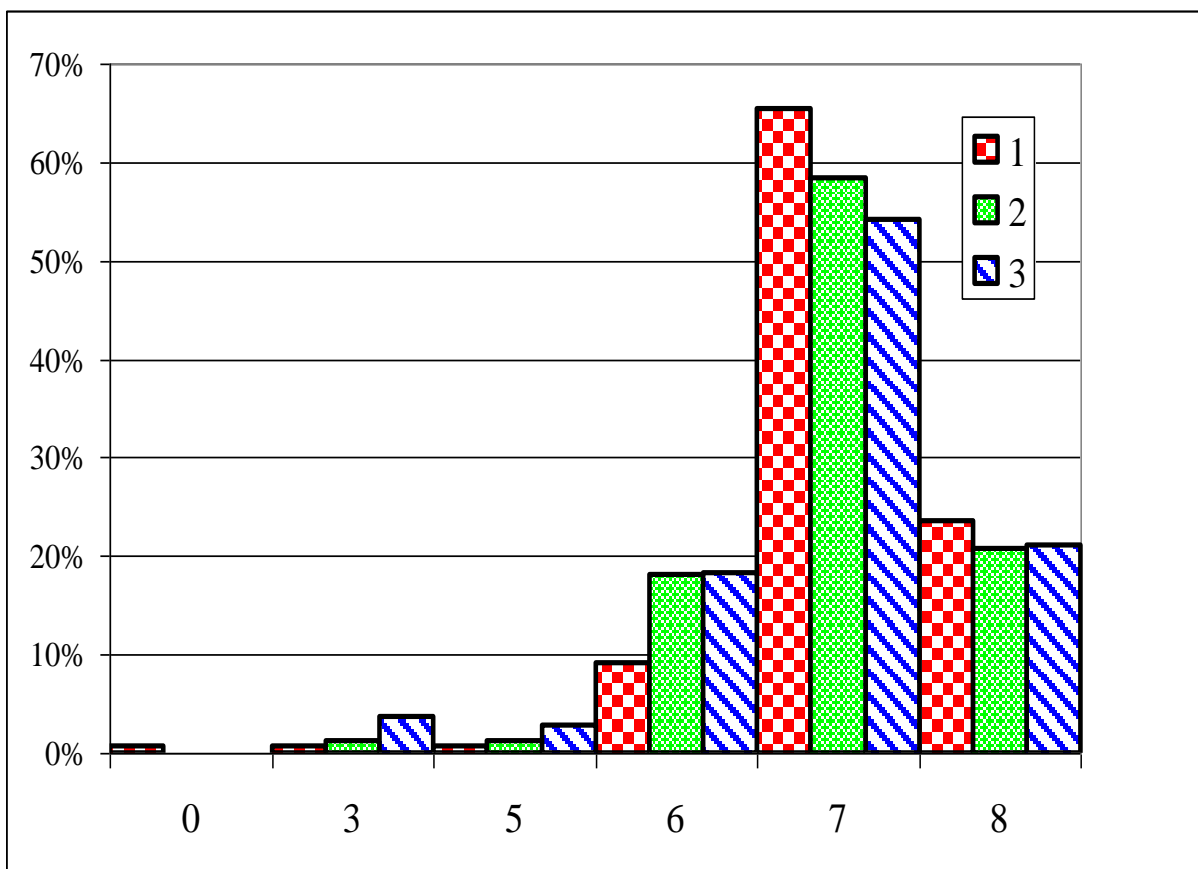


Рисунок 3.6 - Распределение новорожденных по шкале Апгар на 1-й минуте жизни исследуемых групп.

На рисунке 3.7 представлено распределение оценок новорожденных по шкале Апгар на 5 минуте жизни для 3-х исследуемых групп.

При проведении сравнения не выявлено статистически значимого отличия показателя ($p=0,10$ по критерию Крускала–Уоллиса), при этом медианное значение для группы сравнения 1 составило 8 баллов ($Q_I = 8$ баллов; $Q_{III} = 8$ баллов), для группы сравнения 2 – 8 баллов ($Q_I = 8$ баллов; $Q_{III} = 8$ баллов), для группы сравнения 3 – 8 баллов ($Q_I = 8$ баллов; $Q_{III} = 8$ баллов), т.е. >50%

новорожденных в каждой группе имели оценку по шкале Апгар на 5-й минуте 8 баллов.

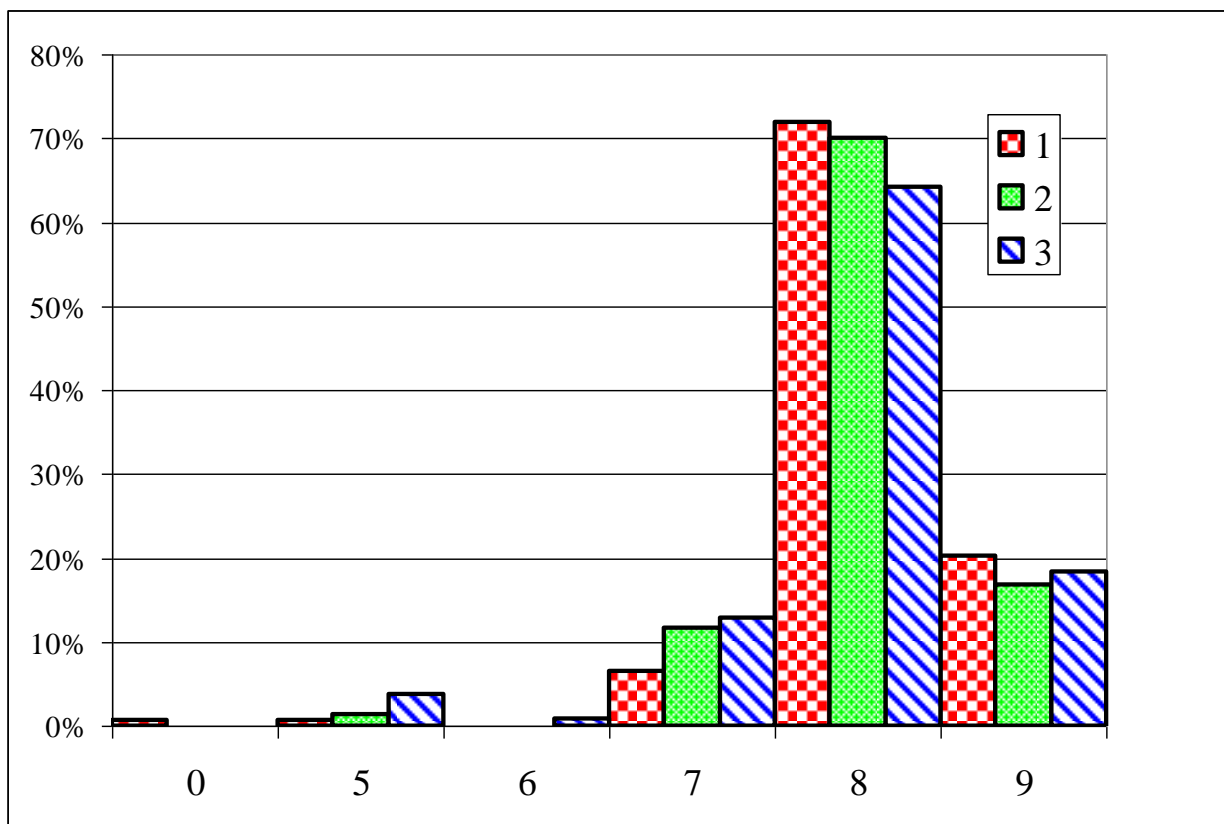


Рисунок 3.7 - Распределение новорожденных по шкале Апгар на 5-й минуте жизни исследуемых группах.

Таким образом, оценка по шкале Апгар новорожденных от матерей с преэклампсией тяжелой степени на 1-й минуте жизни в среднем составляла 7 баллов, а на 5-й минуте – 8 баллов. Статистически значимых различий между группами новорожденных не выявлено ($p > 0,05$).

Далее была проведена сравнительная оценка новорожденных, родившихся в состоянии асфиксии, т.е. оцененных при рождении на 1-й и 5-й минутах жизни < 7 баллов по шкале Апгар. Из данных табл. 3.25 видно, что в 1-й группе сравнения 10,5% детей родились с оценкой по шкале Апгар < 7 баллов ($n=16$), но на 5-й

минуте частота их составляла 0,6% (n=1). Во 2-й группе сравнения 20,8% детей родились с оценкой по шкале Апгар <7 баллов (n=16). На 5-й минуте частота их составляла 1,3% (n=1). В 3-й группе сравнения 24,8% детей родились с оценкой по шкале Апгар <7 баллов (n=27). К 5-й минуте жизни частота их составляла 3,7% (n=4).

При проведении сравнения между группами установлены статистически значимые различия в частоте рождения в асфиксии между новорожденными 1-й и 3-й групп. В 3-й группе сравнения на 1-й минуте жизни частота рождения новорожденных в асфиксии была статистически значимо выше ($p = 0,004$), чем в 1-й группе.

Таблица 3.25 – Сравнительная оценка новорожденных, родившихся в состоянии асфиксии на 1-й и 5-й минутах жизни

Балл по шкале Апгар	Группа сравнения 1 n (%)	Группа сравнения 2 n (%)	Группа сравнения 3 n (%)	Уровень значимости отличия, p
Всего живых новорожденных	n=152	n=77	n=109	
< 7 баллов на 1-й минуте жизни	16 (10,5) ²	16 (20,8)	27 (24,8) ¹	p=0,004
< 7 баллов на 5-й минуте жизни	1 (0,6)	1 (1,3)	4 (3,7)	p>0,05

Примечание: для сравнения использован критерий хи-квадрат, при попарном сравнении использована поправка Бонферрони:

¹ – отличие от группы 1 статистически значимо, $p < 0,05$;

² – отличие от группы 3 статистически значимо, $p < 0,05$.

Таким образом, самая высокая частота рождения детей в асфиксии при оценке по шкале Апгар на 1-й минуте наблюдалась в группе женщин, роды

которых были индуцированы мизопростолом ($p < 0,05$), но к 5-й минуте жизни состояние их стабилизировалось и статистически значимых различий между группами не обнаружено.

В таблице 3.26 представлены результаты сравнительной оценки необходимости оказания экстренной медицинской помощи новорожденным в родильном зале.

Таблица 3.26 – Сравнительная оценка необходимости оказания медицинской помощи новорожденным исследуемых групп женщин

Признак	Группа сравнения 1	Группа сравнения 2	Группа сравнения 3	Уровень значимости отличия, p
	абс. (%)	абс. (%)	абс. (%)	
	n=152	n=77	n=109	
Проведена реанимация в родильном зале	3 (2,0)	2 (2,6)	4 (3,7)	0,70
Госпитализирован в ПИН новорожденных*	1 (0,7) ²	7 (9,1) ¹	6 (5,5)	0,007
Госпитализирован в РИТ новорожденных	2 (1,3)	2 (2,6)	3 (2,8)	0,67

Примечание: * – в группе 1 из 152 живых детей.

Для сравнения использован критерий хи-квадрат, при попарном сравнении использована поправка Бонферрони:

¹ – отличие от группы 1 статистически значимо, $p < 0,05$;

² – отличие от группы 2 статистически значимо, $p < 0,05$.

Из данных таблицы видно, что в 2,0% случаев (n=3) детям из группы сравнения 1 проведены реанимационные мероприятия в родильном зале, в 1,3% случаев (n=2) новорожденные госпитализированы в отделение реанимации и интенсивной терапии новорожденных и в 0,7% случаев (n=1) новорожденные были госпитализированы в палату интенсивной терапии.

Из группы сравнения 2 - 9,1% (n=7) новорожденных были переведены в палату интенсивной терапии, в 2,6% (n=2) случаев новорожденным проведены реанимационные мероприятия в родильном зале и в 2,6% случаев (n=2) новорожденные были госпитализированы в отделение реанимации и интенсивной терапии.

Из группы сравнения 3 - в 5,5% случаев новорожденные (n=6) были госпитализированы в палату интенсивной терапии, в 3,7% случаев (n=4) – нуждались в проведении реанимационных мероприятий в родильном зале и в 2,8% случаев (n=3) были госпитализированы в отделение реанимации и интенсивной терапии.

Согласно данным таблицы, частота перевода новорожденных в палату интенсивной терапии во 2-й группе сравнения статистически значимо выше по сравнению с таковой во 1-й группе (p=0,007).

Таким образом, частота перевода в палату интенсивной терапии новорожденных от матерей, у которых роды были индуцированы динопростом была высока (9,1%) и статистически значимо отличалась от новорожденных от матерей, роды которых начались самостоятельно (p=0,007).

Из таблицы 3.27 можно видеть, что самая высокая частота прикладывания к груди новорожденных непосредственно сразу после родов наблюдалась в группе сравнения 1 - 88,8% (n=135), на втором месте по частоте находились новорожденные 3-й группы сравнения – 78,0% (n=85) и на третьем новорожденные 2-й группы сравнения – 51,9% (n=4).

Во второй группе сравнения статистически значимо реже новорожденные были приложены к груди сразу после родов по сравнению и с 1-й и с 3-й группами сравнения ($p < 0,001$).

В группе индукции родов динопростом статистически значимо реже (51,9%) новорожденные были приложены к груди сразу после родов по сравнению с остальными исследуемыми группами (88,8% и 78,0%). Скорее всего, это можно объяснить высоким уровнем оперативного родоразрешения у женщин данной группы и необходимостью перевода детей в ПИТ.

Таблица 3.27 – Сравнительная характеристика прикладывания новорожденных к груди непосредственно после рождения

Признак	Группа сравнения 1	Группа сравнения 2	Группа сравнения 3	Уровень значимости отличия, p
	абс. (%)	абс. (%)	абс. (%)	
	n=152	n=77	n=109	
Ребенок приложен к груди сразу после рождения	135 (88,8) ²	40 (51,9) ^{1,3}	85 (78,0) ²	$p < 0,001$

Примечание: для сравнения использован критерий хи-квадрат.

Заключение:

Итоги исследования перинатальных исходов после индукции родов у женщин с доношенной беременностью осложнившейся тяжелой преэклампсией можно представить в виде следующих выводов:

- коэффициент перинатальной смертности у женщин с преэклампсией тяжелой степени при доношенной беременности при попытке родов через естественные родовые пути, составил 17,5%.

- оценка новорожденных по шкале Апгар указывает на удовлетворительное состояние младенцев от матерей всех исследуемых групп и в среднем составляет на 1-й минуте жизни 7 баллов, а на 5-й минуте – 8 баллов ($p > 0,05$);
- в группе женщин, роды которых были индуцированы введением динопростона, наблюдается статистически значимо ($p < 0,001$) более низкая частота (51,9%) прикладывания новорожденного к груди сразу после родов и, самая высокая частота (9,1%) ($p = 0,007$) переводов детей из родильного блока в палату интенсивной терапии по сравнению с остальными группами;
- в группе индукции родов мизопростолом статистически значимо чаще рождаются дети в асфиксии (< 7 баллов на 1-й минуте жизни) – 24,8 % в сравнении с новорожденными, родившимися при спонтанном начале родов – 10,5 %; ($p < 0,001$), но к 5-й минуте жизни состояние их стабилизируется и статистически значимых различий между группами не обнаруживается.

Исследований, изучающих перинатальные исходы у матерей с преэклампсией тяжелой степени после попытки родов через естественные родовые пути, также крайне мало. В основном состояние детей рассматривается авторами в зависимости от наличия или отсутствия преэклампсии, а не в случае попытки вагинального родоразрешения [66].

Наша соотечественница Барыктабасова Б.К. сравнила перинатальные исходы при кесаревом сечении и вагинальных родах при преэклампсии. Автор отметила отсутствие статистически значимых различий в частоте вероятности возникновения асфиксии у детей, родившихся путем кесарева сечения по сравнению с родами через естественные родовые пути [6].

В нашем исследовании получены данные о средней оценке по шкале Апгар новорожденных на 1-й минуте жизни – 7 баллов и на 5-й минуте – 8 баллов. Они согласуются с результатами исследования авторов из России, изучивших влияние мизопростола, которые свидетельствуют о том, что в общем средняя оценка по

шкале Апгар была 7 баллов и более, 85% детей оценены даже на 8 баллов [7]. Авторы не выявили различий в средней оценке по шкале Апгар. Еще одно исследование подтвердило полученные нами данные, в нем средняя оценка по шкале Апгар на 1-й минуте жизни составила 7,6 балла и на 5-й минуте – 8,8 баллов после индукции родов мизопростолом [105].

В представленном исследовании не выявлено статистически значимых различий в массе новорожденных детей по группам, которая могла бы повлиять на перинатальный исход. Средняя масса новорожденных всех групп составила 3200,0. Наши результаты согласуются с результатами исследования, проведенного в Китае. Авторами установлено, что в сроках беременности более 37 недель вес детей от матерей с гипертензивными нарушениями не имеет статистически значимых отличий от веса детей от женщин с нормальным артериальным давлением. Вес доношенных детей от матерей с гипертензивными нарушениями соответствует гестационному возрасту [139].

Что касается асфиксии, то в нашем исследовании получены данные о том, что в группе индукции родов мизопростолом статистически значимо чаще рождались дети в асфиксии (<7 баллов на 1-й минуте жизни) – 24,8 % в сравнении с новорожденными, родившимися в родах со спонтанным началом – 10,5 %; ($p < 0,001$), но к 5-й минуте жизни состояние их стабилизировалось и статистически значимых различий между группами не обнаружено.

В рекомендациях ВОЗ отмечено даже снижение риска оценки состояния новорожденного по шкале Апгар ниже 7 баллов на 5-й минуте жизни при пероральном применении мизопростола [48].

К числу негативных перинатальных исходов следует отнести то, что новорожденные от матерей, роды которых были индуцированы динопростоном, статистически значимо чаще переводились, в палату интенсивной терапии под наблюдение и то, что в группе женщин после индукции мизопростолом была

отмечена статистически значимо более высокая частота рождения с оценкой по шкале Апгар <7 баллов, но эта асфиксия была кратковременной и разрешалась к 5-й минуте жизни.

Таким образом, выявленный низкий коэффициент перинатальной смертности (17,5%) среди доношенных детей от матерей с преэклампсией тяжелой степени, попытавшихся родить через естественные родовые пути, средняя оценка новорожденных по шкале Апгар 7-8 баллов, свидетельствующая об удовлетворительном их состоянии, несмотря на первоначальное состояние асфиксии на 1-й минуте жизни после индукции родов пероральным приемом мизопростола, позволяет рекомендовать данный режим его применения и открывает возможности для исследования других условий применения препарата.

3.4. Экономическая эффективность и основные значимые характеристики изучаемых препаратов для индукции родов у женщин с преэклампсией тяжелой степени при доношенной беременности (37 недель – 41 неделя^{+6 дней})

Для расчета экономического эффекта препаратов простагландинов в работе оценена эффективность с использованием показателя ЧБНЛ (число больных, которых необходимо лечить) [100].

При лечении с использованием мизопростола, в группе из 110 пациенток, эффект не был достигнут в 1 случае ЧБНЛ_М = 1,009 (95% ДИ 1,002 – 1,053).

При лечении с использованием динопростона, в группе из 78 пациенток, эффект не был достигнут в 2 случаях ЧБНЛ_Д = 1,026 (95% ДИ 1,007 – 1,098).

Стоимость лечения мизопростолом на один курс 50 сомов, таким образом затраты на каждого вылеченного пациента составят $50 \text{ сомов} \times \text{ЧБНЛ}_M = 50,45$ сома.

Стоимость лечения динопростомом на один курс 3000 сомов, таким образом затраты на каждого вылеченного пациента составят $3000 \text{ сомов} \times \text{ЧБНЛ}_D = 3078$ сомов.

Таким образом, экономический эффект применения мизопростола по сравнению с использованием динопростона составит $3078 - 50,45 = 3027,55$ сома на каждого вылеченного пациента.

На основании полученных в исследовании результатов, мы считаем, что данная работа является первым звеном в цепи необходимых исследований по оптимизации ведения родов при преэклампсии тяжелой степени с целью снижения числа необоснованных кесаревых сечений и конкретизации показаний к оперативному родоразрешению.

Будущие исследования должны быть проведены в разных сроках гестации, т.к. каждый период беременности имеет свои особенности. Возможно, что в условиях КР, не подтвердятся рекомендации ВОЗ о целесообразности пролонгирования беременности в преждевременных сроках при тяжелой преэклампсии или же рекомендации по пролонгированию будут конкретизированы и адаптированы к условиям нашей страны.

По результатам проведенного исследования решен вопрос о возможности и целесообразности вагинального родоразрешения женщин с преэклампсией тяжелой степени в доношенном сроке с применением медикаментозной индукции простагландинами.

Индукция родов простагландинами повышает риск кесарева сечения, но существенно убыстряет родоразрешение и вызывает родовую деятельность даже при степени зрелости шейки матки 5-6 баллов по шкале Бишоп, что соответствует

«недостаточно зрелой» шейке, не вызывая при этом гиперстимуляции матки у женщин. Статистически значимо чаще, в сравнении со спонтанно начавшимися родами, родоразрешение после индукции простагландинами происходит в течение 24 часов, что крайне важно при преэклампсии тяжелой степени.

В таблице 3.28 приведены выявленные основные различия в эффектах между динопростомом и мизопростолом, которые помогут врачам в выборе препарата для индукции и прогнозировании исходов.

Таблица 3.28 – Статистически значимые различия в эффектах применения динопростома и мизопростолола у женщин сравниваемых групп (P <0,05)

Признак	Группа сравнения 2 динопростон	Группа сравнения 3 мизопростол
Риск кесарева сечения	ОШ= 7,2 (95% ДИ 3,6 – 14,6)	ОШ= 2,0 (95% ДИ 1,0 – 4,2)
Тошнота	16,7%	1,8%
Частота кесарева сечения	46,0%	19,1%
Кровопотеря в родах	575 мл.	350 мл.
Ребенок приложен к груди сразу после рождения	51,9%	78,0%

Вследствие более высокой по сравнению с другими группами частоты кесарева сечения в группе женщин с индукцией родов динопростомом, соответственно и объем кровопотери у женщин данной группы выше, чем в группе с индукцией мизопростолом.

Клинико-лабораторные симптомы утяжеления преэклампсии наблюдаются в процессе родов как у женщин со спонтанными, так и у женщин с

индуцированными простагландинами родами, поэтому нет оснований говорить о негативном воздействии индукции на течение преэклампсии. Следует отметить лишь статистически значимо высокую частоту возникновения тошноты в родах у женщин после индукции динопростомом в сравнении с индукцией мизопростола.

После проведенной сравнительной оценки влияния простагландинов на перинатальные исходы выявлены статистически значимые различия между группами, в которых использовался для индукции родов динопростон, и мизопростол во времени первого прикладывания ребенка к груди матери, что вероятно, связано также с высокой частотой оперативного родоразрешения после индукции динопростомом.

Таким образом, для оптимизации ведения родов у женщин с преэклампсией тяжелой степени в доношенном сроке следует использовать индукцию родов простагландинами с предпочтением препарата мизопростол per os, так как он имеет минимальное негативное влияние на мать и плод при быстрой скорости родоразрешения (до 24 часов) и низкой стоимости.

ВЫВОДЫ

1. Частота успешных вагинальных родов у женщин, находящихся в стабильном состоянии с преэклампсией тяжелой степени составляет 79,0%, при этом выявлено 3 фактора, ассоциированных с повышением риска родоразрешения путем кесарева сечения при попытке вагинальных родов – индукция родов простагландинами, отсутствие дородового наблюдения ОШ = 1,92 (95% ДИ 1,08–3,33) и хронические воспалительные заболевания почек в анамнезе ОШ= 2,4 (95% ДИ 1,2 – 4,6). Самый высокий риск кесарева сечения ассоциируется с индукцией родов динопростомом ($p < 0,001$), ОШ= 7,2 (95% ДИ 3,6 – 14,6). При использовании мизопростола он повышается в 2 раза ($p = 0,049$), ОШ= 2,0 (95% ДИ 1,01 – 4,2) по сравнению с пациентками со спонтанным началом родов.
2. Индукция родов простагландинами вызывает регулярную родовую деятельность в 97,4% - 99,1% случаев у беременных с недостаточной степенью «зрелости» шейки матки 5-6 баллов по шкале Бишоп, при этом родоразрешение происходит достоверно чаще в пределах 24 часов в сравнении со спонтанно начавшимися родами ($p < 0,001$).
3. Показаниями к кесареву сечению при попытке вагинальных родов являются клинические симптомы утяжеления преэклампсии в 12,2% случаев, острая гипоксия плода в 6,4% случаев и слабость родовой деятельности в 4,4% случаев, при этом статистически значимо реже симптомы утяжеления преэклампсии наблюдались в группе женщин, роды которых были индуцированы мизопростолом, в сравнении с динопростомом ($p < 0,001$), а в группе индуцированных динопростомом родов статистически значимо чаще развивалась преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты (7,7%) в сравнении с группой самопроизвольно начавшихся родов (1,3%) ($p = 0,03$).

4. Оценка по шкале Апгар новорожденных от матерей всех исследуемых групп на 1-й минуте жизни в среднем составляла 7 баллов, а на 5-й минуте – 8 баллов ($p>0,05$). В группе индукции родов мизопростолом статистически значимо чаще рождались дети в асфиксии (<7 баллов на 1-й минуте жизни) – 24,8 % в сравнении с новорожденными, родившимися в спонтанных родах 10,5 %; ($p<0,001$), но к 5-й минуте жизни состояние их стабилизировалось и статистически значимых различий между группами не обнаружено, а в группе женщин, роды которых были индуцированы интрацервикальным введением динопростона, наблюдалась статистически значимо более высокая частота (9,1%; $p=0,007$) переводов детей из родильного блока в палату интенсивной терапии по сравнению с остальными группами.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Для снижения частоты кесаревых сечений и неблагоприятных перинатальных исходов при попытке вагинальных родов у женщин с тяжелой формой преэклампсии при доношенной беременности практическим врачам следует знать и придерживаться следующих мер на различных этапах.

I этап. Период беременности

- 1.1. Для снижения риска кесаревых сечений в родах необходимо повысить охват дородовым наблюдением всех беременных семейными врачами.
- 1.2. В группу риска преэклампсии и оперативного родоразрешения следует включать всех беременных с последующим индивидуальным формированием групп беременных с клинико-лабораторными признаками гипертензивных нарушений.
- 1.3. Своевременное направление беременных с признаками преэклампсии в учреждения вторичного и третичного уровня для повышения возможности проведения родов через естественные родовые пути.

II этап. Период родов.

- 2.1. При преэклампсии тяжелой степени при доношенной беременности родоразрешение следует стремиться проводить через естественные родовые пути, отдавая предпочтение индукции родов простагландинами даже на фоне «недостаточно зрелой» шейки матки (5-6 баллов по шкале Бишоп).
- 2.2. Из простагландинов следует отдавать предпочтение мизопростолу в дозе 25 мкг. per os через 2 часа, т.к. этот препарат имеет минимальные негативные воздействия на материнские и перинатальные исходы.

- 2.3. При проведении вагинальных родов у женщин с тяжелой преэклампсией при доношенной беременности следует учитывать факторы риска оперативного родоразрешения, которыми являются: сама по себе индукция родов простагландинами, хронические воспалительные заболевания почек в анамнезе и отсутствие антенатального наблюдения.

III этап. Особенности неонатального периода.

- 3.1. При индукции родов мизопростолом следует ожидать рождения младенцев в асфиксии, которая может нивелироваться самостоятельно к 5-й минуте жизни или после общепринятых мер.
- 3.2. У женщин, роды которых были индуцированы интрацервикальным введением динопростона, часть новорожденных (9,1%) может нуждаться в оказании интенсивной помощи, поэтому в качестве превентивной меры для всех новорожденных после таких родов следует считать госпитализацию в палату интенсивной терапии новорожденных.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

- 1. Авакимян, А. А.** Тактика ведения тяжелой преэклампсии [Текст] / А. А. Авакимян, С. В. Лобач, О. В. Тюменева // Материалы Форума «Мать и Дитя». - Геленджик, 2014. – С. 5-6. - Режим доступа: <https://dropdoc.ru/doc/118250/>.
- 2. Адамян, Л. В.** Гипертензивные расстройства во время беременности, в родах и послеродовом периоде. Преэклампсия. Эклампсия [Текст] / Л. В. Адамян, Н. В. Артымук, Н. В. Башмакова // Клинические рекомендации (протокол лечения). - Москва, 2016. - Режим доступа: <http://docs.cntd.ru/document/1200119877>.
- 3. Айламазян, Э. К.** Материнская смертность вследствие эклампсии – чему можно научиться [Текст] / Э. К. Айламазян, М. А. Репина // Журнал акушерства и женских болезней. – Санкт Петербург, 2013. –Т. LXII. – № 3. - С. 3-8. - Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/materinskaya-smertnost-vsledstvie-eklampsii-chemu-mozhno-nauchitsya/viewer>.
- 4.** Алгоритм ведения беременных с преэклампсией тяжелой степени. [Текст] / В.Т.Рыскельдиева, Н.Дж.Шоонаева, Бектемир кызы З. и др.// Методическая рекомендация для врачей акушер –гинекологов, врачей ОЗ, клинических ординаторов медицинских вузов. - Бишкек -2019. - С.14.
- 5. Баев, О. Р.** Подготовка шейки матки к родам и родовозбуждение [Текст] / О. Р. Баев, В. П. Румянцева, Н. Е. Кан, // Клинический протокол. - Москва, 2012. - С. 18. - Режим доступа: https://mosgorzdrav.ru/uploads/imperavi/ru-RU/017_2012.pdf
- 6. Барыктабасова, Б. К.** Факторы перинатального риска и состояние здоровья новорожденных от матерей с гестозами [Текст]: автореф. дис... канд. мед. наук / Б. К. Барыктабасова. - Бишкек, 2000. – 22 с.
- 7. Бексултанова, М. У.** Влияние методов индукции родов на материнские и перинатальные исходы родов [Текст] / М. У. Бексултанова, Г. А. Танышева, Ш. К. Кинятова // Наука и здравоохранение. –Семей, 2015. -№ 5. - С. 42-49.

- 8. Бексултанова, М. У.** Сравнительный анализ исходов индуцированных и преждевременных родов у женщин с преэклампсией [Текст] / М. У. Бексултанова, Г. Т. Нургалиева // Вестник РГМУ. - Семей, 2015. - № 2. - С. 63.
- 9. Бектемир кызы Зарема.** Методы индукции родов в современном акушерстве и возможности их применения при преэклампсии. [Текст] / Бектемир кызы Зарема, В. Т. Рыскельдиева, // Наука, новые технологии и инновации Кыргызстана. – Бишкек, 2018. - № 8. - С. 36-40. - Режим доступа: <https://library.ru/item.asp?id=36776069>.
- 10. Бектемир кызы Зарема.** Перинатальная смертность, возможности ее прогнозирования и выявление резервов улучшения перинатальных исходов. [Текст] / Бектемир кызы Зарема, В. Т. Рыскельдиева // Наука, новые технологии и инновации Кыргызстана. – Бишкек, 2015. - № 4. - С. 107-111. - Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=24845450>.
- 11. Бектемир кызы Зарема.** Преэклампсия тяжелой степени: вагинальные роды или кесарево сечение? [Текст] / Бектемир кызы З., В. Т. Рыскельдиева // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – Москва, 2020. - № 1. - Режим доступа: - 10.17513/mjpf.12990.
- 12. Бектемир кызы Зарема.** Родоразрешение при преэклампсии тяжелой степени (обзор литературы). [Текст] / Бектемир кызы Зарема, В. Т. Рыскельдиева // Наука, новые технологии и инновации Кыргызстана. – Бишкек, 2018. - № 8. - С. 46-49. - Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=36776071>.
- 13. Бектемир кызы Зарема.** Факторы риска кесарева сечения у женщин с преэклампсией тяжелой степени. [Текст] / Бектемир кызы Зарема, В. Т. Рыскельдиева // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – Москва, 2019. - № 8. - С. 44-49. - Режим доступа: DOI:10.753/mjpf.12823 <https://library.ru/item.asp?id=36776069>.

- 14.Биялиева, Г. С.** Функциональное состояние мочевыделительной системы у женщин с преэклампсией. Прогнозирование и отдаленные результаты [Текст]: автореф. дис... канд. мед. наук / Г. С. Биялиева. - Бишкек, 2004. - С. 21-22.
- 15.Благодарный, Г. В.** Оценка эффективности и безопасности методов родовозбуждения с применением простагландина Е1 [Текст] / Г. В. Благодарный. Е. В. Мозговая // Журнал акушерства и женских болезней. – Санкт Петербург, 2017. – Т. 66, № 1. – С. 9–20. - Режим доступа: doi: 10.17816/JOWD6619-20.
- 16.Благодарный, Г. В.** Применение синтетического аналога простагландина Е1 мизопростола с целью родовозбуждения [Текст] / Г. В. Благодарный // Журнал акушерства и женских болезней. –Санкт Петербург, 2017. – Т. 66, № 1. – С. 56–65. - Режим доступа: doi: 10.17816/JOWD66156-65.
- 17.Буштырева, И. О.** Прогностические критерии преэклампсии [Текст] / И. О. Буштырева, М. П. Курочка, О. В Гайда // Материалы Форума «Мать и Дитя». - Геленджик, 2014. - С. 25-27. - Режим доступа: <https://dropdoc.ru/doc/118250/%3Bdoc>.
- 18.Воскресенский, С. Л.** Характеристика различных методов индукции родов [Текст] / С. Л. Воскресенский, М. Л. Тесакова, Л. М. Небышинец, Е.В. // Охрана материнства и детства. –Москва, 2012. - №1 (19). – С. 29-35.
- 19.Гребенник, Т. К.** Статистика преэклампсии и эклампсии [Текст] / Т. К. Гребенник, И. Н. Рябинкина, С. В. Павлович // Материалы Форума «Мать и Дитя», -Сочи, 2015. - С. 163-164.
- 20.Доброхотова, Ю.Э.** Преэклампсия: выбор акушерской тактики ведения [Текст] / Ю. Э. Доброхотова, Е. Ю. Лысюк, А. С. Оленев и др. // Журнал акушерства и женских болезней. –Москва, 2016. – Т. LXV. – ВЫП. 2. - С. 16–23. - Режим доступа: DOI 10.17816/JOWD65216-23.

- 21.Дубровина, С. О.** Поиск ранних прогностических маркеров преэклампсии [Текст] / С. О. Дубровина, Ю. С. Муцалханова, В. Ю. Тикиджиева // Таврический медико-биологический вестник. – Симферополь, 2016. – Т. 19, № 2. - С. 62-64.
- 22.Емельянова, Д. И.** Исходы родов у женщин с преэклампсией [Текст] / Д. И. Емельянова // Кировская государственная медицинская академия. – Киров, 2015. - С. 28-33.
- 23.Ержан, З. Е.** Тяжелая преэклампсия – актуальная проблема современного акушерства [Текст] / З. Е. Ержан, Р. М. Раева, Г. Н. Мошкалова, // Вестник КазНМУ. –Алматы, 2013. - № 4(1) – С. 33-35.
- 24.Зазерская, И. Е.** Таргетная терапия преэклампсии [Текст] / И. Е. Зазерская, Е. С. Шелепова, Н. Ю. Яковлева, // Материалы Форума «Мать и Дитя». - Москва, 2016. - С.31.
- 25.Зарипова, Л. Р.** Прогнозирование и ранняя диагностика преэклампсии [Текст] / Л. Р. Зарипова, Т. В. Галина, Т. П. Голикова, А. С. // Вестник РУДН, серия *Медицина*. –Москва, 2012. - № 6. - С. 15-20.
- 26.Захарова, Т. Г.** Клиническая оценка эффективности использования мифепристона для подготовки шейки матки к родам [Текст] / Т. Г. Захарова, Л. Г. Попова, М. Н. Старцева // Ж. "Земский Врач". – Москва,2015. - № 3 (27). -. С. - 30-33.
- 27.Игликов, Д. К.** Лечение преэклампсии [Текст]: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.01/ Д. К. Игликов. - Бишкек, 2006. – 25 с.
- 28.Исаева. Э. В.** Ведение беременных с преэклампсией тяжелой степени [Текст] / Э. В. Исаева, М. А. Жажиев, К. Г. Тамченко, Зарема Бектемир кызы // Протокол для родовспомогательных учреждений III уровня оказания помощи. -Бишкек, 2015. -С. 5-7.

- 29.Исраилова, А. С.** Анализ случаев гипертензивных нарушений по КРД НЦОМид [Текст] / А. С. Исраилова, М. А. Арыстанбекова, Н. Ормонбекова //Вестник КГМА им. И .К. Ахунбаева. - Бишкек, 2014. - № 4. - С. 73-76.
- 30.Керимова, Н. Р.** Прогнозирование гестоза и возможности его предупреждения на доклинической стадии [Текст]: автореф. дис... канд. мед. наук / Н. Р. Керимова. - Бишкек, 1990. - С. 21-22.
- 31.Керимова, Н. Р.** Феномен структурообразования в крови и этиопатогенетическая значимость изменений интрамембранного метаболизма эритроцитов при диагностике и терапии ОПГ- гестоза [Текст]: автореф. дис. ... д-ра мед. наук / Н. Р. Керимова. - Бишкек, 1998. - С. 31-32.
- 32.Кибец, Е. А.** Прогнозирование течения беременности и послеродового периода на основе оценки гемодинамического статуса у женщин с гестозом [Текст]: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Е. А. Кибец. - Бишкек, 2000. - С. 21-22.
- 33.Косова, А. С.** Современные подходы к прогнозированию преэклампсии [Текст] / А. С. Косова, Р. Н. Степанова // Материалы Форума «Мать и Дитя», - Москва, 2015. - С.106 – 107.
- 34.Курочка, М. П.** Сравнительная оценка адаптационных возможностей плодов и новорожденных у беременных с отсутствием и наличием гипертензионных расстройств во время беременности [Текст] / М. П. Курочка, Е. И. Волокитина // Международный научно-исследовательский журнал - Ростов на Дону, 2016- №11(53). - Часть 3. - С. 142-149.
- 35.Литвинова, Е. В.** Новые подходы к диагностике преэклампсии [Текст] / Е. В. Литвинова, А. В. Чурилов, О. В. Носкова // Таврический медико-биологический вестник. –Симферополь, 2013. –Т. 16, № 2. - Ч.1 (62). - С. 117-120.
- 36.Ляличкина, Н. А.** Эффективность подготовки шейки матки и индукции родов мифепристоном [Текст] / Н. А. Ляличкина, Л. П. Пешев. - Режим доступа: <https://www.science-education.ru/ru/article/view?id=23395>.

- 37.Мадаминова, М. Ш.** Преэклампсия - актуальная проблема в современном акушерстве [Текст] / М. Ш. Мадаминова, Д. Н. Абдурахманова, А. Ф. Садуллаева // International scientific review.-Ташкент, 2016. - № 5 – С. 111-113. - Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/preeklampsiya-aktualnaya-problema-v-sovremennom-akusherstve>.
- 38.Мадолимова, Н. Х.** Течение и исходы беременности и родов при преэклампсии [Текст] / Н. Х. Мадолимова О. А. Турсунов // Электронный научный журнал «Биология и интегративная медицина». –Бухара, 2016. - № 5. – С.40-47. - Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/techenie-i-ishody-beremennosti-i-rodov-i-pri-preeklampsii/viewer>.
- 39.Международная классификация болезней X пересмотра, -**Женева, 1992. - С. 55-56. - Режим доступа: [https://5225032680%20\(1\).pdf](https://5225032680%20(1).pdf).
- 40.Мирзаева, Д. Б.** Особенности течения родов у женщин с тяжелой преэклампсией [Текст] / Д. Б. Мирзаева // Вестник РГМУ. - Ташкент, 2015. - № 2. - С. 50.
- 41.Надишаускене, Р. И.** Избранные вопросы перинатологии [Текст] / Р. И. Надишаускене. // Учебник. - Каунас, 2012. - С. 181-190.
- 42.Нукушева, С. Г.** Течение гестоза в климатогеографических условиях низкогорья и его профилактика [Текст]: автореф. дис... канд. мед. наук / С. Г. Нукушева. - Бишкек, 1990. - 22 с.
- 43.Пичхадзе, М. Ю.** Влияние метода родоразрешения беременных с тяжелой формой нефропатии на состояние новорожденных [Текст]: автореф. дис... канд. мед. наук / М. Ю. Пичхадзе. - Москва, 1986. – 22 с.
- 44.Плашкевич, В. Е.** Клиническая оценка особенностей системы гемостаза у женщин с тяжелым гестозом в динамике операции кесарево сечения [Текст]: автореф. дис... канд. мед. наук / В. Е. Плашкевич. - Бишкек, 1993. - С. 21-22.

- 45.Протопопова, Н. В.** Этнические особенности течения преэклампсии [Текст] / Н. В. Протопопова, Л. И. Колесникова, Б. Б. Тудупова. // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. – Иркутск, 2013. - № 4 (92). - С. 64-68.
- 46.Рахманова, Ч.К.** Сборник клинических протоколов по неонатологии [Текст] / Ч. К. Рахманова, Н. Ф. Гаглыева, Г. С. Жумагулова // Выпуск № 2. - Бишкек, 2015. - Режим доступа: http://med.kg/images/MyFiles/КР/неонатология/1-3_sbornik_kp_po_neanatology.pdf
- 47.Рекомендации NICE** по индукции родов [Текст]. - Режим доступа: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg70/chapter/1-Guidance#recommended-methods-for-induction-of-labour>.
- 48.Рекомендации ВОЗ** по индукции родов [Текст] // Всемирная организация здравоохранения, Женева, 2012.
- 49.Рекомендации ВОЗ** по профилактике и лечению преэклампсии и эклампсии [Текст] // Всемирная организация здравоохранения. - Женева, 2014.
- 50.Рыскельдиева, В.Т.** Гипертензивные нарушения беременности как причина перинатальной заболеваемости и смертности. [Текст] / В. Т. Рыскельдиева, Э. В. Исаева, З. Бектемир кызы // Здоровье матери и ребенка. -2015. - № 7. - С. 52-56. - Режим доступа: <http://ncomid.kg/wp-content/uploads/2016/10/01>.
- 51.Савельева, Г. М.** Преэклампсия и эклампсия: новые подходы к диагностике и оценке степени тяжести [Текст] / Г. М. Савельева, Р. И. Шалина, А. Г. Конопляников и др. // Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение. –Москва, 2018. - Т. 6, № 4. - С. 25–30. - Режим доступа: doi: 10.24411/2303-9698-2018-14002.
- 52.Саидова, М. А.** Использование мизопростола и мифепристона для подготовки шейки матки к родам и родовозбуждения [Текст] / М. А. Саидова, С. Д. Исупов, З. Х. Рафиева // Здравоохранение Таджикистана. –Душанбе, 2013. - № 4. - С. 74-78.

- 53.Саркулова, Г. Б.** Положительные и отрицательные стороны применения мизопроста при индукции родов [Текст] / Г. Б. Саркулова, С. В. Макайда, А. Б. Тусупкалиев. // Академический журнал Западной Сибири. –Тюмень, 2016. - Т. 12, № 1 (62). - С. 69-70.
- 54.Смирнова, Т. Л.** Акушерская тактика при ведении женщин с преэклампсией [Текст] / Т. Л. Смирнова, Н. В. Чернышева // Роль инноваций в трансформации современной науки: сб. статей Межд. научно-практической конф. - Волгоград, 2016. - С. 245-248.
- 55.Справочник АСУ: Здоровье населения и деятельность организаций здравоохранения КР.** – Бишкек, 2018.
- 56.Стакеева, Ч. А.** Индукция родов [Текст] / Ч. А. Стакеева, А. С. Ешходжаева, Ч. К. Калканбаева // Клинический протокол для родовспомогательных учреждений II-III уровня здравоохранения. - Бишкек, 2016. - С. 7.
- 57.Степанова, Р. Н.** Преэклампсия: термины и классификация [Текст] / Р. Н. Степанова // Материалы Форума «Мать и Дитя». - Москва, 2013. - С.187-188.
- 58.Стрижаков, А. Н.** Современная концепция патогенеза полиорганной недостаточности у матери и плода при преэклампсии тяжелой степени [Текст] / А. Н. Стрижаков, И. В. Игнатко, М. А. Карданова, И. А. Федюнина // Материалы Форума «Мать и Дитя». - Москва, 2015. - С. 203-204.
- 59.Султонова, Н. А.** Факторы риска развития преэклампсии у беременных и пути ее снижения [Текст] / Н. А. Султонова, Э. Р. Наврузов // «Наука молодых». - Ташкент, 2015. - С. 67-73.
- 60.Сухих, Г. Т.** Гипертензивные расстройства во время беременности, в родах и послеродовом периоде. Преэклампсия. Эклампсия [Текст] / Г. Т. Сухих, З. С. Ходжаева, О. С. Филиппов, // Федеральные клинические рекомендации. - Москва, 2013. - С 17-20.

- 61.Сюндюкова, Е. Г.** Структура акушерской патологии у беременных с преэклампсией [Текст] / Е. Г. Сюндюкова, Б. И. Медведев, С. Л. Сашенков // Вестник ЮУрГУ. Серия «Образование, здравоохранение, физическая культура». – Челябинск, 2013. - С. 90-94.
- 62.Трибушинина, О.С.** Эффективность различных методов индукции родов [Текст] / О. С. Трибушинина, Е. П. Тюрина // Международный научный журнал «Символ науки». – Уфа, 2015. - № 6. - С. 316-318.
- 63.Фарид, А.Ш.** Клинические особенности и факторы риска развития преэклампсии и эклампсии у женщин в условиях Афганистана [Текст] / Ахмад Шафик Фарид, Мухаммад Хасан Фарид. // Научно-медицинский журнал «Вестник Авиценны». –Душанбе, 2014. - № 4. - С. 73-77.
- 64.Фетисова, И. Н.** Генетические аспекты преэклампсии [Текст] / И. Н. Фетисова, И. А. Панова, А. И. Малышкина//Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства имени В. Н. Городкова. – Иваново, 2013. – С.1-9.
- 65.Халфорд-Князева, И. П.** Генетические маркеры прогнозирования преэклампсии [Текст] / И. П. Халфорд-Князева, В. Е. Радзинский, Л. М. Самоходская, Е. Б. Яровая. // Акушерство. –Москва, 2013. - № 7 (85). - С. 58-66.
- 66.Харламова, Н. В.** Состояние здоровья новорожденных, родившихся от матерей с гипертензивными расстройствами при беременности [Текст] / Н. В. Харламова, Т. В. Чаша, И. А. Панова // Вестник Ивановской медицинской академии. – Иваново, 2017. - Т. 22, № 3. - С. 19-23.
- 67.Хворостухина, Н. Ф.** Опыт применения мифепристона при подготовке шейки матки к родам при доношенном сроке беременности [Текст] / Н. Ф. Хворостухина, А. М. Леонова, Д. А. Новичков //Электронный журнал Современные проблемы науки и образования. -Москва,2016. - № 1. - Режим доступа: <https://www.science-education.ru/ru/article/view?id=24100>.

- 68.Частова, Е. Н.** Преэклампсия: современный взгляд на проблему [Текст] / Е. Н. Частова // Bulletin of Medical Internet Conferences. - 2013. - Volume 3. - Issue 3.
- 69.Чермных, С. В.** Критерии тяжести эндогенной интоксикации и эффективности эфферентной терапии у беременных и родильниц с перинатальными осложнениями [Текст] / С. В. Чермных // Таврический медико-биологический вестник. – Симферополь, 2013. – Т. 16, № 2, ч. 1 (62). - С. 251-254.
- 70.Чермных, С. В.** Патогенетические и клинические аспекты тяжелой преэклампсии [Текст] / С. В. Чермных, Т. В. Джоджуа // Материалы Форума «Мать и Дитя». - Москва, 2015. - С. 233-234.
- 71.**A comparison of obstetrical outcomes and costs between misoprostol and dinoprostone for induction of labor [Text] / Kunzier Nadia Bennett, Hyein Park, Joseph Cioffi et.al // The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine Volume 29. – USA, 2016. - Issue 22- Pages 3732-3736. - Режим доступа: <http://dx.doi.org/10.3109/14767058.2016.1142965>.
- 72.Abdel-Aleem, H.** Применение мизопростола для созревания шейки матки и индукции родов: Комментарий БРЗ (последняя редакция: 1 августа 2009 г). [Текст] / H. Abdel-Aleem // Библиотека репродуктивного здоровья ВОЗ. - Женева: Всемирная организация здравоохранения.
- 73.Antil.S.** Role of titrated low dose oral misoprostol solution in induction of labour [Text] / Sarvottma Antil, Usha Gupta. // International Journal of Reproduction, Contraception, Obstetrics and Gynecology Antil S et al. - Int J Reprod Contracept Obstet Gynecol. 2016 Mar; 5(3):775-782. - www.ijrcog.org. - Режим доступа: DOI: <http://dx.doi.org/10.18203/2320-1770.ijrcog20160583>.
- 74.**Associations of hypertensive disorders of pregnancy and outcomes of labor induction with prostaglandin vaginal inserts/ Lili Sheibani, Kyle Raymond, Olof Rugarn et.al// Wing Hypertension in Pregnancy. –Washington, 2018. - 37:1, 51-57, DOI:

10.1080/10641955.2017.1420800. - [Электронный ресурс]. - Режим доступа: <https://doi.org/10.1080/10641955.2017.1420800>.

- 75.Athawale, R.** Effect of mifepristone in cervical ripening for induction of labour [Text] / Rutuja Athawale, Neema Acharya, S. Samal // International Journal of Reproduction, Contraception, Obstetrics and Gynecology Athawale R et al. - Int J Reprod Contracept Obstet Gynecol. – 2013. - Mar; 2(1):35-38. - www.ijrcog.org. - Режим доступа: DOI: 10.5455/2320-1770. - ijrcog20130206.
- 76.Bhatiyani, B. R.** A study comparing vaginal misoprostol alone with vaginal misoprostol in combination with Foley catheter for cervical ripening and labour induction. [Text] / B. R. Bhatiyani, M. R. Gandhewar, S. Kapsikar et.al. // Int J Reprod Contracept Obstet Gynecol. – Gujarat, 2017; 6:485-8. - Режим доступа: DOI: <http://dx.doi.org/10.18203/2320-1770.ijrcog20170367>.
- 77.Bolajoko, O.** Perinatal Outcomes Associated with Maternal Hypertensive Disorders of Pregnancy in a Developing Country [Text] / Bolajoko, O. Olusanya, Olumuyiwa A. Solanke// Hypertension in Pregnancy. - Volume 31. - Washington, 2012; 120-130,-Issue 1. - Режим доступа: <http://dx.doi.org/10.3109/10641955.2010.525280>.
- 78.Brusati,V.** Efficacy of sublingual misoprostol for induction of labor at term and post term according to parity and membrane integrity: a prospective observational study [Text]/ Valentina Brusati, Gloria Brembilla, Federico Cirillo et al. // The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine. – USA, 2017. - Volume 30. Issue 5. - Pages 508-513. - Режим доступа: <http://dx.doi.org/10.1080/14767058.2016.1179274>.
- 79.Carbonne, B.** Cervical maturation and labor induction [Text] / Bruno Carbonne // Hypertens Res Pregnancy - Tokio, 2014; 2: 59–64. - Режим доступа: DOI:10.14390/jsshp.2.59.
- 80.Cheng, W.** Induction of labor compared to expectant management in low-risk women and associated perinatal outcomes [Text] / W. Y. Cheng, J.Anjali Kaimal, M.Jonathan Snowden // Am J Obstet Gynecol. –Filadelfia, 2012. - Dec; 207(6):

502.e1–502.e8. - Published online. – 2012. - Sep 22. - Режим доступа: doi: 10.1016/j.ajog.2012.09.019.

- 81.Churchill, D.** Interventionist versus expectant care for severe preeclampsia between 24 and 34 weeks' gestation (Review) [Text] / D. Churchill, L. Duley, J. G. Thornton et al. // Copyright © 2013 The Cochrane Collaboration. Published by John Wiley & Sons. - Ltd. - Режим доступа: <http://www.thecochranelibrary.com>, p. 2.
- 82.Cook, R. J.** The number needed to treat: a clinically useful measure of treatment effect. [Text] / R. J. Cook R, D. L. Sackett . // BMJ. – London, 1995; 310:452—4.
- 83.Correa, P. J.** Etiopathogenesis, prediction, and prevention of preeclampsia, [Text] / P. J. Correa, Y. Palmeiro, M. J. Soto et al. //Hypertension in Pregnancy. - Washington, 2016. - 35:3, 280-294. - Режим доступа: DOI: 10.1080/10641955.2016.1181180.
- 84.Danilack, V. A.** The effect of labour induction on the risk of caesarean delivery: using propensity scores to control confounding by indication. [Text] / V. A. Danilack, D. D. Dore, E. W. Triche et al. // BJOG. – London, 2016. - 123:9, 1521-1529. - Режим доступа: DOI: 10.1111/1471-0528.13682.
- 85.Davies, E.** Preeclampsia and preterm delivery: A population-based case–control study [Text] / E. Davies, S. Jacqueline Bell // Hypertension in Pregnancy Volume 35. – Washington, 2016. - Issue 4, Pages 510-519. - Режим доступа: <http://dx.doi.org/10.1080/10641955.2016.1190846>.
- 86.**Decreased expression of apelin in placentas from severe pre-eclampsia patients [Text] / Hiromi Inuzuka, Haruki Nishizawa, Ayaka Inagaki et.al. // Hypertension in Pregnancy Volume 32. – Washington, 2013. - Issue 4, Pages 410-421. - Режим доступа: <http://dx.doi.org/10.3109/10641955.2013.813535>.
- 87.**Effect of magnesium sulfate on oxytocin-induced contractility in human myometrium: an in vitro study. D. N. Onwochei, J. C. Carvalho, A. Luca. - 2017 Jul; 64(7): 744-753. - Режим доступа: doi: 10.1007/s12630-017-0867-3.

- 88.**Examining the Effect of Maternal Obesity on Outcome of Labor Induction in Patients with Preeclampsia [Text]/ C. J. Robinson, E. G. Hill // Hypertension in Pregnancy. - Pages 446-456 | Published online: 06 Sep - Washington, 2010. - Режим доступа: <http://dx.doi.org/10.3109/10641950903452386>.
- 89.Fomin, V. P.** Effect of magnesium sulfate on contractile force and intracellular calcium concentration in pregnant human myometrium [Text] / V. P. Fomin, S. G. Gibbs, R. Vanam et al. // Am J Obstet Gynecol. –USA, 2006. - May; 194(5):1384-90. - Режим доступа: DOI: 10.1016/j.ajog.2005.11.045.
- 90.Fratto, V.** Late preterm neonatal morbidity in hypertensive versus normotensive women. [Text] /V. M. Fratto, C. V. Ananth, C. G. Bannerman //Hypertension in Pregnancy. -Washington, 2016. - 35:2, 242-249. - Режим доступа: DOI: 10.3109/10641955.2016.1139720
- 91.Girsen, A. I.** Magnesium sulfate exposure and neonatal intensive care unit admission at term [Text] / A. I. Girsen, M. B. Greenberg, Y. Y. El - Sayed et.al. // Journal of Perinatology. –USA, 2015. – 35; 181–185. - Режим доступа: doi:10.1038/jp.2014.184.
- 92.Hall, D. R.** The influence of maternal age on pregnancy outcome in patients with early onset, severe pre-eclampsia [Text] / D. R. Hall, R. Swart, D. Grové et.al. // Journal of Obstetrics and Gynaecology. – London, 2001. - 21:3, 246-249. - Режим доступа: DOI: 10.1080/01443610120046332.
- 93.**Health-Related Quality of Life after Induction of Labor versus Expectant Monitoring in Gestational Hypertension or Preeclampsia at Term [Text] / D. Bijlenga , C. M. Koopmans , E. Birnie et.al.. // Hypertension in Pregnancy. - Washington, 2011. - Volume 30, Issue 3. - Режим доступа: <http://dx.doi.org/10.3109/10641955.2010.486458>.
- 94.Hill, M.** Misoprostol in Addition to a Double-Balloon Catheter for Induction: A Double-Blind Randomized Controlled Trial [Text]/ Meghan, G. Hill, M. G.

- Gonzalez, Wei-Hsuan Lo- Ciganic // Am J Perinatol, 2018; 35:225–232. - Режим доступа: DOI [https://doi.org/ 10.1055/s-0037-1606606](https://doi.org/10.1055/s-0037-1606606).
- 95.** Hypertension in pregnancy. Task Force on Hypertension in pregnancy. American College of Obstetricians and Gynecologists. Practice Guideline, 2013, Washington WQ 244.
- 96.** Hypertension in pregnancy: diagnosis and management [Text] // Clinical guideline Published: 25 August. - Washington, 2010. - nice.org.uk/guidance/cg107 © NICE.
- 97. Kawakita, T.** Predicting Vaginal Delivery in Nulliparous Women Undergoing Induction of Labor at Term [Text] / T. Kawakita, U. M. Reddy, C. C. Huang, T. et al. // Am J Perinatol. – USA, 2018; 35:660–668. - Режим доступа: DOI [https://doi.org/ 10.1055/s-0037-1608847](https://doi.org/10.1055/s-0037-1608847).
- 98. Kim, L. H.** Is preeclampsia associated with an increased risk of cesarean delivery if labor is induced? [Text] / L. H. Kim, Y. W. Cheng, S. Delaney et al. // J Matern Fetal Neonatal Med. – 2010. - May; 23(5):383-8. - Режим доступа: [10.3109/14767050903168432](https://doi.org/10.3109/14767050903168432).
- 99. Kirti, M. H.** Partographic comparison of spontaneous labour with oxytocin and prostaglandin induced labour [Text] / M. Kirti Hurakadli // International Journal of Reproduction, Contraception, Obstetrics and Gynecology Hurakadli KM. - Int J Reprod Contracept Obstet Gynecol. – 2016. - Aug; 5(8):2581-2586. - www.ijrcog.org. - Режим доступа: DOI: <http://dx.doi.org/10.18203/2320-1770.ijrcog20162625>.
- 100. Laupacis, A.** An assessment of clinically useful measures of the consequences of treatment. [Text] / A. Laupacis, D. L. Sackett, R. S. Roberts // N Engl J Med. - 1988; 318:1- 33. – Режим доступа: <https://dx.doi.org/10.1056%2FNEJM198806303182605>.
- 101. Liu, A.** Hypertensive disease of pregnancy is associated with decreased risk for respiratory distress syndrome in moderate preterm neonates, [Text] / A. Liu, E.

- Carlsson, S. Nilsson // Hypertension in Pregnancy. - Washington, 2013; 32:2, 169-177. - Режим доступа: DOI: 10.3109/10641955.2013.784786.
- 102. Luitjes, S.** Hypertensive disorders in pregnancy: a review of international guidelines [Text] / S. H. Luitjes, G. A Maurice, J. Wouters, T. König/ Hypertension in Pregnancy. - Washington, 2013, 32:4, 367-377. - Режим доступа: DOI: 10.3109/10641955.2013.808663.
- 103. Luo, B.** Risk factors for preeclampsia: a case–control study [Text] / B. Luo, X. Ma // Hypertension in Pregnancy. - Washington, 2013; 32:4; 432-438. - Режим доступа: DOI: 10.3109/10641955.2013.824979.
- 104. Magee, L. A.** Preeclampsia Remote from Term: A Structured Systematic Review [Text] / L. A. Magee, P. J. Yong, V. Espinosa, // Hypertension in Pregnancy . – Washington, 2009. - Volume 28. Issue 3. - Режим доступа:<http://dx.doi.org/10.1080/10641950802601252>.
- 105. Mandana Saadat.** Maternal and neonatal outcomes in women with preeclampsia [Text] / M. Saadat, S. M. Nejad, G. Habibi et al. // Taiwan J Obstet Gynecol. - Taiwan, 2007; 46(3): 255–259. - Режим доступа: DOI: 10.1016/S1028-4559(08)60029-7.
- 106. Marques, R.M.** Factors associated with vaginal delivery in hypertensive and normotensive pregnant women submitted to labor induction with misoprostol: a cohort study [Text]/ R. M. Carvalho de Paiva Marques, A. S. Rolland Souza, A. A. Ribeiro da Costa/ // Hypertension in Pregnancy Volume 34. – Washington, 2015. - Issue 2. - Pages 153-170. - Режим доступа: <http://dx.doi.org/10.3109/10641955.2014.988351>.
- 107. Marques, R.M.** Maternal and perinatal outcomes in women with and without hypertensive syndromes submitted to induction of labor with misoprostol [Text] /R. M. Carvalho de Paiva Marques, A. S. Rolland Souza, F. E. de Lucena Feitosa // Hypertension in Pregnancy.- Washington,2015.-Pages 1-7 | Received 13 Oct 2015,

Accepted 29 May 2016, Published online: 15 Jul 2016. - Режим доступа: <http://dx.doi.org/10.1080/10641955.2016.1197935>.

- 108. Mathews, J. E.** Мизопростол для индуцирования родов для прерывания беременности во втором или третьем триместре у женщин с аномалией развития плода или после внутриутробной смерти плода Комментарий БРЗ (последняя редакция: 1 октября 2010 г). [Text] / J. E. Mathews // Библиотека репродуктивного здоровья ВОЗ. - Женева: Всемирная организация здравоохранения.
- 109. Moawia Bushra Gameraddin1.** Umbilical artery velocity and adverse neonatal outcome in Sudanese pregnant women with severe preeclampsia [Text] / M. B. Gameraddin1, A. A. Gabo // International Journal of Reproduction, Contraception, Obstetrics and Gynecology Gameraddin MB et al. - Int J Reprod Contracept Obstet Gynecol. – 2016. - Dec; 5 (12):4236-4241. - Режим доступа: DOI: <http://dx.doi.org/10.18203/2320-1770.ijrcog20164320>.
- 110. Morikawa, M.** Effects of nulliparity, maternal age, and pre-pregnancy body mass index on the development of gestational hypertension and preeclampsia [Text] /M. Morikawa, T. Yamada, T. Yamada // Hypertens Res Pregnancy. – Tokyo, 2013; 1: 75–80. - Режим доступа: <https://doi.org/10.14390/jsshpr.1.75>.
- 111. Mozurkewich, E.** Indications for induction of labour: a best-evidence review [Text] / E. Mozurkewich, J. Chilimigras, E. Koepke, K. Keeton, V. King // BJOG. – London, 2009; 116:626–636.
- 112. Neelima Nair, V.** A comparative study to assess the efficacy of dinoprostone and misoprostol in labour induction [Text] / V. Neelima Nair, R. Divya Prasad. // International Journal of Reproduction, Contraception, Obstetrics and Gynecology Nair NV et al. - Int J Reprod Contracept Obstet Gynecol. - 2016 May; 5(5):1457-1460. - www.ijrcog.org. - Режим доступа: DOI: <http://dx.doi.org/10.18203/2320-1770.ijrcog20161304>.

- 113. Neha Saxena.** Maternal and perinatal outcome in severe preeclampsia and eclampsia [Text] / N. Saxena, A. K. Bava, Y. N. // International Journal of Reproduction, Contraception, Obstetrics and Gynecology Saxena N et al. - Int J Reprod Contracept Obstet Gynecol. – 2016. - Jul; 5(7):2171-2176. - www.ijrcog.org. - Режим доступа: DOI: <http://dx.doi.org/10.18203/2320-1770.ijrcog20162086>.
- 114. Nicholson, J. M.,** The association between the regular use of preventive labour induction and improved term birth outcomes: findings of a systematic review and meta-analysis [Text] / J. M. Nicholson, L. C. Kellar, G. F. Henning // BJOG. – London, 2015; 122:773–784.
- 115. Pallipuram, S.** Induction of labour versus conservative management for mild gestational hypertension at term [Text] / S. Pallipuram, B. Bhageerathy, V. Thomas // International Journal of Reproduction, Contraception, Obstetrics and Gynecology Bhageerathy PS et al. - Int J Reprod Contracept Obstet Gynecol. – 2016. - Mar; 5(3):689-695. - www.ijrcog.org. - Режим доступа: DOI: <http://dx.doi.org/10.18203/2320-1770.ijrcog20160567>.
- 116. Patil, R.** A study of maternal and perinatal outcome in induction of labour at 40 weeks and 41 weeks of gestation [Text] / R. Patil, A. Dave // International Journal of Reproduction, Contraception, Obstetrics and Gynecology Patil R et al. - Int J Reprod Contracept Obstet Gynecol. - 2016 Aug; 5(8):2704-2708. - www.ijrcog.org. - Режим доступа: DOI: <http://dx.doi.org/10.18203/2320-1770.ijrcog20162651>.
- 117. Penfield, C.A.** Disparate Rates of Cesarean Delivery in Term Nulliparous Women with Hypertensive Disorders of Pregnancy [Text] / A. C. Penfield, P. Michael Nageotte, A. D. Wing. // American Journal of Perinatology. – USA, 2019.-36(10) – 997-1001. - Режим доступа: DOI <https://doi.org/10.1055/s-0039-1681057>.

- 118. Pevzner, L.** Factors predicting successful labor induction with dinoprostone and misoprostol vaginal inserts [Text] / L. Pevzner, W. F. Rayburn, P. Rumney, D. A. Wing // *Obstet Gynecol.* –USA, 2009. - Aug; 114 (2Pt1): 261-7. - Режим доступа: doi: 10.1097/AOG.0b013e3181ad9377.
- 119.** Queensland Clinical Guideline: Hypertensive disorders of pregnancy. Publication date: August, 2015. - Режим доступа: www.health.qld.gov.au/qcg.
- 120.** Queensland Clinical Guideline: Induction of labour. Publication date: September, 2011. - Режим доступа: www.health.qld.gov.au/qcg.
- 121. Razak, A.** Pregnancy-induced hypertension and neonatal outcomes: a systematic review and meta-analysis [Text] / A. Razak, A. Florendo-Chin, L. Banfield // *Journal of Perinatology.* – USA, 2018. – 38; 46–53. - Режим доступа: doi:10.1038/jp.2017.162.
- 122.** Risk Indicators for Eclampsia in Gestational Hypertension or Mild Preeclampsia at Term [Text] /Corine M. Koopmans, Joost J. Zwart, Henk Groen et.al. // *Hypertension in Pregnancy.*- Washington, 2011. - Volume 30. Issue 4. - Pages 433-446. - Режим доступа: <http://dx.doi.org/10.3109/10641955.2010.506236>.
- 123. Roland, C.** Success of labor induction for pre-eclampsia at preterm and term gestational ages [Text] / C Roland, C. R. Warshak, E. A. DeFranco. // *Journal of Perinatology.* – USA, 2017. – 37; 636–640; - Режим доступа: doi:10.1038/jp.2017.31.
- 124. Shibata, T.** Management of severe pregnancy-induced hypertension after 34 weeks of gestation: A prospective study to reduce the rate of cesarean section. [Text] / T. Shibata, S. Nakago, H. Kato// *Hypertension in Pregnancy.* – 2016 - 35:1, 82-90. - Режим доступа: DOI: 10.3109/10641955.2015.1115061.
- 125. Takagi, K.** Review of Best Practice Guide 2015 for Care and Treatment of Hypertension in Pregnancy [Text] / K. Takagi, M. Yamasaki, O. Nakamoto et al. // *Hypertens Res Pregnancy.* – Washington, 2015; 3: 65–103.

- 126. Tam, T.** Delivery outcomes in women undergoing elective labor induction at term [Text]/ T. Tam, M. Conte, H. Schuler, S. Malang // Arch Gynecol Obstet. – USA, 2013. - Mar; 287(3): 407-11. - Режим доступа: doi: 10.1007/s00404-012-2582-1. Epub 2012 Oct 5.
- 127. Tetsuya Kawakita.** Maternal and Neonatal Outcomes of Induction of Labor Compared with Planned Cesarean Delivery in Women with Preeclampsia at 34 Weeks' Gestation or Longer [Text] / T. Kawakita, K. Bowers // Am J Perinatol. – Tokio, 2018; 35:95–102. - Режим доступа: DOI [https://doi.org/ 10.1055/s-0037-1606185](https://doi.org/10.1055/s-0037-1606185).
- 128. Tharihalli, C.** Study of vaginal misoprostol for labour induction in intra uterine fetal demise [Text] / Ch. Tharihalli, Sh. Bhat // International Journal of Reproduction, Contraception, Obstetrics and Gynecology Tharihalli C et al. - Int J Reprod Contracept Obstet Gynecol. - 2017 Feb; 6(2):479-484 www.ijrcog.org. - Режим доступа: DOI: <http://dx.doi.org/10.18203/2320-1770.ijrcog20170366>.
- 129.** The complication and mode of delivery in Chinese women with severe preeclampsia: a retrospective study. / Y. Zhang, W. Li, J. Xiao and ekt. // Hypertension in Pregnancy, -Washington, 2014 - 33:3, 283-290. - Режим доступа: DOI: 10.3109/10641955.2013.874440.
- 130.** The risk of placental abruption when using prostaglandins for cervical ripening in women with preeclampsia: Comparing misoprostol versus dinoprostone. [Text] / B. M. de Tejada, G. Martillotti, O. Lapaire et al.// The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine. – USA, 2010. - Vol. 23. - Issue 9, Pages 988-993. - Режим доступа: <http://dx.doi.org/10.3109/14767050903443475>.
- 131. Turnbull, A.C.** Induction of labour [Текст] / A. C. Turnbull, B. M. Anne // J. Obstet. Gynaec. Brit. Cwtt. Jan. –London, 1968. - Vol. 75. - P. 32-41.
- 132. Vigeh, M.** Increased prenatal blood manganese may induce gestational blood pressure [Text] / M. Vigeh, E. Nishioka, K. Yokoyama/ // Hypertension in

- Pregnancy . – Washington, 2016. - Volume 35. Issue 4. - Pages 583-592. - Режим доступа: - <http://dx.doi.org/10.1080/10641955.2016.1219364>.
- 133. Vigh, M.** Increase in blood manganese induces gestational hypertension during pregnancy [Text] / M. Vigh, K. Yokoyama, K. Ohtani et al. // Hypertension in Pregnancy. – Washington, 2013. - Volume 32. Issue 3. - Pages 214-224. - Режим доступа: - <http://dx.doi.org/10.3109/10641955.2013.784784>.
- 134. Vijgen S.** An economic analysis of induction of labour and expectant monitoring in women with gestational hypertension or pre-eclampsia at term (HYPITAT trial). [Text] / S. Vijgen, C. Koopmans, B. Opmeer et al. // BJOG. - London, 2010. - Vol. 117. - 1577–1585.
- 135.** WHO recommendations non-clinical interventions to reduce unnecessary caesarean sections. Geneva: World Health Organization; 2018. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
- 136. Wollmann, C.L.** Time-to-delivery and delivery outcomes comparing three methods of labor induction in 7551 nulliparous women: a population-based cohort study [Text] / C. L. Wollmann, M. Ahlberg, G. Petersson et.al. // Journal of Perinatology. – USA, 2017; 37 (11); 1197–1203. - Режим доступа: doi:10.1038/jp.2017.122.
- 137. Wood, S.** Does induction of labor increase the risk of caesarean section? A systematic review and meta-analysis of trials in women with intact membranes [Text] / S. Wood, S. Cooper, S. Ross // BJOG. –London, 2014. - 121:674–685. - Режим доступа: DOI: 10.1111/1471-0528.12328.
- 138. Xenakis, E. M.** Induction of labor in the nineties: conquering the unfavorable cervix [Text] / E. M. Xenakis, J. M. Piper, D. L. Conway, O. Langer // Obstet Gynecol. – USA, 1997 Aug; 90 (2):235-9. - Режим доступа: DOI: 10.1016/S0029-7844(97)00259-7.

- 139. Xiong, X.** Impact of pregnancy-induced hypertension on birthweight by gestational age [Text] / X. Xiong, W. D. Fraser // Paediatr Perinat Epidemiol. – USA, 2004. - May; 18(3):186-91. - Режим доступа: DOI: 10.1111/j.1365-3016.2004.